

Aus dem Fachbereich Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

betreut am  
Zentrum der Inneren Medizin  
Medizinische Klinik III (Kardiologie, Angiologie)  
Direktor: Prof. Dr. Andreas Zeiher

**Langzeitüberleben nach Herztransplantation:  
Vergleich der Daten aus Frankfurt mit Angaben aus der Literatur  
(ISHLT-Registry)**

Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

vorgelegt von  
Saskia Nicole Jenne geb. Kunz  
aus Darmstadt

Frankfurt am Main, 2017

Dekan:	Prof. Dr. Josef Pfeilschifter
Referentin:	Prof. Dr. Birgit Aßmus
Korreferent/in:	Prof. Dr. Thomas Walther
ggf. 2. Korreferent/in:	
Tag der mündlichen Prüfung:	10.04.2018

# Inhalt

<b>1. Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>6</b>
<b>2. Einleitung .....</b>	<b>8</b>
2.1 Herzinsuffizienz .....	8
2.1.1 Das klinische Bild der Herzinsuffizienz .....	9
2.1.1.1 Symptome.....	9
2.1.1.2 Klinische Zeichen .....	9
2.1.2 Klassifikation.....	10
2.1.3 Ursachen der Herzinsuffizienz.....	10
2.1.3.1 Dilatative Kardiomyopathie.....	11
2.1.3.2. Ischämische Kardiomyopathie .....	12
2.1.4 Therapie der chronischen Herzinsuffizienz.....	13
2.2 Transplantation .....	16
2.2.1 Geschichte .....	16
2.2.2 Immunsuppression.....	17
2.2.2.1 Calcineurininhibitoren .....	18
2.2.2.2 Purinsyntheseinhibitoren .....	19
2.2.2.3 Proliferationssignalinhibitoren .....	20
2.2.2.4 Glukokortikoide .....	20
2.2.2.5 Nebenwirkungen .....	21
2.2.3 Outcome.....	22
2.2.4 Nachsorge.....	24
2.3 International Society for Heart and Lung Transplantation .....	26

<b>3. Methoden &amp; Patienten .....</b>	<b>27</b>
3.1 Methoden .....	27
3.2 Vorstellung des Empfängerkollektivs.....	29
3.2 Vorstellung des Spenderkollektivs.....	31
<b>4. Ergebnisse .....</b>	<b>33</b>
4.1 Überlebenszeitanalysen.....	33
4.2 Langfristige Komplikationen nach der Transplantation .....	45
4.2.1 Niereninsuffizienz.....	45
4.2.2 Malignität .....	47
4.2.3 Abstoßungen .....	48
4.2.4 Transplantatvaskulopathie.....	50
4.3 Immunsuppression .....	52
4.3.1 Entwicklung der Immunsuppression.....	52
4.3.2 Switch-Analysen .....	55
<b>5.Diskussion .....</b>	<b>57</b>
5.1 Überlebenszeitanalysen.....	57
5.1.1 Ein-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit .....	57
5.1.2 Langzeitüberleben.....	62
5.2 Langfristige Komplikationen der Transplantation .....	64
5.2.1 Niereninsuffizienz.....	64
5.2.2 Malignität .....	66
5.2.3 Abstoßungen .....	68
5.2.4 Transplantatvaskulopathie.....	69

5.3 Immunsuppression .....	72
5.3.1 Steroide .....	72
5.3.2 Tacrolimus und Ciclosporin .....	73
5.3.3 Everolimus und Sirolimus .....	75
<b>6. Grenzen.....</b>	<b>77</b>
<b>7. Zukünftiges Vorgehen.....</b>	<b>78</b>
<b>8. Zusammenfassung.....</b>	<b>79</b>
<b>9. Summary.....</b>	<b>81</b>
<b>10. Referenzen .....</b>	<b>83</b>
<b>11. Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>95</b>
<b>12. Schriftliche Erklärung .....</b>	<b>97</b>

# 1. Abkürzungsverzeichnis

<b>a.M.</b>	am Main
<b>Abb.</b>	Abbildung
<b>Abst.</b>	Abstoßung
<b>ACE</b>	Angiotensin Converting Enzyme
<b>AD</b>	Assist Device
<b>AP-1</b>	Activator protein 1
<b>AV</b>	artrioventrikulär
<b>AZA</b>	Azathioprin
<b>BMI</b>	Body Mass Index
<b>BNP</b>	Brain Natriuretic Peptide
<b>CMV</b>	Cytomegalievirus
<b>CNI</b>	Calcineurininhibitor
<b>CSA</b>	Ciclosporin
<b>CT</b>	Computertomographie
<b>CYP3A4</b>	Cytochrom P450 3A4
<b>DCM</b>	dilatative Kardiomyopathie
<b>Derma</b>	Dermatologie
<b>DEXA</b>	Dual-Röntgen-Absorptiometrie
<b>DNA</b>	Desoxyribonucleinacid
<b>EBV</b>	Eppstein-Barr-Virus
<b>EKG</b>	Elektrokardiogramm
<b>ESC</b>	European Society of Cardiology
<b>et al.</b>	und andere
<b>EVE</b>	Everolimus
<b>FKBP</b>	FK506-binding protein
<b>Ggf.</b>	Gegebenenfalls
<b>Gluko</b>	Glukokortikoide
<b>GTP</b>	Guanosintriphosphat
<b>Gyn</b>	Gynäkologie
<b>HDL</b>	High Density Lipoproteine

<b>HHV8</b>	Humanes Herpesvirus 8
<b>HLA</b>	Human Leukocyte Antigen
<b>HPV</b>	Humanes Papillomvirus
<b>HTx</b>	Herztransplantation
<b>ICM</b>	ischämische Kardiomyopathie
<b>IL</b>	Interleukin
<b>ISHLT</b>	International Society of Heart and Lung Transplantation
<b>KGU</b>	Klinik der Goethe Universität Frankfurt am Main
<b>LDL</b>	Low Densit Lipoproteine
<b>LVAD</b>	Linksventrikuläres Assist Device
<b>LVEF</b>	linksventrikulären Ejektionsfraktion
<b>M.</b>	Monate
<b>Mind.</b>	Mindestens
<b>MMF</b>	Mycophenolat Mofetil
<b>MPA</b>	Mycophenolic acid
<b>msec</b>	Millisekunden
<b>mTOR</b>	mechanistic Target of Rapamycin
<b>n</b>	Anzahl
<b>NF-AT</b>	nuclear factor of activated T-cells
<b>NTx</b>	Nierentransplantation
<b>NYHA</b>	New York Heart Association
<b>RVAD</b>	Rechtsventrikuläres Assist Device
<b>SIR</b>	Sirolimus
<b>TAC</b>	Tacrolimus
<b>TAC</b>	Tacrolimus
<b>TVP</b>	Transplantatvaskulopathie
<b>u.a.</b>	unter anderem
<b>Uro</b>	Urologie

## 2. Einleitung

Ziel dieser Arbeit ist es, die Ergebnisse von 76 herztransplantierten Patienten des Universitätsklinikums der Goethe-Universität Frankfurt am Main (KGU) mit den Ergebnissen der weltweit größten Datenbank [45], der International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT), zu vergleichen.

Bevor die Ergebnisse dargestellt und diskutiert werden, soll im Folgenden die Herzinsuffizienz sowie die Herztransplantation als deren einzig kausale Therapie beschrieben werden. Auch die Immunsuppression als Konsequenz der Transplantation und die nötigen Nachsorgeuntersuchungen sollen erläutert werden. Des Weiteren werden die Aufgaben und Funktionen der ISHLT als wichtiges Organ im Rahmen der Transplantationsnachsorge und –statistik vorgestellt.

### 2.1 Herzinsuffizienz

Die europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC) definiert die Herzinsuffizienz als klinisches Syndrom, dessen Auslöser eine abnorme kardiale Struktur und/oder Funktion ist, welche zu einem erhöhten intrakardialen Druck und/oder einer verminderten kardialen Auswurfleistung führt [1].

Laut Angaben des statistischen Bundesamts war die Herzinsuffizienz 2014 mit 2,2% (n=432.839) die häufigste Hauptdiagnose unter vollstationär behandelten Patienten in Deutschland [2] und die vierthäufigste Todesursache (5,1%, n=44.551) [3].



## 2.1.1 Das klinische Bild der Herzinsuffizienz

### 2.1.1.1 Symptome

Ein Hauptsymptom der Herzinsuffizienz ist Dyspnoe [1]. Im Gegensatz zur Dyspnoe mit pulmonaler Ursache, bei der die Patienten eher das Gefühl haben nicht genügend Luft auszuatmen, haben Patienten mit Dyspnoe bei kardialer Ursache das Gefühl, nicht genügend Luft einzuatmen. Daher spricht man auch von der inspiratorischen oder kardialen Dyspnoe. Im Laufe der Herzinsuffizienz kann sich die leichte Form der Dyspnoe, die Belastungs-Dyspnoe, über eine Sprechdyspnoe bis hin zur Ruhedyspnoe verschlechtern [4].

Ein weiteres Symptom der Herzinsuffizienz sind geschwollene Knöchel, die die Auswirkung peripherer Ödeme darstellen [1]. Dies kann sich dadurch bemerkbar machen, dass den Patienten ehemals passende Schuhe zu eng werden. Pulmonale Ödeme führen dazu, dass die Patienten mit erhöhtem Oberkörper schlafen [7]. Eine weitere Folge der Ödeme ist außerdem eine Gewichtszunahme [9]. Außerdem kann es zur Nykturie kommen, da die Flüssigkeit aus den Ödemen während des Schlafs aus dem Gewebe tritt und ausgeschieden wird [7].

Im Rahmen der Herzinsuffizienz klagen die Patienten schließlich häufig über eine verminderte Leistungsfähigkeit und vermehrte Müdigkeit [1, 47].

### 2.1.1.2 Klinische Zeichen

Die Herzinsuffizienz ist an verschiedenen klinischen Zeichen objektivierbar. Dazu zählen unter anderem ein erhöhter Druck in den Jugularvenen, periphere Ödeme (siehe 1.1.1.1) und Rasselgeräusche bei der Auskultation der Lunge [1]. Spezifische Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz sind Aszites, Hepatosplenomegalie und Proteinurie [9].

Bereits bevor Symptome auftreten, kann die Herzinsuffizienz sich durch eine reduzierte linksventrikuläre Funktion äußern. Daher spielt die echokardiografische Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) eine wichtige Rolle in der Beschreibung der Herzinsuffizienz [1].

### 2.1.2 Klassifikation

Der Schweregrad der Herzinsuffizienz wird anhand der funktionellen Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) eingeteilt. Diese richtet sich danach, welche Aktivitäten noch symptomfrei vom Patienten ausgeführt werden können.

Im NYHA Stadium I liegt eine Herzerkrankung vor, die den Patienten in seinen Aktivitäten nicht eingeschränkt und er zu keiner Zeit Symptome verspürt.

Das NYHA Stadium II ist durch leichte Einschränkungen der körperlichen Leistungsfähigkeit gekennzeichnet. So bewirkt alltägliche Belastung Erschöpfung, Rhythmusstörungen, sowie Angina pectoris oder Dyspnoe. In Ruhe treten allerdings keine Beschwerden auf.

Bei NYHA Stadium III liegt eine höhergradige Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Bei gewohnter und schon geringer körperlicher Belastung treten die oben genannten Symptome auf.

Im Stadium IV liegt eine Herzerkrankung vor, die bereits in Ruhe zu Symptomen führt. Die Patienten sind in diesem Stadium oft nur noch in der Wohnung oder mit dem Rollstuhl mobil oder sogar bettlägerig [10,13].

### 2.1.3 Ursachen der Herzinsuffizienz

Die Ursachen der Herzinsuffizienz sind vielfältig und reichen von Herzrhythmusstörungen und Vitien bis hin zu unterschiedlichen Kardiomyopathien.

Die Aortenklappenstenose mit ihren Leitsymptomen Belastungsschwindel und Synkopen führt zum Beispiel sekundär zu einer Schädigung der Pumpfunktion und damit zur Herzinsuffizienz. Eine Mitralklappeninsuffizienz kann Auslöser oder Folge und damit Verstärker der Herzinsuffizienz sein [4].

Auch Rhythmusstörungen können eine Insuffizienz des Herzens hervorrufen. Im Rahmen bradykarder Arrhythmien, wie z.B. einem AV-Block, kommt es zu einem gesteigerten enddiastolischem Volumen. Dadurch werden die Myofibrillen des Myokards überdehnt, sodass die Kontraktilität abnimmt. So kommt es zu einer systolischen Herzinsuffizienz, die in manchen Fällen allerdings durch eine Herzschrittmacherimplantation reversibel ist [4]. Herzrhythmusstörungen können zudem nicht nur Ursache, sondern auch Folge der Herzinsuffizienz sein [7].

So können all diese Ursachen zu einer Herzinsuffizienz und damit zu einer Herztransplantation führen. Die häufigste zur Transplantation führende Diagnose ist darunter eine Kardiomyopathie. Daher sollen im Folgenden die häufigsten Kardiomyopathien unter den Transplantationskandidaten näher beleuchtet werden.

### *2.1.3.1 Dilatative Kardiomyopathie*

Die dilatative Kardiomyopathie ist gekennzeichnet durch eine ventrikuläre Dilatation und eine reduzierte myokardiale Kontraktilität, ohne dass dabei eine erhöhte Druck- (=Nachlast) oder Volumenbelastung besteht, wie z.B. bei einem arteriellen Hypertonus oder einem Herzklappenventium, vorliegen. In der klinischen Praxis wird die dilatative Kardiomyopathie oft auch als nicht-ischämische Kardiomyopathie bezeichnet. Dies ist allerdings unzutreffend, da dieser Begriff auch Kardiomyopathien beinhaltet, die aufgrund abnormaler Füllungsverhältnisse entstehen wie bei den oben genannten Beispielen [13].

Genetische Ursache für die dilatative Kardiomyopathie können z.B. die X-chromosomal vererbte Duchenne Muskeldystrophie oder die X-gekoppelte dilatative Kardiomyopathie sein. Des Weiteren können auch Mitochondriopathien, metabolische oder endokrine Störungen, sowie die Einnahme kardiotoxischer Medikamente zu einer dilatativen Kardiomyopathie führen. Außerdem kann die dilatative Kardiomyopathie eine Spätfolge einer myokardialen Infektion und Entzündung sein. Man spricht von einer inflammatorischen Kardiomyopathie, wenn chronisch entzündliche Zellen, eine linksventrikuläre Dilatation und eine reduzierte Ejektionsfraktion gemeinsam vorliegen [14].

Die Mortalität der dilatativen Kardiomyopathie liegt bei 25% im ersten Jahr und 50% innerhalb der ersten 5 Jahre. Damit ist die Prognose für Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie relativ schlecht. Bei 25% der Patienten mit neu aufgetretenen Herzinsuffizienz Symptomen aufgrund einer dilatativen Kardiomyopathie, bessern sich die Beschwerden in kurzer Zeit. Bleiben die Symptome jedoch länger als 3 Monate in Form einer schweren kardialen Dekompensation bestehen, ist die Wahrscheinlichkeit für die Genesung im Allgemeinen geringer [13].

### 2.1.3.2. *Ischämische Kardiomyopathie*

Die ischämische Kardiomyopathie ist eine Untergruppe der dilatativen Kardiomyopathien [19]. Sie ist Folge eines Gewebsuntergangs, der durch Minderdurchblutung des Herzmuskelgewebes entstanden ist [20]. Somit ist die koronare Herzkrankheit mit 52% die häufigste Ursache für eine Herzinsuffizienz [21].

Die Pathophysiologie der ischämischen Kardiomyopathie beginnt meistens mit einem Herzinfarkt, in dessen Folge Herzmuskelgewebe stirbt. Dieses wird darauf durch Bindegewebe ersetzt. Der sogenannte Remodeling-Prozess beginnt. Er entspricht dem Frank-Starling-Mechanismus, der dazu dient den durch den Infarkt entstandenen Ausfall kontraktiven Herzmuskelgewebes zu kompensieren. Dabei kommt es zum Erhalt des Schlagvolumens durch eine Dilatation der Herzkammer. Zu Beginn ist dieser Mechanismus also hilfreich. Bleibt die Überbelastung des Herzens allerdings bestehen, dilatiert der Ventrikel weiter und wird dadurch insuffizient. Im weiteren Verlauf kommt es zusätzlich zur sekundären Hypertrophie des Restmyokards [22, 23, 11]. Im Rahmen des Remodelings sinkt die Ejektionsfraktion. Dies liegt vor allem an der Ineffizienz des Herzmuskels, die aufgrund der vergrößerten Herzhöhle und des funktionellen Ausfalls des infarzierten Gewebes entsteht [24]. Eine weitere Ursache für die reduzierte Pumpfunktion ist die im Rahmen des Remodeling-Prozess entstehende Umorientierung des Verlaufs der Herzmuskelfasern. Statt wie auf physiologischer Weise von der Herzspitze zu Herzbasis, verlaufen diese nun zirkulär. Allein durch diese Umorientierung verringert sich die Ejektionsfraktion von 60% unter Normalbedingungen auf bis zu 30% [25].

Somit ist der für die ischämische Kardiomyopathie verantwortliche Remodeling-Prozess mit einer Verminderung der Ejektionsfraktion, also einer geringeren Pumpleistung, sowie einer ungünstigen Langzeitprognose verbunden [26].

## 2.1.4 Therapie der chronischen Herzinsuffizienz

Die Behandlungsziele bei der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz sind die Senkung der Sterblichkeit sowie die Hemmung der Progression. Außerdem sollten sich aufgrund der Therapie die Beschwerden bessern, die Zahl an stationären Krankenhausaufenthalten sinken und gegebenenfalls vorliegende Komorbiditäten sollten günstig beeinflusst bzw. nachteilige Effekte vermindert werden.

Grundsätzlich gilt, dass bei jedem Patienten zunächst versucht werden sollte, die Ursache der Herzinsuffizienz zu beseitigen und somit eine kausale Therapie zu betreiben. Dies kann unter anderem operativ, aber auch Katheter-interventionell oder medikamentös erfolgen [15].

Außerdem sollten Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Dyslipidämie, Übergewicht und Diabetes mellitus therapiert und somit möglichst eliminiert werden [13]. So zeigte sich beispielsweise eine reduzierte Wahrscheinlichkeit für Herzinsuffizienz bei aggressiver Statintherapie von Risikopatienten mit Hyperlipidämie [16, 17].

Des Weiteren sollte der Tabak-, Amphetamin- und Kokainkonsum eingestellt werden [13]. Der Alkoholkonsum sollte auf maximal 10-30g Alkohol pro Tag reduziert werden, was etwa 1-2 Gläsern Wein entspricht [15].

Laut nationaler Versorgungsleitlinie Stand 2013 wird die medikamentöse Therapie schon im NYHA-Stadium I mit ACE-Hemmern begonnen und bis zum Stadium IV fortgeführt [18]. Diese sind ebenfalls symptomunabhängig bei einer LVEF von  $\leq 40\%$  einzusetzen, da sie die Symptomatik, Pumpfunktion und Prognose bessern [15]. Besteht eine Hypertonie oder hat bereits ein Myokardinfarkt stattgefunden, werden bereits in diesem Stadium zusätzlich beta-Rezeptorblocker verabreicht. Sollte eine Unverträglichkeit gegen ACE-Hemmer bestehen, können stattdessen auch in jedem Stadium Angiotensin-I-Rezeptorblocker verwendet werden [18].

Zur ACE-Hemmer-Therapie kommt im NYHA-Stadium II nun auch ein beta-Rezeptorblocker, sowie einem Aldosteron-Antagonist. Bei einer dekompensierten Herzinsuffizienz ist der Einsatz von beta-Blockern jedoch in allen Stadien kontraindiziert. Besteht in diesem Stadium die Problematik einer Flüssigkeitsretention, können Diuretika wie Thiazide oder Schleifendiuretika eingesetzt werden [18].

Bei persistierenden Beschwerden trotz optimaler Therapie mit einem ACE-Hemmer, beta-Blocker und Mineralkortikoidrezeptor-Antagonist kann im NYHA Stadium II – IV auf eine neue Substanzklasse, die Angiotensin-Rezeptorblocker-Nepriylisin-Inhibitoren, gewechselt werden [1].

Die Medikationsempfehlungen für das NYHA-Stadium III und IV sind identisch bis auf die Empfehlung, dass Verordnungen im NYHA-Stadium IV nur in enger Kooperation mit einem Facharzt für Kardiologie erfolgen sollten. In diesen Stadien werden nun zu der bereits bestehenden ACE-Hemmer- und beta-Rezeptorblockertherapie, sowohl Schleifendiuretika als auch Thiazide eingesetzt. Die Thiazide sollen dabei die Wirkung der Schleifendiuretika potenzieren. Bei persistierender Symptomatik können außerdem Aldosteron-Antagonisten verordnet werden.

Amlodipin und Felodipin werden bei Angina pectoris oder therapierefraktärer arterieller Hypertonie verwendet.

Antikoagulantien kommen nur bei Vorhofflimmern oder unter anderen spezifischen Bedingungen wie zum Beispiel intrakavitären Thromben oder Ventrikulaneurysmata zum Einsatz. Die chronische Herzinsuffizienz allein stellt allerdings keine Indikation zur Antikoagulation dar [18].

Für die Therapie mit einem Herzschrittmacher gelten im Rahmen der Herzinsuffizienz die konventionellen Indikationen für einen Herzschrittmacher [15]. Des Weiteren kann eine resynchronisierende Herzschrittmachertherapie bei ausgewählten Patienten die Symptome verbessern sowie die Mortalität und Morbidität senken. Dazu zählen symptomatische Patienten mit einer QRS-Dauer von mindestens 130 msec und einer LVEF von maximal 35%. Eine Kontraindikation für die kardiale Resynchronisationstherapie ist eine QRS-Dauer von unter 130 msec [1].

Die Implantation eines Kardioverters zur Primärprävention ist für Patienten mit einer DCM oder ICM empfohlen, um das Risiko des plötzlichen Herztodes sowie die Mortalität zu senken. Die Empfehlung gilt für Patienten, deren Herzinsuffizienz symptomatisch ist (NYHA II-III) und die LVEF bei maximal 35% liegt, obwohl für mindestens 3 Monate eine optimale medikamentöse Therapie stattfand. Dabei sollte des Weiteren ihre Lebenserwartung in gutem funktionellem Status größer als ein Jahr sein. Als Sekundärprävention ist eine ICD-Implantation für Patienten empfohlen, die eine

ventrikuläre Arrhythmie mit hämodynamischer Relevanz überstanden haben und deren Lebenserwartung in gutem funktionellen Status über ein Jahr liegt. Dies soll die Gesamtmortalität sowie das Risiko für einen plötzlichen Tod verringern.

Diese Empfehlungen gelten allerdings nicht für Patienten, die innerhalb der vergangenen 40 Tage einen Myokardinfarkt erlitten haben oder Patienten, die sich im NYHA Stadium IV mit refraktären straken Symptomen befinden, außer wenn die Implantation der Überbrückung zur Herzschrittmacher- bzw. ventrikuläres Assist-System-Implantation oder Herztransplantation dient [1].

Ein ventrikuläres Assist-System oder ein Kunstherz kann bei einer schweren akuten Myokarditis eingesetzt werden. Ansonsten kann es der Überbrückung bis zur Herztransplantation dienen. Zur dauerhaften hämodynamischen Unterstützung werden Assist-Systeme derzeit nur für ausgewählte Patienten im Rahmen der sogenannten „Destination“-Therapie, aber noch nicht routinemäßig empfohlen [15].

Der Goldstandard für die Therapie der terminalen Herzinsuffizienz, also dem NYHA-Stadium IV, ist die Herztransplantation [24]. Verglichen mit der konventionellen Therapie führt sie zu einer verbesserten Überlebensrate, Belastbarkeit und Lebensqualität [15].

## 2.2 Transplantation

### 2.2.1 Geschichte

Am 09.09.1896 schloss L. Rehn, Chefarzt der Chirurgie der städtischen Kliniken Frankfurt am Main, erstmals erfolgreich eine Herzstichverletzung mit einer direkten Naht. Damit legte er den Grundstein für die Herzchirurgie und somit auch für die Herztransplantation [27, 28].

Auf dem Weg zur ersten Herztransplantation mussten einige Hürden aus dem Weg geräumt werden: So behob die am 06.06.1904 vorgestellte Erfindung des Druckdifferenzverfahrens von Ernst Ferdinand Sauerbruch das Problem der Pneumothoraces [27]. Mit der Entwicklung der Herz-Lungen-Maschine machte John H. Gibbon die Operation am nicht-schlagendem Herzen möglich. Mit dieser operierte er erstmals 1953 in Boston [29].

Sechs Jahre später, 1959, wird einem Hund durch die amerikanischen Chirurgen Norman Edward Shumway und Richard Lower erstmals ein fremdes Herz transplantiert. Das Tier überlebt wenige Tage. Im gleichen Jahr wird das Immunsuppressivum Azathioprin entwickelt, welches hauptsächlich dazu beiträgt, dass die Überlebenszeit nach der Herztransplantation von Tagen auf mehrere Monate steigt [29].

Schließlich transplantierte Christiaan Barnard am 3. Dezember 1967 seinem Patienten Louis Washkansky ein Herz eines Verkehrsunfallopfers. Die Operation gelang, jedoch verstarb Washkansky bereits nach 18 Tagen aufgrund einer unbeherrschbaren Pneumonie [29, 27].

In München wird am 13.02.1969 durch Rudolf Zenker, Fritz Sebening und Werner Senner die erste Herztransplantation Deutschlands durchgeführt.

Innerhalb der ersten Jahres nach Barnards Transplantation wurden bereits 102 Herzen transplantiert. Zufriedenstellende Langzeitergebnisse blieben jedoch aufgrund mangelhafter Diagnostik und Therapie der Abstoßungsreaktionen aus. Darauf reduzierte sich die Zahl der Herztransplantationen auf 30-40 pro Jahr.

Der erneute Aufschwung kam mit dem Immunsuppressivum Cyclosporin A 1980 [29]. Schon 1982 wurden der ISHLT (International Society for Heart and Lung Transplantation) weltweit 189 Herztransplantationen gemeldet.



Die Zahl erhöhte sich in den darauf folgenden Jahren rasant, sodass 1993 von fast 5000 weltweiten Herztransplantationen berichtet wurde. Nach einem erneuten Tief im Jahre 2004, das höchstwahrscheinlich auf einen Spendermangel zurückzuführen ist, stieg seitdem die Anzahl an transplantierten Herzen bis 2013 wieder an [30, 31] (siehe Abb. 1).

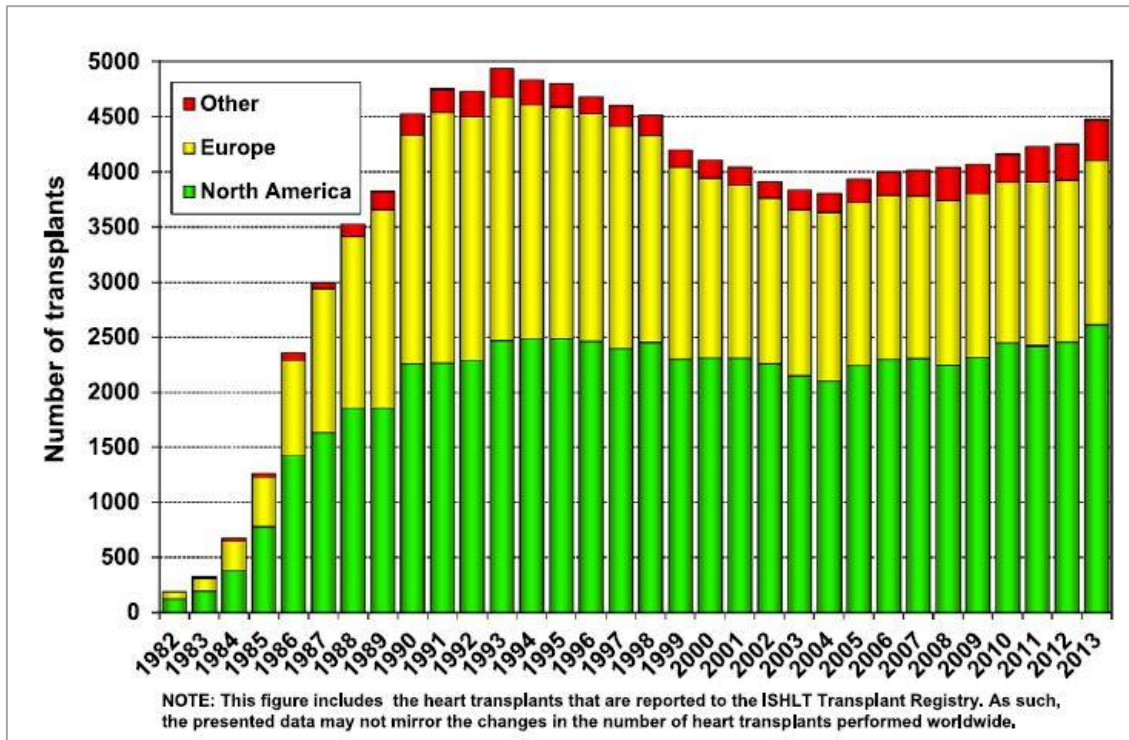


Abbildung 1: Entwicklung der durch die ISHLT ermittelte Anzahl an weltweiten Herztransplantationen pro Jahr [31]

## 2.2.2 Immunsuppression

Ein essenzieller Bestandteil des Lebens mit einem transplantierten Herzen ist die Einnahme der Immunsuppressiva. Der Einsatz von Medikamenten, die das Immunsystem unterdrücken, machte das Langzeitüberleben nach einer Transplantation erst möglich, da sie die Abstoßung des Transplantats unterdrücken.

Sie werden in mehrere Gruppen unterteilt, die an unterschiedlichen Punkten des Immunsystems wirken. Einen Überblick darüber gibt Tabelle 1.

<b>Gruppe</b>	<b>Wirkstoffe</b>	<b>Wirkort</b>	<b>Immunsuppression durch</b>
<i>Calcineurin-inhibitoren</i>	Ciclosporin, Tacrolimus	Hemmung der Phosphatase Calcineurin	Unterbindung der Aktivierung und Proliferation von T-Lymphozyten
<i>Purinsynthese-inhibitoren</i>	Azathioprin, Mycophenplatomofetil	AZA: Einbau des Metaboliten in die DNA MMF: Hemmung der Inosinmonophosphatdehydrogenase	Hemmung der Proliferation von B- und T-Lymphozyten
<i>Proliferations-signalinhibitoren</i>	Sirolimus, Everolimus	Hemmung der mTOR-Proteinkinase durch Bindung an FKBP	Hemmung der Proliferation von T-Lymphozyten
<i>Glukokortikoide</i>	u.a. Prednisolon, 6-alpha-Methylprednisolon	Bindung an zytosolischen Glukokortikoidrezeptor	Expression entzündungshemmender Proteinen, Apoptoseinduktion aktivierter T-Lymphozyten

*Tabelle 1: Immunsuppressiva und ihre Wirkung [38-40]*

#### *2.2.2.1 Calcineurininhibitoren*

Medikamente, die die Phosphatase Calcineurin hemmen, sind Ciclosporin und Tacrolimus. Durch diese Hemmung gelangt der Transkriptionsfaktor NF-AT (nuclear factor of activated T-cells) nicht mehr in den Zellkern und damit ist die Transkription von IL-2 und der alpha-Untereinheit des IL-2-Rezeptors, CD25, unmöglich. Dadurch wird die Aktivierung und Proliferation von T-Lymphozyten unterbunden. Der unspezifische Teil des Immunsystems bleibt jedoch unbeeinträchtigt [40].

Ciclosporin wurde 1971 erstmals aus einem Pilz isoliert. Die Pharmakologen Jean Francois Borel und Hartmann F. Stähelin entdeckten, dass das bisher als Antibiotikum beforschte Medikament das Immunsystem unterdrückt. Darauf wurde das Medikament 1976 erstmals Menschen im Rahmen von Studien verabreicht. 1983 wurde es dann für die Transplantationsmedizin zugelassen und sorgte so für eine drastische Verbesserung der Überlebensraten [29].

Die orale Bioverfügbarkeit von Ciclosporin liegt zwischen 20 und 50%. Aufgrund dieser variablen Verfügbarkeit müssen regelmäßige Blutspiegelkontrollen durchgeführt werden. Im ersten Monat nach der Transplantation sollte der Spiegel zwischen 200 und 250 ng/ml liegen. Dieser kann in den darauffolgenden Monaten schrittweise reduziert werden, bis der Spiegel ab dem 1. Jahr nach der Transplantation zwischen 50 und 100 ng/ml liegt.

Tacrolimus ist ein Makrolaktam, das aus Bakterien stammt. Im Vergleich zu Ciclosporin ist es 10-mal wirksamer und hat somit den Vorteil, dass ein geringerer Blutspiegel nötig ist [40]. So sollte der Zielspiegel im ersten postoperativen Monat zwischen 12 und 15 ng/ml liegen. Ab dem 7. postoperativen Monat darf er 5 – 10 ng/ml betragen [113].

#### *2.2.2.2 Purinsyntheseinhibitoren*

Zu dieser Gruppe zählen Azathioprin und Mycophenolatmofetil. Beide verhindern über unterschiedliche Wirkmechanismen die Proliferation von T- und B-Lymphozyten. Da sich diese schnell vermehren, sind sie besonders auf Purinbasen angewiesen. Durch die gehemmte Synthese dieser Basen wird so auch die Proliferation dieser Lymphozyten eingeschränkt [39].

Azathioprin wird hepatisch zum aktiven Metaboliten 6-Mercaptopurin umgewandelt. Dieses wird teilweise zu 6-Thioinosin-5'-Monophosphat verstoffwechselt, welches hauptsächlich für die Hemmung der DNA-Synthese und damit die Unterdrückung der B- und T-Zell-Proliferation verantwortlich ist. Dies geschieht durch die Hemmung der De-novo-Synthese der Purinbasen und durch den Einbau als 6-Thio-GTP in die DNA [40].

Bei der Therapie mit Azathioprin sind regelmäßige Blutbildkontrollen nötig, da die Leukozytenzahl nicht unter 4000 Zellen pro Mikroliter fallen darf. Sollte dies der Fall sein, muss Azathioprin pausiert werden [113].

Der aktive Metabolit von MMF, Mycophenolat, hemmt die Guanin-Nukleotid-Synthese. Dies geschieht durch die Hemmung der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase, welche vor allem in IL-2-aktivierten T- und proliferierenden B-Lymphozyten überexprimiert ist. [39] Auch hier gilt es, die Leukozytenwerte regelmäßig zu kontrollieren. Sollten diese unter 4000/μl fallen, muss die Dosis (2x1g) reduziert werden. Der angestrebte Zielspiegel sollte zwischen 2,5 – 4 mg/dl liegen [11338].

### *2.2.2.3 Proliferationssignalinhibitoren*

Auch die Proliferationssignalinhibitoren, wie Sirolimus und Everolimus, führen über die Hemmung des Signaltransduktionsweges des IL2-Rezeptors zu einer verminderten Proliferation von T-Lymphozyten.

Sirolimus ist ein makrozyklisches Lakton aus Aktinomyceten, während Everolimus dessen synthetisches Derivat ist. Wie auch Tacrolimus binden die beiden Substanzen an FKBP, das zytosolische Rezeptorprotein der T-Zellen. Der entstandene Komplex hemmt nun die mTOR-Proteinkinase, das Schlüsselenzym in der Signaltransduktion des IL2-Rezeptors. Die Folgen sind eine Hemmung der IL2-gesteuerten T-Lymphozyten-Reifung und –Proliferation und eine reduzierte Funktion von T- und B-Lymphozyten.

Beide Medikamente werden hauptsächlich über CYP3A4 abgebaut. So steigern CYP3A4-Inhibitoren den Plasmaspiegel von Sirolimus und Everolimus, während Enzymindukoren ihn senken und so das Abstoßungsrisiko steigern. Auf die Verwendung solcher Medikamente, wie zum Beispiel Itraconazol oder Rifampicin, sollte verzichtet werden [40].

Der Zielspiegel von Sirolimus liegt bei 5 – 10 ng/mg und der des Everolimus bei 3 – 8 ng/ml [113].

### *2.2.2.4 Glukokortikoide*

Die synthetischen Derivate des natürlichen Glukokortikoids Kortisol sind unter anderem Prednisolon und 6-alpha-Methylprednisolon. Sie haben große Bedeutung für die antiphlogistische und immunsuppressive Therapie und supprimieren hauptsächlich das zelluläre Immunsystem.

Durch die Bindung an den zytosolischen Glukokortikoidrezeptor werden verschiedene Protein-DNA- und Protein-Protein-Interaktionen in Gang gesetzt. So kommt es zu einer gesteigerten Expression von entzündungshemmenden Proteinen, wie zum Beispiel Annexin 1, das die Prostaglandin- und Leukotriensynthese hemmt. Außerdem wird die Apoptose aktivierter T-Lymphozyten induziert und durch die Bindung von NF-KB und AP-1 werden mehrere, für Immun- und Entzündungsreaktionen wichtige Gene nicht transkribiert [40].

### 2.2.2.5 Nebenwirkungen

Die Hemmung des Immunsystems führt sowohl zu den erwünschten Wirkungen der Immunsuppressiva, der Vermeidung der Transplantatabstoßung, als auch zu den unerwünschten Nebenwirkungen, da auch nützliche Wirkungen des Immunsystems unterdrückt werden. Unter anderem kommt es zu einer reduzierten Abwehr von Infektionen, unabhängig davon, ob sie bakterieller, viraler oder fungaler Herkunft sind. Außerdem steigt das Malignomrisiko an, da das Immunsystem die veränderten Körperzellen nicht mehr ausreichend bekämpfen kann [40]. So ist das Malignomrisiko von Organtransplantierten doppelt so groß wie das des Durchschnittbürgers [41]. Des Weiteren hat jedes Immunsuppressivum seine eigenen unterschiedlichen Nebenwirkungen, die in Tabelle 4 verglichen werden [112].

<b>Nebenwirkungen</b>	<b>CSA</b>	<b>TAC</b>	<b>AZA</b>	<b>MMF</b>	<b>EVE</b>	<b>Gluko</b>
<i>Nephrotoxizität</i>	+++	+++			**	
<i>Neurotoxizität</i>	+	++				
<i>Hepatotoxizität</i>	+	+	++			
<i>Gastrointestinal</i>				++	+	+
<i>Diabetes</i>	+	++				+++
<i>Wundheilungsstörung</i>					+	+
<i>Hyperlipdämie</i>	++	+			+++	++
<i>Hypertension</i>	+++	++				+
<i>Knochenmark</i>			+++	+	++	
<i>Periphere Ödeme</i>					+	
<i>Hirsutismus</i>	+					
<i>Gingivahyperplasie</i>	+					
<i>Alopezie</i>		+				

\*\* steigert die Nephrotoxizität von TAC & CSA

Tabelle 2: Nebenwirkungen der Immunsuppressiva im Vergleich [112]

### 2.2.3 Outcome

Wie die Geschichte gezeigt hat, ist mit einer gelungenen Herztransplantation das Überleben der Patienten noch längst nicht gesichert, da zahlreiche Komplikationen auftreten können. Daher wird im Folgenden das globale Ergehen der Patienten nach der Transplantation genauer betrachtet.

Zu den häufigsten Komplikationen nach der Transplantation zählen die Transplantatvaskulopathie, Niereninsuffizienz, Diabetes und Hyperlipidämie [31].

Die Transplantatvaskulopathie ist eine Form der Arteriosklerose, die rasch progredient verläuft. Sie zählt zu den häufigsten Todesursachen innerhalb des ersten Lebensjahres mit dem transplantierten Herzen [32, 33]. Aufgrund der kardialen Denervation verspüren die Patienten keinen typischen Ischämieschmerz. Dies macht die Diagnosestellung anhand der Klinik nahezu unmöglich [34]. Auch die Therapie der TVP ist nicht leicht. Die Erkrankung ist meist diffus verteilt und betrifft eher die distal gelegenen kleinen Koronarien. Daher ist eine therapeutische Stentimplantation schwierig und muss häufiger wiederholt werden [5].

Die Niereninsuffizienz ist unter anderem auf die wohlbekanntة Nephrotoxizität des häufig verwendeten Immunsuppressivum Ciclosporin zurückzuführen [36]. So haben laut der ISHLT (Stand Juni 2014) bereits 25,4% der überlebenden Patienten innerhalb des ersten postoperativen Jahres eine Niereninsuffizienz. Dieser Anteil verdoppelt sich für das 5. postoperative Jahr auf 50,9% und beträgt nach dem 10. Jahr 67,5% [37h].

Des Weiteren erleiden 25% der Patienten im ersten postoperativen Jahr eine Abstoßung und der Anteil der behandelten Abstoßungen im ersten Jahr liegt bei 13% [12].

Neben den oben genannten Komplikationen beeinflussen nach der Transplantation auch Arztbesuche und die regelmäßige Einnahme von Medikamenten das Leben der Patienten. Außerdem können die verschiedenen Immunsuppressiva diverse Nebenwirkungen mit sich ziehen.

Diese Komplikationen und Nebenwirkungen führen im schlimmsten Fall zum Tod. Daher liegt die kumulative Überlebensrate unter den Patienten, die zwischen 2002 und 2008 transplantiert wurden, im ersten, fünften und zehnten Jahr bei 84, 72, und 56%. Die Überlebensrate hat sich damit im Vergleich zu den vorherigen Jahren verbessert [37a].

Trotz der genannten Komplikationen und Einschränkungen bewirkt die Transplantation im Vergleich zum Leben mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz eine deutliche Verbesserung des Überlebens, des funktionalen Status sowie der Lebensqualität [35].

<b>Outcome</b>	<b>1 Jahr nach HTx</b>	<b>5 Jahre nach HTx</b>	<b>10 Jahre nach HTx</b>
<b>Bluthochdruck</b>	71,2% (n=29.710)	91,1% (n=13.640)	Unbekannt
<b>Niereninsuffizienz</b>	25,4% (n=33.020)	50,9% (n=16.957)	67,5% (n=5.918)
<i>Abnormaler Kreatinin &lt; 2,5mg/dl</i>	17,5%	32,7%	38,7%
<i>Kreatinin &gt; 2,5 mg/dl</i>	6,1%	14,2%	19,3%
<i>Chronische Dialyse</i>	1,6%	2,8%	5,9%
<i>Nierentransplantation</i>	0,3%	1,2%	3,6%
<b>Hyperlipidämie</b>	58,9% (n=30.927)	87,1% (n=14.991)	Unbekannt
<b>Diabetes</b>	24,1% (n=33.036)	36,8% (n=16.624)	Unbekannt
<b>Transplantatvaskulopathie</b>	7,7% (n=30.073)	30,0% (n=12.455)	49,7% (n=3.460)

Tabelle 3: Kumulative Rate der Morbiditäten unter den Überlebenden im Jahr 1, 5 und 10 nach der Transplantation [37h]

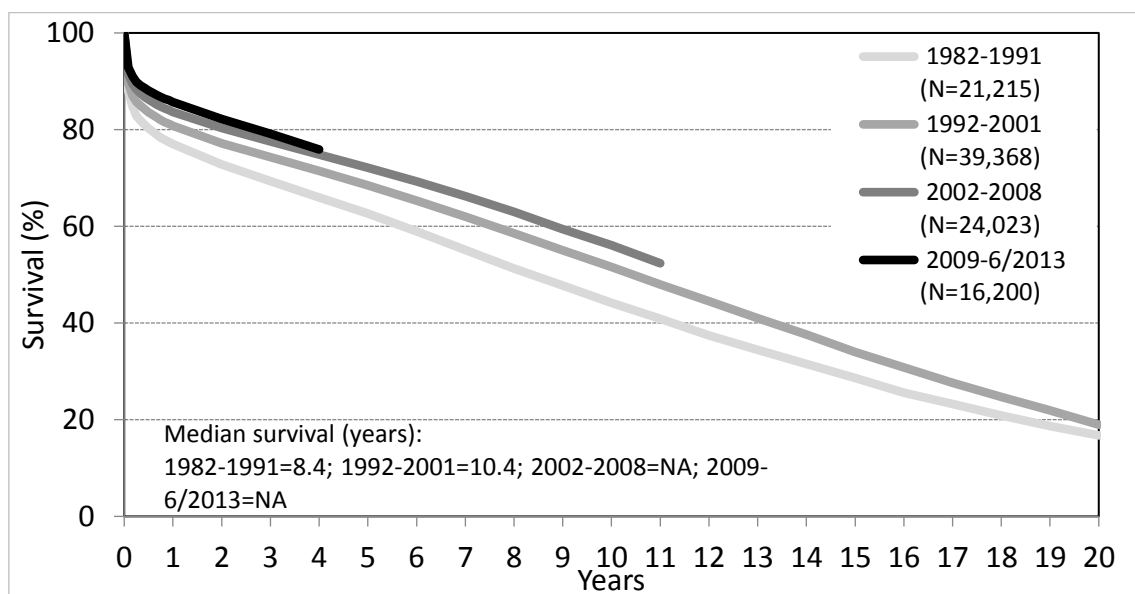


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für das weltweite Langzeitüberleben der erwachsenen HTx-Patienten je nach Ära [37a].

#### 2.2.4 Nachsorge

Um eine möglichst lange und qualitativ hochwertige Lebenszeit mit dem neuen Herzen sicherzustellen sind vielfältige Nachsorgeuntersuchungen nötig. Im ersten halben Jahr nach der Transplantation sollte monatlich eine Herzmuskelbiopsie erfolgen, um eine Abstoßungsreaktion frühzeitig zu erkennen. Zum Ausschluss einer Transplantatvaskulopathie sollten ebenfalls monatlich ein EKG, eine Echokardiografie und ggf. eine Koronarangiografie stattfinden. Bis auf die Koronarangiografie sollten die genannten Untersuchungen zwischen dem 7. und 12. postoperativen Monat zweimonatlich wiederholt werden. Nach dem 1. postoperativen Jahr sind keine routinemäßigen Herzmuskelbiopsien mehr nötig. Eine Echokardiografie sollte alle 1 bis 2 Jahre stattfinden, während ein EKG alle 2 – 6 Monate geschrieben werden sollte [38]. Laut ISHLT sollten die Herzkranzgefäße per Koronarangiografie alle 1 – 2 Jahre untersucht werden [51].

Nach dem ersten postoperativen Jahre sollte laut ISHLT-Leitlinie eine DEXA-Knochendichtemessung des proximalen Femurs und der Lendenwirbelsäule stattfinden, um eine eventuelle steroidinduzierte Osteoporose frühzeitig fest zu stellen. Patienten, die eine Therapie mit Kortikosteroiden und/oder Bisphosphonaten erhalten, sollten sich jährlich einer Knochendichtemessung unterziehen. Bei Patienten mit Osteoporose sollte dieses Verfahren alle 2 Jahre wiederholt werden. Liegt bei den Patienten eine normale Knochendichte vor, muss die Untersuchung nur alle 3 Jahre wiederholt werden [51].

Da das Krebsrisiko durch die Immunsuppression steigt, sind auch die Krebsvorsorgeuntersuchungen von großer Bedeutung. So sollte bei Männern die urologische, bei Frauen die gynäkologische und bei beiden Geschlechtern die dermatologische Vorsorgeuntersuchung jährlich erfolgen. Außerdem sollte einmal im Jahr ein Hämo occult angefertigt werden. Im Rahmen der Darmkrebsvorsorge sollte außerdem alle 5 Jahre eine Koloskopie durchgeführt werden [38].

Das Blut sollte im ersten halben Jahr monatlich, bis zur Vollendung des 1. Jahres zwei monatlich und im restlichen Verlauf 2- bis 6-monatlich untersucht werden. Neben dem Standardlabor (u.a. Kreatinin, Elektrolyte, Glucose, Blutfettwerte) sollte außerdem der HbA1c und der BNP-Wert, die Immunsuppressiva-Spiegel, sowie der CMV-Status erfasst werden. Des Weiteren sollte in den ersten 6 Monaten nach der Transplantation auch der EBV-Status kontrolliert werden [38].



Das Körpergewicht und der Blutdruck sollten ebenfalls regelmäßig gemessen und ggf. behandelt werden. Dabei beträgt der Zielblutdruck 130/80. Auch die korrekte Einstellung eines Diabetes und die Behandlung der Hyperlipidämie sind wichtig. So sollte der LDL-Cholesterinwert unter 100mg/dl betragen [38].

Nicht-invasive Untersuchungen sollten engmaschig durchgeführt werden. Bei invasiven Untersuchung sollten Risiko und Nutzen der jeweiligen Untersuchung individuell abgewogen werden.

Einen Überblick über die verschiedenen Untersuchungen zu den jeweiligen Zeitpunkten bietet Tabelle 2.

<b>Zeitpunkt nach HTx:</b>	<b>2 – 6 Monate</b>	<b>7 – 12 Monate</b>	<b>&gt; 12 Monate</b>
<i>Untersuchungsfrequenz</i>	Mind. 1 / M.	Mind. alle 2 M.	Alle 2 – 6 M.
<i>Biopsie</i>	+	+	-
<i>EKG</i>	+	+	+
<i>Echokardiografie</i>	+	+	1 – 2 / Jahre
<i>Koronarangiografie (IVUS) [51]</i>	Bei Bedarf	Bei Bedarf	Alle 1 – 2 Jahre
<i>Standardlabor + HbA1c + Immunsuppressivaspiegel</i>	+	+	+
<i>BNP-Wert</i>	+/-	+/-	+
<i>CMV</i>	+	+	+ bei: Bedarf/Mismatch
<i>EBV</i>	halbjährlich	-	-
<i>Knochendichte (DEXA) [51] des proximalen Femurs und der Lendenwirbelsäule</i>	-	einmal	- Bei Kortikosteroid- /Bisphosphonattherapie jährlich - Bei Osteoporose alle 2 Jahre - Bei normaler Knochendichte alle 3 Jahre
<i>Gyn/Uro/Derma/Hämocult</i>	-	-	1x / Jahr
<i>Koloskopie</i>	-	-	Alle 5 Jahre

Tabelle 4: Nachsorgeuntersuchungen nach HTx (Zusammengestellt aus [38] und [51])

## 2.3 International Society for Heart and Lung Transplantation

Um eine optimale Immunsuppression und Nachsorge zu ermöglichen, ist es essenziell, aus vorherigen Erfahrungen zu lernen. Dazu ist eine Erhebung und Analyse der Daten von Transplantationen und deren Nachsorge notwendig.

Die internationale Erhebung der Daten über die Nachsorge, die Immunsuppression, die präoperativen Daten und vieles mehr erfolgt über die internationale Gesellschaft für Herz- und Lungentransplantation (ISHLT).

Die ISHLT ist eine Non-Profit-Organisation, die sich aus einem multidisziplinären Team zusammensetzt. Ihre vielfältigen Ziele umfassen unter anderem die Verbesserung der Therapie von Herz- und Lungenkrankheiten durch Transplantation, mechanische Unterstützungssysteme und innovative Therapien, das Fördern von Forschung in diesem Bereich und das Erstellen und Pflegen einer internationalen Datenbank (ISHLT International Registry for Heart and Lung Transplantation) über die Herz- und Lungentransplantation [42].

In der einzigartigen internationalen Datenbank werden Erfahrungen und Daten aus den weltweit stattfindenden Transplantationen thorakaler Organe bereitgestellt. Diese Datenbank wird über zwei Wege gespeist: entweder über einzelne Zentren, die ihre Daten über ein internetbasiertes Eingabesystem eintragen können, oder über Datenaustauschvereinbarungen mit regionalen oder nationalen Organbeschaffungs- bzw. Organaustauschorganisationen wie beispielsweise Eurotransplant [43]. Die Datenbank existiert seit 1983 [44] und wird inzwischen von mehr als 280 Zentren aus 33 Ländern ausgefüllt [45].

Mit 160.000 Empfängerdaten ist die ISHLT Registry die weltweit größte Datenbank für Herz- und Lungentransplantationsdaten [45]. Die darauf basierenden jährlichen Berichte und Powerpoint-Folien der ISHLT werten die Daten zum Überleben sowie Risikofaktoren, Outcome und Demografie aus [43]. Aufgrund des hohen Stellenwerts und der umfassenden Arbeit der ISHLT findet in dieser Dissertation der Vergleich der jährlich veröffentlichten Berichte und Powerpoint-Folien mit den Daten über das Outcome von 76 Herztransplantierten der Johann-Wolfgang-Goethe Universitätsklinik Frankfurt a.M. statt.

### 3. Methoden & Patienten

#### 3.1 Methoden

Die Daten wurden anhand der Patientenakten (den elektronischen Akten aus dem am Universitätsklinikum Frankfurt verwendeten Patientenverwaltungssystem der AGFA HealthCare GmbH „ORBIS“, den Akten der HTX-Ambulanz der Medizinischen Klinik III der Kardiologie, sowie den Akten der Thorax-, Herz und thorakalen Gefäßchirurgie und den Akten des Transplantationsbüros des Universitätsklinikums Frankfurt) und der Auskunft durch Eurotransplant erhoben. Der Erhebungszeitraum endete am 20. April 2016. Die Datenerfassung und -auswertung erfolgte mit Microsoft Office Excel 2013.

Geschlecht (1=Männlich, 2=Weiblich)	HTx Datum	Lost to Follow up	Tod (1=Ja, 0=Nein)	Todesdatum	Todesursache (0=Infektion, 1=Tumor, 2=Herz, 3=Sonstiges, 4=unbekannt)	Retransplantation (1=Ja, 0=Nein)	Diagnose (1=DCM, 2=ICM, 3=Andere, 4=kongenital, 5=restriktiv)	Assist Device (1=Ja, 0=Nein, 2=unbekannt)	Chirurg. Technik (1=HTx orthotop, 2=HTx heterotop)	Alter Spender	Datum 1. HLA Messung	Körpergewicht präoperativ (kg)	Dialyse postoperativ als Spätfolge: 0=nein, 1=ja	Menge RR Mittel 1. Jahr postoperativ (excl. Diuretika) 0= </= 2 St. 1= > 2St.	Abstoßung (1=Ja, 0=Nein)
1	27.08.2002	13.01.2016	0			0	1	0	1	58		83	0	0	1
2	16.10.2002	29.10.2015	0			0	1	0	1	43		63	0	0	1
1	04.01.2003	11.03.2003				0	1	0	1	49		69		1	1
1	08.02.2003	20.01.2016	0			0	1	0	1	56		65	0	0	1
1	11.04.2003	29.10.2015	0			0	1	0	1	62		80	0	0	1
1	26.09.2003	08.03.2012	1	08.03.2012	2	0	2	1	1	28		80	0	0	1
1	17.04.2004	09.11.2015	0			0	1	0	1	46		105	0	0	1
1	15.09.2004	02.05.2006				0	1	1	1	39		70			1
2	17.01.2005	17.10.2009	1	17.10.2009	1	0	2	0		57		54	0	0	1
1	20.07.2005	18.11.2015	0			0	2	0	1	54		98	0	0	1
2	17.01.2006	01.04.2016	0			0	1	0	1	41		52	0	0	1

Abbildung 3: Ausschnitt der zur Datenerhebung dienenden Excel-Tabelle

Zu den präoperativ erhobenen Patientendaten zählen Name, Geschlecht, Geburts- und Transplantationsdatum, die präoperative Diagnose, die zur Transplantation führte (DCM, ICM, Andere[kongenital, restriktiv]), das Vorhandensein eines Assist Device (z.B. LVAD oder RVAD), die Ischämiezeit des Spenderherzens, das Körpergewicht, BMI und die Körpergröße des Empfängers, sowie Blutgruppe, Rhesusfaktor, HLA-Typ und CMV-Status. Neben dem präoperativen Kreatininwert, wurde auch ein bereits bestehender Diabetes mellitus (insulin- oder nicht-insulinabhängig) erfasst.

Auch vom Spender fanden wir das Alter, die Todesursache, die Körpergröße, das Körpergewicht und den BMI sowie die Blutgruppe, Rhesusfaktor, HLA-Typ und CMV-Status heraus.

Um den postoperativen Verlauf zu verfolgen, wurden die Blutwerte der Patienten (wie Kreatinin, gesamt Bilirubin, Glukose, Gesamt-Cholesterin, LDL- & HDL-Cholesterin und Triglyceride), die Spiegel der Immunsuppressiva (Tacrolimus oder Ciclosporin), das Körpergewicht und der Blutdruck erhoben. Des Weiteren erfolgte die Eruiierung, ob die Patienten an einer Krebserkrankung oder Diabetes mellitus (insulinpflichtig oder nicht-insulinpflichtig) erkrankten beziehungsweise eine Dialyse nötig wurde. Auch die Anzahl der Bluthochdruckmedikamente (ausgenommen der Diuretika) und die Existenz einer Cortison-, Statin-, und Diuretikatherapie sowie einer CMV-Prophylaxe wurden überprüft. Erhoben wurde auch die initiale Immunsuppression und ob sich diese im Verlauf änderte. Fand eine Änderung der Immunsuppression statt, so wurde das Datum des Wechsels und der Grund für den Wechsel (Niere, Abstoßung, TVP, Andere, unbekannt) dokumentiert. Außerdem wurden die Abstoßungsanzahl, das Datum der ersten Abstoßung und das Datum der ersten behandelten Abstoßung, sowie das Vorhandensein einer Transplantatvaskulopathie und deren Diagnosedatum erfasst. Das Todesdatum und die Todesursache wurden ebenso erhoben. Wenn dies aus den Akten nicht ersichtlich wurde oder der Verbleib der Patienten ungewiss war, gab der Patient selbst, der Ehepartner, der Hausarzt oder das jeweilige Einwohnermeldeamt Auskunft. Um den Grad der Übereinstimmung mit dem Empfänger zu beurteilen, wurden von den Spendern neben Alter, Körpergröße, Gewicht und BMI, auch der CMV-Status, die Blutgruppe, der Rhesusfaktor und der HLA-Typ erhoben. Außerdem wurde die Todesursache des Spenders soweit möglich dokumentiert.

Für den internationalen Vergleich wurden vor allem die jährlichen offiziellen Berichte der ISHLT zur Herztransplantation bei Erwachsenen verwendet sowie die dazugehörigen Präsentationen.

### 3.2 Vorstellung des Empfängerkollektivs

Diese retrospektive Analyse umfasst den postoperativen Verlauf der Patienten, die zwischen dem 24.02.1997 und dem 04.05.2013 an der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt am Main herztransplantiert wurden. Somit umfasst das Patientenkollektiv 76 Personen, darunter 60 Männer (78,95%) und 16 Frauen (21,05%). Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Transplantation lag bei 53 Jahren. In der Altersgruppe der 18- bis 39-Jährigen befanden sich 8 Patienten (10,5%), die Altersgruppe der 40- bis 59-Jährigen umfasste 42 Patienten (55,3%) und die der 60- bis 69-Jährigen 26 Patienten (34,2%) (siehe Abb. 4). Das präoperative Gewicht der Patienten, bei denen diese Werte erhebbar waren, betrug im Schnitt 75,6 kg und die Größe 1,75 m. Somit liegt der Mittelwert des präoperativen BMIs bei 24,2 kg/m<sup>2</sup> (siehe Abb. 3).

Die Diagnose, die zur Herztransplantation führte, war in 57,9% (n=44) eine dilatative Kardiomyopathie, bei 35,5% der Patienten (n=27) lag eine ischämische Kardiomyopathie vor und in 6,6% der Fälle (n=5) eine Kardiomyopathie anderer Ursache wie z.B. kongenital oder restriktiv (siehe Abb. 5).

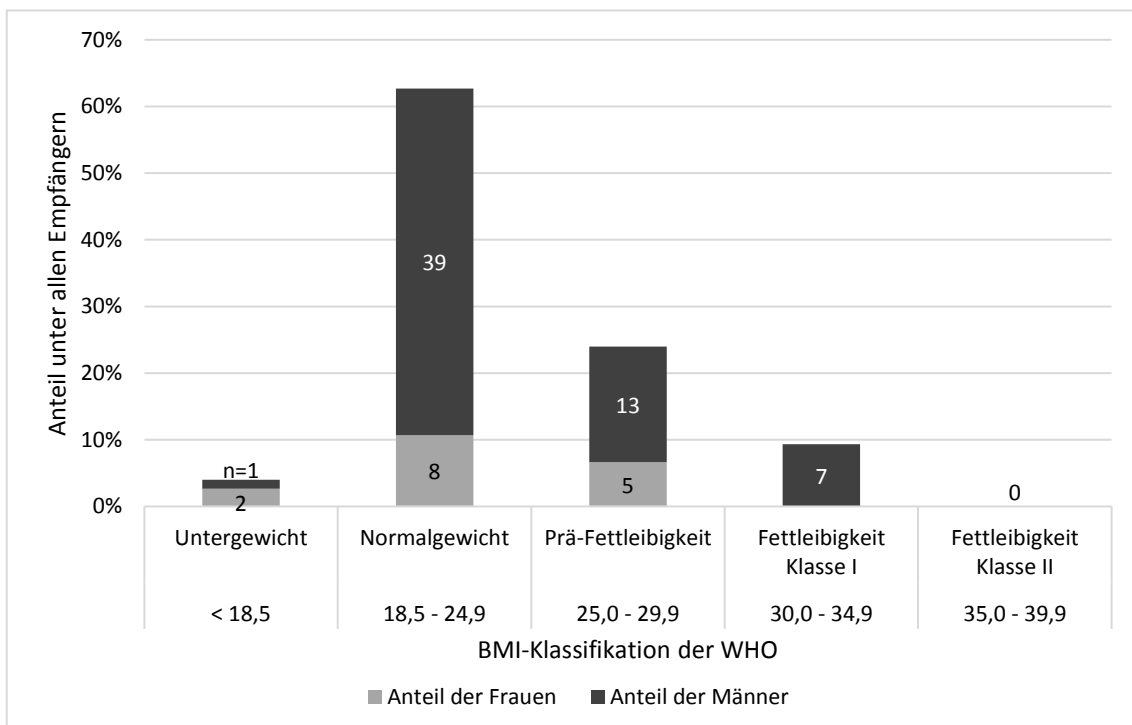


Abbildung 4: Verteilung des präoperativen BMI

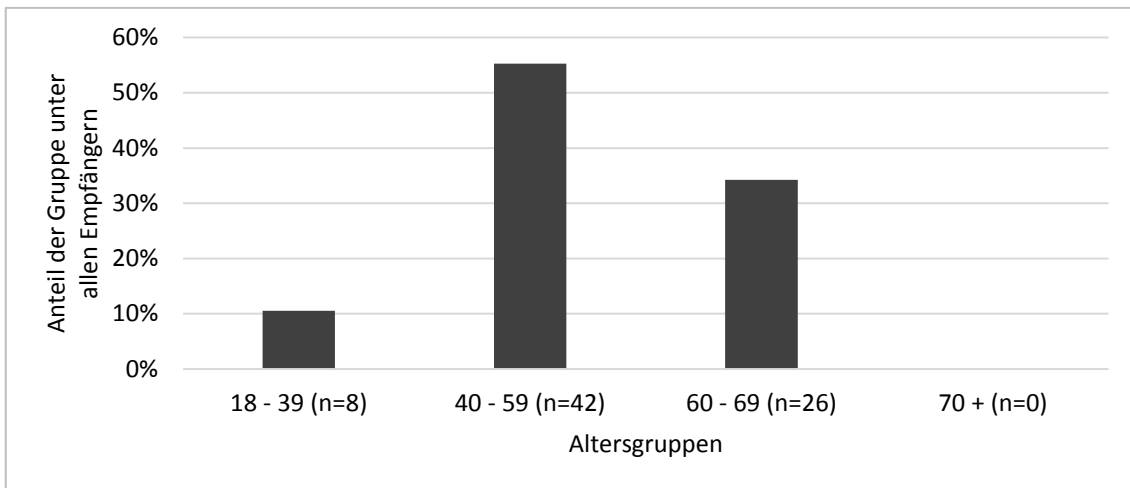


Abbildung 5: Altersverteilung der Empfänger

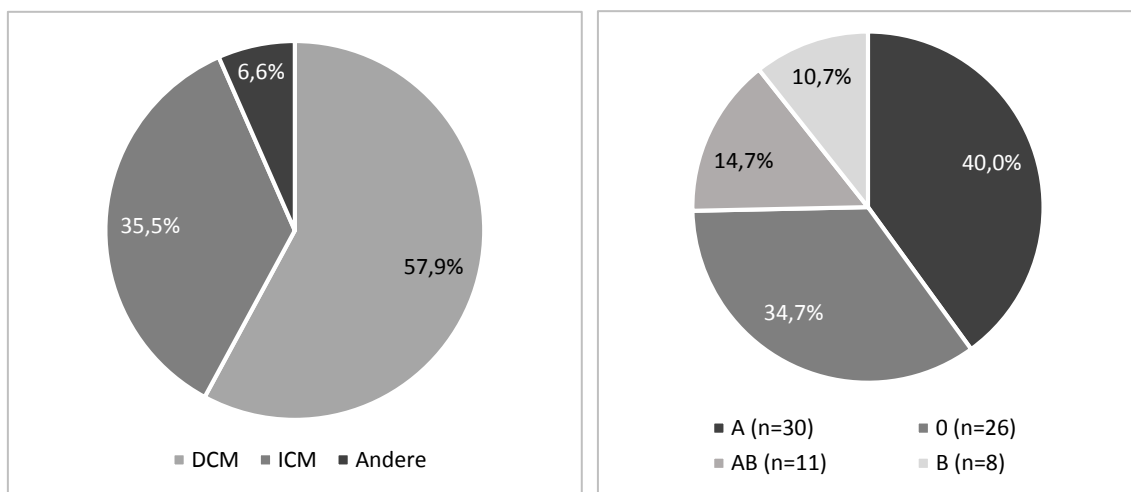


Abbildung 7: Verteilung der zur Transplantation führenden Diagnose

Abbildung 6: Verteilung der Empfänger-Blutgruppe

10,3% der Patienten (n=8), bei denen es aus den vorliegenden Akten ersichtlich war, wurden dabei präoperativ durch ein Assist Device unterstützt, beispielsweise in Form eines linksventrikulären Assist Device oder einer intraaortalen Ballonpumpe.

Des Weiteren waren 16,9% der Patienten (n=12 von 71) bereits präoperativ an einem Diabetes mellitus erkrankt, darunter waren 25% (n=3) oral eingestellt und 75% (n=9) Patienten hatten einen insulinabhängigen Diabetes.

Der mediane Kreatininwert vor der Herztransplantation lag bei 1,33mg/dl. Außerdem waren 61,7% der Patienten (dies sind 37 von 60 Personen bei denen es erhebbar war) CMV-positiv.

Die häufigste Blutgruppe unter den 75 Empfängern mit bekannter Blutgruppe war A (40,0%, n=30) gefolgt von O (34,7%, n=26), AB (14,7%, n=11) und B mit 10,7% (n=8) (siehe Abb. 6). Für den Rhesusfaktor waren 84,7% (n=61) von 72 Patienten positiv.

### 3.2 Vorstellung des Spenderkollektivs

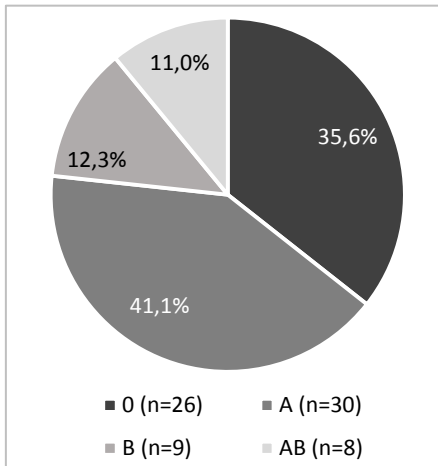


Abbildung 8: Verteilung der Spender-Blutgruppen

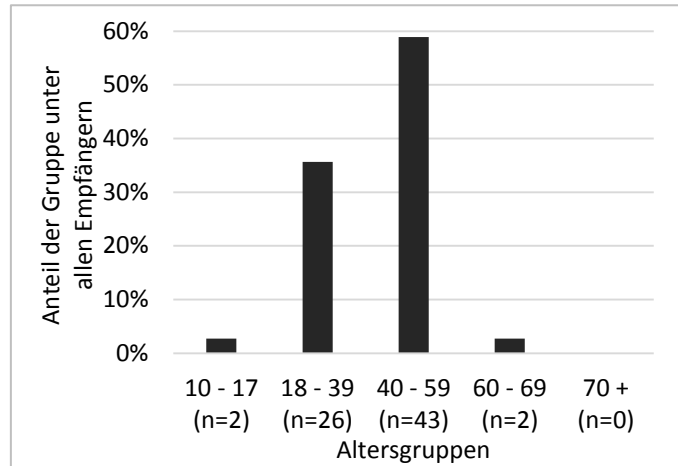


Abbildung 9: Altersverteilung der Spender

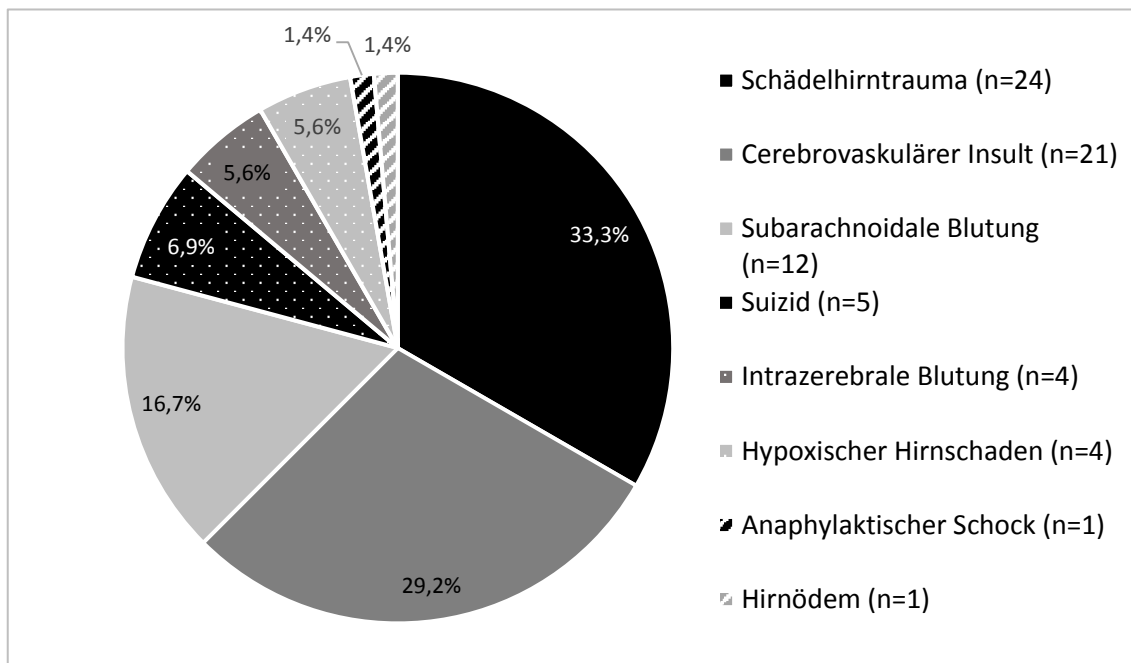


Abbildung 10: Verteilung der Todesursachen der Spender

Die Gruppe der Spender umfasste 46 Männer und 27 Frauen (63,0% und 37%, von 73 bei denen das Geschlecht bekannt war). Das Alter der Spender lag zwischen 16 und 67 Jahren im Mittelwert bei 41,8 Jahren (siehe Abb. 8). Zu den Haupttodesursachen zählten das Schädelhirntrauma, der zerebrovaskuläre Insult und die subarachnoidale Blutung (siehe Abb. 9).

Bei 3 Spendern lagen keine genaueren Informationen vor, sodass diese bei den Berechnungen herausfallen. Die Anteile und Werte beziehen sich somit auf eine Gruppe von 73 Spendern.

Der Rhesusfaktor war bei 72 Patienten bekannt, darunter waren 84,7% (n=61) Rhesuspositiv. Die meist vertretene Blutgruppe war die des Typs A. Diese Blutgruppe hatten 41,1% (30/73) der Spender, während 35,6% (n=26) die Blutgruppe 0, 12,3% (n=9) den Typ B und 11,0% (n=8) die Blutgruppe AB hatten (siehe Abb. 7). Der CMV-Status der Spender war in 57,53% (42/73) positiv. Im Durchschnitt waren die Spender 1,75m groß und 77 kg schwer. Der mittlere BMI lag somit bei 24,5 (siehe Abb. 10).

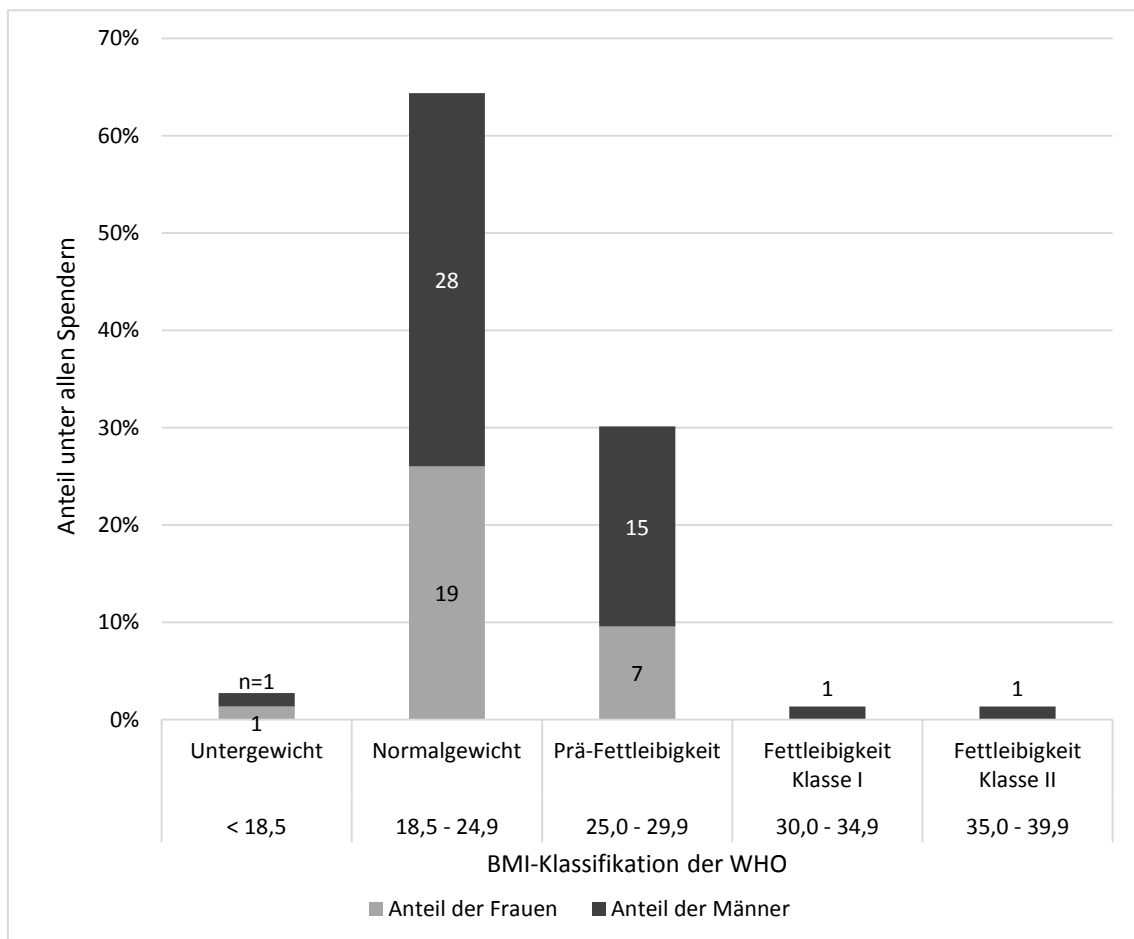


Abbildung 11: Verteilung des BMI der Spender



## 4. Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der KGU mit denen der ISHLT verglichen. Da das Patientenkollektiv der ISHLT aus der Ära von 2/1997 – 2001 am ehesten der Ära der KGU-Patienten entspricht und 60,3% (n=44) der KGU-Patienten enthält, eignet sich dieses am besten für einen Vergleich. Alle Auswertungen beziehen sich daher auf diese oder vergleichbare Ären (4/1994 – 2003 bzw. 1992 – 2001).

Bei der Berechnung des Anteils für Kaplan-Meier-Kurven wurden pro postoperatives Jahr auch bereits verstorbene Patienten berücksichtigt. Zur besseren Beurteilbarkeit sind daher unter den Kurven in Balkendiagrammen die „Numbers at risk“ der KGU aufgeführt. Dabei sind die Kurven der KGU grundsätzlich als kontinuierliche Linie dargestellt und die der ISHLT in gepunkteten Linien.

### 4.1 Überlebenszeitanalysen

Die Gesamtzahl der KGU-Patienten mit vorliegendem Lebensnachweis oder Todesdatum beträgt 73.

Insgesamt verstarben an der KGU in den ersten 3 Monaten 20,5% (n=15) der 73 Patienten und im ersten postoperativen Jahr 27,4% (n=20). Tabelle 5 zeigt dazu die Einteilung der Todeszeitpunkte im ersten Jahr nach HTx in die peri- bzw. postoperative Phase. Dabei lässt sich erkennen, dass der Großteil der Patienten perioperativ verstarb.

<b>Tod innerhalb:</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Gesamtanzahl</b>	<b>Zeitpunkt</b>
<i>0 – 3 Tage</i>	3	12	Perioperativ
<i>4 – 14 Tage</i>	6		
<i>15 – 30 Tage</i>	3		
<i>2. – 3. Monat</i>	3	8	Postoperativ
<i>4. – 6. Monat</i>	2		
<i>7. – 9. Monat</i>	3		
<i>10. – 12. Monat</i>	0		

Tabelle 5: Anzahl der verstorbenen Herztransplantierten der KGU nach Todeszeitpunkt

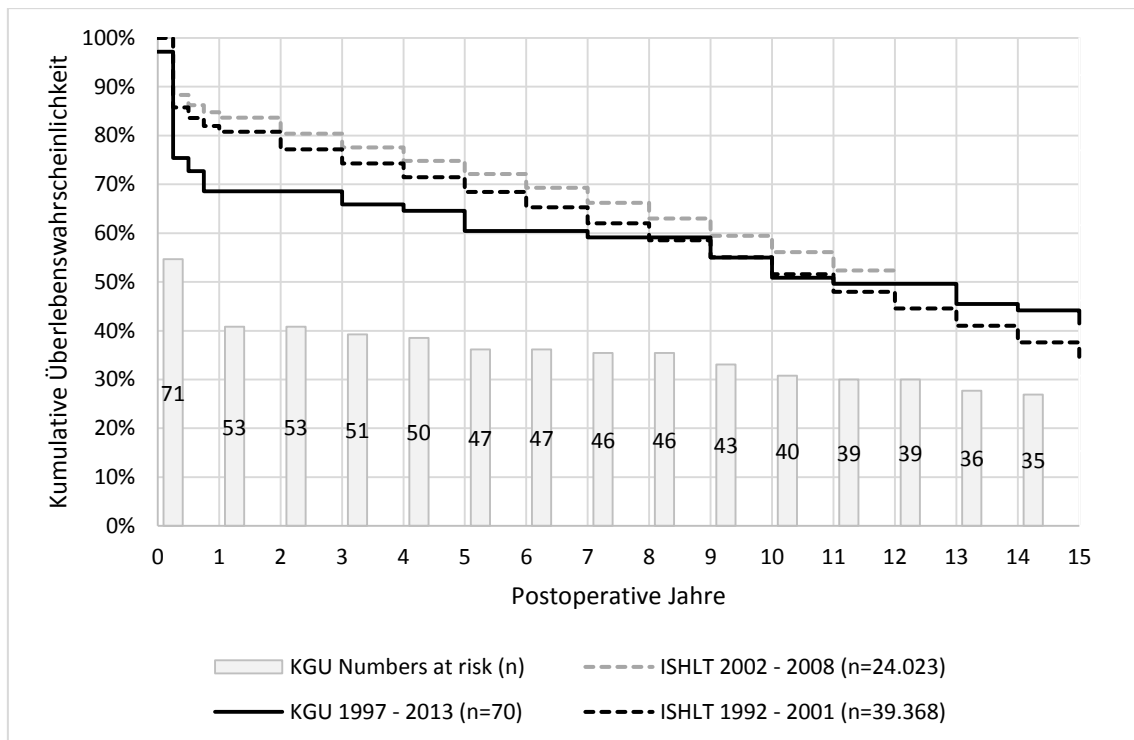


Abbildung 12: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit der KGU-Patienten im Vergleich mit den verschiedenen Ären der ISHLT [37a]

Um das Überleben zu analysieren, wurde hier eine Kaplan-Meier-Kurve aufgestellt (siehe Abb. 12). Die Kurve der KGU beginnt nicht bei 100%, da zwei Patienten noch am Tag der Transplantation verstarben und so ihre Überlebensdauer als 0 gerechnet wird. Nach dem starken Abfall der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit im ersten Jahr reduziert sich diese in den darauf folgenden Jahren eine stetig. So beträgt die 5- bzw. 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit 60% und 51%.

Um einen Vergleich zwischen der ISHLT und der KGU zu ermöglichen, eignet sich am besten die Ära von 1992 bis 2001 der ISHLT, da 60,3% (n=44) der KGU-Patienten ebenfalls in dieser Ära transplantiert wurden. Die kumulative Überlebensrate am Universitätsklinikum Frankfurt liegt unter den internationalen Werten, vor allem in Bezug auf die 1-Jahres-Mortalität. Im Verlauf nähern sich die Überlebensraten jedoch einander an, sodass sie sich im 10. Jahr bei nahezu 50% treffen. Ab dem 11. postoperativen Jahr liegt die Überlebenswahrscheinlichkeit der KGU-Patienten leicht über der der ISHLT-Patienten von 1992 - 2001. Die Wahrscheinlichkeit eines Patienten das 1. bzw. 15. postoperative Jahr zu erreichen lag für die Patienten der KGU bei 69% bzw. 41% und für die der ISHLT bei 81% bzw. 34%.

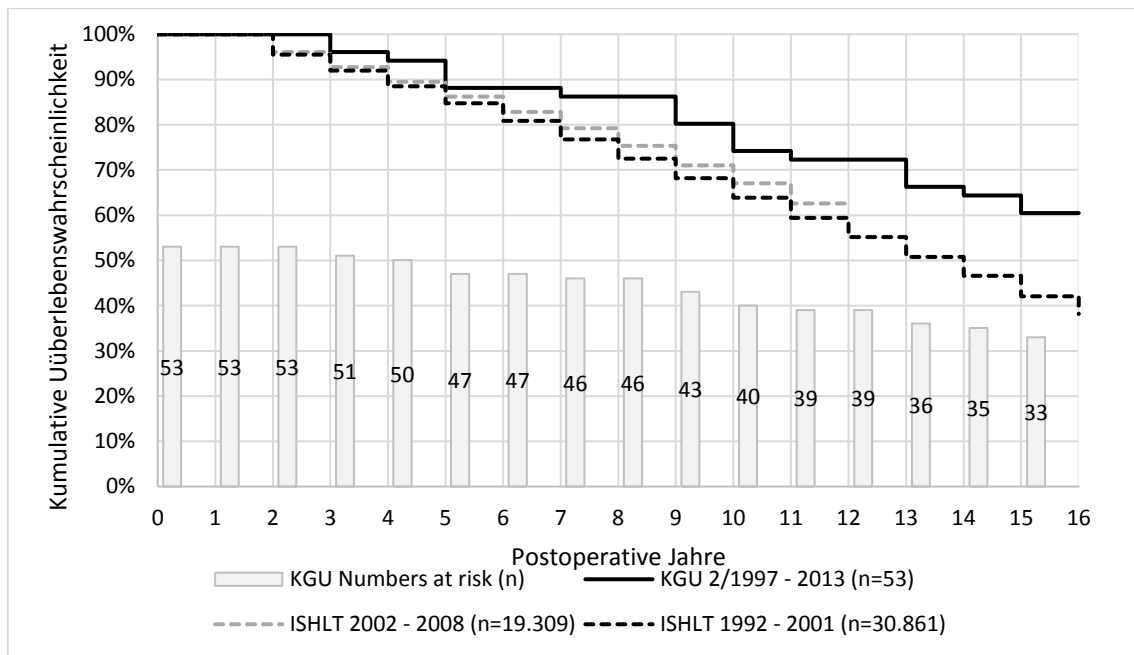


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Überlebenskurve unter der Bedingung, dass das erste Jahr überlebt wurde [37g]

Betrachtet man entsprechend die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit unter der Bedingung, dass das erste Jahr überlebt wurde, so liegt die der KGU-Patienten im kompletten Verlauf und besonders deutlich im Langzeitverlauf über der Überlebenswahrscheinlichkeit international (siehe Abb. 13). So erlebten alle Patienten, die das erste postoperative Jahr überlebten, auch das zweite postoperative Jahr, und nur 11,3% (n=6) dieser Patienten verstarben bis zum 6. postoperativen Jahr. Die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt für die Gruppe der ISHLT aus der Ära 1992 bis 2001 63,9% und für die KGU-Patienten 74,2% (n=40). Die Wahrscheinlichkeit für einen Patienten, der das erste postoperative Jahr überlebt hat, auch das 15. Jahr zu erreichen, lag für einen KGU-Patienten bei 60% (n=33) und für einen Patienten der ISHLT bei 42%.

Patienten mit einer ischämischen Kardiomyopathie überlebten das 1. Jahr vor allem an der KGU deutlich schlechter als Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie (siehe Abb. 14). Die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit für einen ICM-Patienten der KGU beträgt 54%, während die des DCM-Patienten bei 80% liegt. Nach dem ersten Jahr verlaufen die KGU-Kurven nahezu parallel zueinander, wobei der Unterschied zwischen DCM und ICM meist etwa 20% beträgt. Die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit beläuft sich für die KGU-Patienten der ICM-Gruppe auf 37% und für diejenigen der DCM-Gruppe auf 60%.

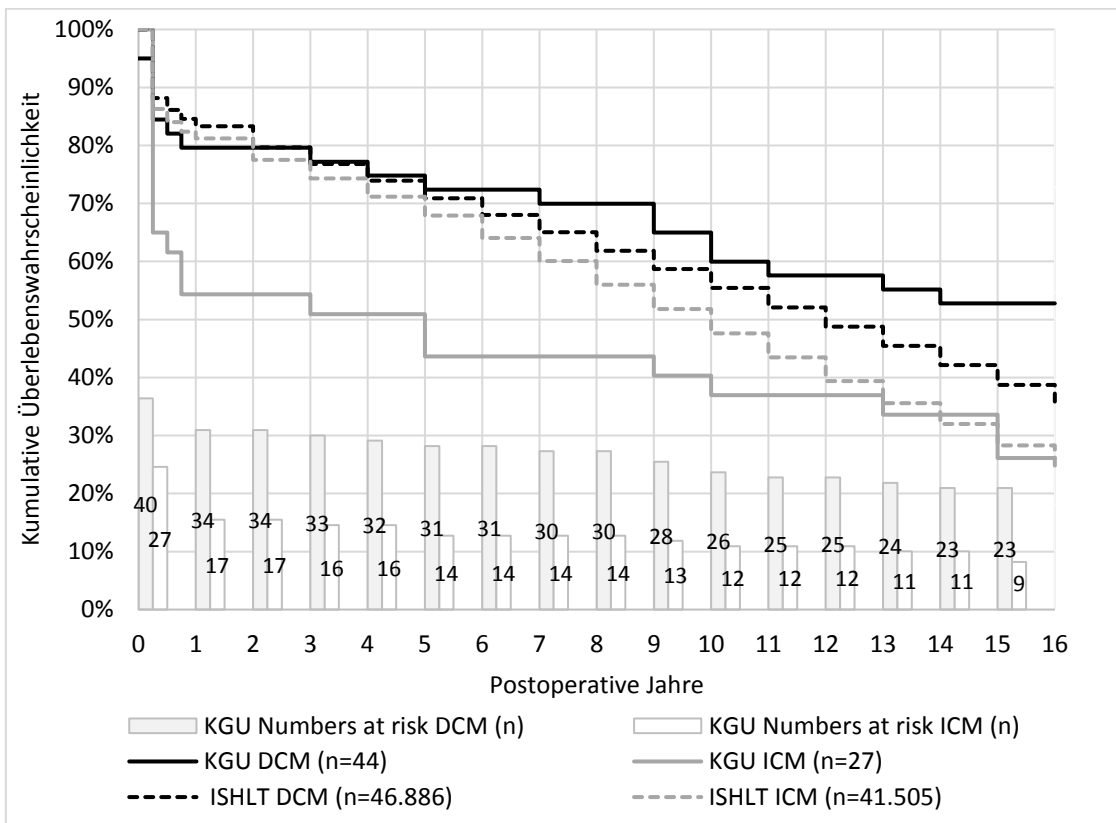


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für DCM- und ICM-Patienten [37i]

Das Überleben der KGU-Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie entspricht etwa dem Überleben der ISHLT-Patienten und ist ab dem 5. postoperativen Jahr zwischen 4 und 16% besser. Das Überleben der ICM-Patienten ist vor allem durch die ungünstige 1-Jahres-Überlebendwahrscheinlichkeit schlechter als der internationale Schnitt. Im Langzeitverlauf nähert es sich jedoch den Werten der ISHLT an, sodass ab dem 13. postoperativen Jahr die Überlebendwahrscheinlichkeiten der ICM-Patienten sehr ähnlich sind.

Ein Vergleich der Überlebendwahrscheinlichkeiten der Altersgruppe der 40- bis 59-Jährigen mit der der 60- bis 69-Jährigen zeigt, dass sich die Überlebendwahrscheinlichkeiten an der KGU ähnlich sind (siehe Abb. 15). Während die ältere KGU-Gruppe bis zum 5. postoperativen Jahr etwas besser überlebt, sind die Langzeitüberlebendwahrscheinlichkeiten der jüngeren Gruppe in den darauf folgenden Jahren höher. Der größte Unterschied ist nach dem 10. postoperativen Jahr. Dort liegt die kumulative Überlebendwahrscheinlichkeit eines KGU-Patienten in der Gruppe der 40- bis 59-Jährigen bei 50,3%, und in der Gruppe der 60- bis 69-Jährigen bei 32,3%.

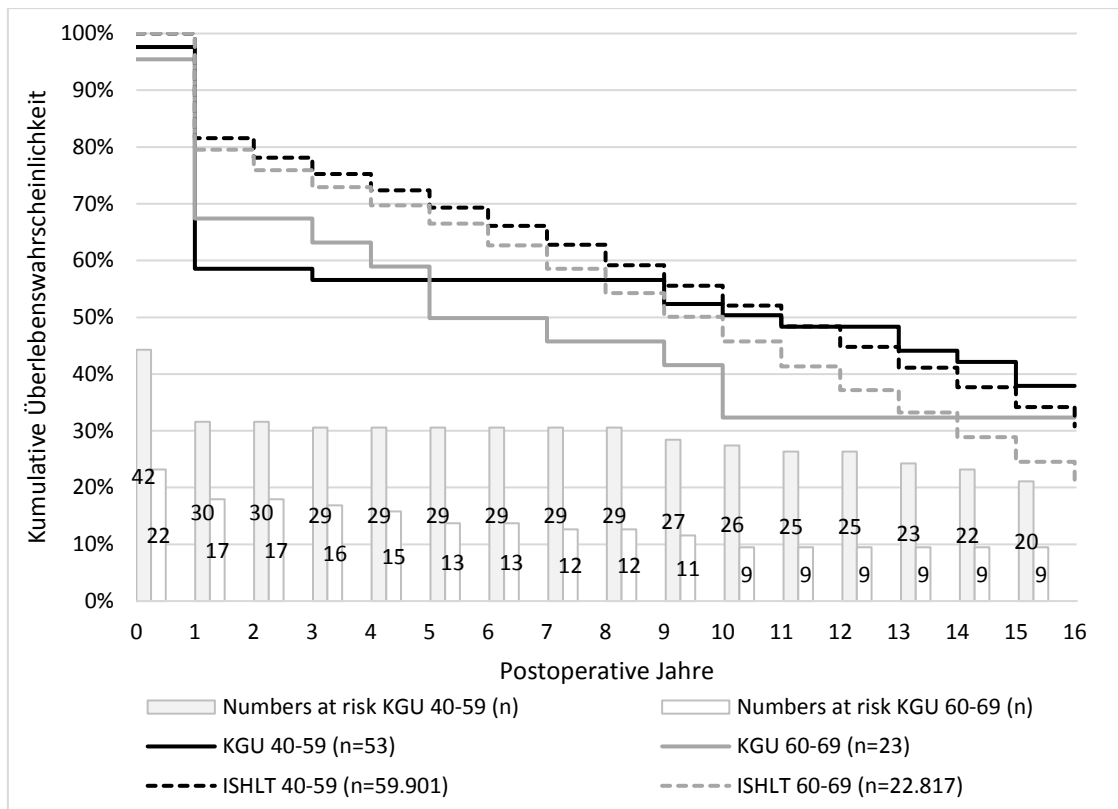


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve nach Altersgruppe [37j]

Auffällig ist auch, dass zwischen dem 1. und 9. postoperativen Jahr nur 3 Patienten aus der jüngeren KGU-Gruppe versterben. Über diese 8 Jahre liegt die Überlebenswahrscheinlichkeit konstant zwischen 58,6% und 52,4%. Die Überlebenswahrscheinlichkeit der älteren KGU-Patienten sinkt während dessen stetig von 67,4% auf 41,6%. Die Langzeitüberlebenswahrscheinlichkeit dieser Gruppe ist sowohl international als auch an der Frankfurter Uniklinik geringer als die der jüngeren Gruppe. Dies begründet sich jedoch sicherlich auch dadurch, dass Patienten der älteren Gruppe sich näher am natürlichen Sterbealter befinden, während Patienten der jüngeren Gruppe davon noch weiter entfernt sind.

Die Kurven der KGU liegen in den ersten Jahren durch die geringere 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit unter den internationalen Werten, gleichen sich aber im Langzeitverlauf an und liegen im 15. postoperativen Jahr leicht über denen der jeweiligen Altersgruppe der ISHLT.

Die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit in der Gruppe der 40- bis 59-Jährigen liegt für ISHLT-Patienten bei 45,7% und für Patienten der KGU bei 32,3% (n=9). Für Patienten der Altersgruppe 60 – 69 Jahre beträgt diese für ISHLT-Patienten 52,1% und für KGU-Patienten 50,3% (n=26).

Die Entwicklung der Überlebenswahrscheinlichkeit der älteren KGU-Patienten nach dem 1. postoperativen Jahr ist dem Verlauf der Überlebenswahrscheinlichkeit der älteren ISHLT-Patienten sehr ähnlich. Der Abstand zwischen diesen beiden Kaplan-Meier-Kurven beträgt zwischen dem 2. und 10. postoperativen Jahr meist zwischen 8 und 13%. Die Kurve der Überlebenswahrscheinlichkeit der jüngeren KGU-Patienten gleicht sich nach einem starken Abfall im ersten Jahr mehr und mehr der Kurve der jüngeren ISHLT-Patienten an. Im 11. Jahr kommt es dann zu einer Überschneidung der beiden Kurven mit darauf folgender dezenter Überlegenheit der KGU-Patienten.

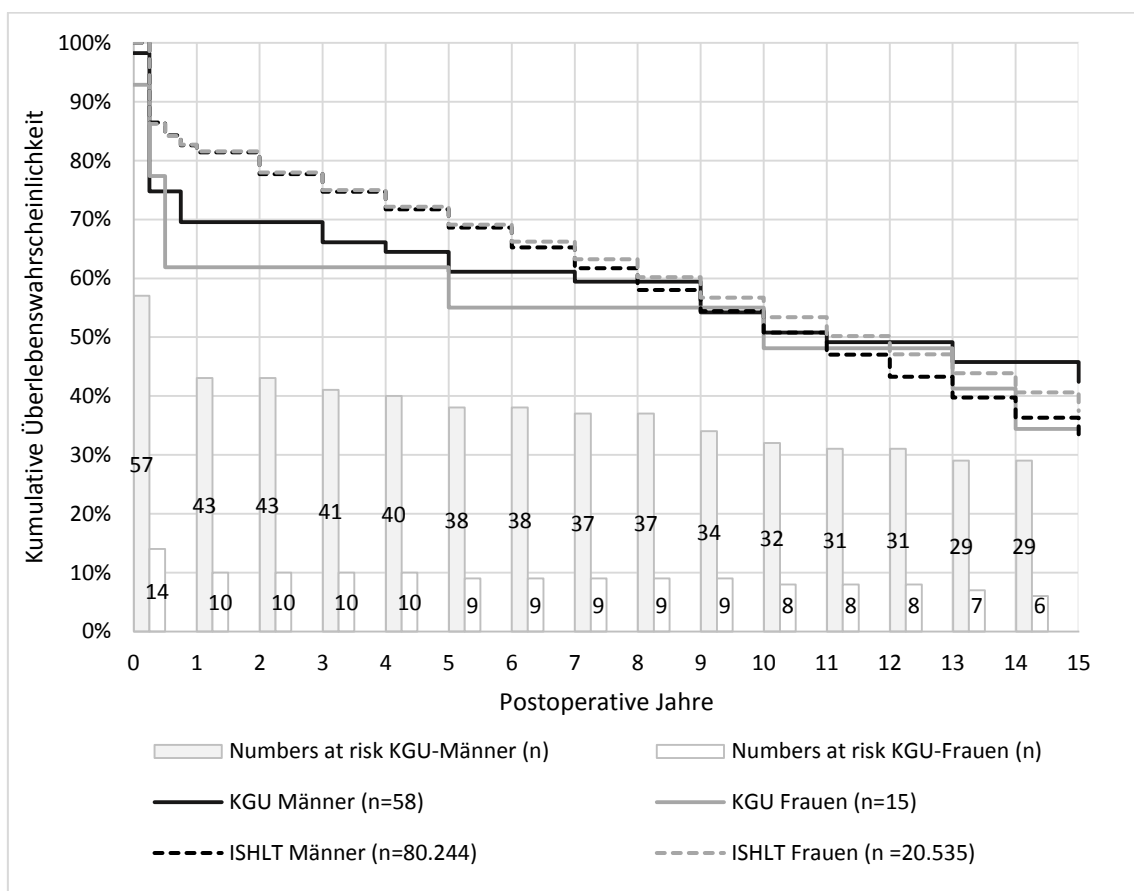


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve nach Empfänger-geschlecht [37k]

Die Überlebenswahrscheinlichkeit der Männer und Frauen unterschied sich in der Patientengruppe der KGU kaum voneinander (siehe Abb. 16). Der größte Unterschied zwischen den beiden Gruppen befindet sich 6 Monate nach der Transplantation. Dort beträgt die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit der Frauen an der KGU 61,9% und der Männer 74,8%. Dies ist ein Unterschied von 12,8%.

Im Vergleich mit der ISHLT liegt das Überleben des jeweiligen Geschlechts anfangs durch die geringere 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit der KGU-Patienten etwas niedriger, ansonsten aber nahe am internationalen Schnitt. Des Weiteren zeigt sich, dass zwischen den Geschlechtern der ISHLT in den ersten 3 Jahren kaum ein Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit besteht. Im Langzeitverlauf überleben prozentual mehr männliche Patienten der KGU als der ISHLT. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Mann das 15. postoperative Jahr überlebt, liegt für einen Patienten der ISHLT bei 32,7% und für einen KGU-Patienten bei 42,4%.

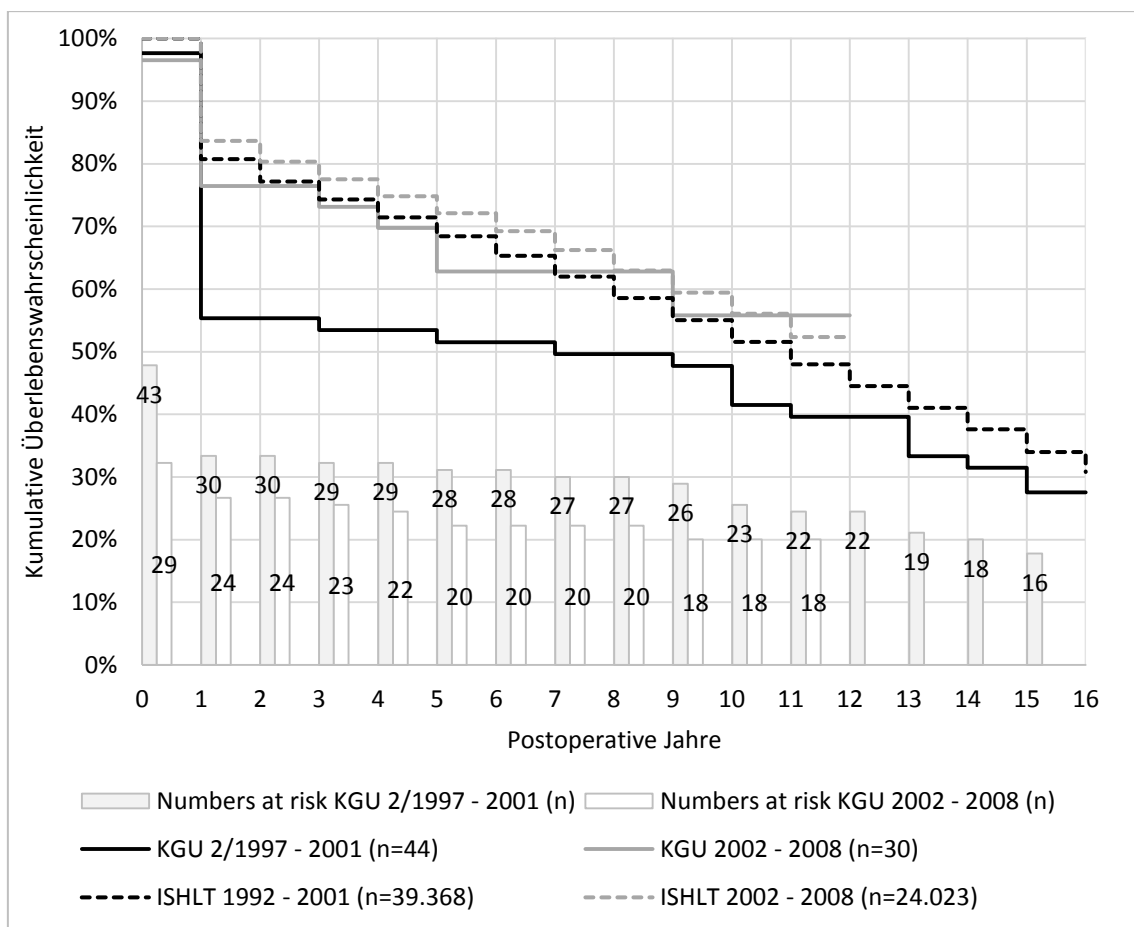


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve nach Transplantationsära [37a]

Betrachtet man die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten pro Transplantationsära, so zeigt sich, dass sich das Überleben in der Ära von 2002 – 2008 im Vergleich zu der vorherigen von Februar 1997 – 2001 sowohl an der KGU als auch international verbessert hat (siehe Abb. 17). Die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten der KGU stieg von 55,4% auf 76,4% und die 5- bzw. 10- Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 53,44% bzw. 41,5% auf 62,8% bzw. 55,8%.

Auffällig ist jedoch, dass in der älteren Ära der KGU nach dem ersten postoperativen Jahr die Überlebenschancen bis zum vollendeten 9. postoperativen Jahr um lediglich 7,6% fällt, während im gleichen Zeitraum in der neueren Ära die Überlebenschancen um 20,6% fällt. Der Äravergleich zeigt auch, dass die geringere 1-Jahres-Überlebenschancen an der KGU unter anderem auch auf die Transplantationsära zurückzuführen ist.

Die Ära der KGU von Februar 1997 – 2001 schneidet im internationalen Vergleich schlechter ab, als die der ISHLT. Dies liegt vor allem an der sehr geringen 1-Jahresüberlebenschancen von 55,6%. Diese bessert sich jedoch in der darauffolgenden Ära, sodass die Überlebenschancen der KGU-Patienten mit der der ISHLT vergleichbar wird. Allerdings liegt die Überlebenschancen in der neueren Ära knapp unter der der ISHLT.

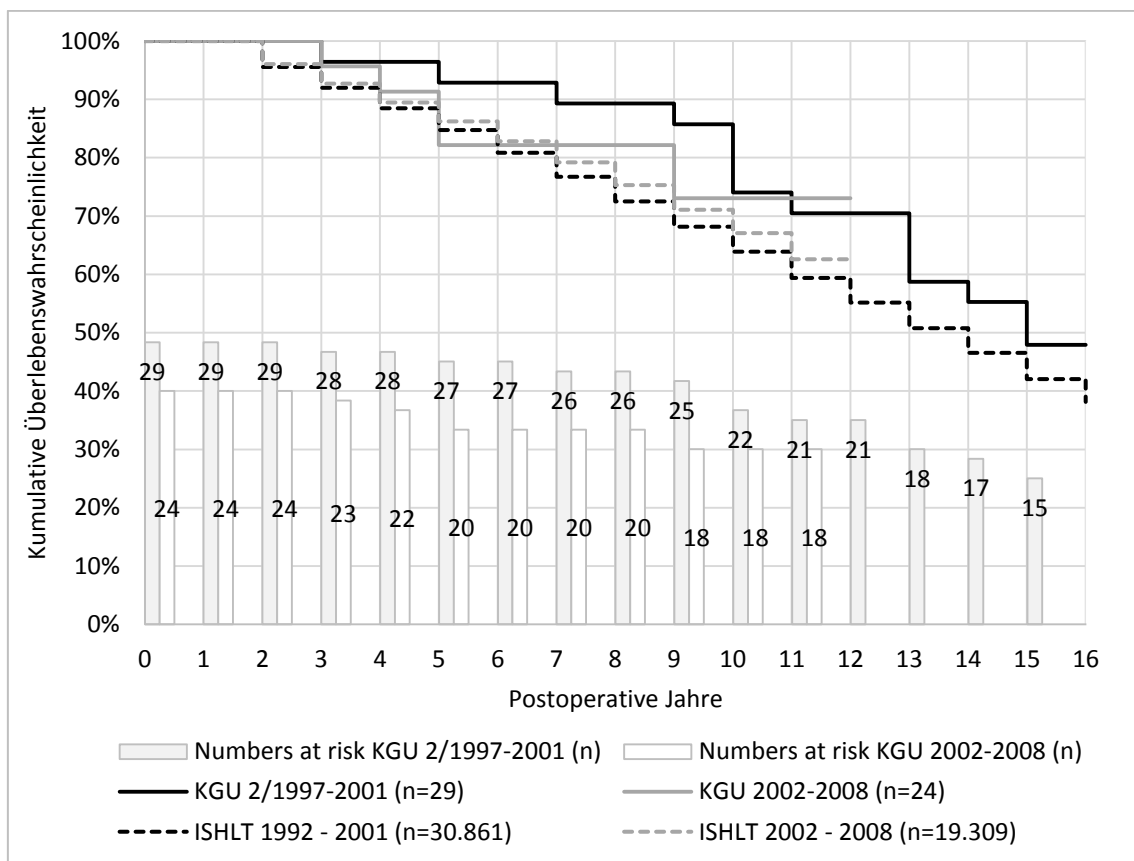


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve nach Transplantationsära unter der Bedingung, dass das erste postoperative Jahr überlebt wurde [37g]

Im Äravergleich mit den Patienten, die das erste Jahr nach der Transplantation überlebt haben, liegen die Überlebenschancen der KGU-Gruppen jedoch fast ausschließlich über denen der ISHLT (siehe Abb. 18).



An der KGU liegt die Überlebenswahrscheinlichkeit der älteren Ära bis zum 10. Jahr etwas höher als die der neueren Ära. Im 11. postoperativen Jahr sind sich die kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeiten der jeweiligen KGU-Gruppen sehr ähnlich. So beträgt sie in der Ära von Februar 1997 – 2001 74,0%, und in der Ära von 2002 – 2008 73,0%. Über die darauffolgenden Jahre der neueren Ära an der KGU liegen noch keine Daten vor. In beiden Ären zeigt sich außerdem, dass ein KGU-Patient, der das erste Jahr überlebt hat, auch das zweite Jahr überlebt.

Auch bei der ISHLT liegen die Kurven der jeweiligen Ära nah beieinander. Besonders deutlich ist der Unterschied zwischen ISHLT und KGU in der Ära von 1992 bei der ISHLT bzw. Februar 1997 bis 2001 bei der KGU. Hier ist die Überlebenswahrscheinlichkeit für einen KGU-Patienten höher als für einen Patienten aus der Gruppe der ISHLT. Im 5. bzw. 10. postoperativen Jahr liegt die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit für einen Patienten der ISHLT bei 84,7% bzw. 63,9% und für einen KGU-Patienten bei 92,9% bzw. 74,0%.

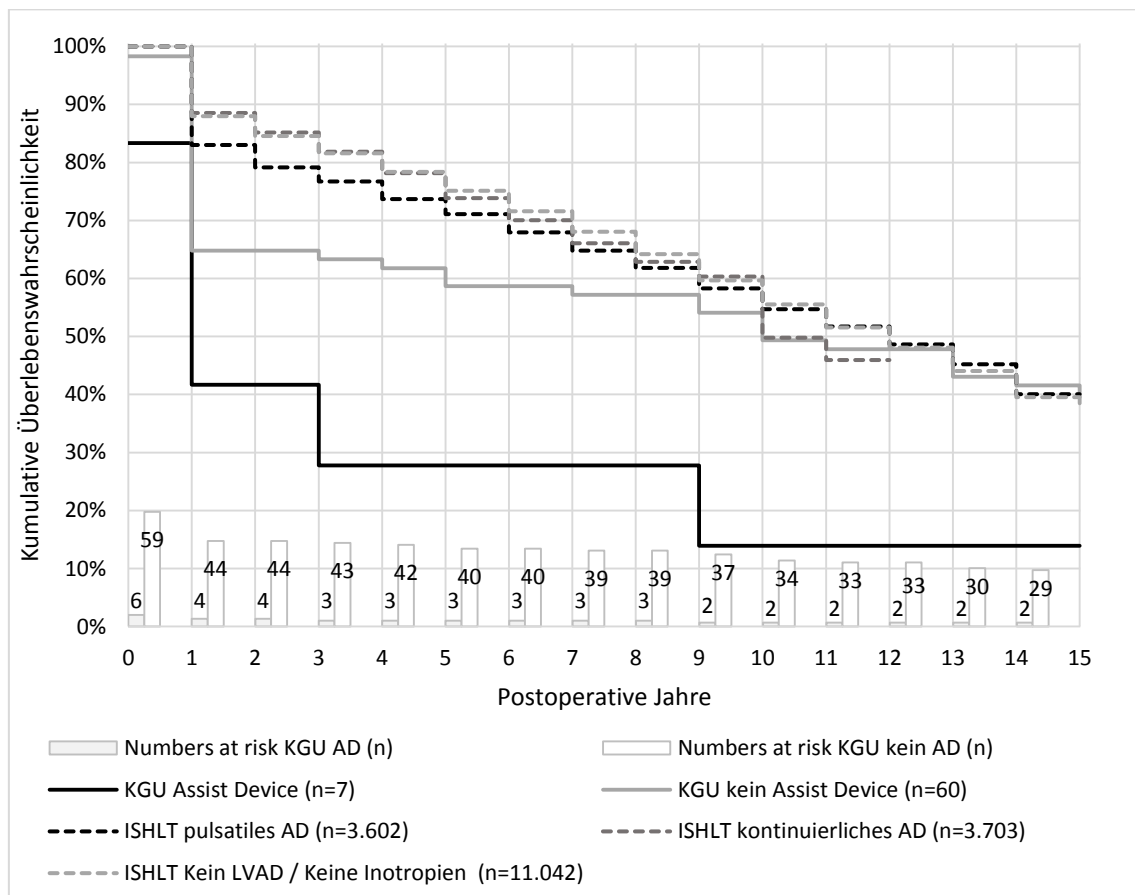


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für Patienten mit und ohne Assist Device vor der Transplantation [37]

In der Studie sind 7 KGU-Patienten enthalten, die vor der Transplantation mit einem Ventrikulären Assist Device versorgt wurden. Ihre Überlebenswahrscheinlichkeit ist in Form einer Kaplan-Meier-Kurve in Abb. 19 dargestellt. Innerhalb des ersten postoperativen Jahres verstarben 3 der 7 Patienten. So ergibt sich eine 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 41,7% (n=4). Diese beträgt in der Gruppe der KGU-Patienten ohne Assist Device 64,8% (n=44). In den darauf folgenden Jahren fällt die Überlebenswahrscheinlichkeit der ehemaligen Assist-Device-Patienten ähnlich stetig wie die der Patienten, die kein Assist Device hatten. Aufgrund der geringeren 1-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit und der kleinen Patientengruppe bleibt sie jedoch deutlich unter der Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten ohne Assist-Device. Die Wahrscheinlichkeit eines Assist-Device-Patienten der KGU, das 10. postoperative Jahr zu erleben beträgt 13,9%. Für einen KGU-Patienten ohne Assist-Device beträgt die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit 49,3%.

Auch international haben die Patienten, die vor der Transplantation ein Assist-Device besaßen, eine schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit als die übrigen Patienten. Jedoch ist der Unterschied zwischen diesen Gruppen deutlich geringer als der zwischen den beiden Gruppen der KGU. Aufgrund der schlechteren 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit der Assist-Device-Patienten der KGU liegt deren Kurve deutlich unter der Überlebenswahrscheinlichkeit vergleichbarer Gruppen der ISHLT (Patienten mit kontinuierlichem oder pulsatilem Assist Device). So liegt die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit dieser KGU-Patienten bei 27,8% und der Patienten mit kontinuierlichem Assist Device in der Gruppe der ISHLT bei 73,8%. Auch die Überlebenswahrscheinlichkeit der KGU-Patienten ohne Assist-Device ist aus dem selben Grund deutlich geringer als die Überlebenswahrscheinlichkeit der ISHLT-Patienten, die weder mit einem ventrikulären Assist Device ausgestattet noch mit Inotropika behandelt wurden. Im Laufe der weiteren postoperativen Jahre nähern sich die beiden Kurven jedoch an und kreuzen sich im 14. postoperativen Jahr. Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten ohne Assist Device beträgt für KGU-Patienten 58,7% und für Patienten der ISHLT 75,1%.

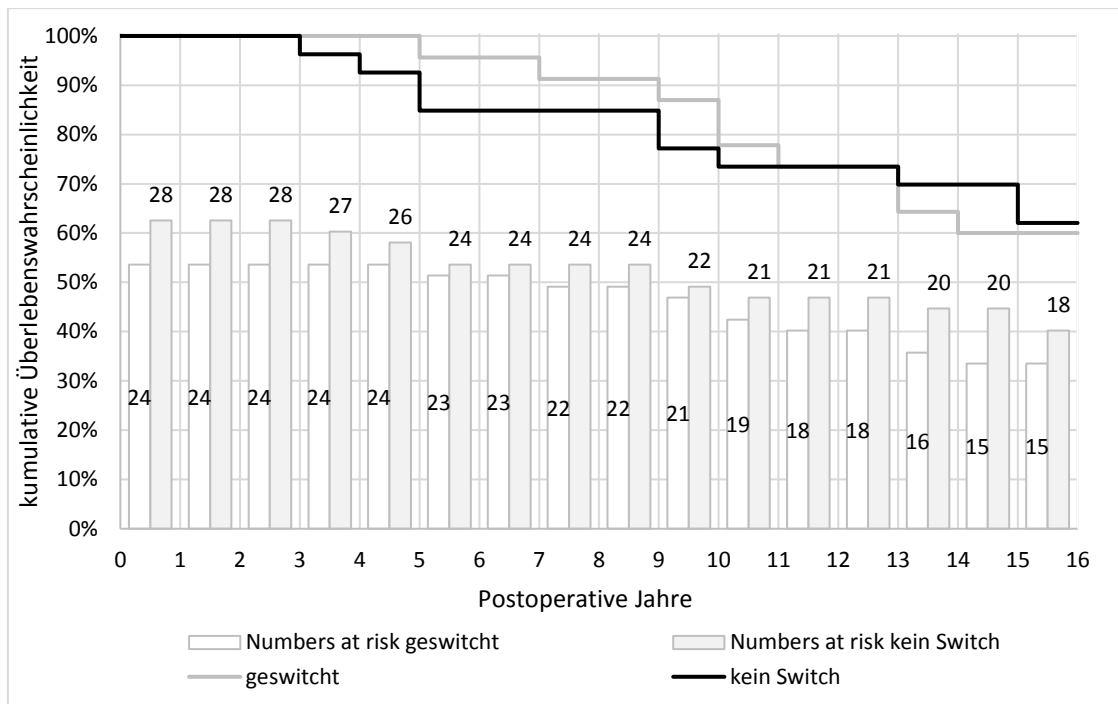


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve nach Stattfinden eines Switch des Immunsuppressiva-Regimes unter der Bedingung, dass das erste postoperative Jahr überlebt wurde

Im Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeiten von Patienten, die das erste postoperative Jahr überlebten und ihr initiales immunsuppressives Schema beibehielten und solchen, die es mindestens einmal wechseln mussten, stellen sich keine wesentlichen Unterschiede dar (siehe Abb. 20). Die Kurve der Patienten, die nie einen Switch erlebten, liegt zwischen dem 3. und 11. postoperativem Jahr maximal 10,8% unter der Kurve der Patienten, bei denen sich mindestens ein Switch ereignete. Nachdem im 12. postoperativen Jahr die Überlebenswahrscheinlichkeiten beider Gruppen bei 73,5% lag, ist die der Patienten ohne Switch in den darauf folgenden Jahren höher. Der größte Unterschied besteht dabei im 15. postoperativen Jahr mit 9,8%. Die 5- bzw. 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit in der Gruppe der Patienten ohne Wechsel des Immunsuppressiva-Regimes beträgt 84,9% bzw. 73,5%, während diese in der Gruppe der Patienten mit Switch bei 95,7% bzw. 77,8% liegt.

Teilt man Patienten, die das erste Jahr überlebt haben, nach der Anzahl ihrer Abstoßungen ein, so zeigt sich, dass Patienten, die keine bis zwei Abstoßungsreaktionen erlitten, ein schlechteres Langzeitüberleben haben als solche, bei denen mindestens 3 Abstoßungsreaktionen bemerkt wurden (siehe Abb. 21). Patienten mit mindestens 3 Abstoßungen, die das erste Jahr überlebt haben, erlebten auch das 4. Jahr.

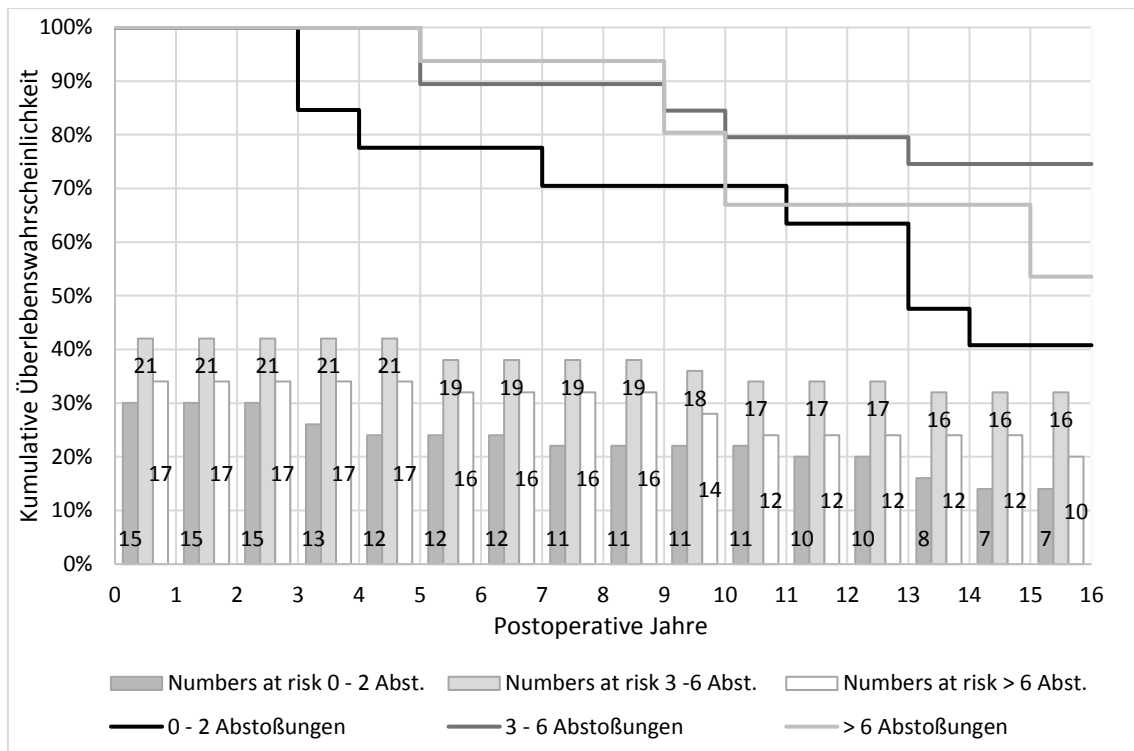


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve nach Anzahl der Abstoßungen unter der Bedingung, dass das erste postoperative Jahr überlebt wurde

In der Gruppe der Herztransplantierten mit weniger als drei Abstoßungen starben die ersten Patienten schon nach dem 2. postoperativen Jahr. Darauf liegt deren Kaplan-Meier-Kurve fast ausschließlich unter derjenigen der Patienten mit mindestens drei Abstoßungen. So ergibt sich für Patienten mit keiner bis zwei Abstoßungen eine 5-, 10- bzw. 15-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 77,6%, 70,5% bzw. 40,8%.

Die Kurven der Patienten mit drei bis sechs oder mehr als sechs Abstoßungen verlaufen bis zum neunten postoperativen Jahr sehr ähnlich. Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten der Gruppe mit 3 – 6 Abstoßungen beträgt 89,5% und die der Patienten mit mehr als sechs Abstoßungen 93,8%. Nach dem neunten postoperativen Jahr sinkt die Kaplan-Meier-Kurve der Patienten mit mehr als 6 Abstoßungen deutlich unter derjenigen der Patienten mit 3 – 6 Abstoßungen. Dadurch liegt die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit letzterer bei 79,5% und die der Patienten mit mehr als sechs Abstoßungen bei 67,0%. Im 15. postoperativen Jahr ist die Diskrepanz noch ausgeprägter. Die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit 3 – 6 Abstoßungen liegt zu diesem Zeitpunkt bei 74,6% und die der Patienten mit mehr als sechs Abstoßungen bei 53,6%.

## 4.2 Langfristige Komplikationen nach der Transplantation

### 4.2.1 Niereninsuffizienz

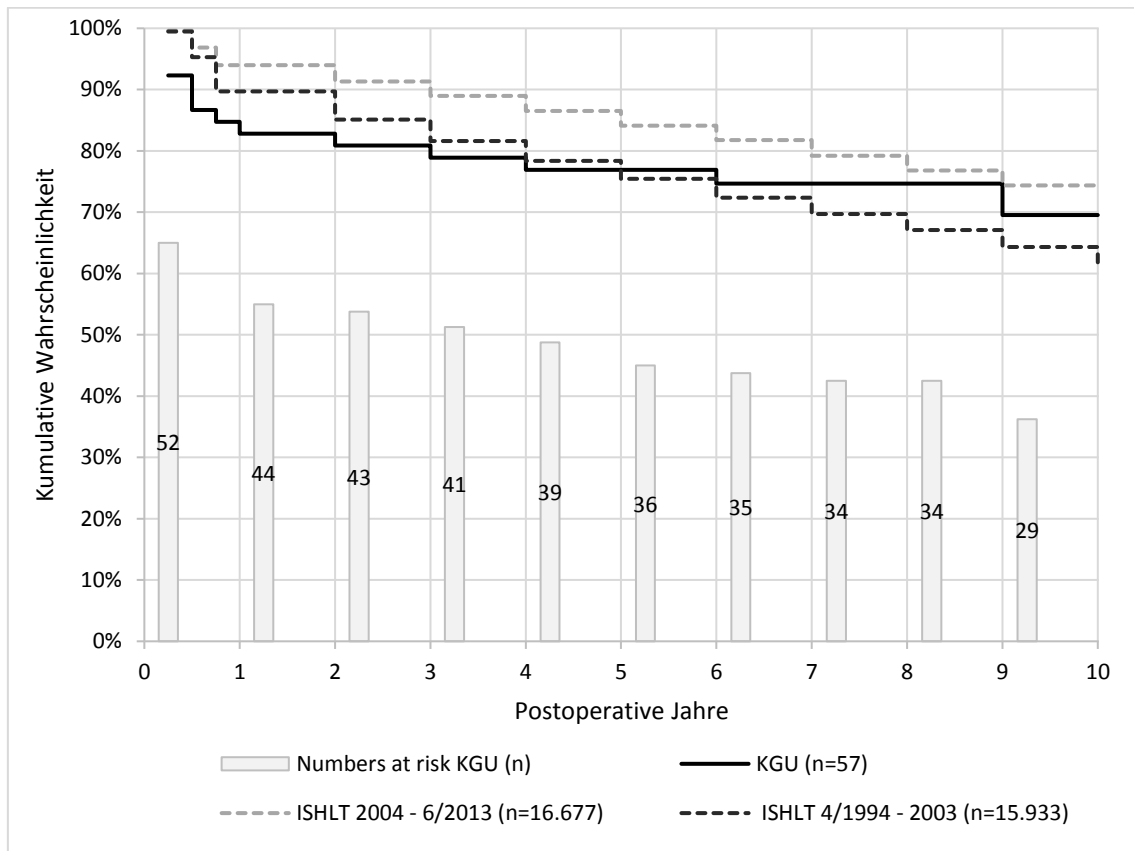


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für die Freiheit von einem Kreatinin-Spiegel über 2,5 mg/dl [37b]

Zu den häufigsten Todesursachen nach der Herztransplantation zählt die Niereninsuffizienz, deren Häufigkeit mit der Zeit nach der Transplantation zunimmt [12]. Ihre Entstehung ist daher für die Prognose des Patienten äußerst relevant.

In dieser Studie wurden im ersten Jahr im Monat 3, 6, 9 und 12 und darauf jährlich die Kreatininwerte erhoben. In Abbildung 22 ist zu diesen Zeitpunkten in einer Kaplan-Meier-Kurve aufgeführt, wie viel Prozent der Patienten noch nie einen Kreatininwert über 2,5 mg/dl hatten.

Dabei zeigt sich unter den Patienten der KGU, dass der stärkste Abfall der kumulativen Wahrscheinlichkeit für einen Kreatininwert über 2,5 mg/dl im ersten postoperativen Jahr ist. In den darauf folgenden Jahren ist der Abfall deutlich geringer und kontinuierlich. Damit liegt die kumulative Wahrscheinlichkeit für die Freiheit von einem Kreatininwert über 2,5 mg/dl im Jahr 1 bei 83%, im Jahr 10 hingegen bei 70%.

Die Werte der KGU-Patienten liegen besonders am Anfang unter dem internationalen Schnitt. Die von der ISHLT berechnete kumulative Wahrscheinlichkeit für die Freiheit eines Kreatininwertes von über 2,5mg/dl nach dem ersten postoperativen Jahr liegt bei 89,7% (4/1994 – 2003). Damit ist sie 6,9% höher als die der KGU. Im längerfristigen Verlauf sind jedoch prozentual mehr Patienten der KGU (Jahr 10: 69,5%, n=26) frei von einem Kreatinin über 2,5 mg/dl als ISHLT-Patienten (61,5%).

Den Daten der ISHLT kann man entnehmen, dass sich die Werte der Nierenfunktion im Langzeitverlauf in der aktuelleren Ära (2004 – 6/2013) im Vergleich zur vorherigen deutlich verbessert haben. So liegt die kumulative Wahrscheinlichkeit für die Freiheit von einem Kreatininwert über 2,5mg/dl nach 10 Jahren in der aktuelleren Messreihe 10% höher als in der vorherigen, bei 74,4%. Damit ist sie 4,4% höher als bei einem KGU-Patienten im 10. postoperativen Jahr.

## 4.2.2 Malignität

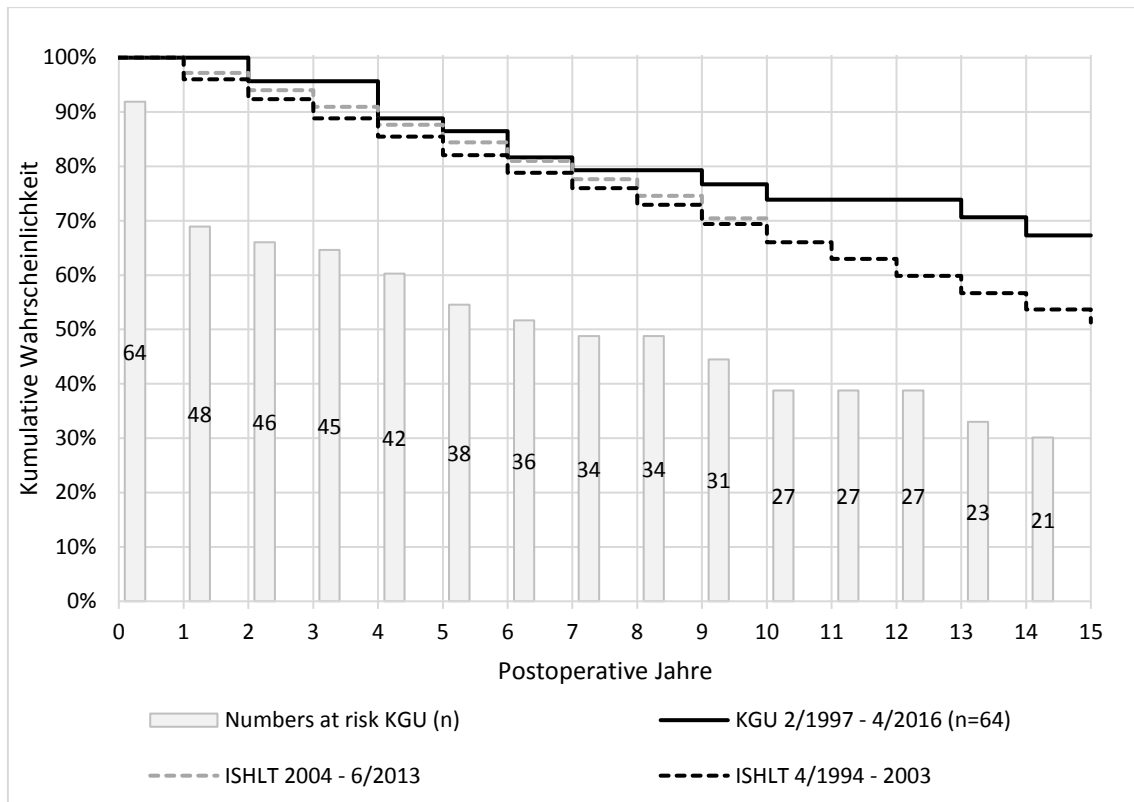


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve für die Freiheit von einer Malignität [37c]

Zu den häufigeren Todesursachen zwischen dem 3. und 5. postoperativen Jahr zählt die eine maligne Erkrankung [46]. Bei Patienten der KGU trat eine Krebserkrankung am häufigsten zwischen dem vierten und zehnten postoperativen Jahr auf (siehe Abb. 23). Die Wahrscheinlichkeit im 5. Jahr tumorfrei zu sein lag, für die Gruppe der KGU-Patienten bei 86%.

Im Vergleich mit dem internationalen Schnitt erkranken weniger Patienten an einem Tumorleiden. Vor allem im langfristigen Bereich unterscheiden sich die Werte deutlich. So liegt die kumulative Wahrscheinlichkeit für Tumorfreiheit im 10. postoperativen Jahr für die Patienten der ISHLT bei 66% und die der KGU bei 74%. Im 15. postoperativen Jahr beträgt diese für die Patienten der ISHLT 51% und für die der KGU 67%.

### 4.2.3 Abstoßungen

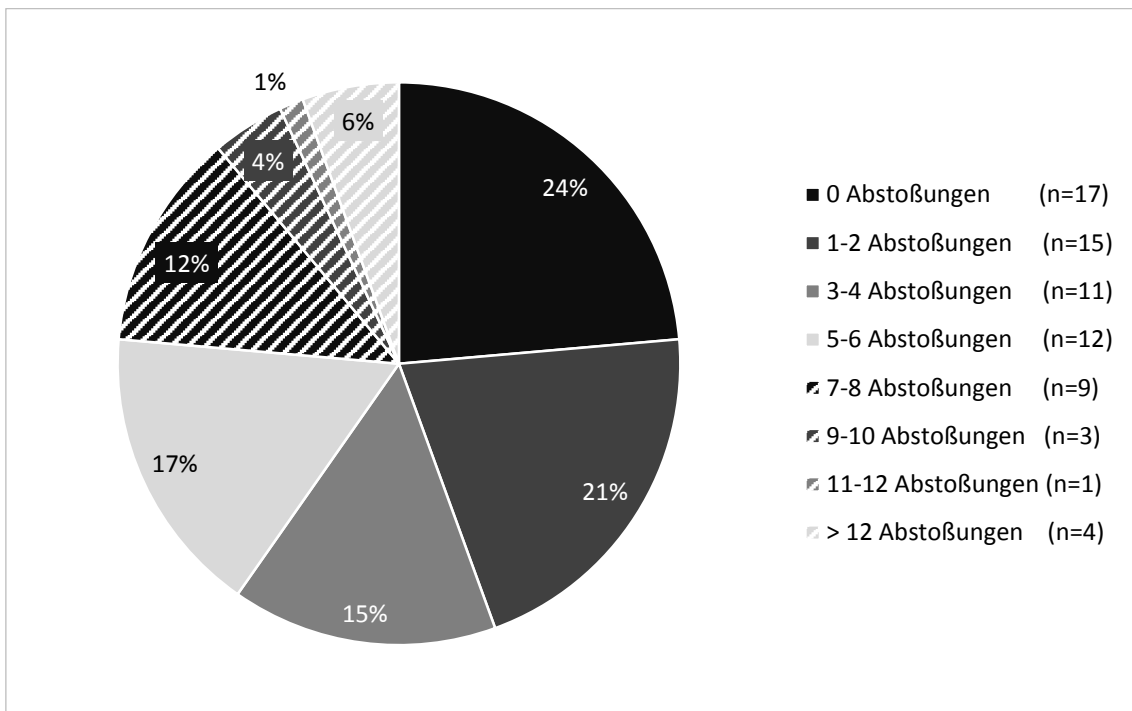


Abbildung 24: Verteilung der Anzahl an Abstoßungen in der Gesamtgruppe der KGU

Abstoßungsreaktionen nehmen Einfluss auf die Lebensqualität und die Prognose des Patienten [65]. Im Rahmen der HTx-Nachsorge gilt es entsprechend, ihr Auftreten zu vermeiden beziehungsweise rechtzeitig zu erkennen und zu behandeln. Unter den 76 Transplantierten lagen von 72 Myokardbiopsie Berichte vor. 24% dieser Patienten blieben dabei frei von Abstoßungen, während 53% zwischen 1 und 6 Abstoßungsreaktionen erlitten. Bei 18% der Patienten traten 7 bis 12 Abstoßungen auf, und bei 6% der Patienten wurden mehr als 12 Abstoßungsreaktionen vermerkt.

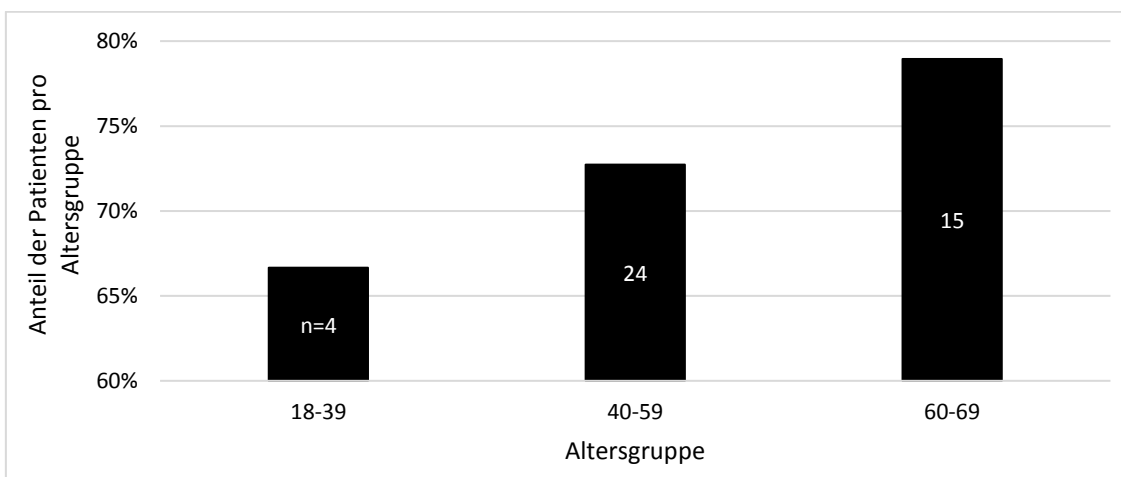


Abbildung 25: Anteil an Patienten mit Abstoßungen im ersten Jahr pro Altersgruppe der KGU



Der Prozentsatz an Abstoßungen pro Altersgruppe nimmt mit zunehmenden Alter zu (siehe Abb. 25). Während sich in der Gruppe der 18- bis 39-Jährigen bei 67% (n=4) der Patienten eine Abstoßungsreaktion ereignete, waren es in der Gruppe der 60- bis 69-Jährigen 79% (n=15). Diese Zunahme des Anteils an Abstoßungen mit zunehmendem Alter, zeigte sich international nicht. Aus dem 30. offiziellen Bericht der ISHLT über die Herztransplantation bei Erwachsenen (2013) lässt sich dagegen eine Abnahme der Abstoßungen mit zunehmenden Alter entnehmen [46].

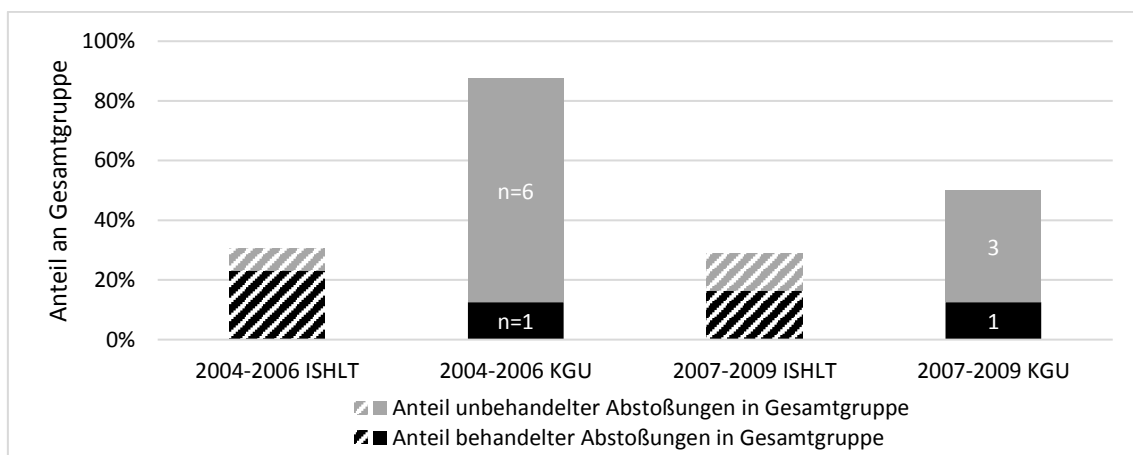


Abbildung 26: Anteil an behandelten und unbehandelten Abstoßungen in der Gesamtgruppe je Transplantationsära [37d]

Teilt man die Patienten in Gruppen nach Transplantationsjahr ein, so zeigt sich, dass unter den KGU-Patienten in jeder Ära mindestens 50% der Patienten eine Abstoßungsreaktion innerhalb des ersten Jahres erlitten. Als solche wurde jeder Befund aus der Myokardbiopsie gewertet, der laut ISHLT-Klassifikation der Abstoßungsgrade nicht „OR“ war [93]. Der Anteil der behandelten Abstoßungen liegt an der KGU jedoch deutlich unter dem der unbehandelten Abstoßungen.

Stellt man die Werte der KGU neben die der ISHLT, so sieht man, dass der Anteil an Abstoßungen im ersten Jahr in den Gruppen der KGU deutlich höher ist. Der Anteil an Abstoßungen, die aufgrund ihrer Schwere einer Therapie bedürfen, ist im Verhältnis jedoch deutlich geringer.

Während sich die Werte der ISHLT von 2004 - 2006 auf 2007 - 2009 nur dezent verbessern, kommt es an der KGU zu einer deutlichen Verbesserung der Abstoßungsrate im ersten Jahr nach der Transplantation.

Die Ära 2010-2013 wird hier aufgrund der geringen Patientenzahl an der KGU und der damit verbundenen mangelnden Aussagekraft nicht betrachtet.

#### 4.2.4 Transplantatvaskulopathie

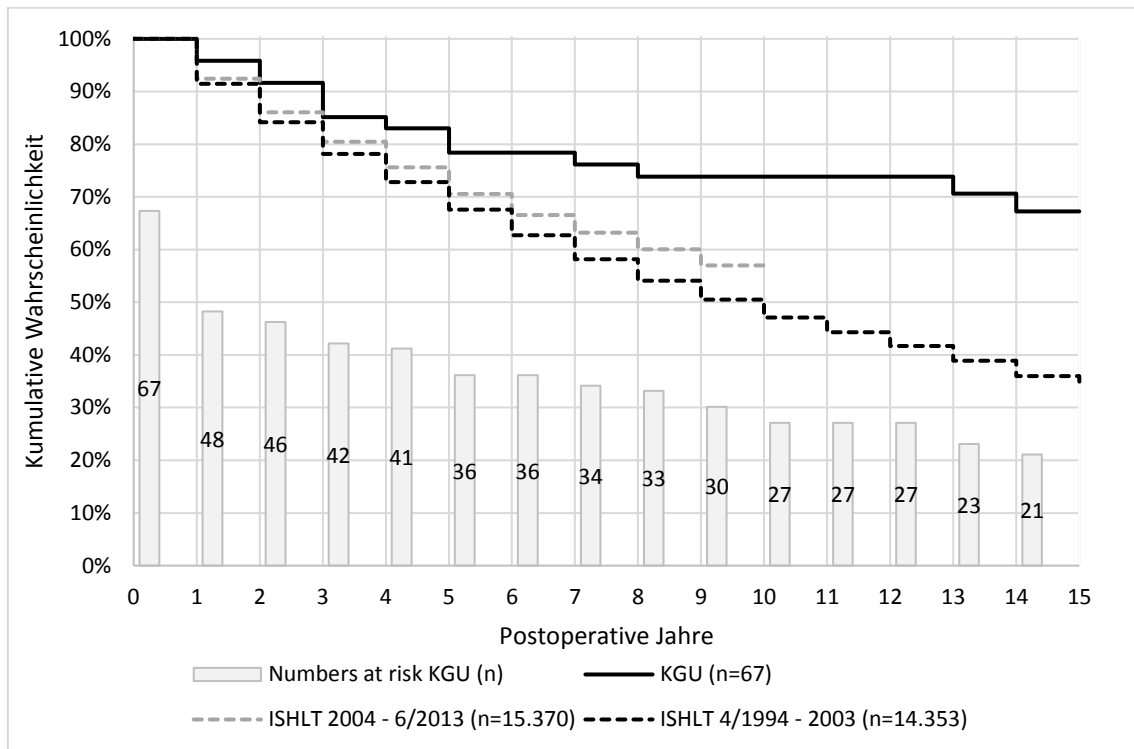


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve für die Freiheit von einer Transplantatvaskulopathie [37e]

Die vorliegende Kaplan-Meier-Kurve (Abb. 27) stellt die kumulative Wahrscheinlichkeit dar, nicht an einer Transplantatvaskulopathie zu erkranken. Insgesamt lag bei 67 KGU-Patienten eine Auskunft über das Vorhandensein bzw. die Freiheit von einer Transplantatvaskulopathie vor. Der Zeitpunkt des Auftretens wurde dann dem entsprechenden postoperativen Jahr zugeordnet.

Nach dem 5. postoperativen Jahr leben 78% der KGU-Patienten frei von einer Transplantatvaskulopathie. Der Großteil der von TVP betroffenen KGU-Patienten erkrankte in den ersten 5 Jahren nach der Transplantation.

Während der Großteil der TVP-Patienten der KGU in den ersten 5 Jahren erkranken, zeigt die Kurve der ISHLT einen konstanten Abfall der TVP-Freiheit. Dementsprechend sind die Werte in den ersten Jahren noch vergleichbar und weichen auf lange Zeit stärker voneinander ab. Beispielsweise beträgt im Jahr 3 die TVP-Freiheit der KGU 86% und die der ISHLT 79%, während sie im 10. postoperativen Jahr bei 75% bzw. 47% liegt. Damit zeigt sich ein besseres Abschneiden der KGU-Patienten im Vergleich mit dem dementsprechenden Kollektiv der ISHLT, besonders ausgeprägt ist dies im langfristigen Verlauf.

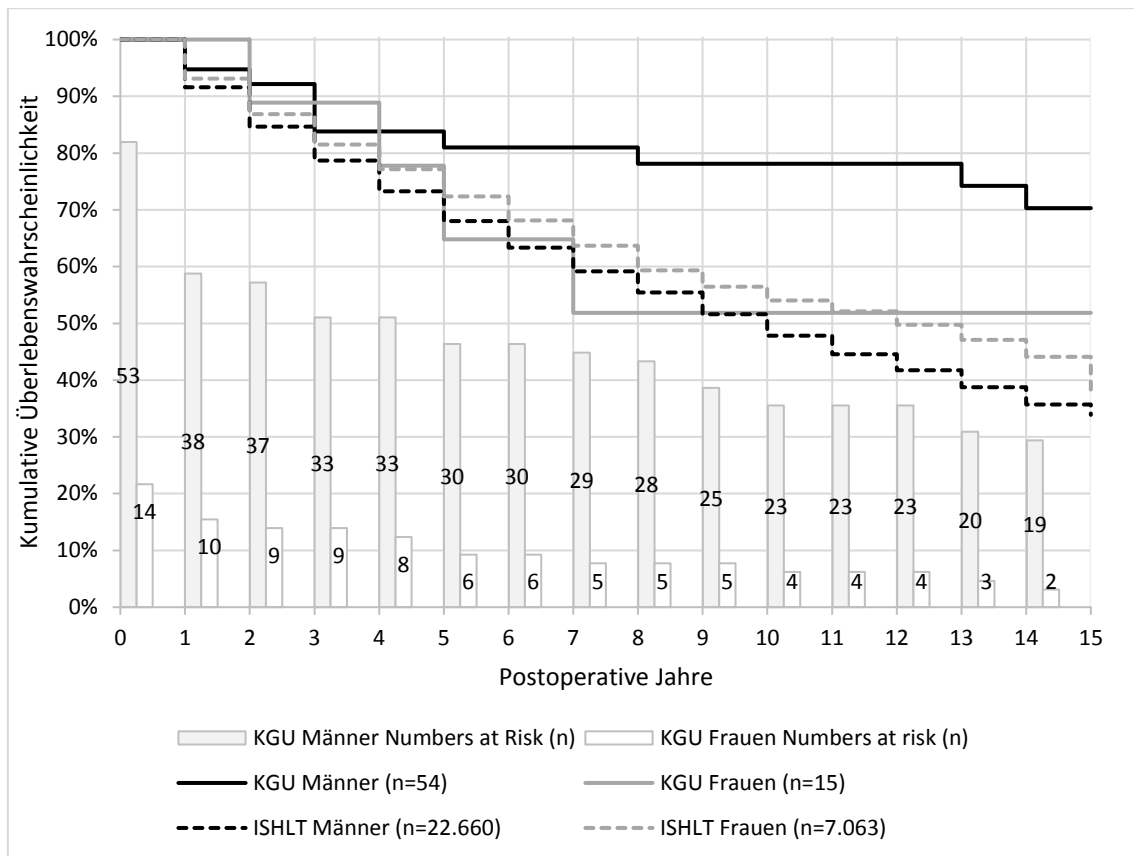


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve für die Freiheit von einer Transplantatvaskulopathie nach Geschlecht [37f]

Betrachtet man den Verlauf der kumulativen Wahrscheinlichkeit für die Freiheit von Transplantatvaskulopathie geschlechtergetrennt, so ist besonders auffällig, dass an der KGU im Langzeitverlauf anteilig mehr Frauen an TVP erkranken als Männer (siehe Abb. 28). Trotz der geringen Anzahl von Patientinnen an der KGU entspricht der Anteil der an TVP erkrankten Frauen etwa dem internationalen Schnitt. Der Anteil der Männer mit Transplantatvaskulopathie ist im kompletten Verlauf und besonders deutlich im Langzeitverlauf geringer als in der Gruppe der ISHLT. Des Weiteren zeigt sich, dass die Inzidenz der TVP an der KGU in den ersten 5 Jahren der internationalen Inzidenz entspricht. In den darauf folgenden Jahren nimmt sie allerdings in der Gruppe der männlichen KGU-Patienten ab.

## 4.3 Immunsuppression

### 4.3.1 Entwicklung der Immunsuppression

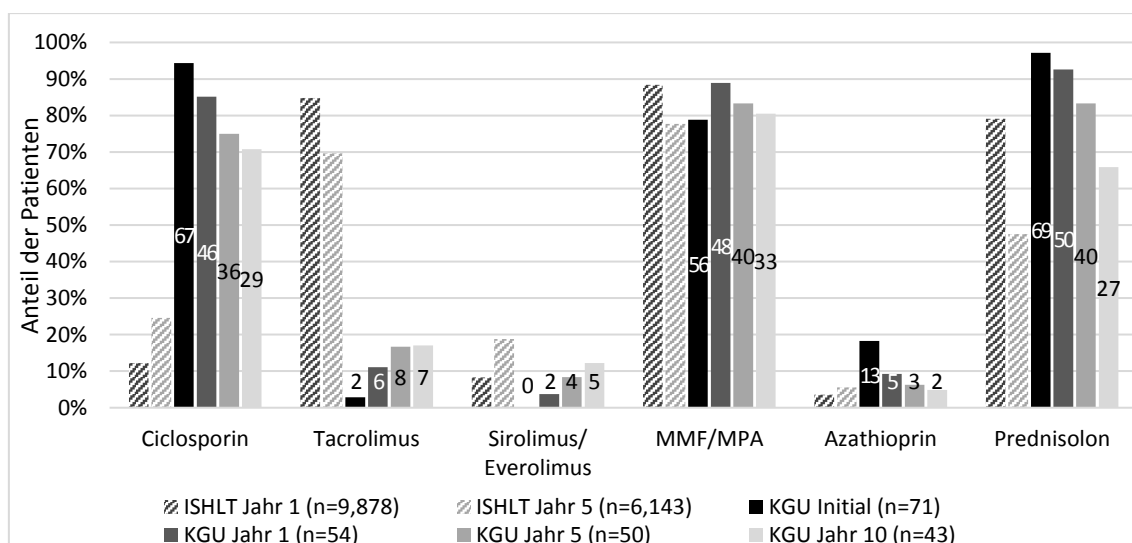


Abbildung 29: Entwicklung des Einsatzes der verschiedenen Immunsuppressiva je nach Zeitpunkt nach der Transplantation [37n]

Bei der Ermittlung der Immunsuppression (siehe Abb. 29) stellte sich heraus, dass die meisten KGU Patienten initial mit einer Kombination aus Ciclosporin (94,4%, n=67), MMF (78,9%, n=56) und Prednisolon (97,2%, n=69) behandelt wurden. International kam dagegen im ersten Jahr deutlich mehr Tacrolimus zum Einsatz (84,8%), dessen Gebrauch dann bis zum Jahr 5 absinkt. Unter den Patienten der KGU verhielt sich dies genau gegenteilig: der Einsatz von Tacrolimus war initial gering (2,8%, n=2) und stieg dann über die Jahre bis zu Jahr 10 auf 17,1% (n=7) an. Insgesamt bleibt der Anteil an mit Tacrolimus behandelten Patienten allerdings deutlich geringer als international.

Ein ebenso gegenteiliges Ergebnis zeigte auch der Einsatz von Azathioprin. Während sich an der KGU der Einsatz von Azathioprin über die Jahre von 18,3% (n=5) auf 4,9% (n=2) verringerte, nahm er unter ISHLT-Patienten von 3,6% auf 5,6% zu. Prozentual gesehen blieb der Einsatz von Azathioprin international allerdings geringer als an der KGU.

Der Einsatz von Sirolimus oder Everolimus, sowie MMF oder MPA ist dem internationalen Schnitt in Ausmaß und Verlauf sehr ähnlich.

Prednisolon wurde an der KGU prozentual deutlich häufiger und länger verwendet. Im 5. postoperativen Jahr erhalten 83,3% (n=40) der KGU-Patienten Prednisolon, während es unter den Patienten der ISHLT 47,6% sind. Das Steroidweaning findet an der KGU also in geringerem Umfang statt (siehe Abb. 29).

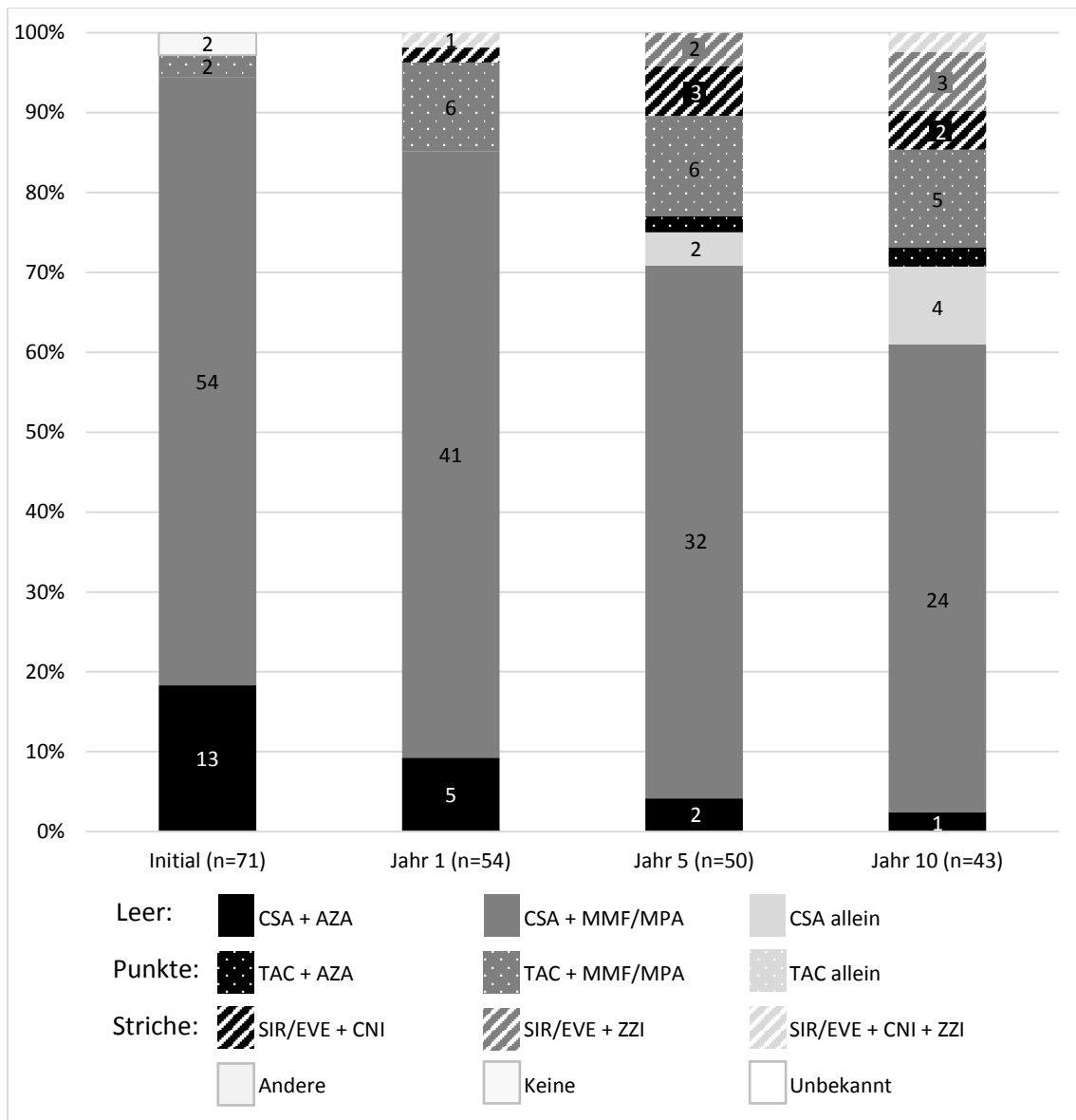


Abbildung 30: Verteilung der verschiedenen Kombinationstherapien an der KGU je nach Zeitpunkt nach der Transplantation

Die häufigste Immunsuppression bestand an der KGU aus der Kombination von Ciclosporin und MMF (siehe Abb. 30). Generell nahmen über die Jahre nach der Transplantation Kombinationen mit Ciclosporin ab, während sich der Einsatz von Kombinationen mit Tacrolimus oder Everolimus bzw. Sirolimus vermehrten. Initial erhielten 94,4% (n=67) der Patienten eine Immunsuppression mit Ciclosporin und Azathioprin (18,3%, n=13) oder MMF (76,1%, n=54); 2,8% (n=2) der Patienten nahmen Tacrolimus und MMF ein. Im 10. postoperativen Jahr sank der Anteil an Kombinationen mit Ciclosporin auf 61,0% (n=25), während Kombinationen mit Tacrolimus auf 14,6% (n=6) zunahmen und Kombinationen mit Sirolimus oder Everolimus ebenfalls mit 14,6% (n=6) vertreten waren.

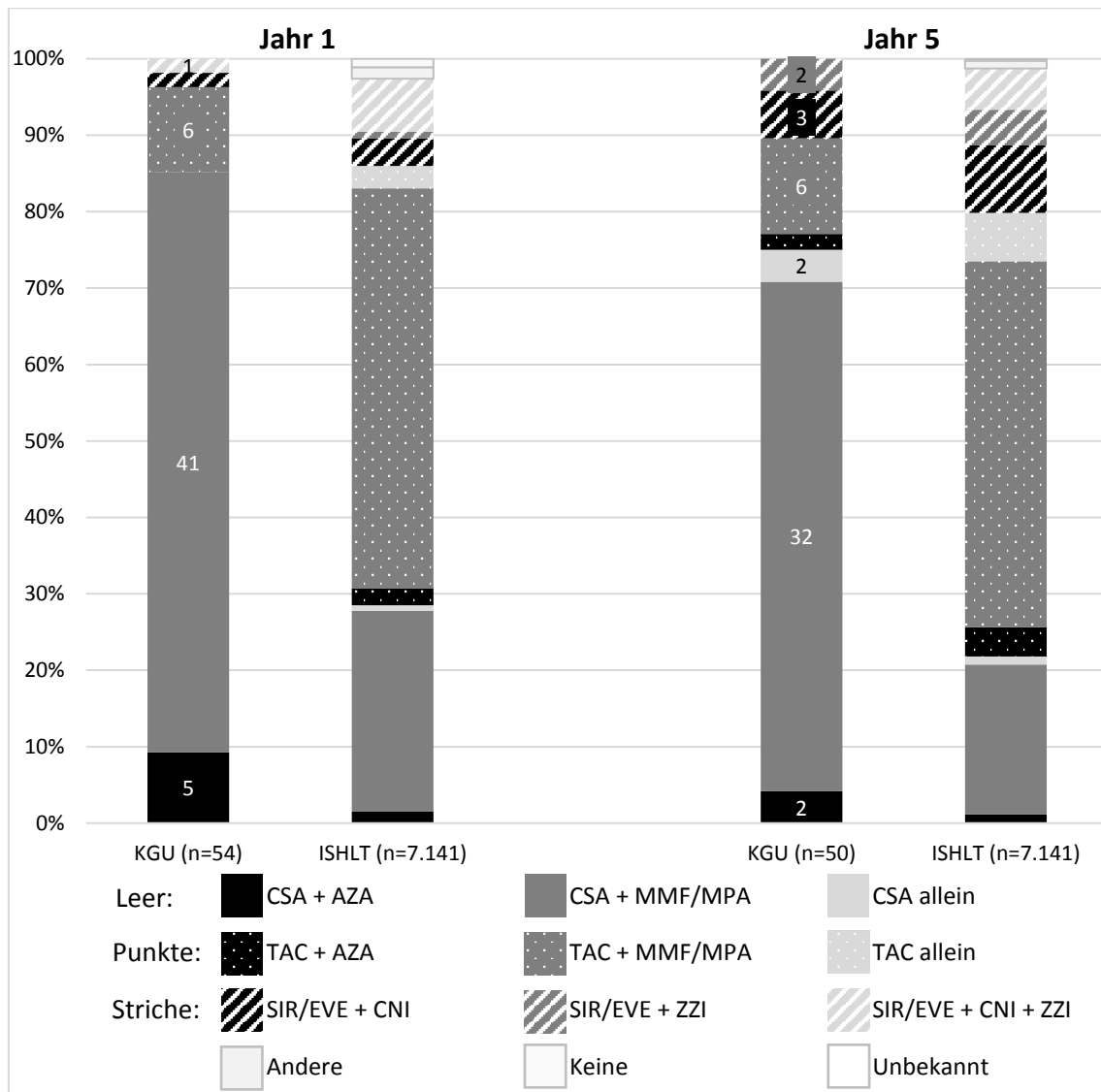


Abbildung 31: Verteilung der Kombinationstherapien je nach Zeitpunkt nach er Transplantation im Vergleich zwischen ISHLT und KGU [37m]

Im Vergleich mit der ISHLT zeigt sich, dass in der Patientengruppe der KGU hauptsächlich Kombinationen mit Ciclosporin (Jahr 1 85,2%, n=46) angewendet wurden, während unter den ISHLT-Patienten hauptsächlich Tacrolimus (Jahr 1 57,5%, n=4053) eingesetzt wurde (siehe Abb. 31). Beide haben gemeinsam, dass der Anteil an Sirolimus- bzw. Everolimus-Kombinationen von Jahr 1 auf Jahr 5 zunimmt. Dabei kommen diese Kombinationen prozentual gesehen international häufiger vor. So liegt der Anteil an Kombinationen mit Sirolimus oder Everolimus unter den ISHLT-Patienten im Jahr 1 bei 11,4% (n=759) und im Jahr 5 bei 18,8% (n=915), während er bei den Patienten der KGU im Jahr 1 3,7% (n=2) und im Jahr 5 10,4% (n=5) ausmacht. Des Weiteren kam international auch die Monotherapie mit Tacrolimus zum Einsatz, was an der KGU nicht der Fall war.

### 4.3.2 Switch-Analysen

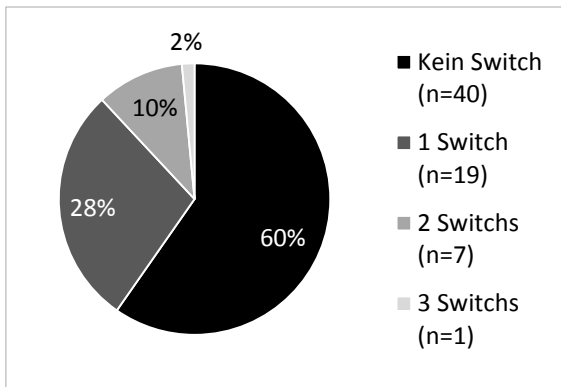


Abbildung 33: Verteilung der Switchanzahl in der Gesamtgruppe der KGU

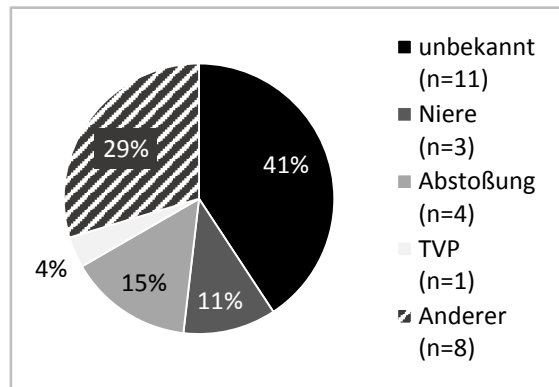


Abbildung 32: Verteilung der Gründe für einen Switch bei KGU-Patienten

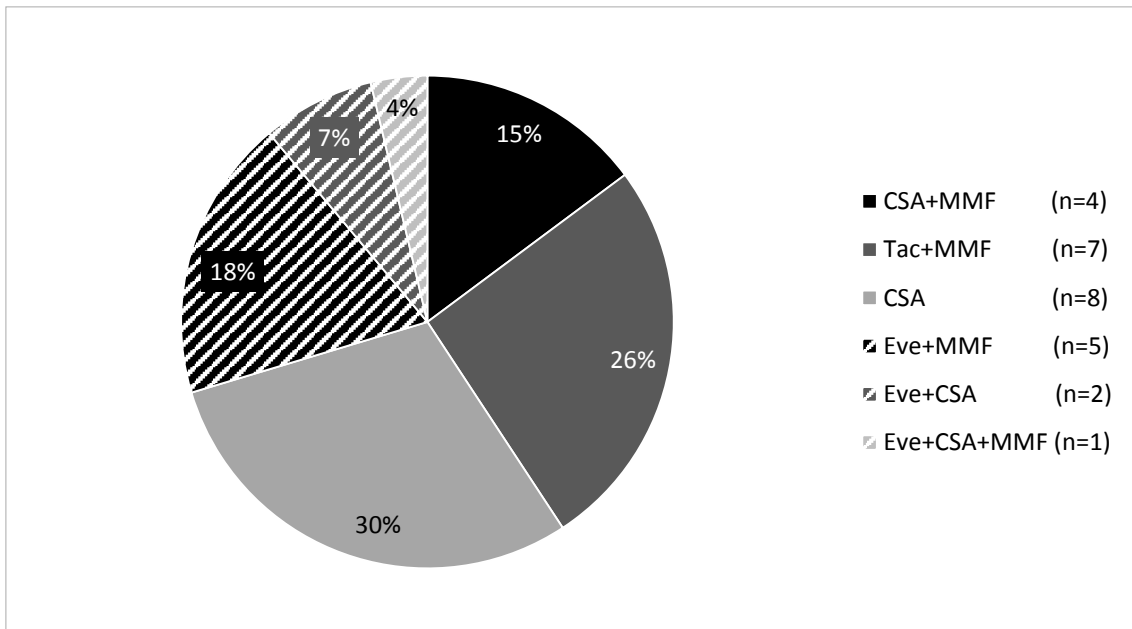


Abbildung 34: Verteilung der verwendeten Immunsuppressionsschemata an der KGU nach dem ersten Switch

Das initiale Immunsuppressionsschema konnte bei 59,7% (n=40) der Patienten beibehalten werden, während bei 40,3% (n=27) mindestens ein Wechsel des Regimes nötig wurde (siehe Abb. 32). Die Gründe für den Wechsel waren häufig nicht eruierbar. Zu den am häufigsten dokumentierten Gründen des ersten Switch zählen Unverträglichkeiten oder Nebenwirkungen des immunsuppressiven Regimes (enthalten in dem Punkt „Andere“) sowie häufige Abstoßungen oder eine Verschlechterung der Nierenfunktion (siehe Abb. 33). Nach einem Wechsel der Immunsuppression wurde am häufigsten auf Ciclosporin als Monotherapie (29,6%, n=8) und Tacrolimus mit MMF (25,9%, n=7) zurückgegriffen (siehe Abb. 34).

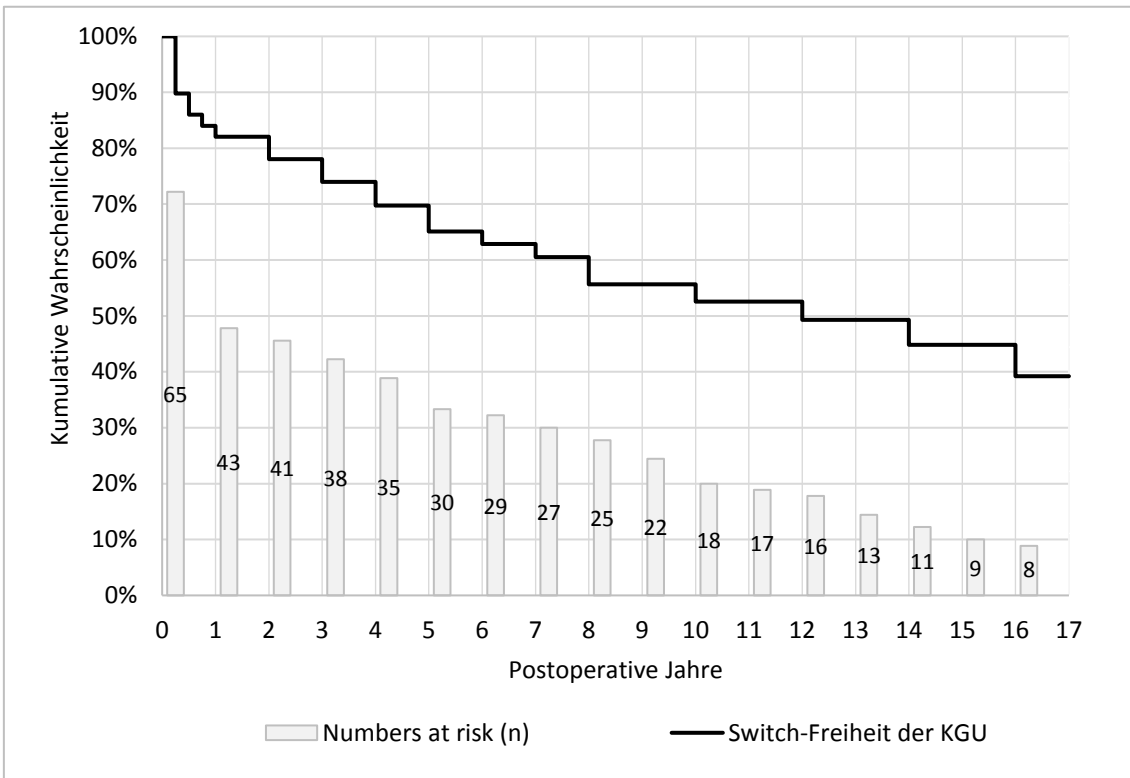


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve für die Freiheit vom Switch des Immunsuppressivums an der KGU

In der Darstellung der Freiheit von einem Wechsel des Immunsuppressivums in einer Kaplan-Meier-Kurve zeigt sich, dass ein Großteil der Wechsel innerhalb der ersten Jahre stattfindet (siehe Abb. 35). So beträgt die kumulative Wahrscheinlichkeit für einen Patienten dieser Studie im Jahr 1, 5 bzw. 10 frei von einem Wechsel des Immunsuppressivums zu bleiben 82,1%, 65,1% bzw. 52,6%.



## 5. Diskussion

In dieser retrospektiven Studie mit 76 herztransplantierten Patienten fand sich im Vergleich zu den internationalen Werten der ISHLT ein besseres Langzeitüberleben, aber ein geringeres Kurzzeitüberleben. Die Langzeitkomplikationen waren weniger stark ausgeprägt als im internationalen Schnitt. Des Weiteren wurde festgestellt, dass an der KGU Steroide deutlich später abgesetzt werden und weniger Proliferationssignalinhibitoren eingesetzt werden.

Es gilt also zu diskutieren, welche Ursachen sowohl den schlechteren als auch den besseren Ergebnissen zu Grunde liegen, um sich zu verbessern und Stärken auszubauen. Des Weiteren soll die aktuelle Studienlage beleuchtet werden, damit die Prozesse der KGU daran angepasst werden können.

### 5.1 Überlebenszeitanalysen

#### 5.1.1 Ein-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit

Wie in Abbildung 12 deutlich wird, ist das Ein-Jahres-Überleben der KGU-Patienten im Vergleich zum internationalen Schnitt geringer, das Langzeitüberleben jedoch höher. In diversen Studien wurden Risikofaktoren ermittelt, die die Ein-Jahres-Mortalität erhöhen.

So zeigten Stehlik et al. einen Zusammenhang mit Spendercharakteristika auf. Zum Beispiel sank die Überlebenswahrscheinlichkeit mit zunehmenden Alter des Organspenders bei größeren Körpergewichtsunterschieden zwischen Spender und Empfänger. Ein weiterer Spender-assoziiertes Prädiktor für ein schlechteres kurzfristiges Überleben waren eine längere Ischämiezeit (2h vs. 4h) des Transplantats [63]. Tsai et al. wiesen in ihrer Studie auf einen Trend zur erhöhten Frühmortalität hin, wenn der Empfänger an einer atraumatischen intrakraniellen Blutung starb [68].

Als Risikofaktoren für die Ein-Jahres-Mortalität benennt die ISHLT in ihrem Bericht 2012 unter anderem ein Empfängeralter unter 40 oder über 50 Jahren, ein erhöhtes Spenderalter, eine vor der Transplantation stattgefundene mechanische Kreislaufunterstützung (ECMO, TAH, VAD) oder Dialyse, sowie ein erhöhter Kreatininspiegel [65]. Aus ihrem Bericht 2004 geht außerdem hervor, dass ein Risikofaktor für eine erhöhte Ein-Jahres-Mortalität das weibliche Geschlecht des Spenders ist [30a].

Die präoperative Nierenfunktion ist als guter Prädiktor für die Ein-Jahres-Mortalität etabliert [63, 65, 67, 69]. Besonders hervorheben lässt sich das Ergebnis von Odum et al., die zeigten, dass die Frühsterblichkeit der Patienten mit einer Kreatininclearance unter 40 ml/min bei 17% lag. Dem gegenüber war die Frühsterblichkeit der Patienten mit intakter Nierenfunktion (Kreatininclearance  $\geq$  40 ml/min) mit 7% signifikant erniedrigt [69].

Im Gegensatz zu der an der KGU geringeren Überlebenswahrscheinlichkeit von ICM-Patienten (siehe Abb. 14) zeigten Gungor et al. mit ihrer Studie, dass zwischen Patienten mit ischämischer und solchen mit idiopathisch dilatativer Kardiomyopathie kein Unterschied im Überleben und der Mortalität besteht [66]. In den aktuellen ISHLT-Berichten wird ein günstigeres kurzzeitiges Überleben der ICM Patienten im Vergleich zu Patienten mit kongenitaler oder valvulärer Kardiomyopathie beschrieben [64, 65].

Zum Abschätzen der Ein-Jahres Mortalität entwickelten Weiss et al. einen Risiko-Score, der unterschiedliche Empfängercharakteristika mit Punkten bewertete. Dazu zählten das Alter, Ethnie, Bilirubin- und Kreatininkonzentration, die zur Transplantation führende Diagnose und eine stattgefundene mechanische Kreislaufunterstützung und Dialyse. Es konnten maximal 50 Punkte erreicht werden. Bei einer Punktzahl von 0 – 2 lag die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei 92,5%, während Patienten mit einem Wert 20 oder höher eine Ein-Jahres-Mortalität von mehr als 50% aufwiesen [67].

Van Bakel et al. untersuchten klinikabhängige Charakteristika, die Einfluss auf das Ein-Jahres-Überleben herztransplantierte Patienten nehmen. So zeigten sie, dass die Anzahl an Chirurgen, Kardiologen bzw. Transplantationskardiologen und Koordinatoren mit einem signifikant besseren Ein-Jahres-Überleben korrelierte. Den gleichen Einfluss nahm auch die Frequenz an durchgeführten Myokardbiopsien. Weitere klinische Praktiken, die die Ein-Jahres-Mortalität senkten, waren ein thoraxchirurgisches

Fellowship-Programm, Routineüberwachungen für antikörpervermittelte Abstoßungsreaktionen und die Annahme des Spenderanrufs durch eine Kardiologie oder Chirurgie. An Kliniken, bei denen pro Kardiologe eine höhere Anzahl an Transplantationspatienten zu betreuen war, war das Überleben schlechter [70].

Eine Studie zum Transplantationsvolumen verschiedener Kliniken und dessen Auswirkung auf die Mortalität führten Grimm et al. durch. Zu den Kliniken mit niedrigem Transplantationsvolumen wurden solche gezählt, die maximal 14,5 Transplantationen pro Jahr durchführten. Dazu würde entsprechend auch die KGU zählen. An besagten Kliniken kam es im Vergleich zu Zentren mit einem hohen Transplantationsaufkommen (> 26,5 pro Jahr) zu signifikant vermehrten postoperativen Komplikationen, wie Abstoßungsreaktionen, Dialysepflichtigkeit, Reoperationen, Infektionen und Schlaganfällen. Somit war das Überleben dieser Patienten sowohl nach 90 Tagen als auch nach einem und fünf Jahren ebenfalls signifikant erniedrigt. Einen Grund für diese Ergebnisse sahen die Autoren in den an Kliniken mit vielen Transplantationen etablierten Leitlinien [71].

Es gilt nun also zu überlegen, was die geringere Ein-Jahres-Überlebenschance an der KGU verursacht.

Ein einflussnehmender Faktor scheint dabei die zur Transplantation führende Diagnose einer ischämischen Kardiomyopathie zu sein. Die Patienten mit einer ICM weisen ein deutlich schlechteres Ein-Jahres-Überleben auf, während solche mit dilatativer Kardiomyopathie im internationalen Schnitt liegen (siehe Abb. 14). Diese Ergebnisse entsprechen jedoch nicht der aktuellen Studienlage zum Outcome von ICM- und DCM-Patienten nach Herztransplantation. Dieser Unterschied könnte durch die geringere Fallzahl der KGU bedingt sein.

Des Weiteren hat sich gezeigt, dass ein Großteil der Patienten, die im ersten Jahr starben, innerhalb der ersten 30 Tage verschied (siehe Tabelle 5). Auch dies könnte man mit dem höheren Anteil der ICM-Patienten begründen. Da die ischämische Kardiomyopathie auf einer Arteriosklerose beruht, die meist mit mehreren Komorbiditäten einhergeht (siehe Einleitung 1.1.3) [20, 21], sind die Voraussetzungen für eine erfolgreiche intra- und perioperative Phase deutlich schlechter als für Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie. Zusätzlich waren die ICM-Patienten der KGU im Schnitt 6 Jahre älter als die DCM-Patienten, deren Durchschnittsalter 52 Jahre betrug.

Außerdem zeigt sich an der KGU eine Ära bezogene Frühsterblichkeit (siehe Abb. 17). So ist die Ein-Jahres-Mortalität in der Ära von 2/1997 und 2001 geringer als die in der aktuelleren Ära von 2002 bis 2008. Dies zeigt sich auch an der Betrachtung der Todesfälle (siehe Tabelle 6). Zwischen 2002 und 2006 kam es zu keinem Todesfall innerhalb der ersten 3 Monate, während in den restlichen Jahren in diesem Zeitraum mindestens 1 Patient starb.

<b>Jahr</b>	<b>Todesfälle in <math>\leq 3</math> Monaten</b>	<b>Transplantationsanzahl</b>	<b>Anteil</b>
1997 (ab 24.02.)	3	6	50%
1998	3	10	30%
1999	3	9	33,3%
2000	1	8	12,5%
2001	1	11	9,1%
2002 – 2006	0	18	0%
2007	1	3	33,3%
2008	2	2	100%

*Tabelle 6: Todesfälle in den ersten 3 Monaten in Relation zur Anzahl der durchgeführten Transplantationen im jeweiligen Jahr*

Eine Ursache für die schlechtere 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit könnte unter anderem auch mit der kleinen Patientengruppe zusammenhängen. So senken die zwei, noch am Transplantationstag verstorbenen, Patienten die Überlebenswahrscheinlichkeit gleich zu Beginn um 3% (n=2 von 73).

Im Vergleich der Überlebenskurven der Geschlechter (siehe Abb. 16) sowie der verschiedenen Altersgruppen (siehe Abb. 15) wird deutlich, dass diese Faktoren nicht mit der geringeren Ein-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit zusammenhängen, da die Kurven in diesem Zeitraum jeweils ähnlich verlaufen.

Es ist ebenfalls zu bedenken, dass die KGU zu den Kliniken mit einem niedrigen Transplantationsvolumen zählt, die laut Studien eine höhere Mortalität aufweisen [71]. Damit besteht sowohl im operativen Bereich als auch in der Nachsorge weniger Möglichkeit, Erfahrungen auszubilden und zu nutzen sowie Handlungsschemata und Leitlinien zu etablieren.

Auf viele der oben genannten Risikofaktoren, wie z.B. Spender- oder Empfängereigenschaften, kann von Seiten der Klinik nur schwer Einfluss genommen werden. Daher sollte der Focus der Verbesserung des Ein-Jahres-Überlebens auf der Etablierung von Handlungsschemata sowie regelmäßigen Kontrolluntersuchungen und Biopsien liegen. Dazu wurde an der KGU bereits eine HTx-Ambulanz eingerichtet, die diese Funktion übernehmen soll. Außerdem kann die Anwendung eines Risikoscores wie ihn Weiss et al entwickelt haben [67] dabei helfen, Patienten mit höherem Mortalitätsrisiko zu identifizieren und ein besonderes Augenmerk auf sie zu legen.

### 5.1.2 Langzeitüberleben

Ein Hauptfaktor, der das Langzeitüberleben nach Herztransplantation reduziert, ist die Ausbildung einer Transplantatvaskulopathie (siehe 5.2.4 Transplantatvaskulopathie) [72].

Verschiedene Studien konnten allerdings noch weitere Risikofaktoren ermitteln.

So zeigten Kolsrud et al., dass das präoperative Vorhandensein eines ventrikulären Assist-Device oder einer Dialyse und das Alter des Patienten sich negativ auf des Langzeitüberleben auswirkten. Den gleichen Effekt hatte auch die frühe postoperative Notwendigkeit für eine Nierenersatztherapie [73].

Eine erhöhte Mortalität wiesen Grady et al. bei präoperativ über- und untergewichtigen Patienten (<80% oder >140% des individuellen idealen Körpergewichts) nach [74].

Milde Läsionen, die in mehreren Koronarangiografien bestehen, senken ebenfalls die Überlebenschancen der Transplantierten [75].

Auch Abstoßungsreaktionen nehmen negativen Einfluss auf das Überleben der Patienten (siehe 5.2.3 Abstoßungen).

Unter der Bedingung, dass das erste Jahr überlebt wurde, zeigt sich für die Patienten der KGU ein besseres Langzeitüberleben als im internationalen Schnitt (siehe Abb. 13). Dies kann Ausdruck eines guten Nachsorgesystems sein. Ursache dafür könnte jedoch auch eine statistische Verzerrung sein. Die Gruppe der älteren Ära der KGU beginnt, aufgrund der Grenzen dieser Studie, erst im Februar 1997, während die Ära der ISHLT schon Patienten ab 1992 einschließt. Dadurch befinden sich in der Gruppe der KGU anteilig mehr Patienten aus Jahren, in denen der Erfahrungsgrad bei Herztransplantationen höher war als in der Gruppe der ISHLT.

Es zeigte sich auch, dass ein Wechsel der Immunsuppressiva einen geringen Einfluss auf das Langzeitüberleben hatte. Patienten, bei denen kein Switch stattfand, hatten in den ersten 10 Jahren eine geringe Überlebenschancen und unterschieden sich auch danach nicht deutlich von Patienten mit einem Switch. Dies könnte dadurch entstehen, dass Patienten ohne Switch weniger häufig bei Kontrolluntersuchungen waren und somit die Notwendigkeit eines Switches nicht festgestellt werden konnte. Insgesamt scheint sich ein Switch des Immunsuppressiven Regimes eher vorteilhaft auf das Langzeitüberleben auszuwirken.

Bei der Auswertung des Einflusses der Anzahl an Abstoßungen auf das Langzeitüberleben zeigte sich, dass Patienten mit den wenigsten Abstoßungen am schlechtesten überlebten, während solche mit 3 – 6 Abstoßungen die besten Langzeitergebnisse hatten (siehe Abb. 21). Dazwischen positionierten sich Patienten mit mehr als sechs Abstoßungen. Als Abstoßungsreaktion wurde eine vorliegende Dokumentation oder ein Pathologiebericht einer Myokardbiopsie gewertet, der einen ISHLT Grad von mindestens 1R [93] beschrieb. Lag solch ein Bericht nicht vor oder wurde anderweitig keine Abstoßungsreaktion dokumentiert, wurde davon ausgegangen, dass der Patient keine Abstoßung erlitt. Patienten, die also nur selten zu Kontrolluntersuchungen erschienen oder eine Myokardbiopsie ablehnten, hatten dadurch auch weniger gewertete Abstoßungen. Dieses mangelnde Screening könnte der Grund für ihr schlechteres Überleben darstellen. Patienten, die öfter zu solchen Untersuchungen erschienen und dadurch zwar mehr gewertete Abstoßungsreaktionen erlebten, denen jedoch eine bessere Betreuung und die Möglichkeit der Reaktion auf Komplikationen zukam, hatten dadurch vermutlich ein besseres Überleben. Die Patienten, die jedoch mehr als 6 Abstoßungen hatten, hatten im Vergleich zu Patienten mit 3 – 6 Abstoßungen ein schlechteres Überleben. Es lässt sich also vermuten, dass bei zu vielen Abstoßungsreaktionen die Komplikationsrate die Überlebenschancen mehr senkt, als es eine gute Betreuung verbessern kann.

Zur weiteren Verbesserung des Langzeitüberlebens der KGU-Patienten gilt es, neben einer optimalen Einstellung der Immunsuppression, vor allem das Entstehen einer Transplantatvaskulopathie zu vermeiden beziehungsweise zu überwachen (siehe 5.2.4 Transplantatvaskulopathie und 5.3 Immunsuppression).

## 5.2 Langfristige Komplikationen der Transplantation

### 5.2.1 Niereninsuffizienz

Die Nierenfunktion spielt eine wichtige Rolle für das Überleben nach der Transplantation [63, 65, 67]. Daher ist es relevant, die Risikofaktoren und Auslöser der Niereninsuffizienz zu kennen und wenn möglich zu vermeiden.

Unabhängig vom Geschlecht des Empfängers ist es ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Niereninsuffizienz nach der Transplantation, wenn das gespendete Herz von einer Frau stammt [76].

Laut dem ISHLT-Jahresbericht 2012 steigt das Risiko für eine Niereninsuffizienz mit dem Empfängeralter und dem präoperativen Kreatininspiegel. Besonders betroffen von einer Niereninsuffizienz 5 Jahre nach Transplantation sind außerdem Patienten mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie und Diabetiker. Patienten, die eine Immunsuppression ohne Zellzyklus- oder mTor-Inhibitoren erhielten, hatten ebenfalls ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Niereninsuffizienz. Dies galt auch für ein Regime mit MMF und Azathioprin (statt MMF allein) oder ein Regime mit Ciclosporin (statt Tacrolimus) [65]. Auch Kobashigawa et al. stellten fest, dass die Immunsuppression mit Tacrolimus und MMF (im Vergleich zu TAC+SIR oder CSA+MMF) die Kreatininspiegel am niedrigsten hielt [77].

Die Auswirkungen der Niereninsuffizienz stellte Kobashigawa mit anderen Kollegen schon ein paar Jahre vorher in einer Studie dar. Hier zeigte sich, dass in der Gruppe von Patienten, die ein nicht-tödliches schwerwiegendes kardiales Ereignis erlebten, ein höherer Kreatininspiegel vorlag als bei Patienten ohne ein solches Ereignis [72].

Eine weitere Auswirkung der chronischen Niereninsuffizienz ist die Erhöhung der Mortalität des HTx-Patienten (siehe dazu 5.1 Überlebenszeitanalysen).

In Abb. 22 zeigten sich im internationalen Vergleich an der KGU vor allem schlechtere kurzzeitige Werte. Diese könnten jedoch eine rein statistische Ursache haben, da an der KGU im 1. postoperativen Jahr mehr Patienten als im internationalen Schnitt verstorben sind. Dadurch wird die Gesamtgruppe stärker reduziert und somit der Anteil der Patienten mit einem Kreatininwert über 2,5 mg/dl erhöht.



Um die Ergebnisse der KGU und somit sowohl die Mortalität als auch die Morbidität des Patienten weiter zu verbessern, sind regelmäßige Kontrollen der Nierenfunktionsparameter wichtig. Auf Risikopatienten wie Diabetiker, Patienten mit präoperativ erhöhtem Kreatinin, Dialyse-Patienten und Patienten mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie sowie solchen, die ihr Herz von einer Frau erhielten, ist dabei besonders zu achten. Des Weiteren sollte eine nierenschonende Immunsuppression bedacht und möglichst durchgeführt werden. Da bisher die meisten KGU Patienten noch ein Ciclosporin enthaltendes Regime erhielten (siehe Abb. 31), wäre dies ein Ansatz, um die Prognose der Patienten zu verbessern (siehe 5.3 Immunsuppression).

### 5.2.2 Malignität

Das Auftreten einer malignen Erkrankung nach der Transplantation wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst und hat große Auswirkungen auf das Langzeitüberleben der Transplantierten [94].

Bei einer Analyse der ISHLT Registry zeigten O'Neill et al., dass der Großteil der Malignitäten (47%) durch Karzinome der Haut gebildet wird [95]. Als Risikofaktoren für die Entwicklung von Hautkrebs nach Nierentransplantation konnten unter anderem männliches Geschlecht, die verstrichene Zeit seit der Transplantation, höheres Alter [96], sowie UV-Strahlung identifiziert werden [97]. Patienten, die bereits eine aktinische Keratose, Hautkrebs, ein Lymphom oder Leukämie in ihrer Krankengeschichte hatten, wiesen ein höheres Risiko für die Entstehung von Hautkrebs auf [96].

In der Studie von Higgins et al. waren die häufigsten Malignitäten (ausgenommen von Hautkrebs) Lungenkarzinome, posttransplant lymphoproliferative Erkrankungen bzw. Lymphome, Prostatakarzinome und Kolonkarzinome. Frauen waren dabei von den Lungenkarzinomen und lymphoproliferativen Erkrankungen bzw. Lymphomen weniger betroffen als Männer [111].

Auch die Medikamente, die die Patienten nach der Transplantation einnehmen, haben einen Einfluss auf das Entstehungsrisiko einer Malignität. So zeigte sich in einer Studie von Peled et al. eine signifikante Reduzierung der Malignität bei HTx-Patienten mit einem Metformin-behandelten Diabetes im Vergleich zu HTx-Patienten, deren Diabetes nicht mit Metformin behandelt wurde [98]. Auch zu dem Einsatz von Statinen konnten ähnliche Ergebnisse gefunden werden. Sie verbesserten das Überleben und reduzierten das Auftreten einer Malignität [99].

Dass auch die Immunsuppression mit der Malignitätsentstehung zusammenhängt beschrieben Penn und Starzl erstmals 1972 [94, 100]. So konnten Dantal et al. aufweisen, dass NTx-Patienten unter einer niedrig dosierten Immunsuppression mit Ciclosporin, im Vergleich zu NTx-Patienten unter Normaldosis, weniger Malignitäten entwickelten, ohne dass die Transplantatfunktion oder das 6-Jahres-Überleben daraus einen Nachteil nahmen [101]. Wang et al. zeigten, dass unter einer Therapie mit Everolimus weniger Malignitäten auftraten als unter einer Therapie mit MMF [102].

Die ISHLT erarbeitete 2014 durch Nair et al. ein mögliches Handlungsschema zur Prävention von Malignität [108]. Dieses ist evidenzbasiert und setzt sich aus mehreren Säulen zusammen. Dazu zählen die Modifikation von Risikofaktoren wie das Einstellen von Tabakkonsum [103], das routinemäßige Testen und die Prophylaxe von Virusinfektionen (wie CMV, EBV oder HHV8) [104], das Vermeiden von Voriconazol [105] und die regelmäßige Anwendung von Sonnenschutz [106]. Eine weitere Säule ist die Krebsfrüherkennung in Form von regelmäßigen Vorsorgeuntersuchungen wie eine Koloskopie in kürzeren Abständen [107], jährliches Screening für Prostata- bzw. Brustkrebs [51], sowie jährliche dermatologische [106] und gynäkologische Untersuchungen inklusive einem Pap-Abstrich [51]. Auch die Therapie mit Medikamenten, die keine Immunsuppressiva sind, ist ein Bestandteil des Handlungsschemas. Dazu zählen die Impfung gegen Hepatitis A und B sowie gegen HPV [109] und die Initiierung einer Statin- [99] und antiviralen Therapie nach der Transplantation [110].

An der KGU war die Freiheit von einer Malignität vor allem ab dem 8. postoperativen Jahr deutlich höher als die internationalen Ergebnisse der ISHLT (siehe Abb. 23). Dies könnte für eine gute Dosisanpassung der Immunsuppressiva sprechen. Es könnte jedoch auch durch mangelhafte Dokumentation bzw. Kommunikation von aufgetretenen und ggf. behandelten Malignitäten zu Stande kommen.

Um diese guten Ergebnisse weiter auszubauen, sollte soweit möglich auf eine niedrigdosierte Therapie mit Ciclosporin oder das Umstellen der Therapie auf Everolimus geachtet werden. Des Weiteren sollte ein Augenmerk darauf gelegt werden, dass die im Handlungsschema der ISHLT genannten Vorsorgeuntersuchungen und Präventionsmaßnahmen sowohl von Seiten der Ärzte als auch von Seiten des Patienten möglichst eingehalten werden.

Sollte sich nach der Transplantation ein Diabetes mellitus Typ II entwickeln, ist außerdem die Therapie mit Metformin empfehlenswert.

### 5.2.3 Abstoßungen

Der Anteil an Patienten, die eine Abstoßungsreaktion im ersten Jahr nach der Transplantation erlebten, war an der KGU deutlich höher als international (siehe Abb. 26). So stellt sich also die Frage, welche Faktoren das Risiko für eine Abstoßungsreaktion steigern und wie diese die Prognose des Patienten beeinflussen.

In einer Studie von Imamura et al. zeigte sich als präoperativer Prädiktor für eine akute Abstoßungsreaktion im ersten Jahr ein Nichtübereinstimmen des Geschlechts von Spender und Empfänger [79].

Ein weiterer Risikofaktor für eine akute Abstoßungsreaktion vom ISHLT Grad 1 B oder höher ist ein nach der Transplantation manifester Diabetes mellitus [78].

Grattan et al. stellten zudem fest, dass Patienten, die sich nach der Transplantation mit CMV infizierten, häufiger eine Abstoßungsreaktion erlebten [80]. So zeigten auch Potena et al., dass die verstärkte CMV-Prophylaxe (CMV-Hyperimmunglobulinen und 3 Monate [Val-]Ganciclovir) im Vergleich zur Standardprophylaxe (4 Wochen Ganciclovir) das relative Risiko für Abstoßungen des ISHLT-Grads 3A oder größer reduzierte [81].

Laut ISHLT zählen akute Abstoßungen und ihre Konsequenzen zu den Haupttodesursachen nach der Transplantation und sind damit für die Prognose des Patienten äußerst relevant. Ein Auftreten der akuten Abstoßung innerhalb des ersten postoperativen Jahres erhöht außerdem die 5-Jahres-Mortalität des Patienten [65].

Zur Prophylaxe von Abstoßungsreaktionen trägt ebenso die Wahl und Einstellung des Immunsuppressivums erheblich bei (siehe 5.3 Immunsuppression).

Die Patienten der KGU wiesen in deutlich höheren Anteilen als international eine Abstoßungsreaktion auf (siehe Abb. 26). Dabei ist jedoch zu bemerken, dass schwere behandlungsbedürftige Abstoßungen anteilig geringer waren als international. Dies könnte durch eine unterschiedliche Wertung der Biopsieergebnisse verursacht sein. In dieser Studie wurden Befunde ab dem ISHLT-Grad 1R [93] als Abstoßungsreaktion gewertet. Ab welchem Grad die ISHLT eine Abstoßungsreaktion gezählt hat, bleibt leider unklar. Weitere Gründe für den hohen Anteil der milden Abstoßungsreaktionen könnten falsch positive Biopsiefunde oder eine mangelhafte Immunsuppression oder CMV-Prophylaxe sein.

Um die Patienten vor Abstoßungsreaktionen zu schützen, sollte eine effektive Immunsuppression und CMV-Infektionsprophylaxe erfolgen und ein Post-Transplantations-Diabetes vermieden werden, zum Beispiel durch frühzeitiges Steroid-Weaning (siehe 5.3.1 Steroide).

#### 5.2.4 Transplantatvaskulopathie

Die Entwicklung der TVP-Freiheit in der Gesamtgruppe der KGU-Patienten lag deutlich über dem internationalen Schnitt (siehe Abb. 27). Darunter erkrankten anteilig jedoch deutlich mehr Frauen als Männer, während international die Frauen besser abschnitten (siehe Abb. 28).

Da die Transplantatvaskulopathie jedoch eine ernst zu nehmende Komplikation ist, die einen großen Einfluss auf das Langzeitüberleben herztransplantierte Patienten nimmt [72], ist es von großer Relevanz ihre Risikofaktoren zu kennen und zu beheben.

Dazu führten Wilson et al. eine Studie zur Rolle des metabolischen Syndroms bei der Entwicklung der TVP durch. Dabei zeigte sich, dass bei Patienten mit einem metabolischen Syndrom sowohl die Intimadicke als auch das Plaquevolumen höher waren. Als Risikofaktoren für eine erhöhte Intimadicke ein Jahr nach der Transplantation wurden Spenderalter, Spender- und Empfänger-BMI, der LDL-Spiegel nach dem ersten postoperativen Jahr sowie eine behandelte Abstoßungsreaktionen innerhalb des selben Zeitraums beschrieben. Das Empfängeralter, ein Diabetes beim Spender sowie das Rauchen des Spenders waren zusätzlich Risikofaktoren für ein erhöhtes Plaquevolumen [82].

Immunologische Faktoren spielen bei der Entwicklung der Transplantatvaskulopathie ebenso eine Rolle. So wiesen Jimenez et al. nach, dass die Schwere von zellulären Abstoßungsreaktionen mit der Progressionsrate der TVP korreliert [92]. Einen Zusammenhang zwischen sehr späten Abstoßungsreaktionen (mindestens 7 Jahre nach Transplantation) und der Entwicklung einer TVP zeigten Loupy et al. auf. So waren sehr späte Abstoßungsreaktionen mit einer starken Progression zu einer schweren TVP assoziiert [84].

Grattam et al. konnten in ihrer Studie nachweisen, dass CMV-Infektionen nicht nur mit vermehrten Abstoßungen und Todesfällen assoziiert sind, sondern auch mit einer Arteriosklerose im Transplantat, also einer TVP [80]. Dies wurde indirekt durch Potena et al. bestätigt. Sie wiesen eine geringere Anzahl an TVP-Progressionen bei Patienten nach, die eine CMV-Prophylaxe erhielten [86].

Auch Delgado et al. fanden 2015 eine Assoziation zwischen CMV-Infektionen und der Entwicklung einer TVP. Als weitere Risikofaktoren nannten sie neben dem Spenderalter auch eine akute zelluläre Abstoßungsreaktion eines ISHLT-Grades von mindestens 2R und das Ausbleiben der Behandlung mit Kalzium-Kanal-Blockern [85].

Eine signifikante Reduktion der TVP-Rate fanden Khush et al. bei Patienten, die im Gegensatz zu anderen Patienten ihres Geschlechts das Herz einer Frau erhielten [83].

Auch die Auswirkung der Transplantatvaskulopathie auf die Überlebenswahrscheinlichkeit wurde in verschiedenen Studien beleuchtet.

So wurde beispielsweise nachgewiesen, dass eine maximale Intimadicke von mindestens 0,35mm die kardiovaskuläre Mortalität erhöht [86]. Neovaskularisationen um die Koronararterien führten in der Studie von Kitahara et al. zu einem frühen Fortschreiten der TVP und einer erhöhten Mortalität [87].

Laut dem 33. ISHLT-Bericht 2016 hat die TVP nur einen geringen Einfluss auf das kurzzeitige Überleben. Zwischen dem 5. und 10 postoperativen Jahr ist sie jedoch eine der häufigsten Todesursachen, vor allem bei Patienten mit ischämischer, nicht-ischämischer und valvulärer Kardiomyopathie [64].

Zur Verbesserung des Langzeitüberlebens ist ein wichtiger Angriffspunkt also die Prävention einer TVP-Entwicklung.

Dazu zeigte sich in mehreren Studien, dass der Einsatz von ACE-Hemmern mit einem geringeren Plaquevolume und einem geringeren Grad an vaskulärer Intimahyperplasie einherging [82, 88]. Auch der frühe Einsatz von Calcium-Kanal-Blockern senkte die Progression und Entwicklung von TVP [88].

Des Weiteren wurde in mehreren Studien eine verminderte TVP-Progression durch die Durchführung einer CMV-Prophylaxe festgestellt [81, 86].

Auch die immunsuppressive Therapie spielt eine nicht zu unterschätzende Rolle. So ist eine Therapie, die Sirolimus oder Everolimus anstatt Azathioprin enthält, mit einer geringeren TVP-Rate assoziiert [59, 61]. In mehreren Studien wurden auch Ciclosporin und Tacrolimus in Hinsicht auf ihren Beitrag zur TVP-Prävention verglichen. Dabei reichten die Ergebnisse von keinem signifikanten Unterschied [89], über einen Trend zu TVP-Progression unter Tacrolimus [91] bis hin zu signifikant weniger TVP in der Tacrolimus-Gruppe [90].

Im Gegenteil zu den internationalen Ergebnissen, erkrankten an der KGU anteilig deutlich mehr Frauen (25%, 4 von 16) an TVP als Männer (16,7%, 10 von 60) (siehe Abb. 28). Da der Anteil der Frauen sowohl in der Gesamtgruppe als auch unter den an TVP erkrankten Patienten gering ist, besteht jedoch auch eine höhere Wahrscheinlichkeit für zufällige Ergebnisse. Es bleibt dennoch zu bemerken, dass die Entwicklung der TVP-Freiheit in der Gesamtgruppe der KGU-Patienten deutlich über dem internationalen Schnitt lag (siehe Abb. 27).

Um diese guten Ergebnisse weiter auszubauen, sollte neben der optimalen medikamentösen Therapie und Prophylaxe das Vermeiden von beeinflussbaren Risikofaktoren eine wichtige Rolle in der Prävention der Transplantatvaskulopathie spielen. Dazu zählen unter anderem die Gewichtsreduktion, das Senken des LDL-Cholesterinspiegels und die Vermeidung von Abstoßungsreaktionen.

## 5.3 Immunsuppression

### 5.3.1 Steroide

Aus Abb. 29 kann man ersehen, dass im 1. Jahr nach der Transplantation 21% der ISHLT-Patienten und 7% der KGU Patienten keine Steroide einnehmen. Rosenbaum et al. stellten in ihrer Studie „Effects of Early Steroid Withdrawal After Heart Transplantation“ [50] dar, dass 57% der Patienten bereits nach dem 6. postoperativen Monat ein steroidfreies Regime erhalten konnten. Dabei zeigte sich, dass diese Patienten zwar mehr Abstoßungsreaktionen hatten, jedoch weniger Malignome und im Trend weniger Infektionen aufwiesen. Des Weiteren konnte Rosenbaum et al. ein tendenziell besseres Langzeitüberleben nachweisen [50]. Laut einer Studie von Taylor et al. besteht kein Risiko für vermehrtes Auftreten später Abstoßungsreaktionen oder klinisch bedeutsamer koronarer Herzkrankheit durch das frühe Absetzen der Kortikosteroide. Jedoch konnten in der Studie auch Patientengruppen identifiziert werden, bei denen die frühe Steroidentwöhnung weniger erfolgreich ist. Dazu zählten unter anderem Frauen, da diese in den ersten 3 postoperativen Monaten eher zu behandlungsbedürftigen Abstoßungsreaktionen neigen [52]. In der ISHLT Leitlinie zur Behandlung von Herztransplantierten wird außerdem empfohlen, bei Nebenwirkungen der Steroidtherapie eine Steroidentwöhnung anzustreben, unter der Bedingung, dass der Patient in den letzten 6 Monaten keine Abstoßung erlebt hat. Die Vermeidung einer Therapie mit Steroiden, das frühe Absetzen so wie eine niedrig dosierte Therapie werden als vertretbare Vorgehensweisen bezeichnet [51].

Da 76,9% der KGU-Patienten mindestens eine Abstoßungsreaktion aufwiesen, könnte dies ein Grund für das geringer ausgeprägte Steroidweaning sein. Trotzdem bleibt in diesem Bereich noch Verbesserungspotential. Vor allem sollte bei Patienten mit Steroidnebenwirkungen wie z.B. einem steroid-induziertem Diabetes Mellitus erneut evaluiert werden, ob eine Dosisreduktion oder sogar das Absetzen möglich ist.



### 5.3.2 Tacrolimus und Ciclosporin

Die meisten HTx-Patienten erhalten sowohl international als auch an der KGU eine Immunsuppression, die einen Calcineurininhibitor enthält (siehe Abb. 31). An der KGU haben darunter die meisten Patienten eine Kombination mit Ciclosporin erhalten, während international der Großteil dieser Patienten ein auf Tacrolimus basierendes Regime erhielt.

Grimm et al. verglichen in ihrer Studie genau diese Kombinationen (Ciclosporin oder Tacrolimus mit Azathioprin). Dabei zeigte die Patientengruppe, die Tacrolimus erhielt, zwar ein häufigeres Auftreten von neu manifestiertem Diabetes, aber auch einen geringeren Anteil an Patienten mit Hypertension und Hyperlipidämie. Damit war das kardiovaskuläre Risikoprofil in der Tacrolimusgruppe deutlich günstiger. Des Weiteren bestand unter Tacrolimustherapie ein besserer Schutz gegen moderate bis schwere sowie rezidivierende Abstoßungsreaktionen [53]. Auch Taylor et al. konnten bereits 7 Jahre früher Ähnliches in ihrer Studie nachweisen. Zusätzlich zeigten sie auf, dass zwischen Tacrolimus und Ciclosporin keine signifikanten Unterschiede in dem Einfluss auf die Nierenfunktion, die Hyperglykämierate und die Infektionshäufigkeit bestanden [54]. Dass auch eine Monotherapie mit Tacrolimus bei bestimmten Patienten möglich und sinnvoll sein kann, fanden Baran et al. heraus. Sie verwiesen dabei jedoch auch auf die Notwendigkeit weiterer Studien insbesondere mit dem Focus auf Mortalität, Langzeitergebnisse und Transplantatvaskulopathie [55]. Mit anderen Kollegen veröffentlichte Baran 2013 eine weitere Studie zum Langzeitüberleben mit einer Tacrolimus-Monotherapie. In dieser Studie gab es für das Überleben der zwei Patientengruppen keine signifikanten Unterschiede, jedoch überlebten Patienten der Gruppe mit einer Kombinationstherapie (Tacrolimus mit MMF) etwas besser. Ihre 7-Jahres-Überlebenschance betrug 84%, während die der Monotherapie-Gruppe 80% betrug. Von der Kombinationstherapie profitierten vor allem dunkelhäutige Patienten oder solche, die am Tag der Transplantation eine Nierenfunktionsstörung in Form eines Kreatinins von mindestens 1,7mg/dl aufwiesen [56].

In einer Multicenter-Studie von White et al. wurde die Immunsuppression von Patienten mit behandlungsresistenter Hyperlipidämie von Ciclosporin auf Tacrolimus umgestellt. Dies bewirkte ein Sinken des LDL-Cholesterin-Spiegels auf Normalwerte, sowie eine

Reduzierung der Konzentrationen von Apolipoprotein B, Harnstoff, Harnsäure und Kreatinin. So konnten nach 6 Monaten 23,7% der auf Tacrolimus gewechselten Patienten die Ziel-Lipid-Konzentration für Hochrisikopatienten erreichen, während dies in der Gruppe der bei Ciclosporin gebliebenen Patienten nur 6,7% schafften [57].

In den ISHLT-Leitlinien zur Versorgung Herztransplantierter wird eine auf Calcineurininhibitoren basierende Immunsuppression als Standardbehandlung nach Herztransplantation bewertet (Klasse IIa, Level B). Außerdem wird darauf verwiesen, dass in klinischen Studien Immunsuppressionsregime, die auf Tacrolimus basierten, im Vergleich zu Ciclosporin-basierten Regimen, mit einer geringeren Abstoßungsrate assoziiert sein könnten, jedoch nicht mit einem besseren Überleben (Klasse IIB, Level B). Allerdings müsse aufgrund der unterschiedlichen Nebenwirkungen der Immunsuppressiva das Regime immer individuell an die Risiken und Charakteristika des HTx-Patienten angepasst werden [51].

Die Empfehlung der ISHLT, eine Calcineurininhibitor-basierende Immunsuppression als Standardtherapie einzusetzen, wurde an der KGU beherzigt. Jedoch entspricht der Anteil der mit Tacrolimus behandelten Patienten nicht der aktuellen Studienlage. Dies kann auch damit zusammenhängen, dass der Großteil (77,6%, n=59) der Patienten vor dem Jahr 2006 transplantiert wurden. Die Zulassung von Tacrolimus für die Behandlung von Herztransplantierten erfolgte in Deutschland allerdings erst im April 2006, während es zu diesem Zeitpunkt in mehr als 70 Ländern bereits erhältlich war [58]. Im Gegensatz dazu stammen die Daten der ISHLT aus Nachsorgeuntersuchungen von Januar 2004 – Juni 2014. Damit stammen deutlich mehr ISHLT-Patienten aus Jahren, in denen Tacrolimus bereits zur Verfügung stand [37m]. Dies erklärt unter anderem, warum sich die Werte der KGU und der ISHLT so sehr voneinander unterscheiden.

Trotz allem erfolgt der initiale Einsatz von Tacrolimus an der KGU erstmals 2012. Der Einsatz von Tacrolimus als Standardtherapie hätte also deutlich früher beginnen können. Außerdem weisen einige Patienten, die Ciclosporin erhalten, im 1. bzw. 5. postoperativen Jahr einen LDL-Cholesterin-Spiegel von über 100 mg/dl auf. Unter den Patienten, von denen eine Information über den LDL-Spiegel vorliegt, sind dies 45,2% (n=14) im ersten bzw. 37,5% (n=15) im 5. Jahr. Ein Wechsel zu einem Tacrolimus-basiertem Regime könnte sich also wie in der Studie von White et al. beschrieben als günstig erweisen [57].

### 5.3.3 Everolimus und Sirolimus

Der Einsatz von Proliferationssignalinhibitoren wie Sirolimus und Everolimus ist sowohl international als auch an der KGU im Vergleich zum Einsatz von Calcineurininhibitoren eher selten (siehe Abb. 31). Das Patientenkollektiv der KGU erhielt dabei anteilig jedoch weniger Proliferationssignalinhibitoren als der internationale Schnitt der HTx-Patienten. Patienten der Studie von Keogh und Kollegen erhielten Ciclosporin und Kortikosteroide mit Sirolimus oder Azathioprin. Die Patienten der Sirolimus-Gruppe entwickelten darunter zwar höhere Triglyceridwerte, jedoch kam es auch zu einer relativen Reduktion von akuten Abstoßungen in den ersten 6 Monaten und einer deutlich geringeren Inzidenz von TVP im Vergleich zur Azathioprin-Gruppe. Die Gruppen wiesen ein vergleichbares Überleben auf und in der Sirolimus-Gruppe kam es zu keiner Steigerung des Auftretens von Diabetes Mellitus oder Malignität. Die Kreatininwerte der Patienten, die Sirolimus erhielten, waren jedoch signifikant höher als die der mit Azathioprin behandelten Patienten. Die Autoren führen dies jedoch anhand diverser Studien auf die Wechselwirkung mit Ciclosporin zurück, da Sirolimus selbst nicht nephrotoxisch sei [59]. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Eisen et al. bei ihrem Vergleich zwischen einem Regime mit Everolimus mit Azathioprin einerseits und Ciclosporin mit Azathioprin andererseits. Zusätzlich zu dem signifikant geringeren Anteil an TVP kam es in der Everolimus-Gruppe auch zu weniger Abstoßungsreaktionen und weniger CMV-Infektionen. Auch hier wiesen Patienten mit dem Proliferationssignalinhibitor Everolimus einen erhöhten Kreatinin- und Triglyceridwert auf [61].

Um die durch Proliferationssignalinhibitoren induzierte Verstärkung der Nephrotoxizität von Ciclosporin zu vermeiden und dabei trotzdem eine sichere Immunsuppression zu gewähren, kann Ciclosporin in reduzierter Dosis in Kombination mit Everolimus verabreicht werden. Dass diese Kombination möglich und effizient ist, zeigten Lehmkuhl et al. mit ihrem Vergleich zwischen einer Therapie mit Ciclosporin mit MMF einerseits und Ciclosporin mit Everolimus andererseits [60].

MMF, Everolimus und Sirolimus sollten laut ISHLT-Leitlinie in die Immunsuppression integriert werden, da in mehreren Studien gezeigt wurde, dass das Auftreten und die Progression von TVP so reduziert werden können [51].

Andreassen et al. zeigten, dass sogar ein Calcineurininhibitor-freies Regime unter Everolimus möglich ist. Dazu verglichen sie zwei Patientengruppen mit unterschiedlichen Therapiekonzepten: die erste Gruppe erhielt Ciclosporin in Standarddosierung mit MMF. Die zweite Patientengruppe hingegen erhielt Ciclosporin in reduzierter Dosis, welches nach 7-11 Wochen abgesetzt wurde, und zusätzlich Everolimus. In der zweiten, Calcineurininhibitor-freien Gruppe war die Inzidenz von TVP signifikant niedriger und die GFR signifikant höher. In dieser Gruppe kam es zwar häufiger zu einer akuten Abstoßung, jedoch zu weniger CMV-Infektionen. Durch den positiven Einfluss auf die Nierenfunktion und die geringere Inzidenz von TVP lässt sich also annehmen, dass sich auch die Langzeitprognose unter einem Calcineurininhibitor-freien Regime verbessert [62].

Die Studienergebnisse zeigen somit, dass der Einsatz von Proliferationssignalinhibitoren eine gute Option zur Reduzierung der Calcineurininhibitor-dosis ist, vor allem auch für Patienten mit TVP oder Niereninsuffizienz bzw. Calcineurinin-induzierter Nephrotoxizität. Davon könnte an der KGU noch mehr Gebrauch gemacht werden.

## 6. Grenzen

Unsere Studie weist wesentliche Limitationen auf, die es bei all den erhobenen Ergebnissen zu bedenken gilt. Die Hauptlimitation ist eindeutig die geringe Patientenzahl (76 Personen) in der Gesamtgruppe. Dies führt dazu, dass eine repräsentative Subgruppenbildung kaum möglich ist, da es wenige gemeinsame Merkmale gibt. Beispielsweise wurden nur 2 Patienten nach der Transplantation dialysepflichtig, davon führte bei Patient A eine dilatative und bei Patient B eine ischämische Kardiomyopathie zur Transplantation. Damit haben diese beiden Patienten unterschiedliche Grunderkrankungen, so dass zu diesem Thema keine Analyse geführt werden kann.

Des Weiteren ist eine Vollständigkeit der Daten bei einer retrospektiven Analyse je nach Patient aufgrund mangelhafter oder fehlender Akten, dem unregelmäßigen Erscheinen zu Kontrolluntersuchungen oder der fehlenden Auskunft des Einwohnermeldeamts nicht gewährleistet.

Durch die gegebenen Grenzen dieser Studie sind Aussagen über den Verlauf der Patienten ausschließlich für die Uniklinik Frankfurt relevant und können dort für Verbesserungen der Behandlung von HTx-Patienten verwendet werden. Die Ergebnisse können jedoch nicht auf andere Kliniken übertragen werden. Somit haben sie einen rein deskriptiven Charakter und keinen Anspruch auf Allgemeingültigkeit.

## 7. Zukünftiges Vorgehen

In Zukunft könnte das Führen einer HTx-Datenbank in Form einer Tabelle, so wie sie für diese Studie verwendet wurde, sinnvoll sein. Somit hätten die betreuenden Ärzte jederzeit einen Überblick über nötige oder bereits statt gefundene Untersuchungen, den Verlauf der Immunsuppression oder auch relevante Charakteristika des Organspenders. Außerdem könnte diese Tabelle so für weitere Statistiken dienen. Voraussetzung dafür wäre ein gewissenhaftes Ausfüllen der entsprechenden Spalten nach jedem Patientenkontakt.

Interessant wäre es auch, eine solche Datenbank klinikübergreifend (z.B. Transplantations- und Nachsorgeregister) zu führen und so eine größere Datenmenge zu erfassen und auszuwerten. So wäre auch ein direkter Vergleich mit Zentren mit gleichem Transplantationsvolumen möglich. Letztlich müsste solch ein Register jedoch ausreichend finanziert und kontrolliert werden, um die Datenqualität zu sichern. Dies liegt auch im öffentlichen Interesse, da durch eine derartige Vorgehensweise, wie in 5.1.1 näher erläutert, letztendlich ein positiver Einfluss auf die Überlebensrate der Herztransplantierten erreicht werden könnte.

## 8. Zusammenfassung

Die Herztransplantation ist die Goldstandardtherapie der Herzinsuffizienz [24]. Verglichen mit der konventionellen Therapie führt sie zu einer verbesserten Überlebensrate, Belastbarkeit und Lebensqualität [15b]. Diese werden durch die internationale Gesellschaft für Herz- und Lungentransplantation (ISHLT) mit ihrer weltweit größten Datenbank für Herz- und Lungentransplantationsdaten überprüft [45]. Aufgrund des hohen Stellenwerts und der umfassenden Arbeit der ISHLT findet in dieser Dissertation der Vergleich der Daten über das Outcome von 76 Herztransplantierten der Johann-Wolfgang-Goethe-Universitätsklinik Frankfurt am Main (KGU) mit den Daten der ISHLT statt.

Es handelt sich bei dieser Arbeit um eine retrospektive Studie, die 60 Männer und 16 Frauen im Alter zwischen 18 und 68 Jahren einschließt, die an der Uniklinik Frankfurt zwischen dem 24.02.1997 und dem 04.05.2013 eine Herztransplantation erhielten.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, die Ergebnisse der Universitätsklinik Frankfurt a.M. mit den internationalen Werten zu vergleichen um genauere Informationen zur internationalen Positionierung zu erhalten. Die Resultate sollen dazu dienen, die eigenen Prozesse zu verbessern, Stärken auszubauen und Schwächen zu beheben und die Behandlung der Patienten den wissenschaftlichen Empfehlungen anzupassen.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit an der KGU mit 69% deutlich geringer war als international mit 81% [37a]. Dabei zeigte sich in genaueren Analysen, dass das schlechtere Kurzzeitüberleben vor allem von der Transplantationsära von Februar 1997 bis 2001, der zur Transplantation führenden Diagnose einer ischämischen Kardiomyopathie (ICM) und dem Vorhandensein eines Assist Devices vor der Transplantation verursacht wurde. Das Alter und das Geschlecht des Patienten dagegen schienen keinen Einfluss darauf zu nehmen.

Im Langzeitüberleben lagen die Ergebnisse der KGU deutlich über den Werten der ISHLT. Unter der Bedingung, dass das erste postoperative Jahr überlebt wurde, ergab sich für KGU Patienten eine 10- bzw. 15-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 74% (n=40) bzw. 60% (n=33). Die Wahrscheinlichkeit das 10. postoperative Jahr zu überleben lag für ISHLT Patienten bei 63,9%; für das 15. Jahr lag dieser Wert bei 42% [37g].

Die Langzeitkomplikationen der Malignität und der TVP traten an der KGU anteilig seltener auf als international. Die TVP-Freiheit nach 10 Jahren lag international bei 47% und an der KGU bei 75% [37e]. Für die Freiheit von Malignität lag die Wahrscheinlichkeit des 10. Jahres international bei 66% und an der KGU bei 74% [37c]. Die Wahrscheinlichkeit für die Freiheit von einem Kreatininwert über 2,5mg/dl bis zum 10. Jahr nach Transplantation war an der KGU mit 70% (n=26) ähnlich wie die internationalen Werte von 61,5% [37b].

Die Patienten der KGU erlitten des Weiteren deutlich mehr Abstoßungen im ersten Jahr. Während international zwischen 25 und 30% der Patienten eine Abstoßungsreaktion im ersten Jahr erlebten, waren es an der KGU mindestens 50%. Trotzdem war der Anteil an behandlungsbedürftigen Abstoßungen an der KGU anteilig geringer als bei dem Patientenkollektiv der ISHLT [37d].

Bei der Analyse der Immunsuppression zeigte sich, dass die KGU das Steroidweaning deutlich später und in wesentlich geringerem Ausmaß durchführt: während im 5. postoperativen Jahr 48% der ISHLT-Patienten Steroide erhalten, sind es an der KGU noch 83% (n=40) [37n]. Im Vergleich der verschiedenen Kombinationstherapien zeigte sich, dass in der Patientengruppe der KGU hauptsächlich Kombinationen mit Ciclosporin (Jahr 1 85,2%, n=46) angewendet wurden, während unter den ISHLT-Patienten hauptsächlich Tacrolimus (Jahr 1 57,5%, n=4053) eingesetzt wurde. Beide Gruppen haben gemeinsam, dass der Anteil an Sirolimus- bzw. Everolimus-Kombinationen von Jahr 1 auf Jahr 5 zunimmt. Dabei kommen diese Kombinationen prozentual gesehen international häufiger vor [37m].

Folglich konnte diese Studie nicht nur zeigen, wo die Stärken der Universitätsklinik Frankfurt liegen, sondern auch welche Punkte in naher Zukunft verbessert werden können. Somit werden konkrete Anpassungen an der Behandlung der HTx-Patienten der KGU erfolgen können.



## 9. Summary

Heart transplantation is the gold standard treatment of terminal heart failure [24]. Compared to the conventional therapy, transplantation is associated with improved survival and quality of life [15b]. These factors are monitored by the International Society for Heart and Lung Transplantation, which is administering the world's largest registry of heart and lung transplantation recipients [45]. As the ISHLT is the reference body in this domain, the present dissertation compared the results of 76 heart transplant recipients of the Johann-Wolfgang-Goethe-Universitätsklinik Frankfurt am Main (KGU) with the international results of the ISHLT.

This retrospective study included 60 men and 16 women between 18 and 68 years old, who had a heart transplantation at the KGU between February 24, 1997 and May 4, 2013.

The aim of this dissertation is to analyse the position of the KGU in the international data by comparing the results of the ISHLT with those of the KGU. The results of this study are meant to help improve the processes of the KGU, as well as to allow it to build on its own strengths, to remove deficiencies and to adapt the treatment of transplant patients to the results of scientific studies.

This study showed that the one-year-survival of KGU patients, which reached 69%, was significantly lower than the international value of 81% [37a.] More detailed analyses made it possible to ascertain the causes of this: it is mainly due to the era of transplantation between 1997 and 2001, to patients with ischemic cardiomyopathy leading to transplantation and to patients with an Assist Device before transplantation. In contrast, age and sex had no influence on short-term survival.

The long-term survival of the KGU was better than that of the ISHLT: under the condition that a patient survived the first year after transplantation, a KGU-patient had a 10- or 15-year-survival rate of 74% (n=40) or 60% (n=33). The probability for the patients of the ISHLT in the same situation to survive the 10<sup>th</sup> postoperative year was 64%, and for the 15<sup>th</sup> year 42% [37g].

Long-term complications like malignancies and cardiac allograft vasculopathy were rarer at the KGU than internationally. The probability of freedom from cardiac allograft vasculopathy after 10 years was of 47% in the international data and of 75% for KGU patients [37e]. After the same time, the probability of freedom from a malignancy was at 66% in the group of the ISHLT and at 74% at the KGU [37c]. The probability of never having a higher creatinine level than 2,5 mg/dl within 10 years was also calculated. For a transplant recipient in the group of the KGU this probability was at 70% (n=26), and for one of the ISHLT group 61.5% [37b].

In addition, it was more likely for KGU patients than for ISHLT patients to experience a rejection in the first year after transplantation. While the international percentage was between 25 and 35%, at the KGU it was at least 50%. Nevertheless, the share of rejections requiring treatment was lower at the KGU than at the ISHLT [37d].

Analysing the immunosuppression, the study showed that in Frankfurt the steroid weaning was conducted later and to a lesser extent than internationally: while in the 5<sup>th</sup> postoperative year 48% of the ISHLT patients received immunosuppression which included steroids, at the KGU it was still 83% (n=40) of the patients [37n].

By comparing the different combination therapies, it could be noticed that KGU patients received mainly combination which included Cyclosporine (Year 1: 85%, n=46), while internationally combinations including Tacrolimus were mainly used (Year 1: 58%, n=4053). Common to both groups were the use of Sirolimus or Everolimus increasing between the first and the 5<sup>th</sup> postoperative year, but the combinations with these medicines were used more frequently in the international mean [37m].

Consequently, this study was not only useful in showing the strengths of the KGU, but also in highlighting improvable procedures. This will lead to concrete changes in the treatment of HTx-patients at the KGU.

## 10. Referenzen

1. Pomikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2015;ehw128:8-28.
2. [https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Kranke\\_nhaeuser/Tabellen/Diagnosen.html](https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Kranke_nhaeuser/Tabellen/Diagnosen.html)  
Stand: 27.04.2016 15:06Uhr
3. <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/HaeufigsteTodesursachen.html>  
Stand: 27.04.2016 15:03Uhr
4. Böhm M. *Referenzreihe Kardiologie, Herzinsuffizienz*. 1. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2000: 16-19
5. Redonnet M, Tron C, Koning R et al. Coronary angioplasty and stenting in cardiac allograft vasculopathy following heart transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2000;32:463-465.
6. Battegay E. *Siegenthalers Differenzialdiagnose, Innere Krankheiten – vom Symptom zur Diagnose*. 19. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2013: 714 Tab. 22.5.
7. <http://www.herzstiftung.de/herzinsuffizienz.html>  
Stand: 04.11.2016 11:04Uhr
8. Andreae S, Avelini P, Berg M. *Lexikon der Krankheiten und Untersuchungen*. 2. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2006, 2008: 422
9. Fießel H, Middeke M. *Duale Reihe Anamnese und Klinische Untersuchung*. 5. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 1998, 2014. 231 Tabelle C-2.22
10. Hoppe UC, Böhm M, Dietz R et al. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Zeitschrift für Kardiologie*. 2005;94(9):490. Tabelle 3
11. Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R et al. *Duale Reihe Physiologie*. 1. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2010.
12. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Heart

- Transplantation Report–2015; Focus Theme: Early Graft Failure. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2015;34(10):1250. Figure 11
13. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *Circulation*. 2013;128:e240-e539.
  14. Elliott P, Andersson B, Arbustini E et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European Heart Journal*. 2008;29:273.
  15. Hoppe UC, Böhm M, Drexler H et al. Pocket-Leitlinien Therapie der chronischen und akuten Herzinsuffizienz. *Deutsche Gesellschaft für Kardiologie*. 2009; 9-22. Verfügbar unter: <http://leitlinien.dgk.org/2009/pocket-leitlinie-therapie-der-chronischen-und-akuten-herzinsuffizienz-2009/> Stand: 04.11.2016 14:16Uhr
  16. Salyer J, Flattery MP, Joyner PL et al. Lifestyle and quality of life in long-term cardiac transplant recipients. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2003;22(3):309-321.
  17. Habedank D, Ewert R, Hummel M et al. Changes in exercise capacity, ventilation, and body weight following heart transplantation. *European Journal of Heart Failure*. 2007;9:310-316.
  18. Bundesärztekammer (BÄK, Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz - Langfassung 1. Auflage. Version 7. 2009, zuletzt geändert August 2013. S.38-41 Verfügbar unter: <http://www.leitlinien.de/nvl/herzinsuffizienz/> Stand: 04.11.2016 14:11Uhr
  19. <http://www.medicoconsult.de/Kardiomyopathie/> Stand: 04.11.2016 14:22Uhr
  20. Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg; Klinik für Kardiologie, Informationen als PDF-Dokument über Ischämische Kardiomyopathie Verfügbar unter: [http://www.barmherzige-regensburg.de/fileadmin/user\\_upload/kh\\_regensburg/Kliniken/Kardio/Leistung/Download\\_Ischaemische\\_Kardiomyopathie.pdf](http://www.barmherzige-regensburg.de/fileadmin/user_upload/kh_regensburg/Kliniken/Kardio/Leistung/Download_Ischaemische_Kardiomyopathie.pdf) Stand: 04.11.2016 14:25Uhr

21. Fox KF, Cowie MR, Wood DA et al. Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. *European Heart Journal*. 2001;22:228-236.
22. Cohn JN. Structural basis for heart failure. Ventricular remodeling and its pharmacological inhibition. *Circulation*. 1995;91(10):2504–2507.
23. Roberts CS, Maclean D, Maroko P, Kloner RA Early and late remodeling of the left ventricle after acute myocardial infarction. *American Journal of Cardiology*. 1984; 54(3):407–410
24. Doenst T, Schlensak C, Beyersdorf F. Ventrikelrekonstruktion bei ischämischer Kardiomyopathie. *Deutsches Ärzteblatt*. 2004;101(9):A570-A572.
25. Buckberg GD, Coghlan HC, Torrent-Guasp F. The structure and function of the helical heart and its buttress wrapping. V. Anatomic and physiologic considerations in the healthy and failing heart. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2001;13(4):358–385.
26. Kurrelmeyer K, Kalra D, Bozkurt B et al. Cardiac remodeling as a consequence and cause of progressive heart failure. *Clinical Cardiology*. 1998;21:114–119.
27. Schmid C, Schmitto JD, Scheld HH. *Herztransplantation in Deutschland: Ein geschichtlicher Überblick*. 1. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2003. 3 & 38
28. Die Geschichte der Herzchirurgie <http://www.dgthg.de/de/Geschichte>  
Stand: 04.11.2016 15:01Uhr
29. Eckart WU. *Illustrierte Geschichte der Medizin: Von der französischen Revolution bis zur Gegenwart*. 1. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2011. 156-158
30. Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-first Official Adult Heart Transplant Report–2004. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2004;23:796-803.
31. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Heart Transplantation Report – 2015; Focus Theme: Early Graft Failure. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2015;34(10):1244-1254 & Figure1.
32. Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-second Official Adult Heart Transplant Report – 2005. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2005;24:945-955.

33. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Seventeenth Official Report – 2000. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2000;19:909-931.
34. Bocksch W, Wellnhofer E, Scharf M et. Al. Reproducibility of serial intravascular ultrasound measurements in patients with angiographically silent coronary artery disease after heart transplantation. *Coronary Artery Disease*. 2000;11:555-562.
35. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R et al. Listing Criteria for Heart Transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the Care of Cardiac Transplant Candidates—2006. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2006;25:1024-1042.
36. Sivathanan C. Experience with cyclosporine in heart transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2004;36(2):346S-348S.
37. Präsentation der ISHLT aus dem Jahr 2015 zu der Statistik über die Herztransplantation bei Erwachsenen.

Verfügbar unter: [https://www.isHLT.org/downloadables/slides/2015/heart\\_adult.pptx](https://www.isHLT.org/downloadables/slides/2015/heart_adult.pptx)

Stand: 04.11.2016 15:28Uhr

- a. Folie 45
- b. Folie 95
- c. Folie 101
- d. Folie 36 & 37
- e. Folie 90
- f. Folie 92
- g. Folie 46
- h. Folie 88
- i. Folie 48
- j. Folie 55
- k. Folie 59
- l. Folie 72
- m. Folie 34
- n. Folie 32

38. Antretter H, Frick M, Pözl G et al. *Kompendium Herztransplantation*. Innsbruck: Arbeitskreis für Herztransplantation der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft und Fa. Astellas; August 2007, Tabelle S. 4 & 5  
Verfügbar unter: [http://www.atcardio.at/fileadmin/content\\_atcardio/Kompendium-Herztransplantation.pdf](http://www.atcardio.at/fileadmin/content_atcardio/Kompendium-Herztransplantation.pdf)  
Stand: 04.11.2016 15:32Uhr
39. Genzwürker H, Hinkelbein J, Keil J et al. *AllEx – Alles fürs Examen: Das Kompendium für die 2. ÄP Band C*. 2. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2014, 2012. 487-488
40. Graefe KH, Lutz W, Bönisch H et al. *Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie*. 1. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2011. 185-199
41. EB. Organtransplantation: Immunsuppression erhöht das Krebsrisiko. *Deutsches Ärzteblatt*. 2003;100(27):A1890.
42. <https://www.isHLT.org/about/>  
Stand: 19.05.2016 14:23Uhr
43. <https://www.isHLT.org/registries/heartLungRegistry.asp>  
Stand: 19.05.2016 14:47
44. <https://www.isHLT.org/registries/>  
Stand: 19.05.2016 14:51
45. Stehlik M, Hosenpud JD, Edwards LB et al. ISHLT International Registry for Heart and Lung Transplantation – Into the Fourth Decade, From Strength to Strength. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2013;32(10):941-950.
46. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Official Adult Heart Transplantation Report–2013; Focus Theme: Age. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2013;32(10):951-964.
47. Hunt SA, Gibbons RJ, Antaman EM et al. ACC/AHA Guidelines für the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;38(7):2104.
48. Immunsuppressivum: Everolimus erhält Zulassung in Deutschland. *Deutsche Apotheker Zeitung*. 2004;8:66.

Verfügbar unter: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2004/daz-8-2004/uid-11481>

Stand: 07.11.2016 17:04

49. Gensthaler BM. Sirolimus. *Pharmazeutische Zeitung*. 2001;18. Verfügbar unter: <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=22651>  
Stand: 07.11.2016 17:011
50. Rosenbaum DH, Adams BC, Mitchell JD et al. Effects of Early Steroid Withdrawal After Heart Transplantation. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2006;82:637-644.
51. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R et al. The International Society for Heart and Lung Transplantation, Guidelines for the care of heart transplant recipients. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2010;29:914-956.
52. Taylor DO, Bristow MR, O'Connell JB et al. Improved long-term survival after heart transplantation predicted by successful early withdrawal from maintenance corticosteroid therapy. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 1996;15(10):1039-1046.
53. Grimm M, Rinaldi A, Yonan NA et al. Superior Prevention of Acute Rejection by Tacrolimus vs. Cyclosporine in Heart Transplant Resipients – A Large European Trial. *American Journal of Transplantation*. 2006;6:1387-1397.
54. Taylor DO, Barr ML, Radovancevic B et al. A Randomized, Multicenter Comparison of Tacrolimus and Cyclosporine Immunosuppressive Regimes in Cardiac Transplantation: Decreased Hyperlipidemia and Hypertension with Tacrolimus. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 1999;18(4):336-345.
55. Baran DA, Zucker MJ, Arroyo LH et al. Randomized Trial of Tacrolimus Monotherapy: Tacrolimus In Combination, Tacrolimus Alone Compared (The TICTAC Trial). *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2007;26:992-997.
56. Baran DA, Gidea CG, Pieretti J et al. Correlates of Long-Term Survival in the TICTAC Trial. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2013;32(4):S135-S136.
57. White M, Haddad H, Leblanc MH et al. Conversion From Cyclosporine Microemulsion to Tacrolimus-Based Immunoprophylaxis Improves Cholesterol Profile in Heart Transplant Recipients With Treated but Persistent Dyslipidemia: The Canadian Multicentre Randomized Trial of Tacrolimus vs. Cyclosporine



- Microemulsion. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2005;24(7):798-809.
58. Astellas Pharma Europe Limited. Prgraf nun als Prophylaxe bei Herzverpflanzung in Europa zugelassen. Ots/PRNewswire. 2006.  
Verfügbar unter: <http://www.presseportal.de/pm/61801/813204>  
Stand: 14.11.2016 10:06Uhr
59. Keogh A, Richardson M, Ruygrok P et al. Sirolimus in De Novo Heart Transplant Recipients Reduces Acute Rejection and Prevents Coronar Artery Disease at 2 Years A Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2004;110:2694-2700.
60. Lehmkuhl HB, Arizon J, Viganò M et al. Everolimus With Reduced Cyclosporine Versus MMF With Standard Cyclosporine in De Novo Heart Transplant Recipients. *Transplantation*. 2009;88:115-122.
61. Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R et al. Everolimus for the Prevention of Allograft Rejection and Vasculopathy in Cardiac-Transplant Recipients. *The New England Journal of Medicine*. 2003;349:847-858.
62. Andreassen AK, Andersson B, Gustafsson F et al. Everolimus initiation and early calcineurin inhibitor withdrawal in heart transplant recipients: a randomized trial. *American Journal of Transplantation*. 2014;14(8):1828-1838.
63. Stehlik J, Feldmann DS, Brown RN et al. Interactions among donor characteristics influence post-transplant survival: A multi-institutional analysis. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2010;29:291-298.
64. Lund LH, Edwards LB, Dipchand AI et al. The Registry of the International Society for Heart an Lung Transplantation: Thirty-third Adult Heart Transplantation Report–2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2016;35(10):1158-1169.
65. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY et al. The Registry of the International Society for Heart an Lung Transplantation: 29th Official Adult Heart Transplant Report–2012. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2012;31(10):1052-1064.
66. Gungor H, Oguz E, Ayik MF et al. Comparison of Heart Transplantation Patients with Ischemic an Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Transplantation Proceedings*. 2001;43:3847-3850.

67. Weiss E, Allen JG, Arnaoutakis GJ et al. Creation of a Quantitative Recipient Risk Index for Mortality Prediction After Cardiac Transplantation (IMPACT). *The Annals of Thoracic Surgery*. 2011;92:914-922.
68. Tsai FC, Marelli D, Bresson J et al. Use of Hearts Transplanted From Donors With Atraumatic Intracranial Bleeds. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2002;21(6):623-628.
69. Odum J, Wheat J, Laks H et al. Peri-operative Renal Function and Outcome after Orthotopic Heart Transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2006;25:162-166.
70. Van Bakel AB, Brown RN, Nikolaidis LA et al. Variations in institutional staffing and clinical practice are predictive of center-specific 1-year survival post transplant. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2013;32:1196-1204.
71. Grimm JC, Kilic A, Shah AS et al. The influence of institutional volume on the incidence of complications and their effect on mortality after heart transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2015;34:1390-1397.
72. Kobashigawa JA, Starling RC, Mehra MR et al. Multicenter Retrospective Analysis of Cardiovascular Risk Factors Affecting Long-term Outcome of De Novo Cardiac Transplant Recipients. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2006;25(9):1063-1069.
73. Kolsrud O, Karason K, Holmberg E et al. Preoperatively Impaired Renal Function Does Not Affect Long-Term Survival in Heart Transplanted Patients. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2016;35(4):S221.
74. Grady KL, White-Williams C, Naftel D et al. Are preoperative obesity and cachexia risk factors for post heart transplant morbidity and mortality: a multi-institutional study of preoperative weight-height indices. Cardiac Transplant Research Database (CTRD) Group. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 1999;18(8):750-763.
75. Zakliczynski M, Babinska A, Flak B et al. Persistent mild lesions in coronary angiography predict poor long-term survival of heart transplant recipients. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2014;33:618-623.

76. Prendergast TW, Furukawa S, Beyer AJ et al. The role of gender in heart transplantation. ). *The Annals of Thoracic Surgery*. 1998;65:88-94.
77. Kobashigawa JA, Miller LQ, Russell SD et al. Tacrolimus with Mycophenolate Mofetil (MMF) or Sirolimus vs. Cyclosporine with MMF in Cardiac Transplant Patients: 1-Year Report. *American Journal of Transplantation*. 2006;6:1377-1386.
78. Bedanova H, Ondrasek J, Cerny J et al. Impact of diabetes mellitus on survival rates after heart Transplantation. *Biomedical Papers Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Republic*. 2009;153(4):283-287.
79. Imamura T, Kinugawa K, Nitta D et al. Late Rejection Occured in Recipients Who Experienced Acute Cellular Rejection Within the First Year After Heart transplantation. *International Heart Journal*. 2015;56:174-179.
80. Grattan MT, Moreno-Cabral CE, Starnes VA et al. Cytomegalovirus infection is associated with cardiac allograft rejection and atherosclerosis. *Journal of the American Medical Association*. 1989;261(24):3561-3566.
81. Potena L, Holweg CTJ, Chin C et al. Acute Rejection and Cardiac Allograft Vascular Disease Is Reduced by Suppression of Subclinical Cytomegalovirus Infection. *Transplantation*. 2006;82:398-405
82. Wilson AM, Virani SA, Valantine HA Does the presence of adiposity or the metabolic syndrome in transplant donor or recipient increase the progression of cardiac allograft vasculopathy? *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2007;26(2S):S235.
83. Khush KK, Kubo JT, Desai M. Influence of donor and recipient sex mismatch on heart transplant outcomes: Analysis of the International Society for Heart and Lung Transplantation Registry. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2012;31(5):459-466.
84. Loupy A, Cazes A, Guillemain R et al. Very Late Transplant Rejection Is Associated with Microvascular Injury, Complement Deposition and Progression to Cardiac Allograft Vasculopathy. *Amercian Journal of Transplantation*. 2011;11;1478-1487.
85. Delgado JF, Reyne AG, de Dios S et al. Influence of cytomegalovirus infection in the development of cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2015;34(8):1112-1119.

86. Potena L, Masetti M, Sabatino M et al. Interplay of coronary angiography and intravascular ultrasound in predicting long-term outcomes after heart transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2015;34(9):1146-1153.
87. Kitahara H, Okada K, Tanaka S et al. Association of periarterial neovascularization with progression of cardiac allograft vasculopathy and long-term clinical outcomes in heart transplant recipients. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2016;35:752-759.
88. Mehra MR, Ventura HO, Smart FW et al. An Intravascular Ultrasound Study of the Influence of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Calcium Entry Blockers on the Development of Cardiac Allograft Vasculopathy. *The American Journal of Cardiology*. 1995;95:853-854.
89. Sánchez-Lázaro IJ, Almenar-Bonet L, Martínez-Dolz L et al. Preliminary Results of a Prospective Randomized Study of Cyclosporine Versus Tacrolimus in the Development of Cardiac Allograft Vasculopathy at 1 Year After Heart Transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2010;42(8):3199-3200.
90. Guethoff S, Meiser BM, Groetzner J et al. Ten-Year Results of a Randomized Trial Comparing Tacrolimus Versus Cyclosporine A in Combination With Mycophenolate Mofetil After Heart Transplantation. *Transplantation*. 2013;95(4):629-634.
91. Klauss V, König A, Spes C et al. Cyclosporine Versus Tacrolimus (FK 506) for Prevention of Cardiac Allograft Vasculopathy. *The Journal of Cardiology*. 2000;85:266-269.
92. Jimenez J, Kapadia SR, Yamani MH et al. Cellular Rejection and Rate of Progression of Transplant Vasculopathy: A 3-Year Serial Intravascular Ultrasound Study. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2001;20:393-398.
93. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC et al. Revision of the 1990 Working Formulation for the Standardization of Nomenclature in the Diagnosis of Heart Rejection. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2005;24(11):1710-1720.
94. Chen PL, Chang HH, Chen IM et al. Malignancy After Heart Transplantation. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2009;72(11):588-593.

95. O'Neill JO, Edwards LB, Taylor DO. Mycophenolate mofetil and risk of developing malignancy after orthotopic heart transplantation: analysis of the transplant registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2006;25:1186-1191.
96. Ramsay HM, Fryer AA, Reece S et al. Clinical risk factors associated with nonmelanoma skin cancer in renal transplant recipients. *American Journal of Kidney Diseases*. 2000;36:167-176.
97. Urwin HR, Jones PW, Harden PN et al. Predicting risk of nonmelanoma skin cancer and premalignant skin lesions in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2009;87:1667-1671.
98. Peled Y, Lavee J, Raichlin E et al. Metformin Treatment After Heart Transplantation Is Associated with Reduced Malignancy Rate. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2017;36(4):S71.
99. Fröhlich GM, Rufibach K, Enseleit F et al. Statins and the risk of cancer after heart transplantation. *Circulation*. 2012;126:440-447.
100. Penn I, Starzl TE. A summary of the status of de novo cancer in transplant recipients. *Transplantation Proceedings*. 1972;4:719-732.
101. Dantal J, Hourmant M, Cantarovich D et al. Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomised comparison of two cyclosporin regimens. *The Lancet*. 1998;351(9103):623-628.
102. Wang YJ, Chi NH, Chou NK et al. Malignancy After Heart Transplantation Under Everolimus Versus Mycophenolate Mofetil Immunosuppression. *Transplantation Proceedings*. 2016;48:969-973.
103. Yagdi T, Sharples L, Tsui S et al. Malignancy after heart transplantation: analysis of 24-year experience at a single center. *Journal of Cardiac Surgery*. 2009;24:572-579.
104. Mendez-Eirin E, Paniagua-Martín MJ, Marzoa-Rivas R et al. Cumulative incidence of cytomegalovirus infection and disease after heart transplantation in the last decade: effect of preemptive therapy. *Transplantation Proceedings*. 2012;44:2660-2662.
105. Vadnerkar A, Nguyen MH, Mitsani D et al. Voriconazole exposure and geographic location are independent risk factors for squamous cell carcinoma of the skin

- among lung transplant recipients. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2010;29:1240-1244.
106. Shafaeddin Schreve B, Anliker M, Arnold AW et al. Pre- and posttransplant management of solid organ transplant recipients: risk- adjusted follow-up. *Current Problems in Dermatology*. 2012;43:57-70.
  107. Spier BJ, Walker AJ, Cornett DD et al. Screening colonoscopy and detection of neoplasia in asymptomatic, average-risk, solid organ transplant recipients: case-control study. *Transplant International*. 2010;23:1233-1238.
  108. Nair N, Gongora E, Mehra MR. Long-term immunosuppression and malignancy in thoracic transplantation: Where is the balance?. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2014;33(5):461-467.
  109. Danzinger-Isakov L, Kumar D, AST Infectious Diseases Community of Practice. Guidelines for vaccination of solid organ transplant candidates and recipients. *American Journal of Transplantation*. 2009;9(suppl):S258-S262.
  110. Crespo-Leiro MG, Alonso-Pulpón L, Vázquez de Prada JA et al. Malignancy after heart transplantation: incidence, prognosis and risk factors. *American Journal of Transplantation*. 2008;8:1031-1039.
  111. Higgins RS, Brown RN, Chang PP et al. A multi-institutional study of malignancies after heart transplantation and a comparison with the general United States population. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2014;33:478-485.
  112. Antretter H, Frick M, Pözl G et al. *Kompandium Herztransplantation*. Innsbruck: Arbeitskreis für Herztransplantation der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft und Fa. Astellas; August 2007, Tabelle S. 4 & 5  
Verfügbar unter: [http://www.atcardio.at/fileadmin/content\\_atcardio/Kompandium-Herztransplantation.pdf](http://www.atcardio.at/fileadmin/content_atcardio/Kompandium-Herztransplantation.pdf)  
Stand: 04.11.2016 15:32Uhr
  113. Antretter H, Frick M, Pözl G et al. *Kompandium Herztransplantation*. Innsbruck: Arbeitskreis für Herztransplantation der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft und Fa. Astellas; August 2007, Tabelle S. 15  
Verfügbar unter: [http://www.atcardio.at/fileadmin/content\\_atcardio/Kompandium-Herztransplantation.pdf](http://www.atcardio.at/fileadmin/content_atcardio/Kompandium-Herztransplantation.pdf) S. 10 - 16  
Stand: 04.11.2016 15:32Uhr

## 11. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Entwicklung der durch die ISHLT ermittelte Anzahl an weltweiten Herztransplantationen pro Jahr [31] .....	17
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für das weltweite Langzeitüberleben der erwachsenen HTx-Patienten je nach Ära [37a].....	23
Abbildung 3: Ausschnitt der zur Datenerhebung dienenden Excel-Tabelle .....	27
Abbildung 4: Verteilung des präoperativen BMI.....	29
Abbildung 5: Altersverteilung der Empfänger.....	30
Abbildung 6: Verteilung der Empfänger-Blutgruppe .....	30
Abbildung 7: Verteilung der zur Transplantation führenden Diagnose .....	30
Abbildung 8: Verteilung der Spender-Blutgruppen.....	31
Abbildung 9: Altersverteilung der Spender .....	31
Abbildung 10: Verteilung der Todesursachen der Spender .....	31
Abbildung 11: Verteilung des BMI der Spender .....	32
Abbildung 12: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit der KGU-Patienten im Vergleich mit den verschiedenen Ären der ISHLT [37a].....	34
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Überlebenskurve unter der Bedingung, dass das erste Jahr überlebt wurde [37g].....	35
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für DCM- und ICM-Patienten [37i] .....	36
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve nach Altersgruppe [37j] .....	37
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve nach Empfängergeschlecht [37k] .....	38
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve nach Transplantationsära [37a].....	39
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve nach Transplantationsära unter der Bedingung, dass das erste postoperative Jahr überlebt wurde [37g].....	40
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für Patienten mit und ohne Assist Device vor der Transplantation [37l] .....	41
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve nach Stattfinden eines Switch des Immunsuppressiva-Regimes unter der Bedingung, dass das erste postoperative Jahr überlebt wurde.....	43
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve nach Anzahl der Abstoßungen unter der Bedingung, dass das erste postoperative Jahr überlebt wurde .....	44

Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für die Freiheit von einem Kreatinin-Spiegel über 2,5 mg/dl [37b] .....	45
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve für die Freiheit von einer Malignität [37c] .....	47
Abbildung 24: Verteilung der Anzahl an Abstoßungen in der Gesamtgruppe der KGU .....	48
Abbildung 25: Anteil an Patienten mit Abstoßungen im ersten Jahr pro Altersgruppe der KGU .....	48
Abbildung 26: Anteil an behandelten und unbehandelten Abstoßungen in der Gesamtgruppe je Transplantationsära [37d] .....	49
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve für die Freiheit von einer Transplantatvaskulopathie [37e].....	50
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve für die Freiheit von einer Transplantatvaskulopathie nach Geschlecht [37f].....	51
Abbildung 29: Entwicklung des Einsatzes der verschiedenen Immunsuppressiva je nach Zeitpunkt nach der Transplantation [37n] .....	52
Abbildung 30: Verteilung der verschiedenen Kombinationstherapien an der KGU je nach Zeitpunkt nach der Transplantation .....	53
Abbildung 31: Verteilung der Kombinationstherapien je nach Zeitpunkt nach er Transplantation im Vergleich zwischen ISHLT und KGU [37m] .....	54
Abbildung 32: Verteilung der Gründe für einen Switch bei KGU-Patienten .....	55
Abbildung 33: Verteilung der Switchanzahl in der Gesamtgruppe der KGU .....	55
Abbildung 34: Verteilung der verwendeten Immunsuppressionsschemata an der KGU nach dem ersten Switch .....	55
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve für die Freiheit vom Switch des Immunsuppressivums an der KGU.....	56



## 12. Schriftliche Erklärung

### **Schriftliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Langzeitüberleben nach Herztransplantation: Vergleich der Daten aus Frankfurt mit Angaben aus der Literatur (ISHLT-Registry)

in der Medizinischen Klinik III, Kardiologie des Universitätsklinikums Frankfurt unter Betreuung und Anleitung von Prof. Dr. Birgit Aßmus ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht\*. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

---

(Ort, Datum)

---

(Unterschrift)

\*) im Falle des Nichtzutreffens entfernen