

Aus der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie
Direktor Prof. Dr. J. Cremer
des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein / Campus
Kiel

**Der Einfluss des C2-Monitorings von
CyclosporinA auf den Langzeitverlauf nach
orthotoper Herztransplantation**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
Lisa Mareile Göpel

aus
Bielefeld
2010

1. Berichtstatter: P.D. Stephan Hirt

2. Berichtstatter: Prof. Hans-Heiner Kramer

Tag der Mündlichen Prüfung: 14.12.2010

Zum Druck genehmigt,

Kiel den 14.12.2010

Gez. Prof. Ingolf Cascorbi

Inhaltsverzeichnis

<u>1. Einleitung</u>	4
1.1. Historischer Rückblick	4
1.2. Indikation zur Herztransplantation	10
1.3. Aktueller Stand der Herztransplantation	12
1.4. Problematik der Langzeitimmunsuppression	13
1.4.1. Komplikationen bei CsA Therapie	14
1.4.1.1. Arterielle Hypertension	14
1.4.1.2. Hyperlipidämie	15
1.4.1.3. Infektionen	15
1.4.1.4. Maligne Erkrankungen	15
1.4.1.5. Hepatotoxizität	15
1.4.1.6. Nephrotoxizität	16
1.4.1.7. Andere	17
1.4.2. Resorptionsstatus	17
1.5. Ziele der Arbeit	20
<u>2. Patienten und Methoden</u>	22
2.1. Überblick	22
2.2. Patientenkollektiv	22
2.2.1. Die <i>De-novo-Gruppe</i>	25
2.2.2. Die <i>C0-Gruppe</i>	26
2.2.3. Die Gruppe <i>Umgestellt 1-3</i>	26
2.2.4. Die Gruppe <i>Umgestellt 4-10</i>	27
2.2.5. Die Gruppe <i>Umgestellt >10</i>	28
2.3. Nachfolgeuntersuchungen	28
2.4. Analytik von CyclosporinA	30
2.5. Statistik	30

<u>3. Ergebnisse</u>	32
3.1. Ergebnisse der <i>De-novo</i>-Gruppe	32
3.1.1. C2-Spiegel	32
3.1.2. C0-Spiegel	33
3.1.3. CsA-Dosierung	34
3.1.4. Serumkreatininwerte	35
3.1.5. Blutdruckwerte	36
3.1.6. Weitere Laborparameter	39
3.1.7. Klinischer Verlauf	47
3.2. Ergebnisse der <i>C0</i>-Gruppe	50
3.2.1. C0-Spiegel	50
3.2.2. CsA-Dosierung	51
3.2.3. Serumkreatininwerte	52
3.2.4. Blutdruckwerte	53
3.2.5. Weitere Laborparameter	56
3.2.6. Klinischer Verlauf	65
3.3. Ergebnisse der Gruppe <i>Umgestellt 1-3</i>	67
3.3.1. C2-Spiegel	67
3.3.2. C0-Spiegel	68
3.3.3. CsA-Dosierung	69
3.3.4. Serumkreatininwerte	69
3.3.5. Blutdruckwerte	71
3.3.6. Weitere Laborparameter	73
3.3.7. Klinischer Verlauf	81
3.4. Ergebnisse der Gruppe <i>Umgestellt 4-10</i>	84
3.4.1. C2-Spiegel	84
3.4.2. C0-Spiegel	85
3.4.3. CsA-Dosierung	86
3.4.4. Serumkreatininwerte	87
3.4.5. Blutdruckwerte	88
3.4.6. Weitere Laborparameter	90

3.4.7. Klinischer Verlauf	100
3.5. Ergebnisse der Gruppe Umgestellt >10	102
3.5.1. C2-Spiegel	102
3.5.2. C0-Spiegel	103
3.5.3. CsA-Dosierung	104
3.5.4. Serumkreatininwerte	105
3.5.5. Blutdruckwerte	106
3.5.6. Weitere Laborparameter	108
3.5.7. Klinischer Verlauf	117
3.6. Direktvergleich <i>De-novo-Gruppe</i> vs <i>C0-Gruppe</i>	119
<u>4. Diskussion</u>	127
4.1. Limitierungen der Studie	143
<u>5. Zusammenfassung</u>	144
<u>6. Literaturverzeichnis</u>	146
<u>7. Anhang</u>	155
7.1. Danksagung	155
7.2. Verwendete Referenzwerte	156
7.3. Abkürzungsverzeichnis	157
7.4. Curriculum Vitae	158

1. Einleitung

1.1. Historischer Rückblick

Die Idee Herzen zwischen Menschen auszutauschen wird in der chinesischen Mythologie bereits in einer alten Legende aus dem Jahre 430 v. Christus formuliert. Der Arzt Pien Ch'iao soll zum Ausgleich der opponierenden Kräfte Yin und Yang die Herzen zweier erkrankter Soldaten getauscht haben. [69]

Die ersten Dokumentationen über Versuche beim Menschen krankes Gewebe durch Gesundes zu ersetzen, stammen aus dem 17 Jh. Damals probierten Mediziner Hautverunstaltungen mit Gewebe von Hühnern oder Rindern zu decken. Die Versuche blieben allerdings erfolglos. [69][84]

1883 begann mit Emil T. Kocher in Bern die Geschichte der modernen Organtransplantation. Er verpflanzte erstmals einem Patienten nach einer totalen Thyreoidektomie menschliches Schilddrüsengewebe, um einen kompletten Verlust der Thyroxinproduktion zu verhindern. [69]

Kurz nach der Jahrhundertwende, kam der Stein der Organtransplantation richtig ins Rollen, nachdem Emerich Ullman 1902 auf dem Chirurgenkongress in Wien berichtete, dass er erstmalig die Niere einer Ziege in den Halsbereich eines Hundes transplantiert hatte. [13]

Es war Alexis Carrel der durch die Entwicklung einer Nahttechnik für Gefäßanastomosen die chirurgische Grundlage für die Organtransplantation schuf. Zusammen mit Charles C. Guthries in Chicago entwickelte er die Kältekonservierung bei Gefäßtransplantaten und führte möglicherweise die erste allogene Herztransplantation zwischen zwei Hunden durch. Für seine Verdienste erhielt Carrel 1912 den Nobelpreis für Medizin und Physiologie.

Die Arbeiten von Carrel bedingten nun vielerorts eine intensive Beschäftigung mit Methoden zur Transplantation parenchymatöser Organe, wobei die meisten Arbeitsgruppen sich mit der Transplantation der Niere beschäftigten. [14][15] Die erste, als erfolgreich anzusehende, klinische Nierentransplantation gelang 1954 Murray in Bosten zwischen zwei eineiigen Zwillingen. [59]

Mit großem Abstand zur Entwicklung einer Technik zur Gefäßnaht, wie auch den ersten Transplantationen, wurden die, für eine erfolgreiche Herztransplantation erforderlichen, technischen Voraussetzungen erst in den 50er Jahren des 20. Jahrhunderts entwickelt. So entdeckte 1950 Winfried G. Bigelow in Toronto das Prinzip der Oberflächenhypothermie, zur Operation am ischämisch ruhig gestellten Herzen. Durch die damit erzielte Herabsetzung der Stoffwechselaktivität konnte eine, gerade mal 6-8 minütige, Unterbrechung der Zirkulation akzeptiert werden, welche vom Gehirnparenchym toleriert wurde. [4][5] Der nächste bedeutende Schritt war die Einführung der extrakorporalen Zirkulation 1953 durch John H. Gibbon. Die sich hieraus entwickelte erste Herzlungenmaschine (HLM) setzte sich allerdings erst durch die grundlegenden Arbeiten von James Kirklin 1955 klinisch durch. [30][31][32][42][43][44]

Die erste Herztransplantation beim Menschen war eine Xenotransplantation und fand 1964 statt. James Hardy in Mississippi (USA) transplantierte einem Patienten erfolglos ein Schimpansenherz. [35]

Es war Alexis Carrel der bereits 1914 bemerkte: „Das Problem der chirurgischen Organtransplantation ist gelöst, unsere Aufmerksamkeit muss jetzt auf biologische Methoden gerichtet werden, mit Hilfe derer die Abstoßungsreaktion beherrscht werden kann.“ [45]

1901 wurden zwar von Landsteiner bereits die ABO-Blutgruppen entdeckt, weitere, für die Transplantationsimmunologie wichtige, Erkenntnisse ließen dagegen lange auf sich warten.

Nach den Experimenten von Carrel und Guthrie folgten in den 30er Jahren Untersuchungen von Frank C. Mann der, basierend auf Ergebnissen von Autopsien, die ersten zellulären Abstoßungsreaktionen beschrieb. [55]

Erst mit der Entdeckung des HLA-Systems durch Jean Dausset 1958 in Paris gab es, im Bezug auf die Transplantationsimmunologie, große Fortschritte. Darauf basierend konnte 1962 die erste Gewebetypisierung von Jean Hamburger, ebenfalls in Paris, durchgeführt werden. [21]

Bis in die 60er Jahre versuchte man mit Ganzkörperstrahlung den Abstoßungsreaktionen entgegenzuwirken. [69] Der erste pharmakotherapeutische Ansatz zur Immunsuppression war die hochdosierte Applikation von Kortikosteroiden, die, ca. ab dem Jahre 1936, zur experimentellen Nierentransplantation eingesetzt wurden und die es erstmals ermöglichte, akute Abstoßungsreaktionen zu verzögern. Glucokortikoide hemmen die antigenstimulierte T-Zellproliferation, durch die Blockade der Interleukin-1 und Interleukin-6 Synthese in den Makrophagen. Damit wird eine Inhibition der Interleukin-2 Synthese und damit der T-Zell-Proliferation, sowie eine Inhibition der HLA-Molekülexpression erreicht. [41] [66]

Die nächsten klinisch relevanten Erfolge der pharmakologischen Immunsuppression gelangen ab 1960 mit *Azathioprin* (*Imurek*®). Azathioprin ist ein Imidazolderivat des, zwei Jahre zuvor erstmals immunsuppressiv eingesetzten, *6-Mercaptopurin* (6-MP) aus der Tumorthherapie. Azathioprin ist ein Prodrug und wird erst intrahepatisch zu 6-MP metabolisiert. Es zeichnet sich aus durch eine ebenso effektive, aber weniger toxische Wirkung als 6-MP. Azathioprin und 6-MP sind

Purinantagonisten und supprimieren die DNA- und RNA-Synthese, wodurch eine Reduktion der Proteinsynthese in schnell proliferierenden Zellen bewirkt wird. Auf bereits aktivierte T-Zellen haben sie allerdings keinen Einfluss. [40][47][61][70][85]

Mit der Kombination von Azathioprin und Kortison gelangen ab 1962 die ersten längerfristigen Erfolge in den klinischen Nierentransplantationen. [60]

Ende der 60er Jahre wurden dann durch die Entwicklung von Antilymphozytenseren / Antilymphozytenglobulinen (ALG) die Möglichkeiten der Immunsuppression stark erweitert. Es erfolgte, durch Immunisierung von Kaninchen oder Pferden, die Gewinnung von, gegen humane Lymphozyten gerichteten, polyklonalen Antikörpern (Antithymozytenglobuline - ATG), die zur Induktionstherapie nach Herztransplantation erfolgreich eingesetzt werden konnten. [57]

Um die chirurgisch-technischen Aspekte einer Transplantation ohne Abstoßungsreaktion studieren zu können, wurden zunächst von Goldberg, Bermann und Akman in Maryland (USA) orthotope Herztransplantationen an Hunden durchgeführt. Zusammen mit den Londoner Ärzten Cass und Brock stellten sie fest, durch die direkte Anastomosierung der Vorhöfe das Leckagerisiko der Pulmonalvenen und der Venae cavae senken zu können. [16][33] Norman E. Shumway, Direktor der Herzchirurgie an der Stanford Universität in Palo Alto, griff zusammen mit seinem Kollegen Richard Lower die Methode der biatrialen Anastomosentechnik bei der Herztransplantation auf. 1965 konnten von Shumway und Lower heterotop transplantierte Hunde unter Immunsuppression bereits Transplantatüberlebenszeiten von über 250 Tagen erreichen. [49-52][73-76]

Anzuerkennende Pionierarbeit leistete schon vorher auch Vladimir Demikhov an der Lomonossow-Universität in Moskau, wiederum mit Transplantationsexperimenten an Hunden. Bereits 1946 gelangen ihm

heterotope Herztransplantationen mit längerem Überleben der Transplantate. Seine nur in russischer Sprache publizierten Ergebnisse blieben allerdings, wie viele seiner Arbeiten, der westlichen Welt bis 1962 unbekannt. [23][46]

Ende 1967 fühlten sich die Arbeitsgruppen um Norman E. Shumway (Stanford, USA), Adrian Kantowitz (Brooklyn, USA) und Christian Barnard (Kapstadt, Südafrika) bereit für die erste allogene Herztransplantation beim Menschen. [69][73]

Diese erfolgte am 3. Dezember 1967 durch Christian Barnard am Groote Schuur Hospital in Kapstadt, Südafrika. Er transplantierte dem 54-jährigen Lebensmittelhändler Louis Washkanski das Herz der 24-jährigen Denise Ann Darvall, die nach einem Autounfall am Tag zuvor, aufgrund ihrer schweren Hirnschädigung, ums Leben kam. Louis Washkanski überlebte den Eingriff und konnte extubiert werden. Er verstarb jedoch 18 Tage später an einer Pneumonie. Barnards zweiter Patient, der 56-jährige Philip Blaiberg wurde zum ersten herztransplantierten Patienten, der das Krankenhaus postoperativ verlassen konnte. Er überlebte insgesamt 18 Monate. [3]

Der ersten Herztransplantation am 3. Dezember 1967 folgten nun in ganz kurzer Zeit an vielen Zentren weitere Eingriffe, so auch durch Professor Fritz Sebening im Februar 1969 in München. [69] Alle diese Eingriffe blieben jedoch weltweit ohne durchbrechenden Erfolg. Die Patienten verstarben zumeist innerhalb kurzer Zeit an den Folgen einer Überdosierung (Infektion), oder Unterdosierung (akute Abstoßung) der Immunsuppression.

Erst mit der Entdeckung der immunsuppressiven Wirkung von *Tolypocladium inflatum* Gams, einem Pilz aus der Hardanger Vida, und der Einführung von Cyclosporin (CsA) durch Jean-Francois Borel, gelang der Durchbruch in der klinischen Immunsuppression. [6-8][26]

Cyclosporin ist ein Calcineurininhibitor, der, durch die Hemmung des Calcineurin-Calmodulin-Komplexes, die Transkription des Interleukin-2-Gens unterdrückt. Damit wird die Aktivierung, das Wachstum und die Reifung CD4+ T-Zellen inhibiert. Es kommt zu einer Arretierung in der G0-Phase und die zelluläre Abwehr gegen das allogene Transplantat wird verhindert. [67][77] Andere Aspekte der Immunantwort bleiben intakt und damit gilt CsA als erstes in seiner Wirkung sehr spezifisches und hochwirksames Immunsuppressivum. Das Risiko opportunistischer Infektionen blieb erstmals ohne Verlust der gesamten immunsuppressiven Potenz gering. [84]

1981 brachte die Firma Sandoz Cyclosporin unter dem Handelsnamen „Sandimmun“[®] auf den Markt. Die Einführung von CsA und die Verbesserung der Organkonservierung bewirkte eine steile Entwicklung in der Anzahl der jährlich durchgeführten Organtransplantationen. Zudem konnte CsA ebenfalls in anderen Bereichen erfolgreich eingesetzt werden, wie beispielsweise bei der Therapie von Autoimmunkrankheiten. [69][84]

Anfang der 80er Jahre folgte die Markteinführung weiterer, für die Organtransplantation geeigneter Medikamente: OKT 3 (*Orthoklone*[®]), ein monoklonaler T-Zell-Antikörper, sowie das Anti-Thymozyten-Globulin (ATG), ein polyklonaler Antikörper, der die T-Zell-Proliferation durch Blockade der Oberflächenantigene hemmt. [20]

Ende der 80er Jahre wurde ebenfalls ein Stoffwechselprodukt eines Pilzes (*Streptomyces tsukubaensis*) für die Transplantationsimmunologie entdeckt. FK 506 (Tacrolimus) ist vom Wirkprinzip ein Calcineurininhibitor und wurde 1990 erstmals klinisch erprobt. [78] Es kann hierdurch eine Reduktion der akuten, wie auch steroidresistenten, Abstoßungsreaktionen erzielt werden. In seinem Aktivitätsspektrum und Wirkmechanismus ähnelt FK 506 stark dem CsA. [58][77][86]

1995 wurde RS-61443 (*Mycophenolat Mofetil*) in den USA zugelassen. Es ist ein halbsynthetischer Ester der Mycophenolsäure, welcher selektiv und reversibel die Inosinmonophosphatdehydrogenase der Lymphozyten inhibiert. Zusätzlich interagiert es mit der Immunaktivierung und stört die Zellteilung und klonale Expansion von B- und T-Zellen. [69]

Ende der 90er Jahre rückte danach Rapamycin (Sirolimus), ein Stoffwechselprodukt von *Streptomyces hydroscopius* und ein Struktur analogon von FK 506, ins Zentrum der Aufmerksamkeit. Es zeigte eine proliferationshemmende Wirkung bei B- und T-Zellen, sowie eine hemmende Wirkung auf die kalziumabhängige Produktion mehrerer Zytokine in bereits aktivierten T-Zellen und eine Inhibition der DNA- und Protein-Synthese. Rapamycin zeichnete sich besonders dadurch aus, dass es aufgrund seiner antiproliferativen Eigenschaften der Transplantatvaskulopathie, dem Korrelat der chronischen vaskulären Abstoßung nach allogener Organtransplantation, entgegenwirkt. In gleicher Weise wirkt auch der jetzt erst implementierte mTOR-Inhibitor und Rapamycinderivat Everolimus (Certican®). [68][72][81][84]

Inzwischen ist die orthotope Herztransplantation ein klinisch etabliertes Behandlungsverfahren und eine realistische therapeutische Option für Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz. Weltweit wurden bislang ca. 81.000 Herztransplantationen durchgeführt. [83]

1.2. Indikation zur Herztransplantation

Die Indikation zur Herztransplantation ist in der Mehrzahl der Fälle gegeben bei einer konservativ ausbehandelten, nicht rekompensierbaren terminalen Herzinsuffizienz im Stadium NYHA IV, mit einem Abfall des Cardiac-Index (CI) unter $2 \text{ l} / \text{min} / \text{m}^2$ Körperoberfläche, einem Abfall der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) unter 20% und einem Anstieg

des pulmonalkapillären Verschlussdruckes (PCP) auf über 20 mmHg. Dies sind zumeist Patienten mit einer dilatativen (DCM) oder ischämischen Kardiomyopathie (ICM). Restriktive Kardiomyopathien, z.B. auf dem Boden einer Endokardfibroelastose, wie auch von Stoffwechselerkrankungen (z.B. Amyloidose, Chagas-Disease) sind selten. Weitere Indikationen sind, auch bei teilweise noch gut erhaltener myokardialer Pumpfunktion, maligne Herzrhythmusstörungen trotz ausgeschöpfter antiarrhythmischer Therapie, und Implantation eines automatischen Defibrillators (ICD) bzw. sehr häufigen Defibrillationen durch den ICD, mit maximaler Einschränkung der Patientensicherheit und Lebensqualität. Bei einer weiteren Gruppe von Patienten erfolgt im akuten oder chronischen Herzversagen die Implantation eines Kunstherzsystems. Vital bedrohliche Komplikationen des Kunstherzsystems, wie rezidivierende Embolien, Infektionen von Komponenten des implantierten Systems oder nicht von extern behebbaren mechanischen Problemen, bedingen vielfach die dringliche Indikation zur Herztransplantation. Zu den sehr seltenen Indikationen zur Herztransplantation gehören auch benigne raumfordernde Prozesse des Herzens, die konventionell nicht operabel sind.

Als Kontraindikationen für eine Organtransplantation werden Krankheiten angeführt, die einen Transplantationserfolg kurz- oder längerfristig gefährden. So, unter anderem, nicht kurativ behandelte bösartige Erkrankungen, klinisch manifeste Infektionserkrankungen, HIV-Infektionen und schwerwiegende Erkrankungen anderer Organe. Beim Herzen sind es außerdem eine akute Lungenarterienembolie, eine fortgeschrittene irreversible Nieren- oder Leberinsuffizienz, ein fortgesetzter Nikotin-, Alkohol- oder sonstiger Drogen-Abusus und eine unzureichende Compliance des Patienten. Bei der Beurteilung der Kontraindikationen soll stets der körperliche und seelische Gesamtzustand eines Patienten gewürdigt und eingeschätzt werden. Eine pharmakologisch nicht reversible Widerstandserhöhung im pulmonalen Kreislauf stellt, oberhalb eines pulmonalvaskulären Widerstandes von 4 Wood-Einheiten ($> 320 \text{ dyn s cm}^{-5}$)

5), in Anbetracht des exorbitant erhöhtem Risiko eines perioperativen Rechtsherzversagen, unter Umständen auch eine Kontraindikation zur Herztransplantation dar. [36]

1.3. Aktueller Stand der Herztransplantation

Im Jahr 2008 wurden in Deutschland an 24 Herzzentren 382 Herzen transplantiert. [37][82] Dies sind mehr als 10% der 3355 weltweit im Jahr 2008 durchgeführten Herztransplantationen. [83]

Durch Optimierung der Transplantatkonservierung sowie der Diagnostik und Behandlung akuter Abstoßungsreaktionen, mit der Verfügbarkeit hochpotenter und sehr selektiver Immunsuppressiva konnte in den letzten Jahren eine deutliche Verbesserung der Überlebensraten nach Herztransplantation erzielt werden. Während Lynne Stevenson 1991 mit einer 1-Jahresüberlebensrate von 82% gegenüber nur 67% unter konservativer Therapie bereits einen deutlichen Überlebensbenefit und eine deutliche Verbesserung der Prognose durch die Herztransplantation aufzeigen konnte, erreichen wir derzeit international Überlebensraten von 87,8%, 68,8%, 50,9% aktuell nach 1, 5 und 10 Jahren. [80]

Die Haupttodesursachen nach Herztransplantation sind akute Abstoßungsreaktionen, Infektionen, maligne Tumorerkrankungen und Schädigungen der extrakardialen Organe durch die Nebenwirkungen der immunsuppressiven Medikamente. [84][87]

Die immunsuppressive Therapie nach Herztransplantation gliedert sich in drei Phasen: Die initiale Induktionstherapie, die Erhaltungstherapie und die Therapie akuter Abstoßungsreaktionen.

Als Induktionstherapie bekommt der Patient in der Regel intra- und perioperativ hochdosierte Kortisonboli (z.B. 4 x 500 mg Methylprednisolon in

30 Stunden) und bei stabiler Hämodynamik, sowie fehlenden Hinweisen auf eine Infektion einen polyklonalen T-Zellantikörper (z.B. Antithymozytenglobulin [ATG]).

Die immunsuppressive Behandlung wird mit der so genannten Erhaltungstherapie fortgesetzt. Diese besteht zumeist aus einer Dreifach-, selten aus einer Zweifach oder Vierfachkombination. In der Regel erhalten die Patienten einen Calcineurininhibitor (Cyclosporin A, Tacrolimus), einen Zellteilungshemmer (Azathioprin, Mycophenolatmofetil, Everolimus) und Kortison (Prednisolon). [65] Die verschiedenen Medikamentengruppen greifen in unterschiedlichen Phasen der Immunantwort ein. Da sie synergistische Wirkmechanismen besitzen, können in einer Kombinationstherapie die Dosierungen der einzelnen Substanzen gesenkt und damit auch deren Nebenwirkungen reduziert werden.

Zur Therapie einer leichten akuten Abstoßungsreaktion wird zumeist lediglich die Dosis des oralen Kortisons erhöht. Liegt eine bioptisch gesicherte, schwere Form der akuten Transplantatabstoßung vor, wird kurzzeitig eine hohe Dosis Kortison intravenös (z.B. 3 x 500 mg Methylprednisolon an 3 aufeinanderfolgenden Tagen) gegeben oder es kommen bei einer auf die Korticoïdstosstherapie refraktären akuten Abstoßungsreaktion monoklonale bzw. polyklonale Antikörper zum Einsatz. [63] Zumeist erfolgt nach einer schwerwiegenden Abstoßungsreaktion auch eine grundlegende Umstellung der Erhaltungstherapie.

1.4. Problematik der Langzeitimmunsuppression

Transplantierte Patienten bedürfen einer lebenslangen Suppression ihres Immunsystems. Hierbei sind die Extreme der Unterimmunsuppression, mit Entwicklung akuter Abstoßungsreaktionen, wie auch der Überimmunsuppression, mit der Problematik bakterieller, fungaler oder

viraler Infektionen und der Entstehung von Malignomen zu vermeiden. Jedoch besitzen gerade immunsuppressiv wirkende Substanzen eine schlechte Steuerbarkeit und einen langen Wirkungsüberhang. Eine Ausnahme hier sind die Calcineurininhibitoren, die mit Halbwertszeiten von 6,3 Stunden (CsA) und 12 - 15 Stunden (FK 506) und messbaren Wirkspiegeln im Vollblut eine gewisse Steuerbarkeit haben. So wurden sie zum Kernbestandteil der immunsuppressiven Therapie, unabhängig von der erfolgten Organtransplantation. Cyclosporin wird bei der Mehrzahl der Patienten als Basisimmunsuppressivum nach Herztransplantation eingesetzt. Die Dosierung erfolgt anhand der erzielten Talblutspiegel (C0-Spiegel), 12 Stunden nach Einnahme des Medikamentes. Cyclosporin gilt als „critical dose“ Pharmakon, mit einem sehr engen therapeutischen Fenster. [63] Bei einer Unterdosierung besteht die Gefahr der akuten, wie auch konsekutiv chronischen Abstoßungsreaktion mit Organverlust und bei einer Überdosierung können die Toxizität und die damit verbundenen schweren Nebenwirkungen des Cyclosporins zum Problem werden. [24]

1.4.1. Komplikationen bei CsA Therapie:

1.4.1.1. Arterielle Hypertension

Mehr als die Hälfte der herztransplantierten Patienten entwickeln innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation eine systemische Hypertension. Diese wird kausal mit der Gabe von Kortikoiden und Cyclosporin in Verbindung gebracht. Welcher Wirkmechanismus des Cyclosporins allerdings dafür verantwortlich ist, wurde noch nicht vollständig geklärt. Vermutlich steht es mit einer vermehrten Bildung von Endothelin, einer neuroendokrinen Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems und des sympathischen Nervensystems, sowie einer Hypervolämie und einer veränderten vaskulären Reaktivität in Zusammenhang. [64][87]

1.4.1.2. Hyperlipidämie

Für die Entstehung der Hyperlipidämie und damit sekundär die Entstehung einer Transplantatvaskulopathie wird ebenfalls Cyclosporin, sowie Kortison verantwortlich gemacht. Durch eine Störung im Syntheseweg der Gallensäuren und damit dem Abbau von Cholesterin einerseits und andererseits durch die Bindung von CsA an den LDL-Rezeptoren und dem Sinken der Lipoproteinlipase-Aktivität, kann es zu einem Anstieg von Cholesterol, Triglyceriden und LDL im Serum kommen. [64][87]

1.4.1.3. Infektionen

Bei einer Immunsuppression durch Cyclosporin wird häufig ein Anstieg von opportunistischen Infektionen beobachtet. Durch die T-Zell-spezifische Hemmung wird das vermehrte Auftreten, vor allem von Virusinfektionen (v.a. Zytomegalie-Virus und Herpes-Virus), begünstigt. Da die Bildung von Antikörpern relativ unbeeinträchtigt bleibt, bleibt eine Immunantwort gegen Bakterien und Pilze weitgehend erhalten. [64]

1.4.1.4. Maligne Erkrankungen

Eine dauerhafte Immunsuppression erhöht das Risiko von malignen Erkrankungen. Einerseits durch die Hemmung der T-Zell-Funktion, mit Einschränkung der Eliminationsfähigkeit von kanzerogenen Zellen, und andererseits durch einen T-Zell-unabhängigen pro-onkogenen Effekt, können bei immunsupprimierten Patienten maligne Erkrankungen vermehrt beobachtet werden. Dies betrifft vor allem virusassoziierte Erkrankungen wie Lymphome und Karposi-Sarkome, aber auch Hautkrebserkrankungen und vorbehandelte Neoplasien. [64]

1.4.1.5. Hepatotoxizität

Nach Herztransplantation kommt es gehäuft zu einem Anstieg der Transaminasen und des Bilirubins im Serum. Es ist allerdings unklar welcher Anteil daran auf die hepatotoxischen Nebenwirkungen der Immunsuppression (insbesondere durch Cyclosporin und Tacrolimus) und

welcher Anteil auf stauungsbedingte Leberschäden, oder auf präexistente Veränderungen (z.B. Virushepatitiden) zurückzuführen ist. [64]

1.4.1.6. Nephrotoxizität

Die Hauptlimitierung der Therapie mit Calcineurin-Inhibitoren liegt in deren Nephrotoxizität. [2] Als Marker für die Nierenfunktion wird die Kreatinin-Clearance verwendet. Hinweis auf eine eingeschränkte Nierenfunktion gibt somit ein Anstieg des Serumkreatinins, oder eine Proteinurie.

Bei fast allen Patienten kann nach Transplantation irgendeine Form der renalen Dysfunktion beobachtet werden. Unterschieden wird zwischen einer akuten, dosisabhängigen Nephrotoxizität und einer chronischen Schädigung, welche in der Regel in den ersten 6 Monaten postoperativ auftritt und hauptsächlich bedingt ist durch den hohen Cyclosporin- oder Tacrolimuspiegel posttransplantationem.

Ebenfalls von Bedeutung sind CsA induzierte Vasospasmen, welche zu einer reversiblen Dysfunktion der Niere führen können. Kommt es zu einer chronischen renalen Ischämie, können irreversible Veränderungen wie Glomerulosklerose und interstitielle Fibrose die Folge sein. Zusätzlich zu den Cyclosporin-induzierten Vasospasmen, kann eine renale Hypoperfusion, durch eine verringerte Prostaglandinproduktion unter Cyclosporin-Therapie, ein Problem darstellen.

Ein terminales Nierenversagen durch tubulointerstitielle Veränderungen mit konsekutiver Dialysepflichtigkeit betrifft nach 10 Jahren ca. 6-10% der herztransplantierten Patienten. Eine Verringerung der Cyclosporin-Dosis durch Kombination mit neueren immunsuppressiven Medikamenten wie MPA, Everolimus oder Sirolimus scheint den Vorgang deutlich zu verlangsamen. Die Cyclosporin-assoziierte chronische Anämie wird durch eine verminderte Erythropoetinproduktion in Folge der renalen Dysfunktion hervorgerufen. [64][87]

1.4.1.7. Andere Nebenwirkungen

Als weitere häufige Nebenwirkungen unter einer Therapie mit Cyclosporin sind außerdem zu nennen: Gingivahyperplasie, Hypertrichiosis, Kribbelparästhesien und Tremor. Durch die Lipidlöslichkeit des Cyclosporins kann es die Blut-Hirn-Schranke übertreten und zu neurotoxischen Effekten führen.

1.4.2. Resorptionsstatus

Die Resorption von Cyclosporin und damit die verfügbare AUC ist sehr großen Schwankungen unterworfen. Dieses impliziert die Schwierigkeit Patienten mit unterschiedlichen Resorptionsprofilen medikamentös so einzustellen, dass sie ausreichend immunsupprimiert sind, jedoch die Nebenwirkungen zu hoher Cyclosporindosierungen vermieden werden. Bereits vor der Therapie mit Cyclosporin sollte untersucht werden, ob es bei dem Patienten Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Resorptionsfähigkeit gibt. Diese tritt häufig bei Patienten mit Diabetes mellitus, eingeschränktem Gallefluss oder Systemerkrankungen mit Beteiligung des Gastrointestinaltraktes auf. [63]

Direkt nach der Transplantation ist im frühpostoperativen Verlauf eine eingeschränkte Resorption fast regelhaft, wenn diese jedoch persistiert, sind weitere diagnostische und therapeutische Maßnahmen erforderlich. [32] Temporäre Resorptionsprobleme können durch operative Eingriffe, Anästhesien, akute Erkrankungen und Interaktionen mit anderen Medikamenten entstehen. [63] Neben den Komorbiditäten und besonderen Konstellationen, welche die die Resorption beeinflussen, gibt es auch allgemein gesteigerte oder verlangsamte Stoffwechselsituationen.

Durch das enge therapeutische Fenster des Cyclosporins ist es notwendig zwischen den so genannten „Low-absorbern“ und „High-absorbern“ zu

unterscheiden, damit mit den Standarddosierungen nicht unter- oder überdosiert wird. [63] Um die CsA-Dosis zu kontrollieren wurde bislang mit Talblutspiegeln (C0-Spiegel, abgenommen genau 12 Stunden nach der letzten Einnahme) gearbeitet. Es konnte allerdings festgestellt werden, dass die C0-Spiegel relativ schlecht mit der tatsächlich aufgenommenen Wirkstoffmenge korrelieren. [24]

Umfangreiche pharmakokinetische Untersuchungen fanden heraus, dass die Fläche unter der Zeit/Konzentrationskurve über 12 Stunden (*Area under the curve 0-12* (AUC 0-12)) als relativ exaktes Maß für die CsA-Gesamtexposition und damit als sichere Marge zur Prävention akuter Abstoßungen, wie auch im Hinblick auf das Transplantatüberleben, verwendet werden kann. [24][63]

Die Absorption der CsA-Mikroemulsion erfolgt vor allem in den ersten vier Stunden nach Aufnahme und damit ist dieses Zeitintervall auch von den größten Resorptionsschwankungen betroffen. [24] In den ersten vier Stunden werden die höchsten Spiegel erreicht und es erfolgt die maximale Calcineurininhibition und IL-Transkriptionshemmung, so dass diese Spiegel am besten Rückschlüsse auf das Resorptionsprofil und die Immunsuppressionsleistung ermöglichen. [62] Daher liefert die AUC 0-4 der ersten vier Stunden fast äquivalente Werte zu denen der AUC 0-12. [62][63]

Da aber der Talblutspiegel C0 nicht gut mit der AUC 0-4 bzw. AUC 0-12, als Parameter der Wirksamkeit, korreliert und damit Low- und High-absorber nicht erkannt werden, kommt es bei Einstellungen der CsA-Dosierung nach den C0-Spiegeln zu Problemen in der Einschätzung der Effektivität und Toxizität der CsA-Dosis. [63]

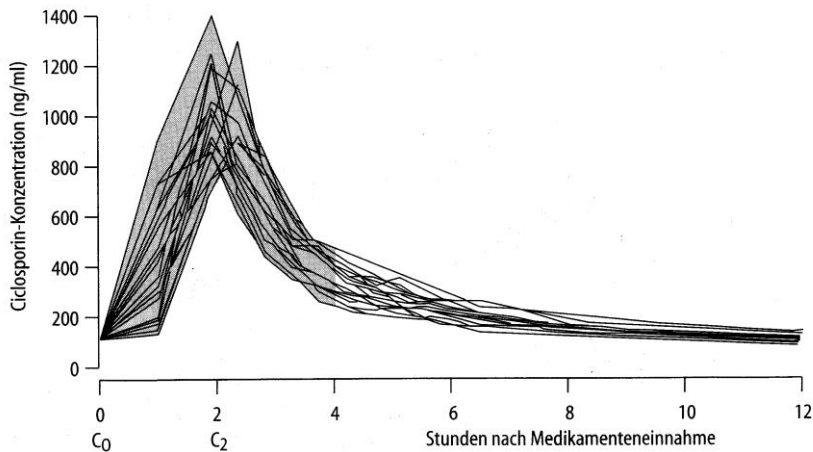


Abb.: 1.1. Cyclosporin-Konzentration in Abhängigkeit von der Zeit

[Deris, I, Beilage aus *Der Chirurg*, Band 72, Heft 10, Oktober 2001, Springer]

Um die AUC 0-4 zu bestimmen, sind 4 exakt zeitlich abgestimmte Blutentnahmen und Labormessungen erforderlich. Dies ist als Routinemethode weder praktikabel, kostentechnisch zu leisten, noch dem Patienten zumutbar. [24][63]

Zur Verbesserung des Patientenmanagement wurden viele klinische Untersuchungen gemacht um einen Einzelwert zu generieren, der größtmöglich mit der AUC0-4 korreliert und damit den Zeitpunkt der maximalen immunsuppressiven Wirkung erfasst. [24]

Die 2 Stunden nach Einname von CsA gemessenen Blutspiegel, zeigten die größte Korrelation mit der AUC0-4. Unter diesen Gesichtspunkten wurde der C2-Wert als Surrogatmarker für die Dosisoptimierung von CsA festgesetzt. [24][38][62][63]

Über den C2-Wert besteht nun die Möglichkeit das individuelle Absorptionsmuster zu identifizieren und die Dosis des CsA zur Effektivitätssteigerung und zur Reduktion der Toxizität anzupassen. [24][63]

Die angestrebten C2-Zielspiegel sind jeweils abhängig von den Komorbiditäten, Spender- und Empfängerfaktoren und dem medikamentösen Gesamtschema, bei synergistischen bzw. antagonistischen Effekten von der Begleitimmunsuppression. [62][63]

Auch beim Vergleich von Blutanalysen mit verschiedenen Messmethoden bringt das C2-Monitoring Vorteile. Die Messwerte mit unterschiedlichen Immunoessays weichen zum Zeitpunkt C2 nur 10% ab, während sie zum Zeitpunkt C0 10-50% abweichen. [63]

Bei der anfänglichen Einstellung der Patienten wird es jedoch weiterhin als sinnvoll eingestuft, zunächst beide Spiegel (C0 und C2) zu bestimmen, um eine Unter- oder Überdosierung zu vermeiden. Über welchen Zeitraum Doppelmessungen fortgeführt werden sollten ist allerdings noch nicht genau bekannt. [63]

1.5. Ziele der Arbeit

Das Prinzip des C2-Monitoring wurde bereits bei der immunsuppressiven Therapie mit CNI nach Nieren- und Lebertransplantationen viel untersucht und wird mit guten Erfolgen eingesetzt. Bisher wenig untersucht ist der mögliche Benefit des C2-Monitorings bei thorakalen (Herz, Lunge) Organtransplantationen.

Ziel dieser Arbeit ist es zu evaluieren, ob durch das C2-Monitoring eine Optimierung der individuellen CsA-Dosis möglich ist, um damit eine Reduktion der Nebenwirkungen, unter Erhalt der immunsuppressiven Wirkung und damit Verhinderung der Transplantatabstoßung, bei Herztransplantationen zu erreichen.

Hierfür wurden in einer retrospektiven Analyse die CsA-Spiegel (C0 und C2), im Hinblick auf CsA bedingte Nebenwirkungen relevante Laborparameter

und bioptisch nachgewiesene akute Abstoßungsreaktionen, der seit 1987 an der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein / Campus Kiel herztransplantierten Patienten betrachtet.

2. Patienten und Methoden

2.1. Überblick

In die Untersuchung einbezogen wurden 156 Patienten, die an der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein/Campus Kiel herztransplantiert wurden und bei denen im Laufe der Folgeuntersuchungen mittels des C2-Monitoring die Immunsuppressionstherapie angepasst wurde.

Dies umfasst Patienten, die sich im Zeitraum April 1987 bis November 2005 einer orthotopen Herztransplantation unterzogen hatten. In einer retrospektiven Studie wurden die gesamten Krankenblätter der Folgeuntersuchungen der Patienten in der Transplantationsambulanz ausgewertet.

2.2. Patientenkollektiv

In der Zeit von April 1987 bis November 2005 wurden insgesamt 439 Patienten am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein/Campus Kiel herztransplantiert. Hiervon konnten 156 Patienten - 136 Männer und 20 Frauen – in die Analyse einbezogen werden. Sie wurden alle im Hinblick auf die Immunsuppression mit Cyclosporin als Calcineurininhibitor behandelt und die CsA-Dosierung anhand der C0- und C2-Spiegel angepasst.

Das mittlere Alter der 156 Patienten betrug zum Zeitpunkt der Operation $52,5 \pm 10$ (17-68) Jahre.

Zur Vergleichbarkeit der Ergebnisse wurde das Patientenkollektiv in 5 Untergruppen geteilt. Die Gruppe der Patienten, die direkt nach der

Transplantation mit dem C2-Monitoring eingestellt wurden umfasst 40 Patienten und wird im Folgenden **De-novo-Gruppe** genannt.

In 3 weiteren Gruppen wurde initial postoperativ die CsA-Dosis anhand der C0-Talspiegel bestimmt und dann im weiteren Verlauf zu unterschiedlichen Zeitpunkten zusätzlich das C2-Monitoring zur Dosisbestimmung mit herangezogen.

Diese Gruppen wurden jeweils ab dem Datum der Umstellung auf C2-Monitoring untersucht. Eingeteilt wurden die 3 Gruppen nach folgendem Schema: Umgestellt innerhalb der ersten drei Jahre nach der Transplantation (im Folgendem bezeichnet als **Umgestellt 1-3**, mit insgesamt 29 Patienten), umgestellt innerhalb des 4.-10. Jahres nach der Transplantation (im Folgendem bezeichnet als **Umgestellt 4-10**, mit insgesamt 64 Patienten) und eine Gruppe von insgesamt 23 Patienten, die nach mehr als 10 Jahren nach der Transplantation auf das C2-Monitoring umgestellt wurden (im Folgendem bezeichnet als **Umgestellt >10**).

Zur Kontrolle wurde eine Gruppe von 40 Patienten analysiert, die nur über die C0-Talspiegel eingestellt wurden (im Folgendem bezeichnet als **C0-Gruppe**). 06.1999- 02.2002

Gruppe	Beginn des C2-Monitoring	Anzahl der Patienten [n]	HTX-Zeitpunkt
<i>De-novo-Gruppe</i>	Unmittelbar nach HTX	40	05.2002- 11.2005
<i>Umgestellt 1-3</i>	< 3 Jahre nach HTX	29	06.1999- 02.2002
<i>Umgestellt 4-10</i>	4-10 Jahre nach HTX	64	06.1992- 11.1999
<i>Umgestellt >10</i>	mehr als 10 Jahre nach HTX	23	04.1987- 08.1992
<i>C0-Gruppe</i>	kein C2-Monitoring	40	01.1989-08.2002

Tab.: 2.1 Gruppeneinteilung
[n = Anzahl, HTX = Herztransplantation]

Gruppe	Männer	Frauen	Anzahl der Patienten (n)
<i>De-novo-Gruppe</i>	36 (90,0%)	4 (10,0%)	40
<i>Umgestellt 1-3</i>	25 (86,2%)	4 (13,8%)	29
<i>Umgestellt 4-10</i>	52 (81,3%)	12 (18,7%)	64
<i>Umgestellt >10</i>	23 (100%)	0	23
<i>C0-Gruppe</i>	35 (87,5%)	5 (12,5%)	40

Tab.: 2.2. Geschlechterverteilung der Untersuchungsgruppen
[n = Anzahl]

Intraoperativ erhielten alle Patienten einen Bolus von 1000mg Methylprednisolon. Postoperativ wurde dreimal ein Bolus von 500mg Methylprednisolon verabreicht

Alle Patienten erhielten als Erhaltungstherapie eine Triple-Immunsuppression, bestehend aus Cyclosporin nach C0 / C2-Vollblutspiegel, Prednisolon (initial 0,5 mg/kg KG, nach 3 Monaten reduziert auf 0,1 - 0,05 mg/kg) sowie Azathioprin (2 mg / kg KG nach Leukozytenzielwerten von 3000 – 5000 / μ l), oder alternativ zweimal täglich 0,5 – 1,5 g Mycophenolat-Mofetil, oder zweimal täglich 0,75 – 1,25 mg Everolimus (Zielspiegel 4-6 ng/ml). In einigen Fällen musste aus medizinischen Gründen die Therapie zeitweise auf eine Zweifachtherapie aus CsA und Prednisolon reduziert werden.

Die CsA Dosis wurde anhand der C2-Spiegel im Vollblut angepasst und zur Sicherheit wurden zusätzlich die C0-Spiegel (Vollblut) bestimmt (monoklonale Antikörpertests, Dade Behring/Marburg, Deutschland).

In den ersten 6 Monaten lagen die angestrebten C2-Zielspiegel bei 800-1100 ng/ml und wurden danach langsam reduziert auf 400-600 ng/ml (s. Tab.2.3).

Zeit nach HTX	C2-Zielwerte [ng/ml]	C0-Zielwerte [ng/ml]
< 6 Monate	800- 1000	180- 220
6 Monate bis 1 Jahr	600- 800	150- 200
> 1 Jahr	400- 600	100- 150
> 2 Jahre	400- 600	80- 150

Tab.: 2.3. C2- und C0- Zielwerte im Vollblut nach Herztransplantation

An dieser Stelle ist anzumerken, dass die in Europa angestrebten Zielwerte deutlich unter den internationalen Zielwerten liegen, die dem Standard in Nordamerika entsprechen. [63][87]

2.2.1. Die *De-novo-Gruppe*

In der *De-novo-Gruppe* wurden insgesamt 36 Männer und 4 Frauen untersucht, die in der Zeit vom 05/2002 bis 11/2005 herztransplantiert wurden.

Bei 22 Patienten (55%) war die Herztransplantation durch eine ischämische Kardiomyopathie und bei 17 Patienten [43%] aufgrund einer dilatativen Kardiomyopathie indiziert. In der Gruppe befand sich 1 Patient [2,5%] bei dem die Indikation zur Herztransplantation basierend auf einer hypertrophen Kardiomyopathie gestellt wurde. Das mittlere Alter der 40 Patienten in der *De-novo-Gruppe* betrug zum Zeitpunkt der Herztransplantation $55,3 \pm 8,7$ (35-67) Jahre.

Die Resultate der Folgeuntersuchungen waren für alle Patienten verfügbar. Der Nachuntersuchungszeitraum betrug 2 Tage bis 3,8 Jahre ($2,1 \pm 0,9$ Jahre) nach Transplantation.

2.2.2. Die C0-Gruppe

Die *C0-Gruppe* ist eine Kontrollgruppe und setzte sich insgesamt aus 40 Patienten zusammen, die zwischen 01/89 und 08/02 herztransplantiert wurden. Dazu zählten 35 Männern und 5 Frauen.

Da das C2-Monitoring nach Einführung im August 2002 bei allen herztransplantierten angewandt wurde, musste bei der *C0-Gruppe* auf Langzeittransplantierte zurückgegriffen werden, die hier bis zum Umstellungszeitpunkt – also solange eine Einstellung der CsA-Dosierungen nur anhand der C0-Talspiegel erfolgte – analysiert wurden. Die gleichen Patienten sind ab dem Umstellungszeitpunkt in den anderen Untersuchungsgruppen mit C2-Monitoring inkludiert.

Das mittlere Alter der Patienten der *C0-Gruppe* zum Zeitpunkt der Transplantation betrug $53,4 \pm 10,3$ Jahre (23-68 Jahre).

Die Indikation zur Herztransplantation war bei 17 Patienten (42,5%) eine ischämische Kardiomyopathie und bei 23 Patienten (57,5%) eine dilatative Kardiomyopathie.

Die in dieser Gruppe analysierten Folgeuntersuchungen fanden zwischen einem Tag und 3 Jahren ($1,0 \pm 0,8$ Jahre) nach der Herztransplantation statt

2.2.3. Die Gruppe Umgestellt 1-3

Der Gruppe *Umgestellt 1-3* wurden insgesamt 29 Patienten zugeordnet, 25 Männer und 4 Frauen, die im Zeitraum 06/99 bis 02/02 herztransplantiert wurden.

Bei 11 Patienten [37,9%] war die Herztransplantation bei ischämischer Kardiomyopathie, bei 16 Patienten [55,2%] bei dilatativen Kardiomyopathie und bei 1 Patienten [3,5%] bei hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie indiziert. Des Weiteren wurde außerdem 1 Patientin mit einer Herzinsuffizienz aufgrund einer Transposition der großen Arterien (TGA) mit in die Gruppe einbezogen [3,5%]).

Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Herztransplantation betrug bei den Patienten dieser Gruppe $51 \pm 9,6$ (24-68) Jahre.

Es waren Nachfolgeuntersuchungen mit C2-Monitoring für den Zeitraum von 91 Tagen bis 6,2 Jahren [$2,6 \pm 1,3$ Jahre] vorhanden und wurden in die Untersuchung einbezogen.

2.2.4. Die Gruppe Umgestellt 4-10

Die Gruppe *Umgestellt 4-10* umfasst insgesamt 64 Patienten. Es sind 52 Männer und 12 Frauen, die im Zeitraum 06/92 bis 11/99 herztransplantiert wurden und innerhalb von 4-10 Jahren nach der Transplantation auf das C2-Monitoring umgestellt worden sind.

Die Herztransplantation war bei 39 Patienten (60,9%) aufgrund einer dilatativen Kardiomyopathie, bei 24 Patienten (37,5%) aufgrund einer ischämischen Kardiomyopathie indiziert.

Das mittlere Alter der Patienten betrug zum Zeitpunkt der Herztransplantation $51,7 \pm 14,4$ (23-66) Jahre.

Einbezogen wurden Folgeuntersuchungen der Patienten im Zeitraum von 3,1 bis 12,7 Jahren ($7,2 \pm 2,3$ Jahre) nach der Transplantation.

2.2.5. Die Gruppe Umgestellt > 10

Die Gruppe *Umgestellt >10* umfasst insgesamt 23 Männer, die zwischen 04/87 und 08/92 herztransplantiert wurden und mehr als 10 Jahre nach Transplantation auf das C2-Monitoring umgestellt wurden.

Bei 15 Patienten (65,2%) war die Herztransplantation bei dilatativer Kardiomyopathie und bei den übrigen 8 Patienten (34,8%) bei ischämischer Kardiomyopathie indiziert.

Das mittlere Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Transplantation betrug $43,2 \pm 20,5$ (18-65) Jahre.

Die in die Studie einbezogenen Folgeuntersuchungen fanden zwischen 10,0 und 18,4 Jahren ($12,9 \pm 2,1$ Jahre) nach der Transplantation statt.

.

2.3. Nachfolgeuntersuchungen

Nach der Transplantation wurden alle Patienten zu regelmäßigen Kontrollen in die Transplantationsambulanz einbestellt. Diese Kontrollen fanden im 1.-3. Monat nach Herztransplantation wöchentlich, bis zum 6. Monat dann alle 2 Wochen, bis zum 12. Monat alle 4 Wochen und im Zeitraum von 12-24 Monaten alle 6-8 Wochen statt. Nach mehr als 24 Monaten postoperativ kamen die Patienten alle 12 Wochen zur Nachuntersuchung in die Transplantationsambulanz.

Im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen wurden die Patienten klinisch untersucht, die aktuellen Kreislaufparameter (Blutdruck, Herzfrequenz) nicht-invasiv erhoben, die aktuellen Medikamentendosierungen kontrolliert und die darunter erreichten Medikamentenspiegel ermittelt. Dazu gehörten

die C0- und C2-Spiegel des CsA und die Talspiegel von Mycophenolat-Mofetil bzw. Everolimus.

Des Weiteren gehörte zu den Folgeuntersuchungen die Bestimmung von Laborparametern im Serum wie Kreatinin, Leberenzyme, CK, CK-MB, Triglyceride, LDL, HDL und Gesamtcholesterin.

Anhand regelmäßiger rechtsventrikulärer endomyokardialer Biopsien in der Frühphase (< 1 Jahr postoperativ) werden Episoden akuter Abstoßungen identifiziert und anhand der Klassifikation der International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) histologisch eingeteilt. Die Endomyokardbiopsien wurden innerhalb des ersten Jahres nach Herztransplantation routinemäßig, im Rahmen der ambulanten Nachuntersuchungen, oder zusätzlich bei Indikation durchgeführt. Jenseits des ersten Jahres erfolgte die Nachuntersuchung des herztransplantierten Patienten hinsichtlich eines eventuellen Abstoßungsgeschehens anhand subtiler echokardiographischer Kontrollen. Biopsien wurden nur bei speziellen Fragestellungen z.B. zur Verifizierung des echokardiographischen Befundes, oder bei Verdacht auf ein therapierefraktäres Abstoßungsgeschehen entnommen.

Eine Herzkatheteruntersuchung mit Koronarangiogramm, zum Ausschluss einer Transplantatvaskulopathie, als Korrelat eines chronischen Abstoßungsprozesses, erfolgte routinemäßig nach einem Jahr nach Herztransplantation. Im weiteren postoperativen Verlauf erfolgten in jährlichen Abständen abwechselnd Untersuchungen mittels Stressechokardiographie und Koronarangiographie zur Detektion chronischer Transplantveränderungen.

Zudem wurden die Anzahl der symptomatischen und behandlungsbedürftigen bakteriellen und fungalen Infektionen, wie auch der Infektionen mit dem Cytomegalievirus (CMV) dokumentiert.

2.4. Analytik von CyclosporinA

Die Bestimmung der Cyclosporinspiegel erfolgte aus einer venösen EDTA-Vollblutprobe. Mit Hilfe eines Immunoassays wurde durch Zugabe eines Antikörperkonjugat-Reagenz CSA gebunden. Freie und CSA-gebundene Antikörperenzympezies wurden anschließend mit Hilfe magnetischer Partikel getrennt. Die CSA-Antikörperenzymkomplexe wurden mit einem β -Galactosidase enthaltenden Substrat gemischt und dadurch hydrolysiert. Das durch die Hydrolyse entstandene Chlorphenolrot ist direkt proportional zur CSA-Konzentration und kann kinetisch bichromatisch bei 577 und 700nm gemessen, und in Folge dessen die CSA Konzentration quantifiziert werden.

2.5. Statistik

Die erhobenen quantitativen Größen wurden als Mittelwerte der eingeteilten Gruppen mit der jeweiligen Standardabweichung angegeben. Da im klinischen Alltag die Nachuntersuchungen nie zu exakt definierten Zeitpunkten erfolgten, wurden, um den postoperativen Verlauf der Parameter beurteilen zu können, jeweils unterschiedliche Zeitintervalle als Zeitpunkte (T) in den einzelnen Gruppen festgelegt und die Mittelwerte in den einzelnen Zeitblöcken miteinander verglichen.

Diese Zeitpunkte wurden wie folgt definiert: Bei der *De-novo-Gruppe* und *C0-Gruppe* als T1: Monat 1-3, T2: Monat 12-14, T3: Monat 24-25 und T4: Monat 34-35 nach Transplantation. In den 3 umgestellten Gruppen wurden die Zeiträume etwas größer gefasst, um mehr Datensätze einzubeziehen: T1: Monat 0-3, T2: Monat 11-14, T3: Monat 23-26, T4: Monat 33-36 nach Umstellung auf das C2-Monitoring.

Durch die Definition dieser Intervalle als Zeitpunkte wurden bei ausreichenden Einzelwerten die Veränderungen zwischen diesen Zeitabschnitten berechenbar. Die Werte der einzelnen Zeitpunkte (T1, T2, T3, T4) wurden auf Normalverteilung geprüft. Lag bei beiden jeweils zu vergleichenden Zeitpunkten eine Normalverteilung vor, wurde der t-Test zur Berechnung der statistischen Signifikanz herangezogen. Konnte bei einem der zu vergleichenden Zeitpunkte keine Normalverteilung der Werte festgestellt werden, wurden die Veränderungen mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Testes im Hinblick auf ihre Signifikanz überprüft. Die aus den jeweiligen Berechnungen erhaltenen p-Werte wurden mit $p < 0.05$ als statistisch signifikante Veränderungen zwischen den verglichenen Zeitpunkten betrachtet.

Das postoperative Überleben wurde anhand Kaplan-Meier-Überlebensstatistiken berechnet.

3. Ergebnisse

3.1. Ergebnisse der *De-novo-Gruppe*

3.1.1. C2-Spiegel

Alle Patienten erreichten innerhalb weniger Tage nach der Transplantation die angestrebten C2-Zielspiegel. In der weiteren postoperativen Zeit konnten die Zielspiegel weitestgehend nach dem angestrebten Schema reduziert werden (siehe Tab.2.3.). Die Mittelwerte der erzielten C2-Spiegel betragen $864,39 \pm 276,45$ ng/ml zum Zeitpunkt T1, $612,41 \pm 193,29$ ng/ml bei T2, $584,28 \pm 162,8$ ng/ml bei T3 und $631,17 \pm 312,63$ ng/ml zum Zeitpunkt T4. Leicht über den angestrebten C2-Zielspiegeln lagen damit die Werte zum Zeitpunkt T2 und T4. Zu diesen Zeitpunkten war der angestrebte Zielspiegel mit 400-600 ng/ml vorgegeben.

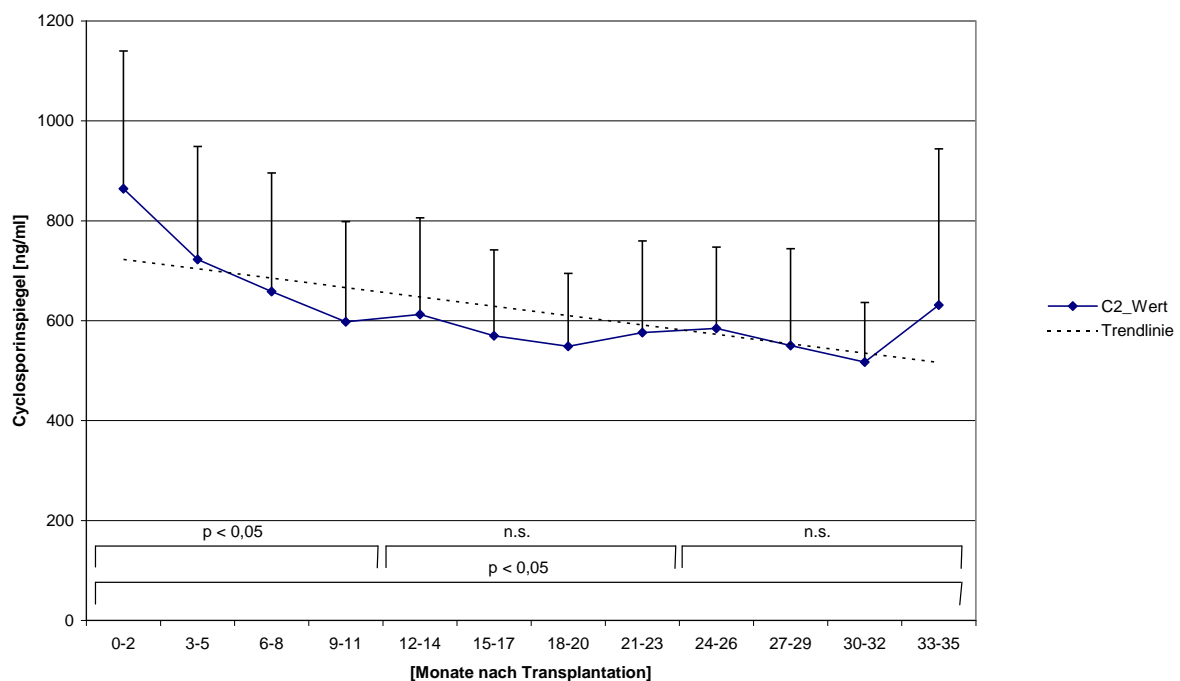


Abb.: 3.1. C2-Spiegel des Cyclosporins im Vollblut nach Herztransplantation in der *De-novo-Gruppe*.

[C2_Wert = Mittelwerte der C2-Spiegel, p<0,05 = signifikant, n.s. = nicht signifikant]

Ein statistisch signifikanter Abfall des C2-Spiegels konnte zwischen den Zeitpunkten T1 und T2 ($p < 0,05$) beobachtet werden, sowie im Verlauf über die gesamte Betrachtungszeit im Vergleich von T1 vs T4 ($p < 0,05$). Der Abfall der C2-Spiegel im Vergleich T2 vs T3 und T3 vs T4 ist statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$).

3.1.2. C0-Spiegel

Die Analyse der ermittelten C0-Werten zeigte, dass diese im postoperativen Verlauf im Bereich der vorgegebenen Zielwerte lagen (s.Tab.2.3.). Zwischen den Messzeitpunkten T1 vs T2 und T2 vs T3 kam es zu einem signifikanten Abfall der mittleren C0-Spiegel (T1: $173,38 \pm 55,14$ ng/ml, T2: $130,66 \pm 38,21$ ng/ml, T3: $99,39$ ng/ml, $p < 0,05$).

Zwischen den Messzeitpunkten T3 vs T4 (mittlerer C0-Spiegel: T4: $138,67 \pm 84,35$ ng/ml) ergab sich wieder ein geringer Anstieg der mittleren C0-Spiegel, der aber nicht signifikant war. Im Vergleich der mittleren C0-Spiegel zu den Messzeitpunkten T1 vs T4, somit über das gesamte Nachuntersuchungsintervall, war erwartungsgemäß ein signifikanter Abfall der C0-Spiegel im postoperativen Verlauf zu erkennen ($p < 0,05$).

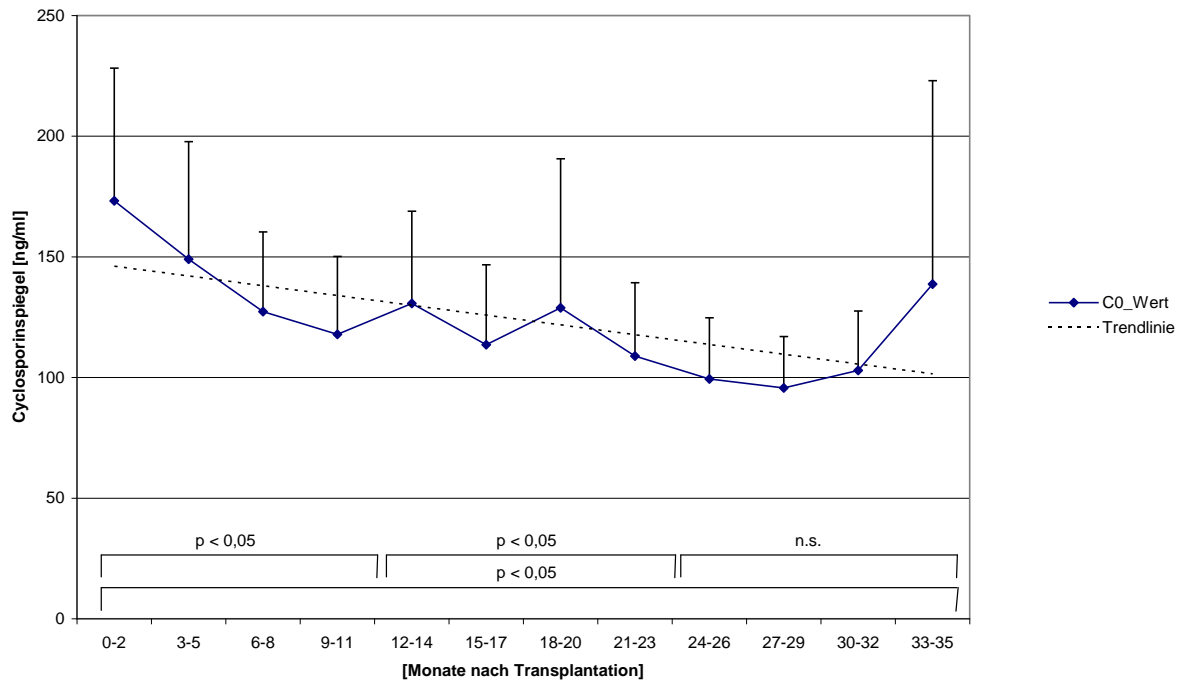


Abb.: 3.2. C0-Talspiegel des Cyclosporins im Vollblut nach Herztransplantation in der *De-novo-Gruppe*.
 [C0_Wert = Mittelwerte der C0-Spiegel, $p < 0,05$ = signifikant, n.s. = nicht signifikant]

3.1.3. CsA-Dosierung

Innerhalb des ersten postoperativen Jahres wird entsprechend den im Behandlungsprotokoll vorgesehenen Zielspiegeln die CsA-Dosierung signifikant reduziert (mittlere Einzeldosis Sandimmun: T1: $132,75 \pm 44,89$ mg, T2: $106,25 \pm 29,32$ mg, $p < 0,05$). Zwischen den Zeitpunkten T2 und T3 (mittlere Einzeldosis Sandimmun: T3: $106,39 \pm 44,22$ mg) sowie T3 und T4 (mittlere Einzeldosis Sandimmun: T4: $100,83 \pm 20,84$ mg) wurde im Mittel keine weitere Reduktion der CsA-Dosierung vorgenommen. Die Reduktion der mittleren CsA-Dosierung zwischen den Zeitpunkten T3 und T4 sowie insgesamt im Verlauf der Nachkontrollen zwischen T1 und T4 war statistisch nicht signifikant.

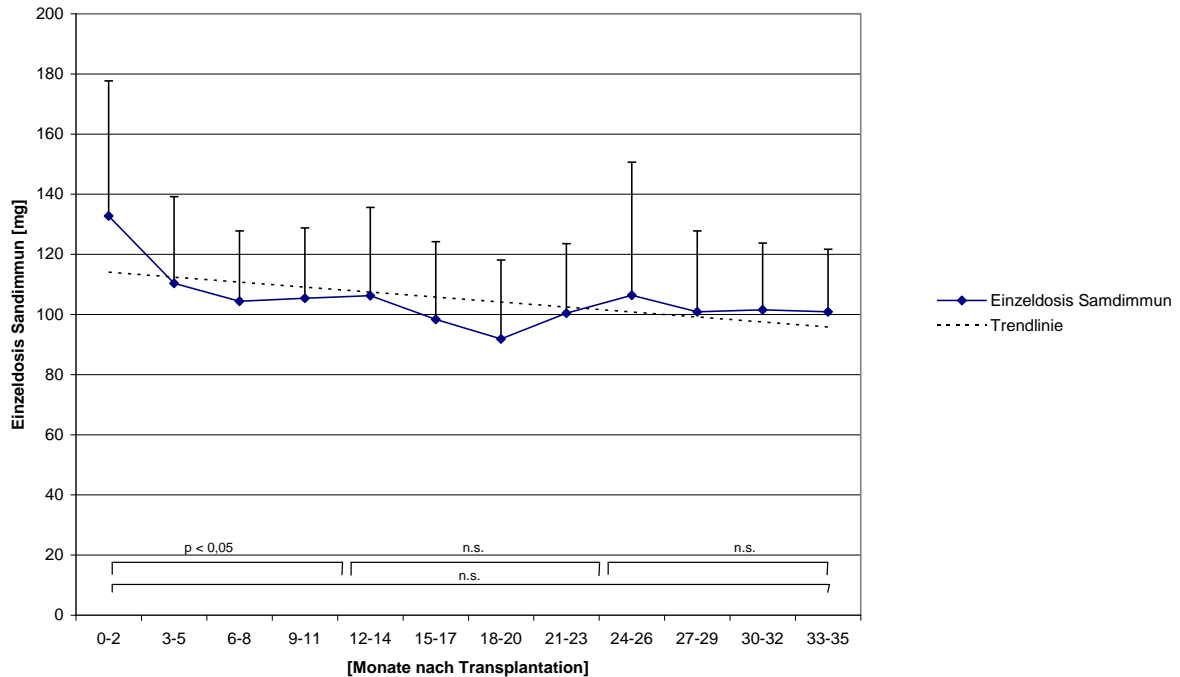


Abb.: 3.3. Einzeldosis Sandimmun nach Herztransplantation in der *De-novo-Gruppe*.

[Einzeldosis Sandimmun = Mittelwerte der Einzeldosis Sandimmun, p<0,05 = signifikant, n.s. = nicht signifikant]

3.1.4. Serumkreatininwert

Im ersten postoperativen Jahr nach Herztransplantation wurde ein signifikanter Anstieg des Serumkreatinins beobachtet (T1 vs T2: p<0,05). Die gemessenen Werte lagen im Mittel oberhalb des Normbereiches (mittlerer Serumkreatininwert zu den Zeitpunkten T1: 1,23 ± 0,47 mg/dl, T2: 1,62 ± 0,49 mg/dl).

Trotz der fortgesetzten Immunsuppression mit Cyclosporin konnte im weiteren Verlauf ein Abfall des Serumkreatinins gemessen werden (mittlerer Serumkreatininwert zu den Zeitpunkten T3: 1,29 ± 0,32 mg/dl, T4: 1,15 ± 0,31 mg/dl), so dass zunehmend normale Serumkreatininwerte wieder erreicht wurden. Die Mittelwerte zum Zeitpunkt T4 lagen sogar unter den Werten des ersten Messzeitpunktes T1. Signifikant war der Abfall der

mittleren Serumkreatininwerte dabei lediglich im Vergleich T2 vs T3 ($p < 0,05$).

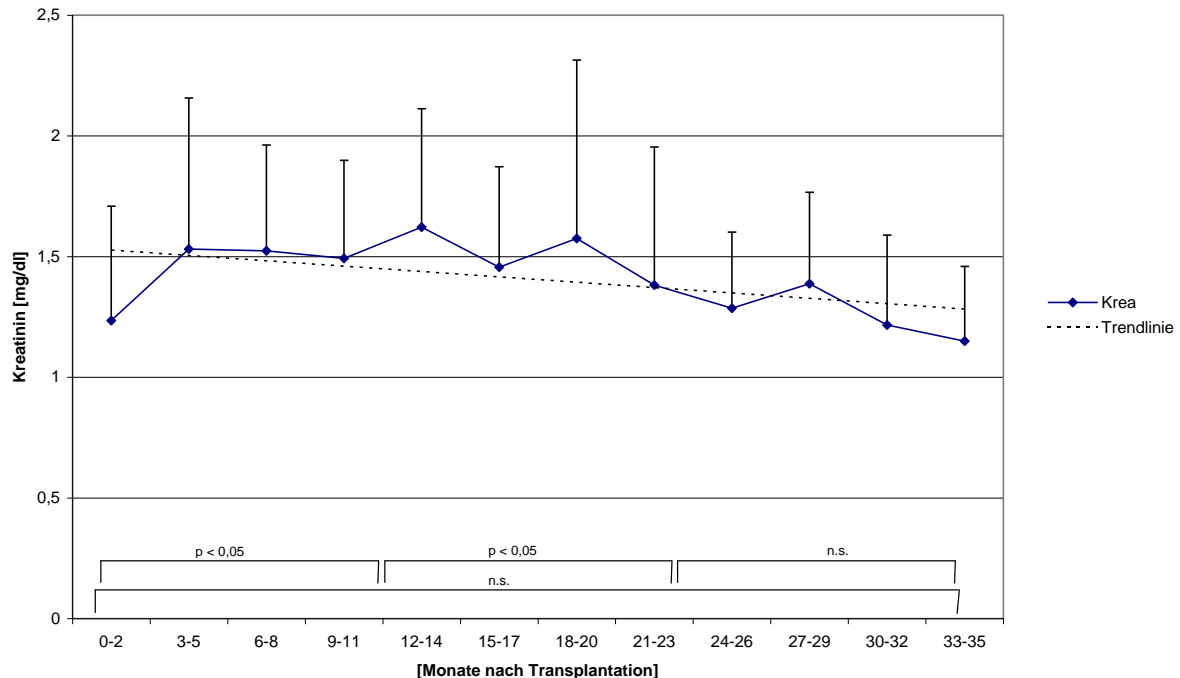


Abb.: 3.4. Kreatininwert im Serum nach Herztransplantation in der *De-novo-Gruppe*.

[Krea = Mittelwerte des Serumkreatinins, $p < 0,05$ = signifikant, n.s. = nicht signifikant]

3.1.5. Blutdruckwerte

Bei dem systolischen und diastolischen Blutdruck wurde im ersten postoperativen Jahr jeweils ein signifikanter Anstieg beobachtet.

Der systolische Blutdruck lag zum Zeitpunkt T1 im Mittel bei $128,86 \pm 15,94$ mmHg und stieg bis T2 auf im Mittel $134,46 \pm 13,83$ mmHg ($p < 0,05$). Im weiteren postoperativen Verlauf konnte wieder ein Abfall beobachtet werden, der allerdings nicht als signifikant zu bewerten war (mittlerer systolischer Blutdruck zu den Zeitpunkten T3: $129,72 \pm 11,18$ mmHg, T4: $128 \pm 8,37$ mmHg, $p > 0,05$).

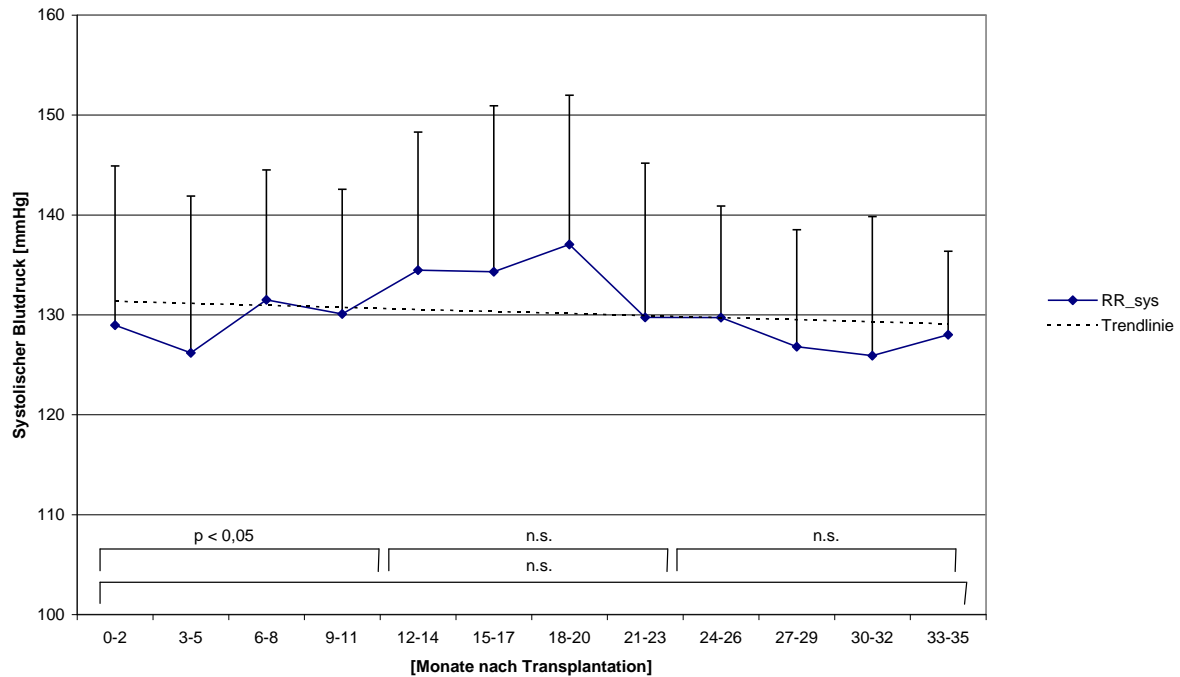


Abb.: 3.5. Systolischer arterieller Blutdruck nach Herztransplantation in der *De-novo-Gruppe*.

[RR_sys = Mittelwerte des systolischen arteriellen Blutdruckes, p<0,05 = signifikant, n.s.= nicht signifikant]

Analog zum systolischen Blutdruck verhielt sich der diastolische Blutdruck. Während des ersten Jahres postoperativ kam es im Mittel zu einem signifikanten Anstieg des diastolischen Blutdruckwertes und danach fiel der diastolische Blutdruckwert wieder ab, ohne dass dieser Abfall statistisch signifikant war (diastolische Blutdruckwerte im Mittel zu den Zeitpunkten: T1: 81,99 ± 11,23 mmHg, T2: 87,22 ± 8,59 mmHg, (T1 vs T2 : p<0,05), T3: 86,67 ± 8,4 mmHg, T4: 84 ± 8,94 mmHg).

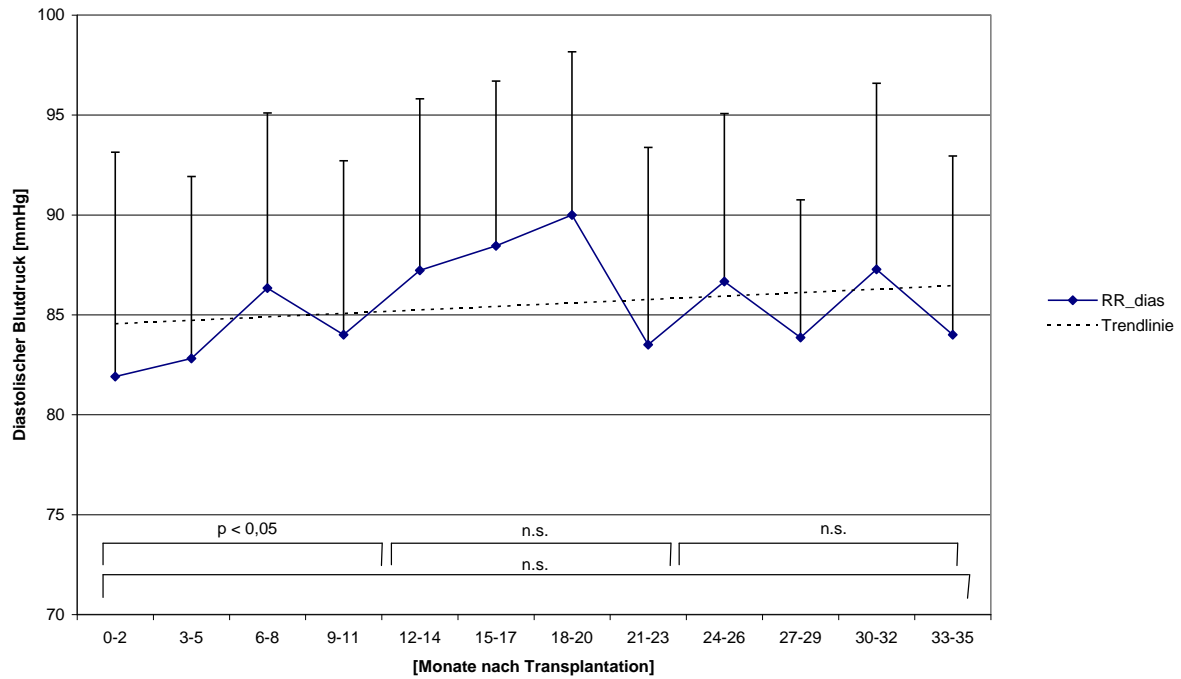


Abb.: 3.6. Diastolischer arterieller Blutdruck nach Herztransplantation in der *De-novo-Gruppe*.

[RR_dias = Mittelwerte des diastolischen arteriellen Blutdruckes, $p < 0,05$ = signifikant, n.s. = nicht signifikant]

3.1.5. Weitere Laborparameter

Die Mittelwerte der untersuchten Laborparameter sind im zeitlichen Verlauf nach der Transplantation in Tab. 3.1. numerisch aufgelistet und befanden sich weitestgehend im postoperativen Normbereich.

	T1 (Monat 1-3)	T2 (Monat 12-14)	T3 (Monat 24-25)	T4 (Monat 34-35)
GOT [U/l]	17,76 ±6,15	24,21 ± 10,92	25 ± 8,86	18 ± 6,78
GPT [U/l]	30,82 ±15,1	26,17 ± 9,26	28,22 ± 11,53	21 ± 12,41
LDL [mg/dl]	137,76 ± 30,86	143,56 ± 44,64	140,67 ± 31,71	126 ± 24,04
HDL [mg/dl]	72,6 ± 21,07	63,78 ± 19,14	62,22 ± 14,04	51 ± 2,83
Cholesterin [mg/dl]	234,94 ± 30,03	239,78 ± 48,84	219,89 ± 39,46	193 ± 21,21
Triglyceride [mg/dl]	159 ± 68,38	230,13 ± 82,04	208 ± 75,63	176 ± 39,6
CK [U/l]	37,95 ± 32,69	142,8 ± 92,23	158,05 ± 76,04	99,83 ± 66,16
CK-MB [U/l]	13,98 ± 8,96	13,88 ± 4,23	13,5 ± 4,12	10,17 ± 2,56

Tab.: 3.1. Mittelwerte der Laborparameter im Serum nach Herztransplantation in der *De-novo-Gruppe*.

[GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase, LDL = Low-Density-Lipoprotein, HDL = High-Density-Lipoprotein, CK = Kreatininkinase, CK-MB = myokardspezifische Kreatininkinase, rot markiert = Werte außerhalb der Referenzbereiche]

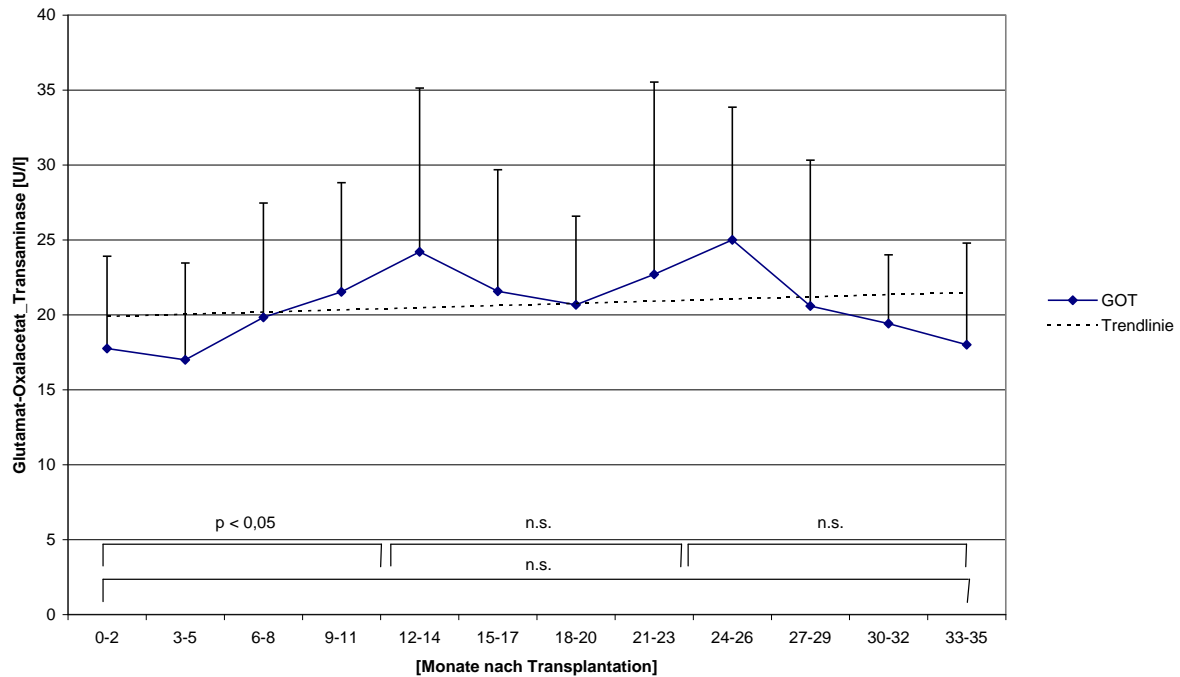


Abb.: 3.7. Glutamat-Oxalacetat-Transaminase im Serum nach Herztransplantation in der *De-novo-Gruppe*.
 [GOT = Mittelwerte der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, p<0,05 = signifikant, n.s. = nicht signifikant]

Bei Betrachtung der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) konnte ein signifikanter Anstieg der Werte im ersten postoperativen Jahr beobachtet werden (T1: 17,76 ± 6,15 U/l, T2: 24,21 ± 10,92 U/l, p<0,05). Im weiteren Verlauf stiegen die Mittelwerte der GOT noch leicht an, um dann wieder in den Normbereich zu sinken. Diese Veränderungen sind allerdings nicht signifikant (T3: 25 ± 8,86 U/l, T4: 18 ± 6,78 U/l).

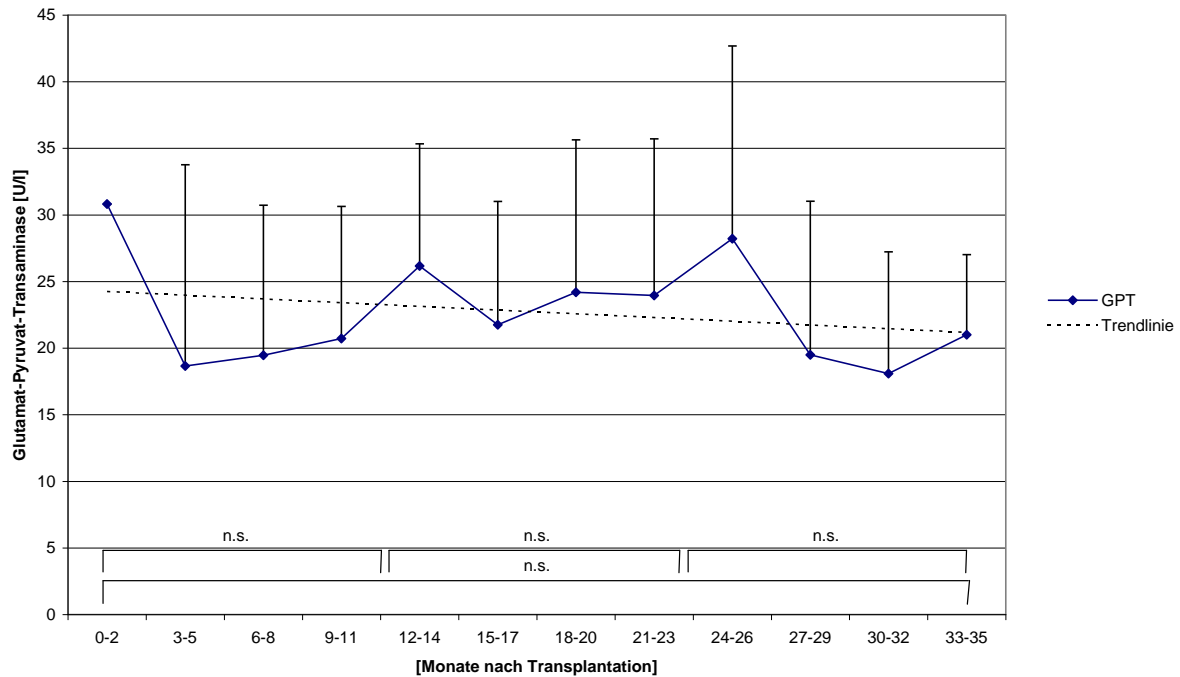


Abb.: 3.8. Glutamat-Pyruvat-Transaminase im Serum nach Herztransplantation in der *De-novo-Gruppe*.
 [GPT = Mittelwerte der Glutamat-Pyruvat-Transaminase, $p < 0,05$ = signifikant, n.s. = nicht signifikant]

Die Messwerte der Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) zeigten nur leichte Schwankungen, die sich stets im Referenzbereich befanden. Diese Veränderungen waren zu keinem Zeitpunkt signifikant. (Mittelwerte der GPT zu den Zeitpunkten : T1: 30,82 ± 15,1 U/l, T2: 26,17 ± 9,26 U/l, T3: 28,22 ± 11,53 U/l, T4: 21 ± 12,41 U/l).

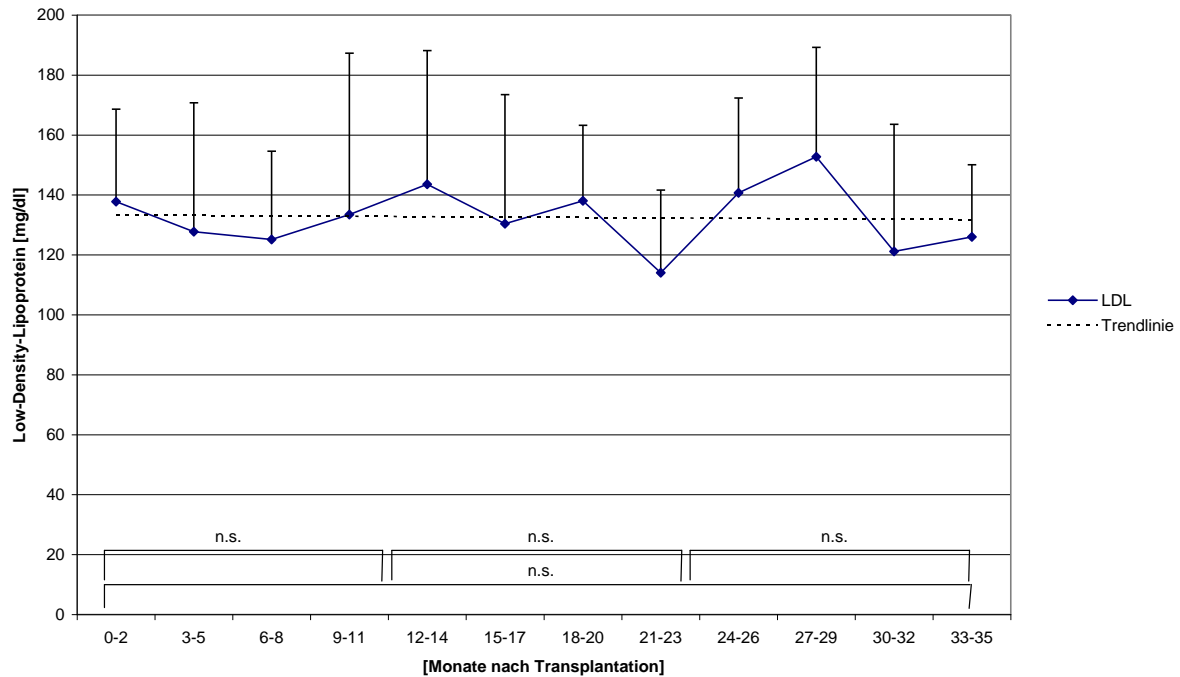


Abb.: 3.9. Low-Density-Lipoprotein im Serum nach Herztransplantation in der *De-novo-Gruppe*.

LDL = Mittelwerte des Low-Density-Lipoproteins, $p < 0,05$ = signifikant, n.s. = nicht signifikant]

Die Mittelwerte des Low-Density-Lipoproteins (LDL) blieben zu jedem Zeitpunkt innerhalb des Referenzbereiches. Es kam in dem betrachteten Verlauf zu einem leichten Abfall der LDL-Werte, aber es gab keine signifikanten Veränderungen. (Mittelwerte für LDL zu den Zeitpunkten : T1: $137,76 \pm 30,86$ mg/dl, T2: $143,56 \pm 44,64$ mg/dl, T3: $140,67 \pm 31,71$ mg/dl, T4: $126 \pm 24,04$ mg/dl).

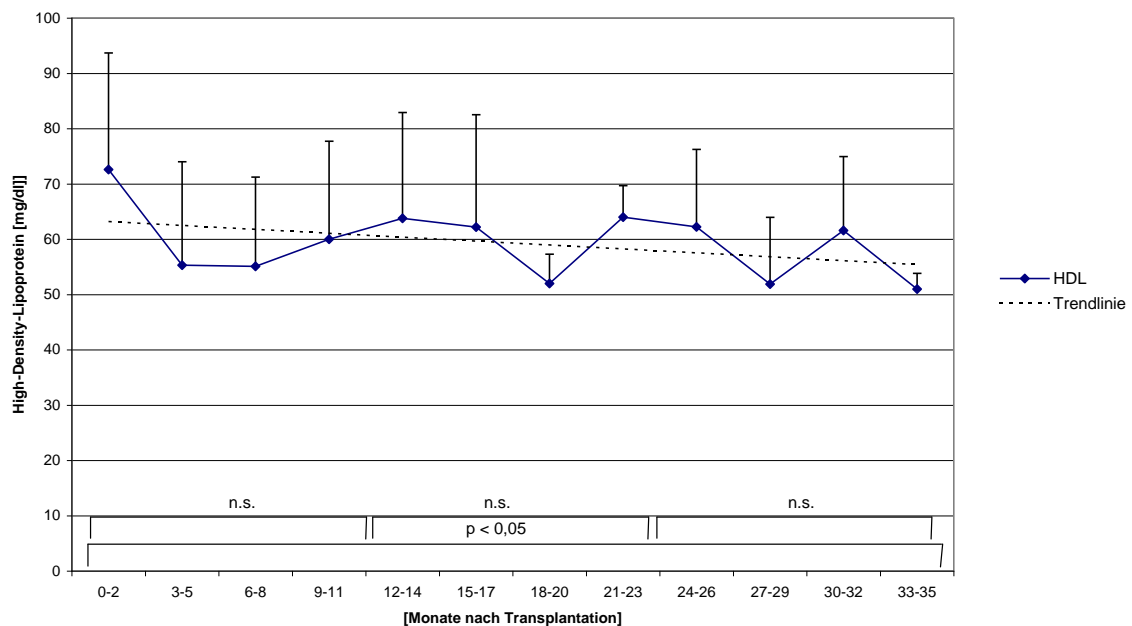


Abb.: 3.10. High-Density-Lipoprotein im Serum nach Herztransplantation in der *De-novo-Gruppe*.

[HDL = Mittelwerte des High-Density-Lipoproteins, $p < 0,05$ = signifikant, n.s. = nicht signifikant]

Ein signifikanter Abfall wurde bei den Mittelwerten der High-Density-Lipoproteine (HDL) lediglich über den gesamten betrachteten Bereich im Vergleich T1 vs T4 beobachtet (Mittelwerte für HDL zu dem Zeitpunkt: T1: $72,6 \pm 21,07$ mg/dl, T4: $51 \pm 2,83$ mg/dl, $p < 0,05$). Die Werte blieben dabei weiterhin im postoperativen Normbereich (T2: $63,78 \pm 19,14$ mg/dl, T3: $62,22 \pm 14,04$ mg/dl).

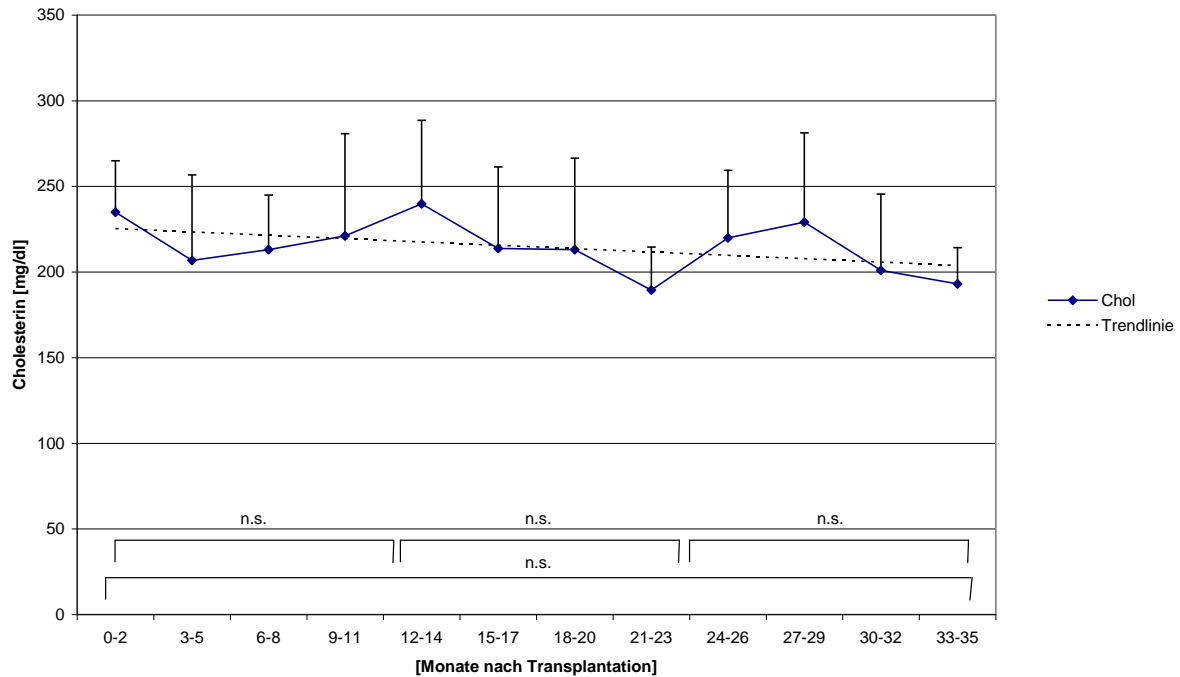


Abb.: 3.11. Cholesterin im Serum nach Herztransplantation in der *De-novo-Gruppe*.

[Chol = Mittelwerte des Cholesterins, $p < 0,05$ = signifikant, n.s. = nicht signifikant]

Im postoperativen Verlauf zeigten sich die Cholesterinwerte insgesamt mit relativ hohen Werten, blieben aber zu jedem Messzeitpunkt im Referenzbereich. Trotz eines Abfalls über die gesamte postoperative Nachbeobachtungsperiode kam es nicht zu signifikanten Veränderungen beim Vergleich der jeweiligen Mittelwerte. (Mittelwerte für Serumcholesterin zu den Zeitpunkten: T1: $234,94 \pm 30,03$ mg/dl, T2: $239,78 \pm 48,84$ mg/dl, T3: $219,89 \pm 39,46$ mg/dl, T4: $193 \pm 21,21$ mg/dl).

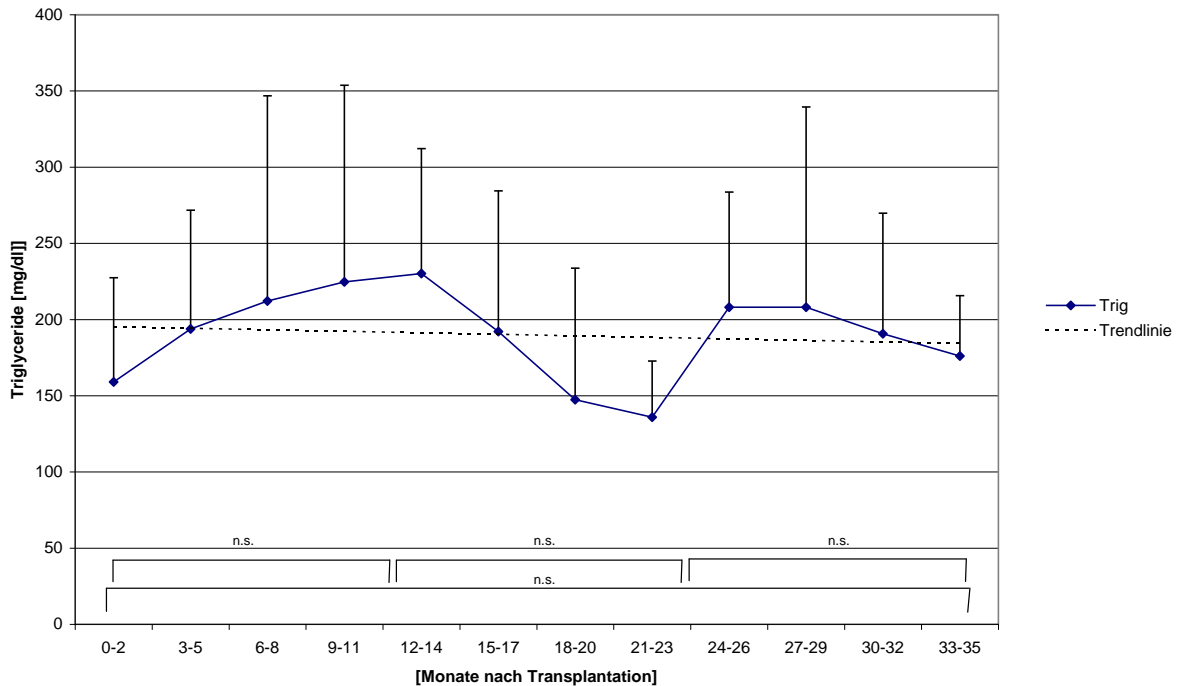


Abb.: 3.12. Triglyceride im Serum nach Herztransplantation in der *De-novo-Gruppe*.

[Trig = Mittelwerte der Triglyceride, $p < 0,05$ = signifikant, n.s. = nicht signifikant]

Die Analyse der Triglyceride im Serum zeigte einen starken, aber nicht signifikanten, Anstieg der Mittelwerte im ersten postoperativen Jahr (Mittelwerte für Triglyceride zu dem Zeitpunkt: T1: $159 \pm 68,38$ mg/dl, T2: $230,13 \pm 82,04$ mg/dl). Im weiteren Verlauf nach Herztransplantation sanken die Mittelwerte der Triglyceride wieder ab (Mittelwerte für Triglyceride im Serum zu dem Zeitpunkt: T3: $208 \pm 75,63$ mg/dl, T4: $176 \pm 39,6$ mg/dl). Diese Veränderungen waren nicht signifikant und befanden sich im Referenzbereich.

Die Werte der Kreatininkinase (CK) stiegen im ersten postoperativen Jahr signifikant an (Mittelwerte für CK zu dem Zeitpunkt: T1: $37,95 \pm 32,69$ U/l, T2: $142,8 \pm 92,23$ U/l, $p < 0,05$). Im weiteren postoperativen Verlauf kam es dann bis zum Zeitpunkt T3, zu einem weiteren geringen Anstieg, um danach bis T4 wieder abzufallen (Mittelwerte für CK zu dem Zeitpunkt: T3: $158,05 \pm$

76,04 U/l, T4: 99,83 ± 66,16 U/l, $p > 0,05$). Im Vergleich von T1 vs T4 war ein signifikanter Anstieg der CK zu verzeichnen ($p < 0,05$). Diese Veränderungen befanden sich immerfort im oberen Referenzbereich für die CK.

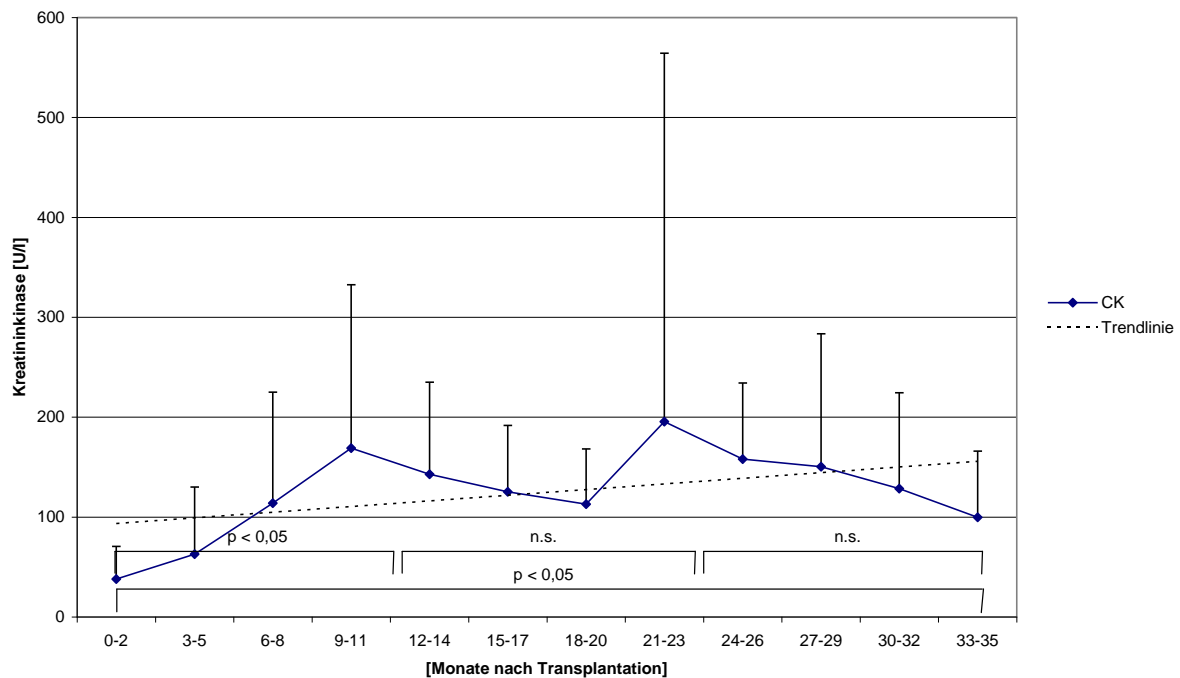


Abb.: 3.13. Kreatininkinase im Serum nach Herztransplantation in der *De-novo-Gruppe*.

[CK = Mittelwerte der Kreatininkinase, $p < 0,05$ = signifikant, n.s. = nicht signifikant]

Der myokardspezifische Anteil der CK, die CK-MB, blieb innerhalb der ersten zwei postoperativen Jahre ohne signifikante Veränderungen fast konstant (Mittelwerte für CK-MB zu den Zeitpunkten: T1: 13,98 ± 8,96 U/l, T2: 13,88 ± 4,23 U/l, T3: 13,5 ± 4,12 U/l). Lediglich im Vergleich der Mittelwerte zu den Zeitpunkt T3 vs T4 zeigte sich ein signifikanter Abfall. (Mittelwert für CK-MB zu dem Zeitpunkt: T4: 10,17 ± 2,56 U/l, T3 vs T4: $p < 0,05$). Die im postoperativen Verlauf gemessenen Werte für die CK-MB befanden sich dabei stets im Normbereich.

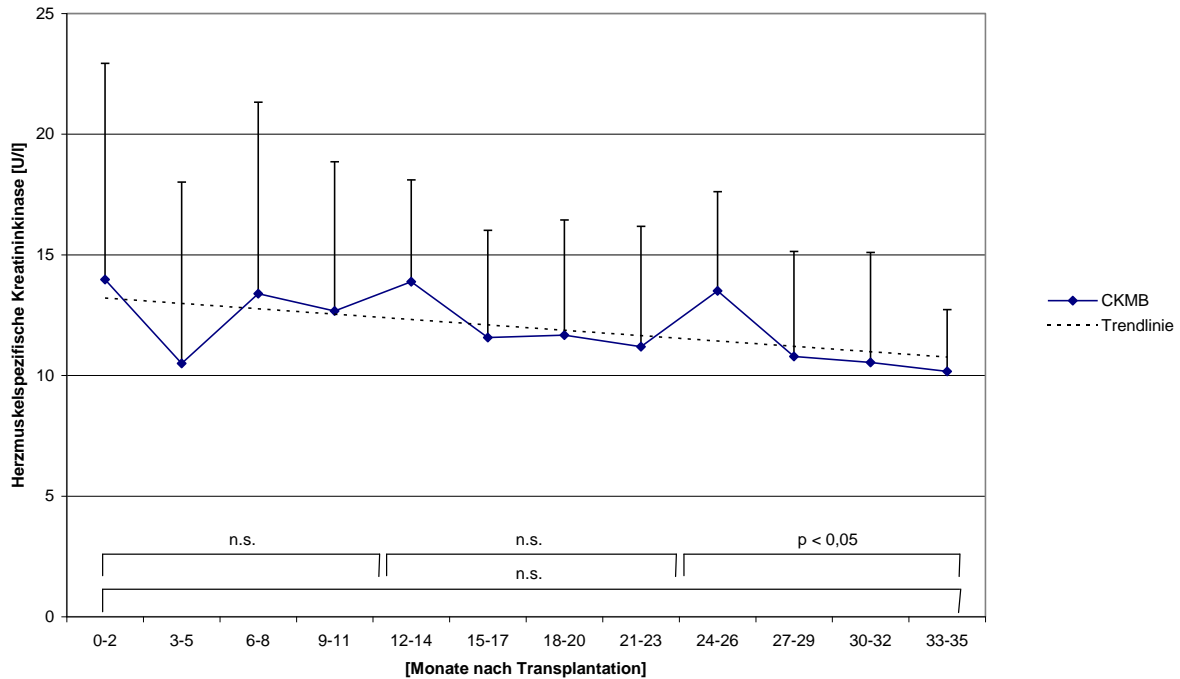


Abb.: 3.14. Myokardspezifische Kreatininkinase im Serum nach Herztransplantation in der *De-novo-Gruppe*.
 [CKMB = Mittelwerte der myokardspezifischen Kreatininkinase, $p < 0,05$ = signifikant, n.s. = nicht signifikant]

3.1.7. Klinischer Verlauf

In der 40 Patienten starken *De-novo-Gruppe* wurden insgesamt 28 Episoden von CMV Infektionen/Reaktivierungen nachgewiesen. Lediglich in 16 Fällen hatten die Patienten klinische Symptome einer CMV Infektion und wurden darauf hin mit Ganciclovir behandelt. Bei einem Patienten trat innerhalb der Nachuntersuchungsperiode eine Herpes simplex Infektion auf. Bei einem weiteren Patient kam es zu einer Infektion mit dem Hepatitis C Virus.

Bei 15 Patienten wurde im untersuchten postoperativen Verlauf eine bakterielle Infektion nachgewiesen und hiervon erhielten 11 Patienten nach individuellem Antibiogramm eine Antibiotikumtherapie.

Innerhalb der gesamten Nachbeobachtungszeit kam es bei 21 unterschiedlichen Patienten zu insgesamt 61 akuten Abstoßungsreaktionen. Die Abstoßungsreaktionen traten im Mittel 7,2 Monate nach der Transplantation auf und wurden entsprechend der Klassifikation der International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) histologisch in die Schweregrade ISHLT 1b (n=55) und ISHLT 2 (n=6) graduiert. Hierbei handelt es sich um milde Formen eines akuten Abstoßungsgeschehens, die in der Regel bei fehlender klinischer Symptomatik keiner Behandlung bedurften. Bei 4 unterschiedlichen Patienten davon kam es insgesamt zu 13 behandlungsbedürftigen akuten Abstoßungsreaktionen (9 ISHLT 1b, 4 ISHLT 2). Diese wurden mit jeweils 3 Steroidboli á 500mg über drei Tage behandelt. Schwere akute Abstoßungsreaktionen (ISHLT \geq Grad 3) traten nicht auf. Keine der aufgetretenen akuten Abstoßungsreaktionen war klinisch relevant (hämodynamische Instabilität).

Bei den routinemäßigen koronaren Angiographien wurde bei 2/40 Patienten eine leichte Transplantatvaskulopathie detektiert, die aber keinen interventionellen oder operativen Eingriff erforderlich machte.

In der gesamten Nachbeobachtungszeit verstarben 4 Patienten - nach 4 Monaten (Todesursache unbekannt), nach 14 Monaten (akutes Lungenversagen nach Krampfanfall) und nach 22 Monaten (1 Non Hodgkin Lymphom, 1 malignes Melanom).

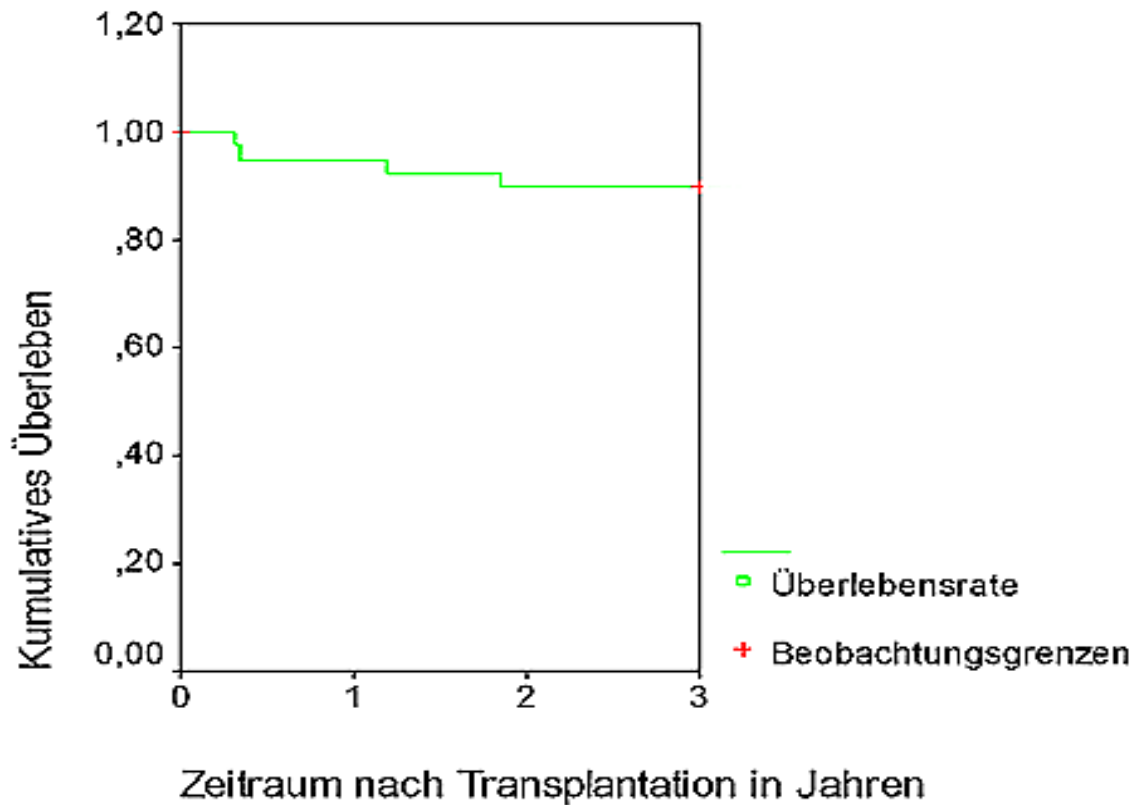


Abb.: 3.15. Überlebensrate in Jahren nach Herztransplantation in der *De-novo-Gruppe* (Analyse nach Kaplan-Meier).

Die Überlebensrate der *De-novo-Gruppe* betrug in der Analyse nach Kaplan-Meier 95% nach einem Jahr und 88% nach zwei, bzw. drei Jahren nach orthotoper Herztransplantation (Abb.3.14.).

3.2. Ergebnisse der C0-Gruppe

3.2.1. C0-Spiegel

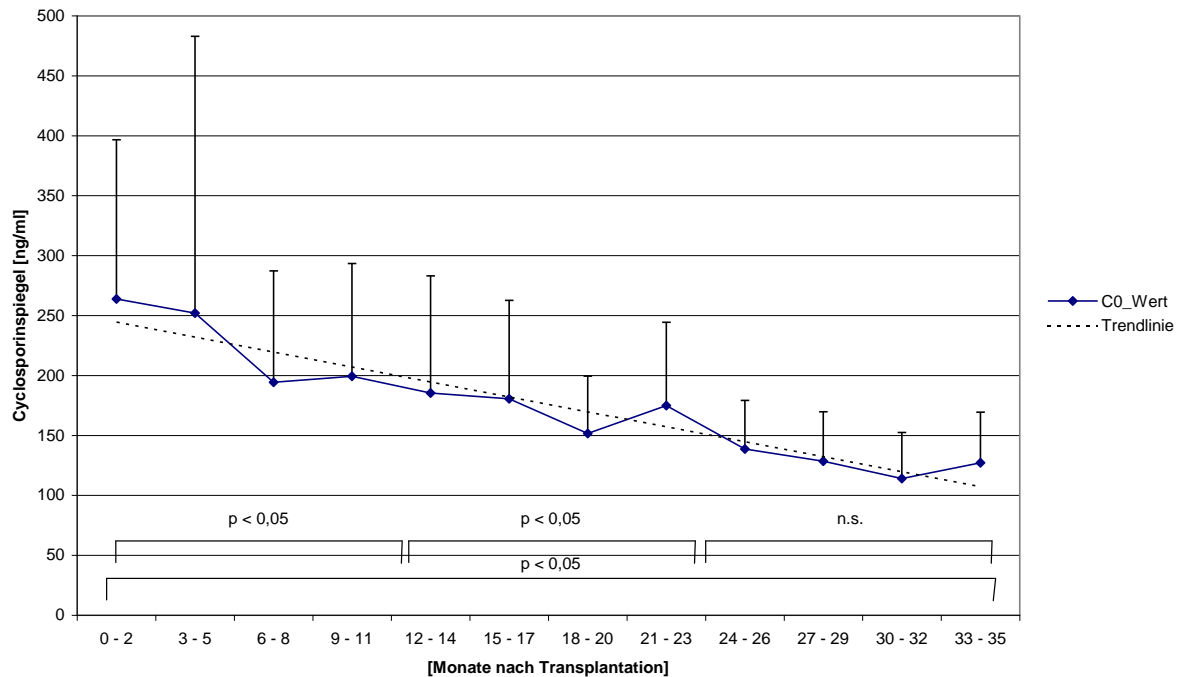


Abb.: 3.16. C0-Talspiegel des Cyclosporins im Vollblut nach Herztransplantation in der C0-Gruppe.
[C0_Wert = Mittelwerte der C0-Spiegel, $p < 0,05$ = signifikant, n.s. = nicht signifikant]

Die Cyclosporin-Talspiegel der C0-Gruppe befanden sich zum Zeitpunkt T1 im Bereich der angestrebten Zielspiegel (T1: $207,58 \pm 73,53$ ng/ml). Im weiteren Verlauf wurden die C0-Spiegel aber nicht exakt nach dem angestrebten Schema gesenkt, sondern erreichten die Zielspiegel erst wieder zum Zeitpunkt T4 (vgl. Tab.2.3.). Die Mittelwerte der C0-Spiegel für Cyclosporin im Vollblut betragen zu den Zeitpunkten T2: $158,39 \pm 47,27$ ng/ml, T3: $154,65 \pm 37,35$ ng/ml und T4: $128,33 \pm 24,25$ ng/ml. Im Verlauf sanken erwartungsgemäß die eingestellten C0-Werte, signifikant reduziert waren sie im Vergleich von T1 vs T2 ($p < 0,05$) und von T2 vs T3 ($p < 0,05$),

sowie von T1 vs T4 ($p < 0,05$). Im Vergleich der Mittelwerte der C0-Spiegel zu den Zeitpunkten T3 vs T4 bestand keine signifikante Differenz ($p > 0,05$).

3.2.2. CsA-Dosierung

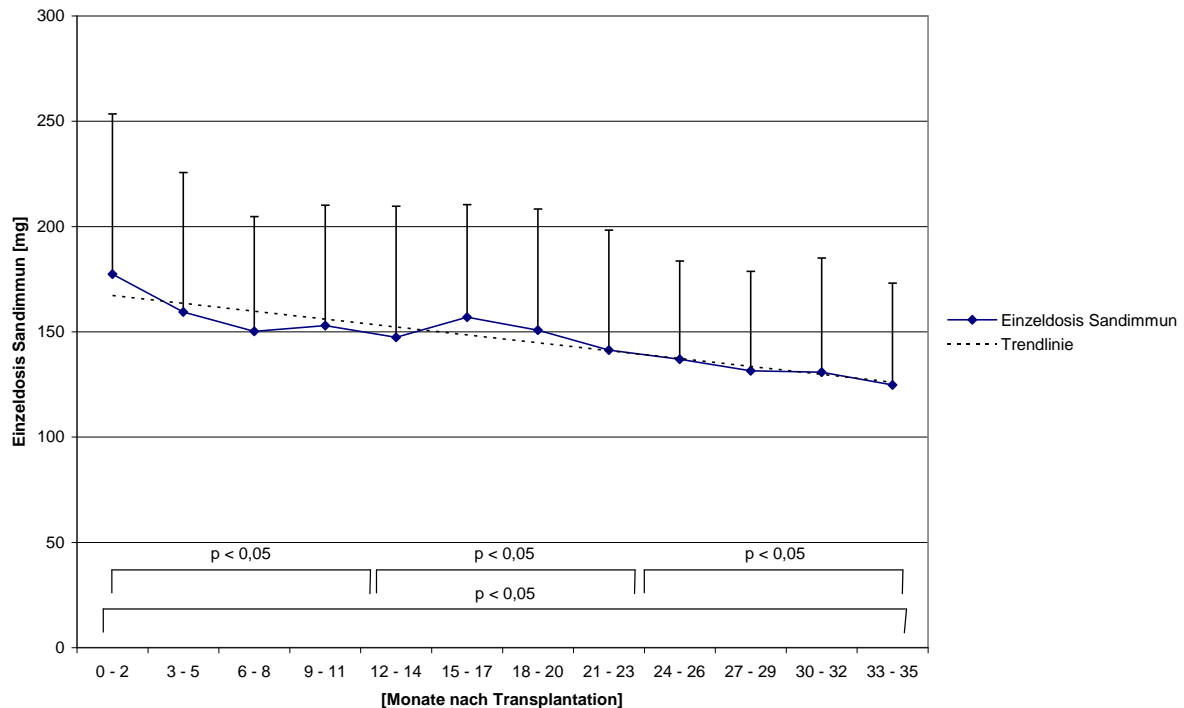


Abb.: 3.17. Einzeldosis Sandimmun nach Herztransplantation in der C0-Gruppe.

[Einzeldosis Sandimmun = Mittelwerte der Einzeldosis Sandimmun, $p < 0,05$ = signifikant]

Die reduzierten C0-Spiegel korrespondierten mit der sukzessiven Reduktion der Cyclosporin-Dosierung im postoperativen Verlauf der Gruppe C0. So betragen die Einzeldosen Cyclosporin im Mittel $154,83 \pm 45,6$ mg zum Zeitpunkt T1 und wurden zum Zeitpunkt T2 auf im Mittel $128,24 \pm 53,1$ mg statistisch signifikant gesenkt (T1 vs T2: $p < 0,05$). Des Weiteren wurden sie zum Zeitpunkt T3 noch einmal auf $142,25 \pm 35,45$ mg signifikant angehoben (T2 vs T3: $p < 0,05$), um bis T4 wieder signifikant abzufallen (Mittelwert der

Cyclosporin-Einzeldosis zu T4 : $124,50 \pm 21,27$ mg (T3 vs T4 : $p < 0,05$). Eine signifikante Reduktion der Mittelwerte der applizierten Einzeldosen Cyclosporin bestand auch über den postoperativen Gesamtverlauf (T1 vs T4: $p < 0,05$).

3.2.3. Serumkreatininwerte

Die Serumkreatininwerte betragen in der Gruppe C0 zu Beginn der Applikation von Cyclosporin, zum Zeitpunkt T1, im Mittel $1,05 \pm 0,31$ mg/dl und stiegen im ersten postoperativen Jahr signifikant an (mittlerer Serumkreatininwert zum Zeitpunkt T2: $1,2 \pm 0,31$ mg/dl, T1 vs T2 : $p < 0,05$). Im weiteren Verlauf stiegen die Kreatininwerte im Serum zum Zeitpunkt T3 im Mittel auf $1,27 \pm 0,30$ mg/dl an und fielen danach wieder ab, so dass sie zum Zeitpunkt T4 einen Mittelwert von $1,18 \pm 0,24$ mg/dl erreichten. Damit lagen die Kreatininwerte im Serum gering über den Referenzwerten. Diese Veränderungen waren statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$). Bei der Betrachtung des gesamten Beobachtungszeitraumes durch den Vergleich von T1 vs T4 kann jedoch in der Gruppe C0 ein signifikanter Anstieg der Serumkreatininwerte im postoperativen Verlauf verzeichnet werden ($p < 0,05$).

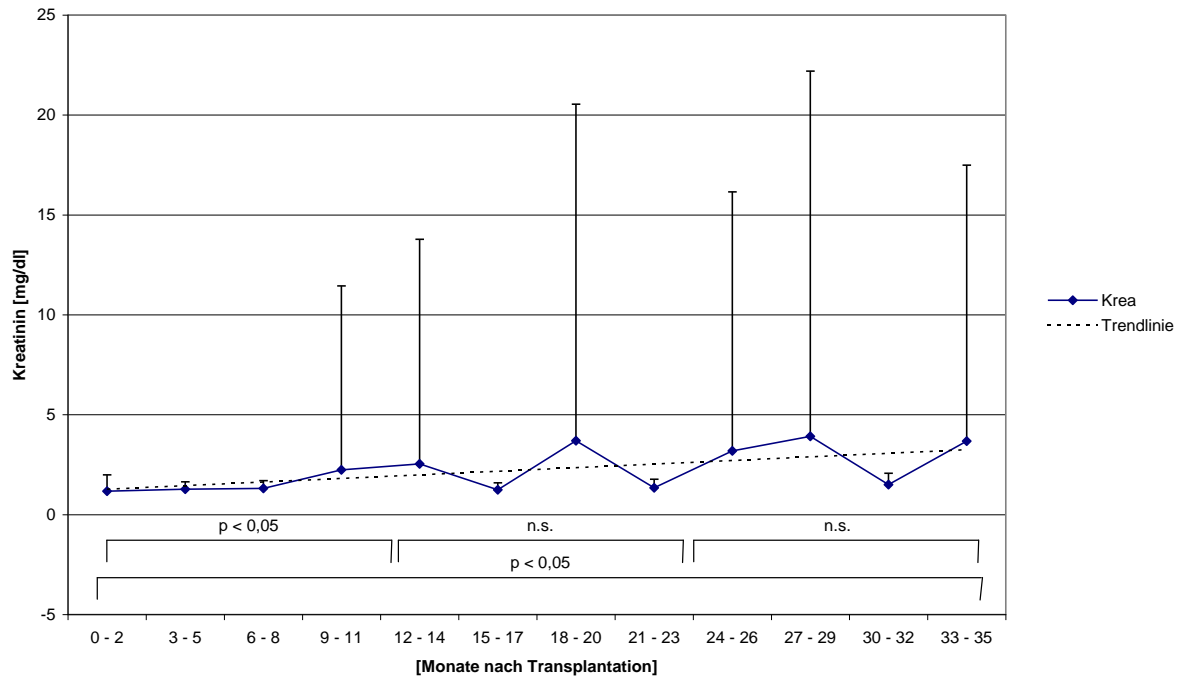


Abb.: 3.18. Kreatinin im Serum nach Herztransplantation in der C0-Gruppe. [Krea = Mittelwerte des Serumkreatinins, $p < 0,05$ = signifikant, n.s. = nicht signifikant]

3.2.4. Blutdruckwerte

Bei dem systolischen und diastolischen systemarteriellen Blutdruck kam es im Verlauf der gesamten Nachbeobachtungszeit zu keiner signifikanten Veränderung. Die Blutdruckwerte konnten zu den Zeitpunkten T3 nicht beurteilt werden, da zu diesem Zeitintervall keine ausreichende Anzahl von Messwerten vorlagen. Somit gingen lediglich die Veränderungen des Blutdruckes im ersten postoperativen Jahr und über den Verlauf der gesamten Nachbeobachtungszeit in die Untersuchung ein (T1 vs T2, bzw. T1 vs T4).

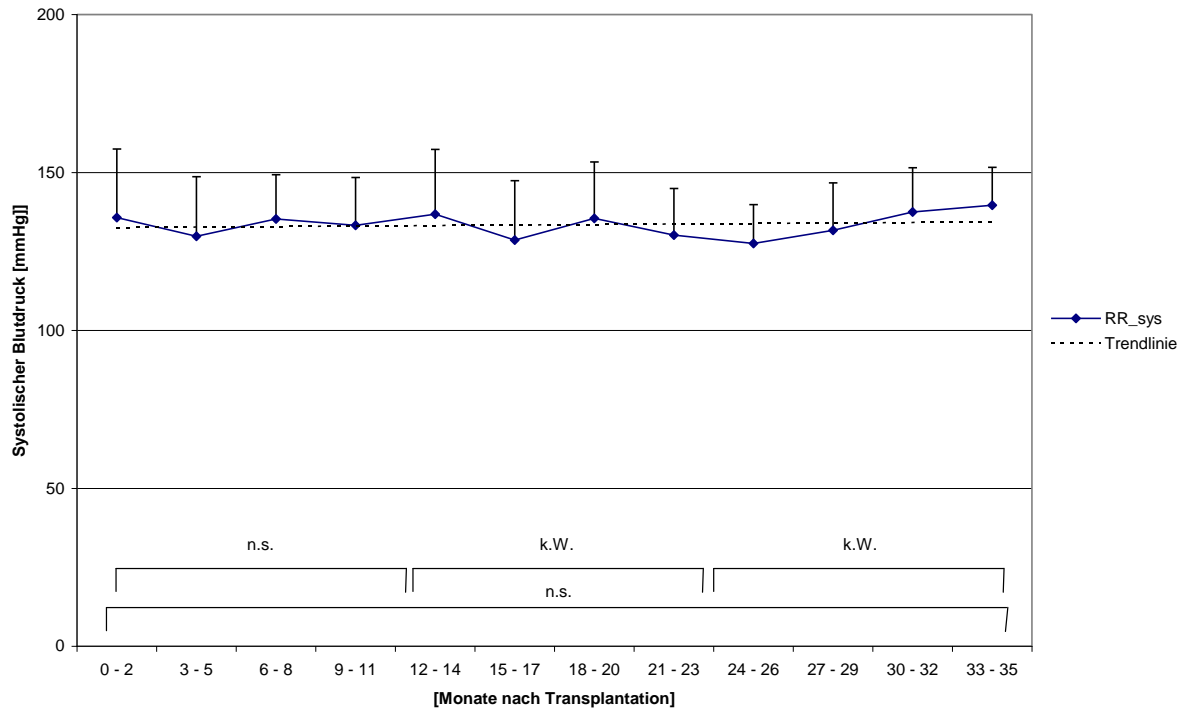


Abb.: 3.19. Systolischer arterieller Blutdruck nach Herztransplantation in der C0-Gruppe.

[RR_sys = Mittelwerte des systolischen arteriellen Blutdruckes, n.s. = nicht signifikant, k.W. = kein Wert]

Die Werte des systolischen Blutdruckes betragen zum Zeitpunkt T1 im Mittel $138,95 \pm 24,71$ mmHg und sanken im weiteren Verlauf zum Zeitpunkt T2 auf im Mittel $132,50 \pm 18,93$ mmHg ab. Zum Zeitpunkt T3 waren keine repräsentativen Blutdruckwerte zu ermitteln und zum Zeitpunkt T4 kam es insgesamt wieder zu einem Anstieg des systolischen Blutdruckes auf im Mittel 140 ± 0 mmHg. Der systolische Blutdruck befand sich folglich im oberen Grenzbereich. Signifikante Veränderungen traten beim Vergleich der Mittelwerte zu keinem der Nachuntersuchungszeitpunkte auf.

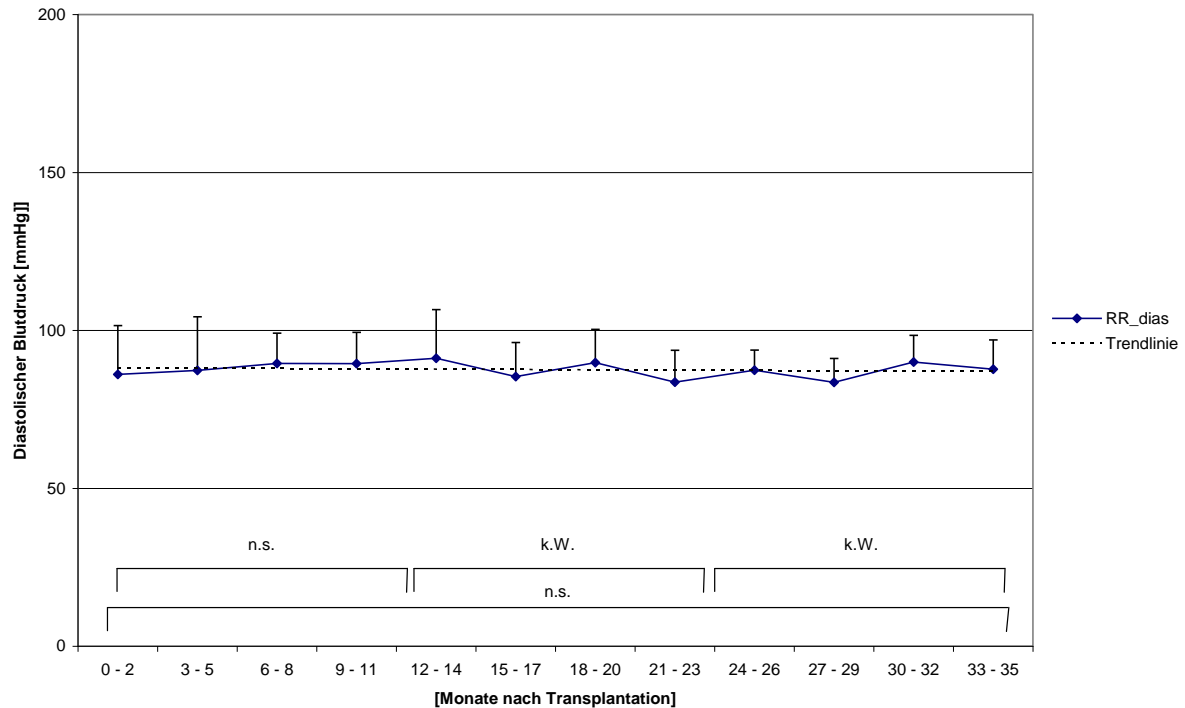


Abb.: 3.20. Diastolischer arterieller Blutdruck nach Herztransplantation in der CO-Gruppe.

[RR_dias = Mittelwerte des diastolischen arteriellen Blutdruckes, n.s. = nicht signifikant, k.W. = Kein Wert]

Die Mittelwerte des diastolischen Blutdrucks lagen initial im leicht hypertensiven Bereich, stiegen im ersten postoperativen Jahr weiter an und sanken am Ende der Nachbeobachtungszeit wieder auf Normalwerte ab, ohne dass die Veränderungen zwischen den einzelnen Zeitpunkten jedoch als statistisch signifikant zu werten waren (Mittelwerte des diastolischen Blutdruckes zu den Zeitpunkten T1: $90,20 \pm 14,07$ mmHg, T2: $92,50 \pm 11,9$ mmHg, T4: $75 \pm 7,07$ mmHg, $p > 0,05$). Da die Messwerte zum Zeitpunkt T3 für den systolischen und diastolischen Blutdruck vollständig fehlen und zum Zeitpunkt T4 für beide Blutdruckwerte jeweils nur zwei Messwerte vorlagen, ist die Aussagekraft dieses Parameters sehr eingeschränkt.

3.2.5. Weitere Laborparameter

Die zusätzlich zum Serumkreatinin erhobenen weiteren Laborparameter befanden sich während der gesamten Nachbeobachtungszeit vorwiegend im postoperativen Normbereich (siehe Tab.3.2.).

	T1 (Monat 1-3)	T2 (Monat 12-14)	T3 (Monat 24-25)	T4 (Monat 34-35)
GOT [U/l]	10,47 ±3,16	10,74 ± 2,74	9,0 ± 3,63	9,80 ± 2,58
GPT [U/l]	16,51 ±10,17	10,59 ± 3,88	9,38 ± 2,45	10,0 ± 0,7
LDL [mg/dl]	126,40 ± 26,85	130,33 ± 6,66	148,0 ± k.W.	141,0 ± k.W.
HDL [mg/dl]	82,0 ± 21,65	91,33 ± 31,47	29 ± k.W.	48 ± k.W.
Cholesterin [mg/dl]	241,89 ± 46,09	237,60 ± 32,02	289,25 ± 64,71	218,50 ± 14,15
Triglyceride [mg/dl]	157,03 ± 89,4	161,87 ± 70,53	221,0 ± 97,03	160,0 ± 67,28
CK [U/l]	18,04 ± 11,87	47,21 ± 61,21	38,63 ± 18,17	36,67 ± 8,71
CK-MB [U/l]	5,17 ± 2,74	4,63 ± 2,75	4,71 ± 3,45	3,00 ± 1,1

Tab.: 3.2. Mittelwerte der Laborparameter im Serum nach Herztransplantation in der *C0-Gruppe*.

[GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase, LDL = Low-Density-Lipoprotein, HDL = High-Density-Lipoprotein, CK = Kreatinkinase, CK-MB = myokardspezifische Kreatinkinase, k.W. = kein Wert, rot markiert = Werte außerhalb der Referenzbereiche]

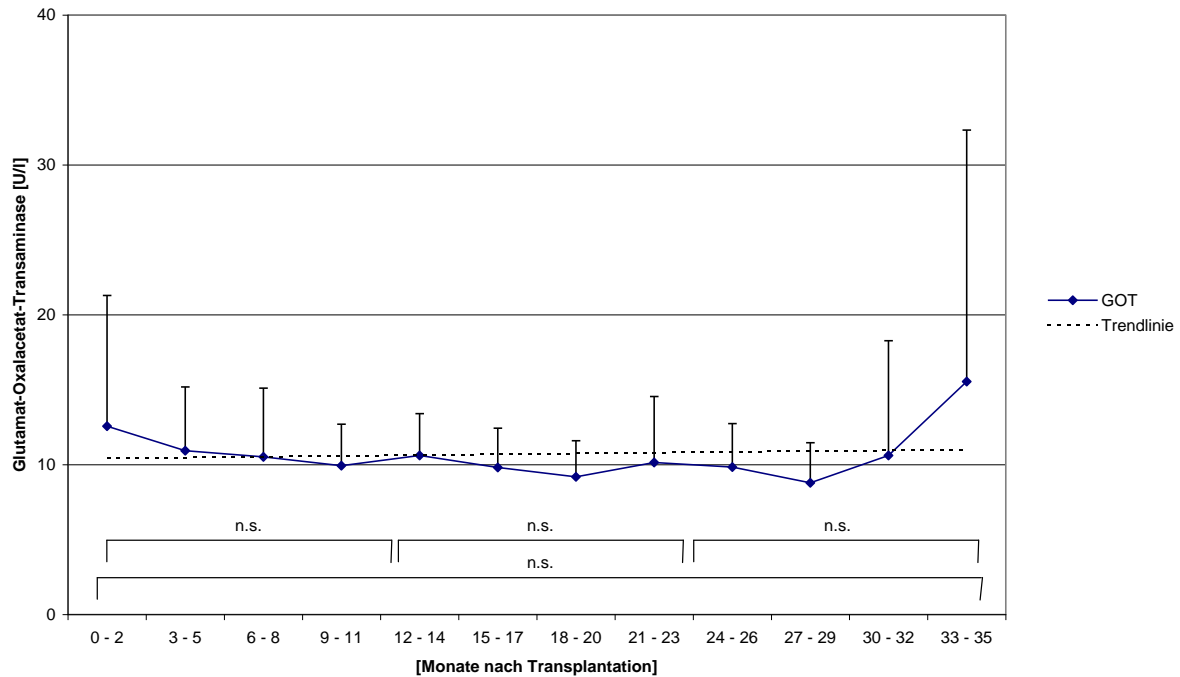


Abb.: 3.21. Glutamat-Oxalacetat-Transaminase im Serum nach Herztransplantation in der *C0-Gruppe*.
 [GOT = Mittelwerte der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, $p < 0,05$ = signifikant, n.s. = nicht signifikant]

Die Werte der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) verhielten sich über die gesamte Nachbeobachtungszeit relativ konstant, so dass es hier zu keiner signifikanten Veränderung bei Betrachtung der Mittelwerte im postoperativen Verlauf kam (Mittelwerte für GOT zu den Zeitpunkten T1: $10,47 \pm 3,16$ U/l, T2: $10,74 \pm 2,74$ U/l, T3: $9,0 \pm 3,63$ U/l, T4: $9,80 \pm 2,58$ U/l, $p > 0,05$). Die Werte befanden sich stets im postoperativen Normbereich.

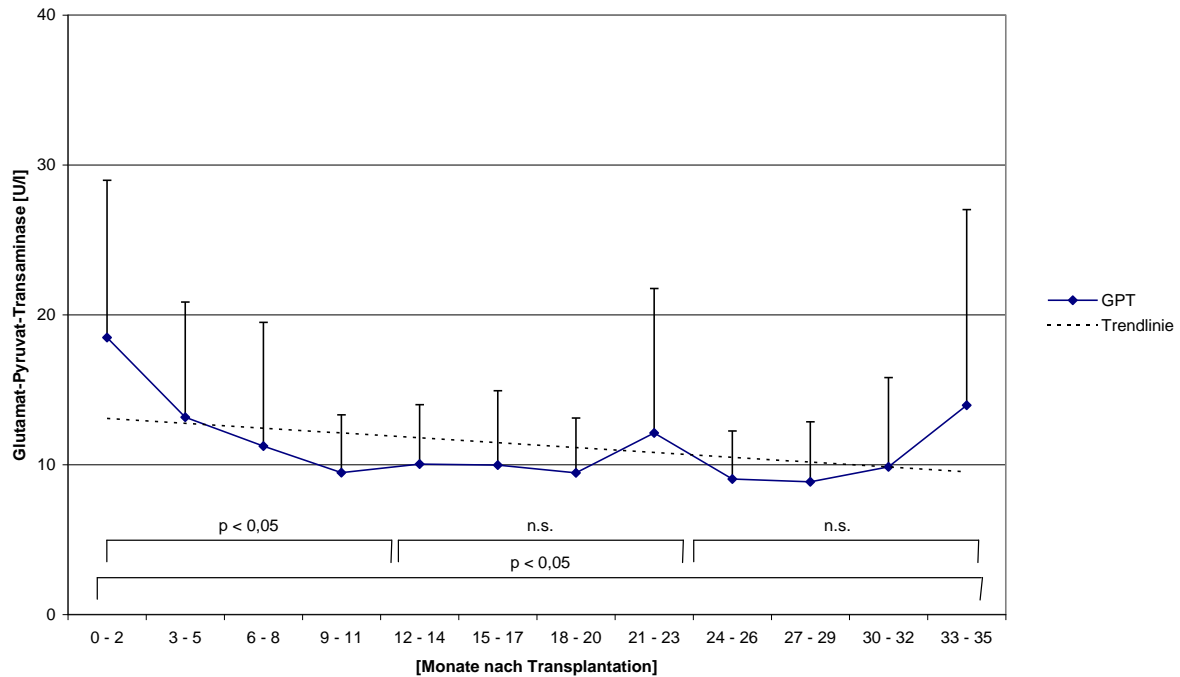


Abb.: 3.22. Glutamat-Pyruvat-Transaminase im Serum nach Herztransplantation in der C0-Gruppe.
 [GPT = Mittelwerte der Glutamat-Pyruvat-Transaminase, p<0,05 = signifikant, n.s. = nicht signifikant]

Die Werte der Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) betragen zum Zeitpunkt T1 im Mittel $16,51 \pm 10,17$ U/l und fielen bis zum Zeitpunkt T2 auf im Mittel $10,59 \pm 3,88$ U/l signifikant ab ($p < 0,05$). Im weiteren Verlauf kam es zu keiner weiteren signifikanten Veränderung der GPT (Mittelwerte für GPT zu den Zeitpunkten T3: $9,38 \pm 2,45$ U/l und T4: $10,0 \pm 0,7$ U/l, $p > 0,05$). Nur bei Betrachtung der gesamten Nachbeobachtungszeit ergibt sich im Vergleich der Mittelwerte zu den Zeitpunkten T1 vs T4 ein statistisch signifikanter Abfall der GPT-Werte ($p < 0,05$). Die mittleren Werte der Glutamat-Pyruvat-Transaminase befanden sich während der gesamten Nachbeobachtungsphase im postoperativen Normalbereich.

Zu Beginn der Nachbeobachtungsperiode lagen die mittleren Werte für Low-Density-Lipoprotein (LDL) bei $126,40 \pm 26,85$ mg/dl (Zeitpunkt T1) und stiegen dann nicht signifikant auf $130,33 \pm 6,66$ mg/dl zum Zeitpunkt T2

an. Im weiteren Verlauf betrug die LDL zum Zeitpunkt T3 im Mittel 148,0 mg/dl und fiel dann bei T4 wieder auf im Mittel 141,0 mg/dl ab. Diese Werte sind jedoch nicht als repräsentativ bzw. statistisch auswertbar zu betrachten, da bei beiden Zeitpunkten jeweils nur ein Messwert vorlag. Somit ist auch keine statistisch fundierte Analyse der Entwicklung der LDL über das gesamte Nachbeobachtungsintervall möglich.

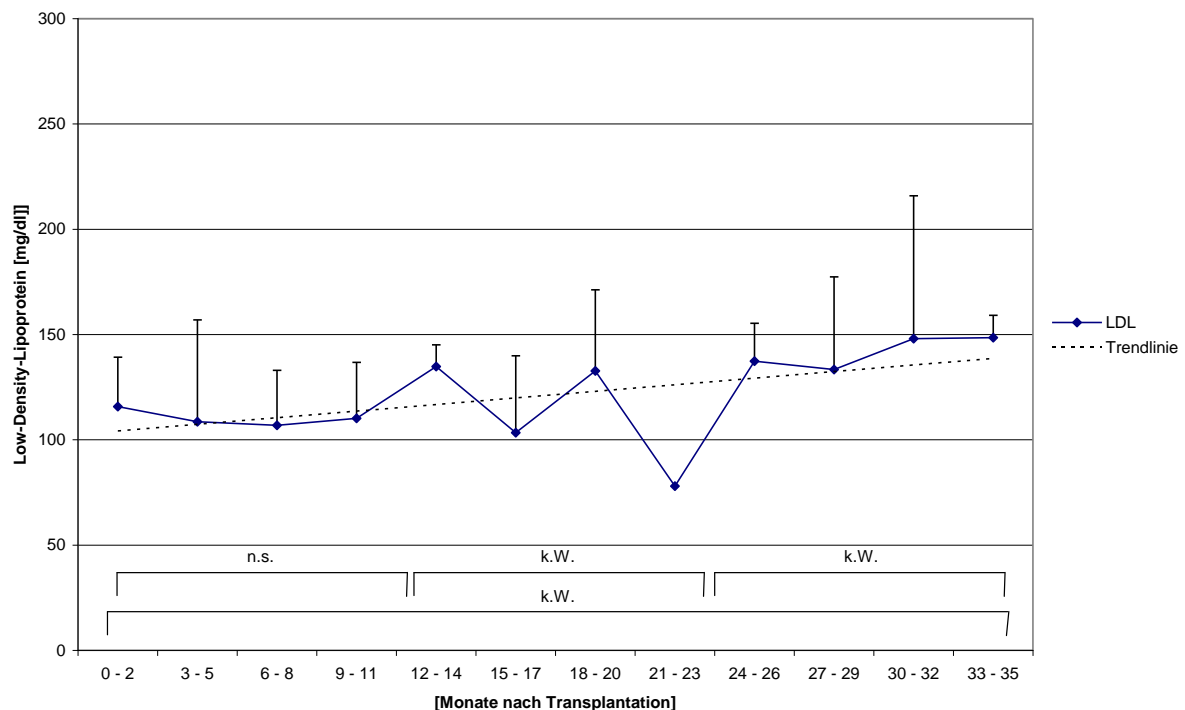


Abb.: 3.23. Low-Density-Lipoprotein im Serum nach Herztransplantation in der C0-Gruppe.

[LDL = Mittelwerte des Low-Density-Lipoproteins, n.s. = nicht signifikant, k.W. = Kein Wert]

Die Auswertung der Werte für HDL (High Density Lipoprotein) ergab keine statistisch signifikante Veränderung im gesamten nachbeobachteten Verlauf. Die mittleren Werte lagen anfänglich etwas über dem Referenzbereich (Mittelwerte HDL zu den Zeitpunkten T1: $82,0 \pm 21,65$ U/l und T2: $91,33 \pm 31,47$ U/l), fielen danach ab und lagen zu den Zeitpunkten T3 mit 29 U/l und T4 mit 48 U/l erneut im Normbereich. statistisch signifikante

Veränderungen bestanden über den gesamten Verlauf nicht. Auch hier ist anzumerken, dass zu den letzten beiden Messzeitpunkten (T3 und T4) lediglich ein Messwert vorhanden war und sie damit für eine statische Bewertung nicht aussagekräftig sind.

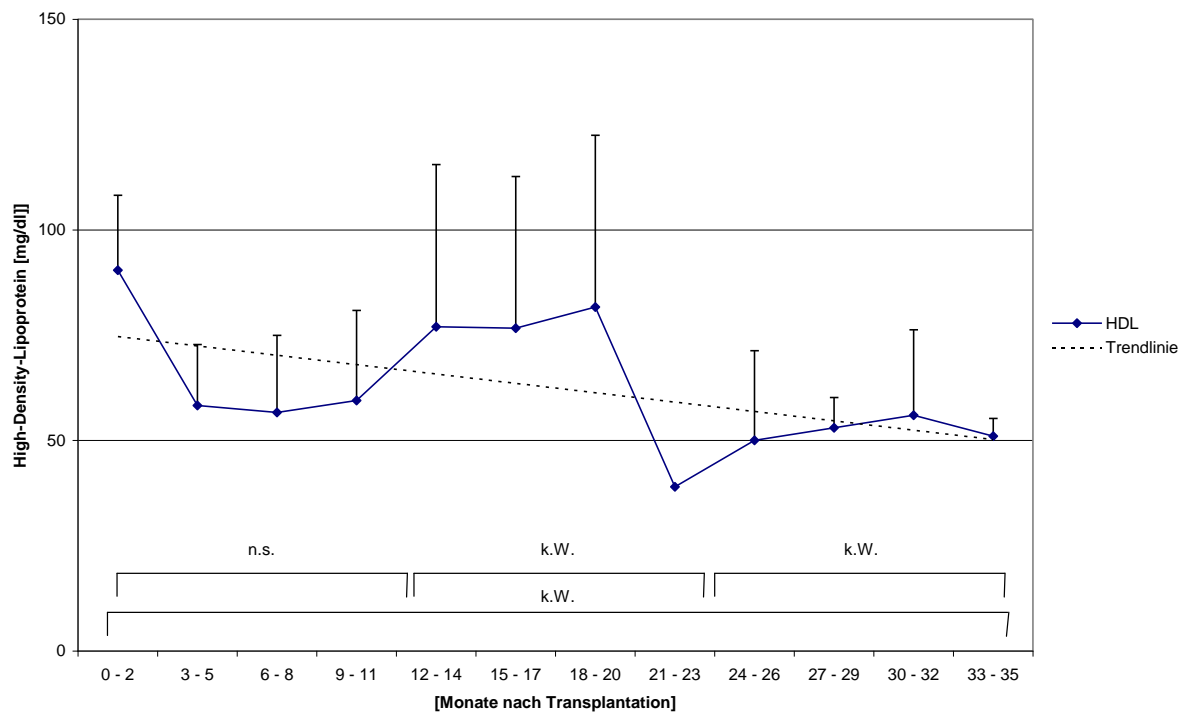


Abb.: 3.24. High-Density-Lipoprotein im Serum nach Herztransplantation in der C0-Gruppe.
 [HDL = Mittelwerte des High-Density-Lipoproteins, n.s. = nicht signifikant, k.W. = Kein Wert]

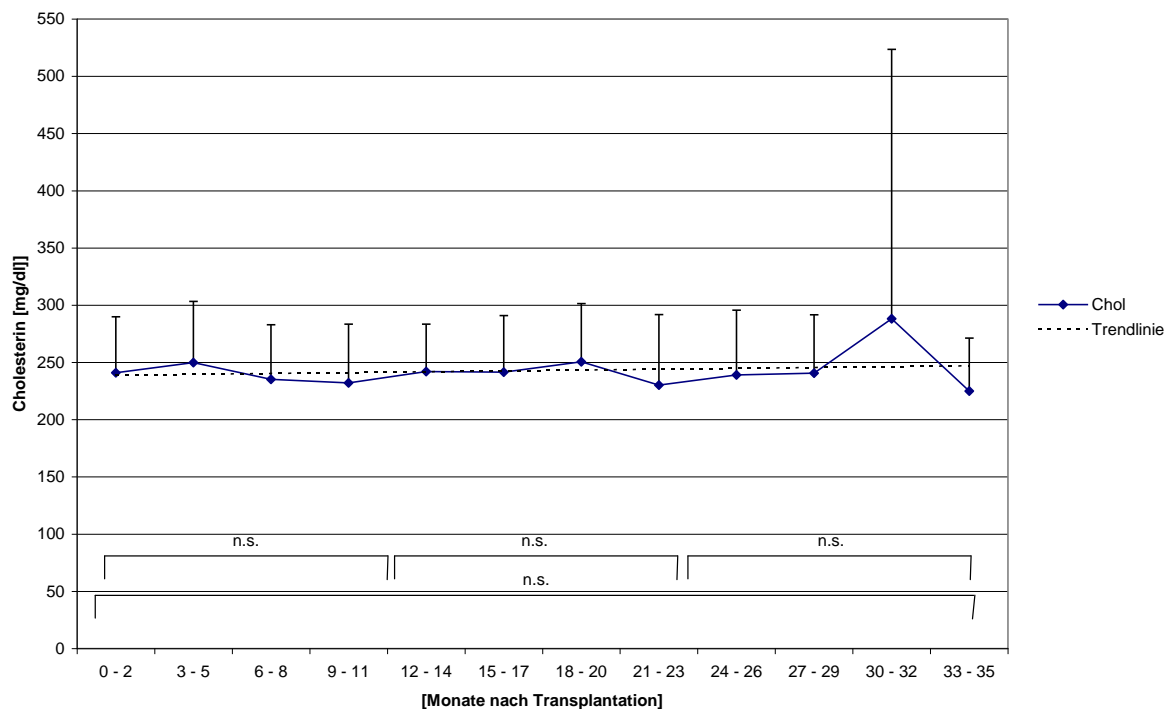


Abb.: 3.25. Cholesterin im Serum nach Herztransplantation in der C0-Gruppe.
[Chol = Mittelwerte des Cholesterins, n.s. = nicht signifikant]

Die Cholesterinwerte im Serum verhielten sich im ersten postoperativen Jahr relativ konstant (Mittelwerte für Cholesterin zu den Zeitpunkten T1: 241,89 ± 46,09 mg/dl und T2: 237,60 ± 32,02 mg/dl), stiegen zum Zeitpunkt T3 auf Werte im oberen Referenzbereich an (Mittelwert für Cholesterin zum Zeitpunkt T3 : 289,25 ± 64,71 mg/dl), um dann im weiteren Verlauf der Nachbeobachtungsperiode wieder abzufallen (Mittelwert für Cholesterin zum Zeitpunkt T4 218,50 ± 14,15 mg/dl). Die Veränderungen der mittleren Werte für Cholesterin waren im postoperativen Verlauf nicht signifikant und befanden sich weitestgehend im Normbereich.

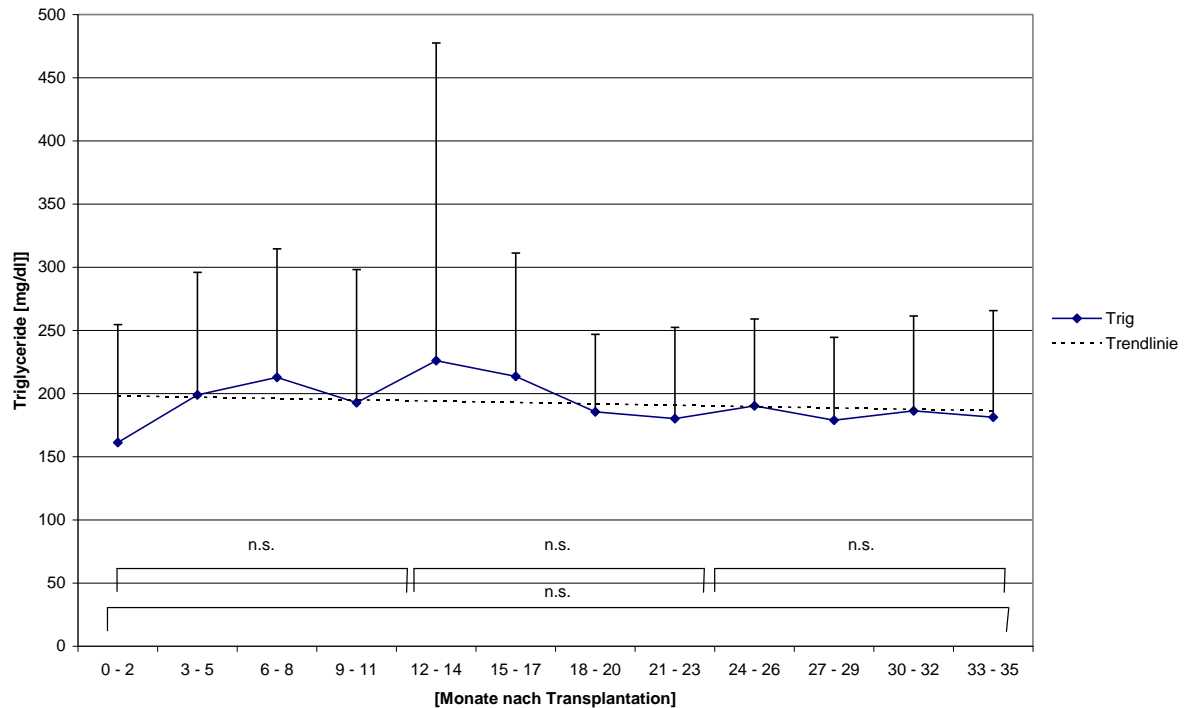


Abb.: 3.26. Triglyceride im Serum nach Herztransplantation in der C0-Gruppe.
 [Trig = Mittelwerte der Triglyceride, n.s. = nicht signifikant]

Die Mittelwerte der Triglyceride im Serum lagen zu allen Zeitpunkten des beobachteten postoperativen Verlaufes im Referenzbereich und die Veränderungen zwischen den einzelnen Zeitpunkten waren nicht signifikant (Mittelwerte für Triglyceride im Serum zu den Zeitpunkten T1: 157,03 ± 89,4 mg/dl, T2: 161,87 ± 70,53 mg/dl, T3: 221,0 ± 97,03 mg/dl, T4: 160,0 ± 67,28 mg/dl, $p > 0.05$).

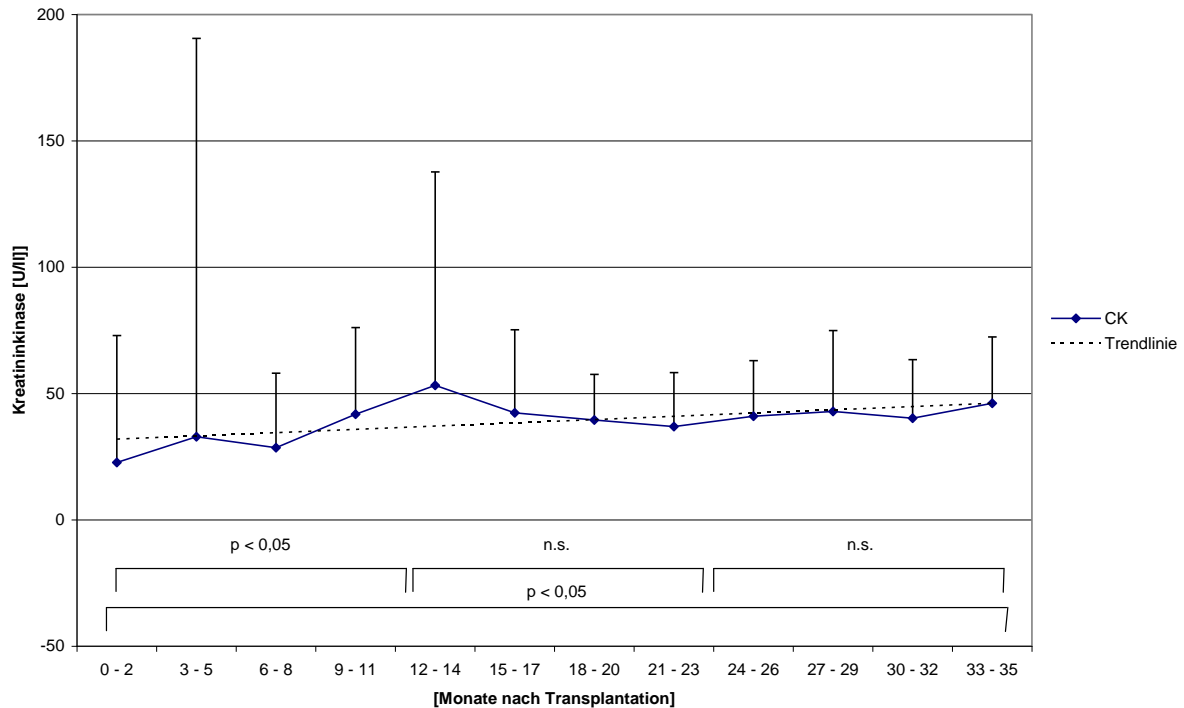


Abb.: 3.27. Kreatininkinase im Serum nach Herztransplantation in der C0-Gruppe.

[CK = Mittelwerte der Kreatininkinase, $p < 0,05$ = signifikant, n.s. = nicht signifikant]

Die Mittelwerte Kreatininkinase im Serum (CK) zeigten einen signifikanten Anstieg im ersten postoperativen Jahr (Mittelwerte für CK im Serum zu den Zeitpunkten T1: $18,04 \pm 11,87$ U/l, T2: $47,21 \pm 61,21$ U/l, $p < 0,05$). Im weiteren Verlauf der Nachbeobachtungsperiode fielen die Mittelwerte der CK wieder gering, jedoch nicht signifikant ab (Mittelwerte für CK im Serum zu den Zeitpunkten T3: $38,63 \pm 18,17$ U/l, T4: $36,67 \pm 8,71$ U/l, T2 vs T3 und , T2 vs T4: $p > 0,05$). Signifikant war jedoch der Anstieg der CK im Serum über die gesamte Nachbeobachtungszeit (T1 vs T4: $p < 0,05$). Sämtliche Mittelwerte der CK im Serum befanden sich über die ganze Nachbeobachtungszeit im postoperativen Normbereich.

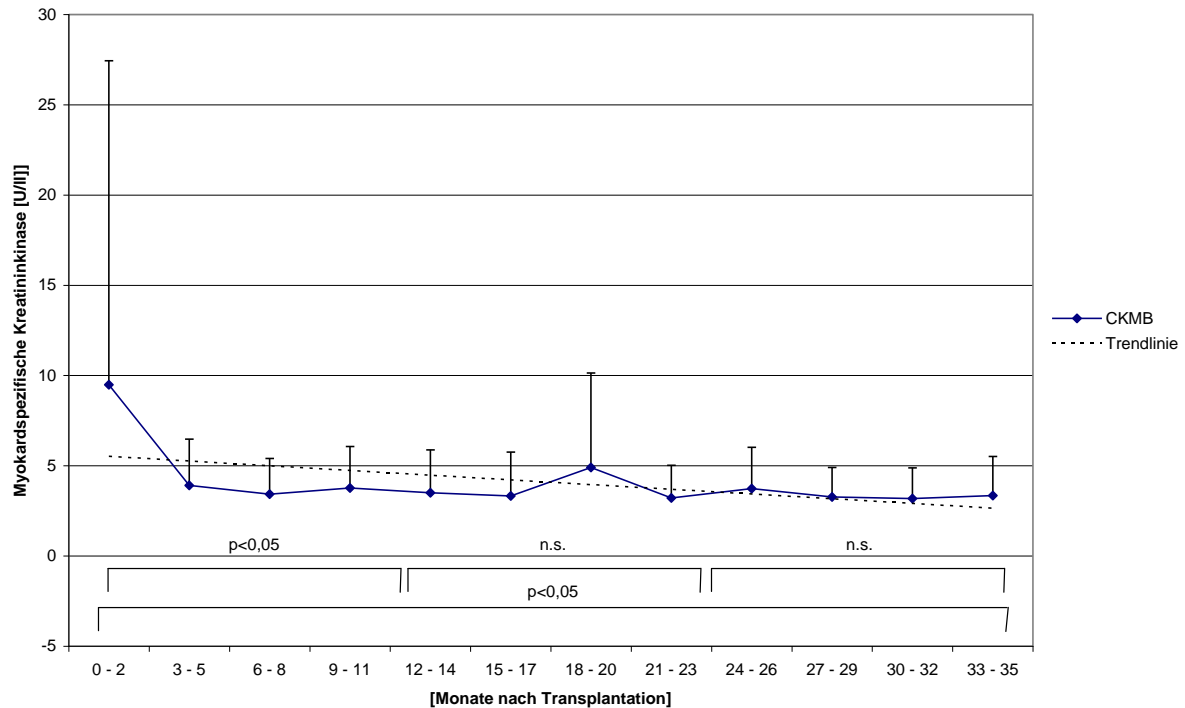


Abb.: 3.28. Myokardspezifische Kreatininkinase im Serum nach Herztransplantation in der C0-Gruppe.
 [CKMB = Mittelwerte der myokardspezifischen Kreatininkinase, p<0,05 = signifikant, n.s. = nicht signifikant]

Die myokardspezifische Kreatininkinase im Serum (CK-MB) fiel im ersten postoperativen Jahr signifikant ab (Mittelwerte für CK-MB im Serum zu den Zeitpunkten von T1: $5,17 \pm 2,74$ U/l, T2: $4,63 \pm 2,75$ U/l, T1 vs T2: p<0,05). Im weiteren Verlauf blieben über die gesamte Nachbeobachtungszeit die CK-MB-Werte im Mittel auf sehr niedrigem und nicht pathologischem Niveau weitestgehend konstant ohne signifikante Veränderungen (Mittelwerte für CK-MB im Serum zu den Zeitpunkten T3: $4,71 \pm 3,45$ U/l, T4: $3,00 \pm 1,1$ U/l, T3 vs T4: p>0,05). Lediglich der direkte Vergleich der CK-MB Werte zu Beginn und zu Ende der gesamten Nachbeobachtungsphase ergab einen schwach signifikanten Abfall (T1 vs T4: p<0,05). Alle ermittelten Mittelwerte der CK-MB befanden sich über den gesamten postoperativen Verlauf im Referenzbereich.

3.2.6. Klinischer Verlauf

Bei der *C0-Gruppe* wurden insgesamt 33 Episoden von CMV-Infektionen/Reaktivierungen festgestellt, 24 davon manifestierten sich klinisch, so dass eine Behandlung mit Ganciclovir indiziert war.

Es kam in der gesamten Beobachtungszeit zu keiner dokumentierten bakteriellen Infektion.

Jedoch traten 9 Episoden von Herpes Zoster Infektionen (VZV) und insgesamt 5 Pilzinfektionen auf. Bei 2/5 Pilzinfektionen kam es zur systemischen Infektion, so dass eine Behandlung mit Amphotericin B und/oder Fluconazol vorgenommen wurde.

In der gesamten Untersuchungsperiode kam es zu 99 bioptisch gesicherten akuten Abstoßungsreaktionen unterschiedlicher Schweregrade. Diese zeigten sich bei 26 verschiedenen Patienten und erfolgten im Mittel 8,1 Monate nach Herztransplantation. Nach der ISHLT Klassifikation eingeteilt, konnten Grad 1b (n=75), Grad 2 (n=16), Grad 3 (n=1), Grad 4 (n=7) histologisch gesichert werden.

Insgesamt war lediglich in 16 Fällen eine Abstoßungstherapie mit Steroidboli á 500 mg über drei Tage indiziert. Keine der akuten Abstoßungen war dabei hämodynamisch relevant oder manifestierte sich klinisch.

Bei 1/40 Patienten konnte bei den routinemäßig durchgeführten koronaren Angiographien eine leichte Transplantatvaskulopathie entdeckt werden, welche allerdings keine weitere Intervention erforderte.

Die Patienten dieser Gruppe waren nach Umstellung auf das C2-Monitoring ebenfalls Teil der *Umgestellt 1-3-*, *Umgestellt 4-10-*, *Umgestellt >10-* und *De-novo-Gruppen* des untersuchten Patientenkollektives. Der oben betrachtete

Untersuchungszeitraum lag dabei vor der Umstellung auf das C2-Monitoring, so dass sie als C0-Kontrollgruppe abgegrenzt wurden. Daraus ergibt sich, dass das Kollektiv der C0-Gruppe keine Patienten enthalten konnte, die während der Nachbeobachtungsphase verstorben sind. Eine Berechnung der Überlebensrate nach Kaplan-Meier kann daher für diese Gruppe nicht sinnvoll durchgeführt werden.

3.3. Die Gruppe Umgestellt 1-3

3.3.1. C2-Spiegel

Bei der Gruppe *Umgestellt 1-3* lagen die C2-Mittelwerte für Cyclosporin im Vollblut im ersten Jahr nach Umstellung über den angestrebten Zielspiegeln (Zielbereich C-2-Spiegel >1 Jahr nach HTX: 400-600 ng/ml, siehe Tab.2.3.). Zum Zeitpunkt T1 lagen die Werte im Mittel bei $642,63 \pm 176,48$ ng/ml und stiegen bis zum Zeitpunkt T2 auf im Mittel $686,75 \pm 220,81$ ng/ml nicht signifikant an. Im weiteren Verlauf fielen die C2-Mittelwerte bis zum Zeitpunkt T3 signifikant ab ($p < 0,05$) und blieben daraufhin relativ konstant bis zu Ende der Nachbeobachtungsdauer. Damit lagen sie in den angestrebten Zielbereichen (mittlere C2-Werte zu den Zeitpunkten T3: $526,15 \pm 96,41$ ng/ml, T4: $527,1 \pm 130,89$ ng/ml).

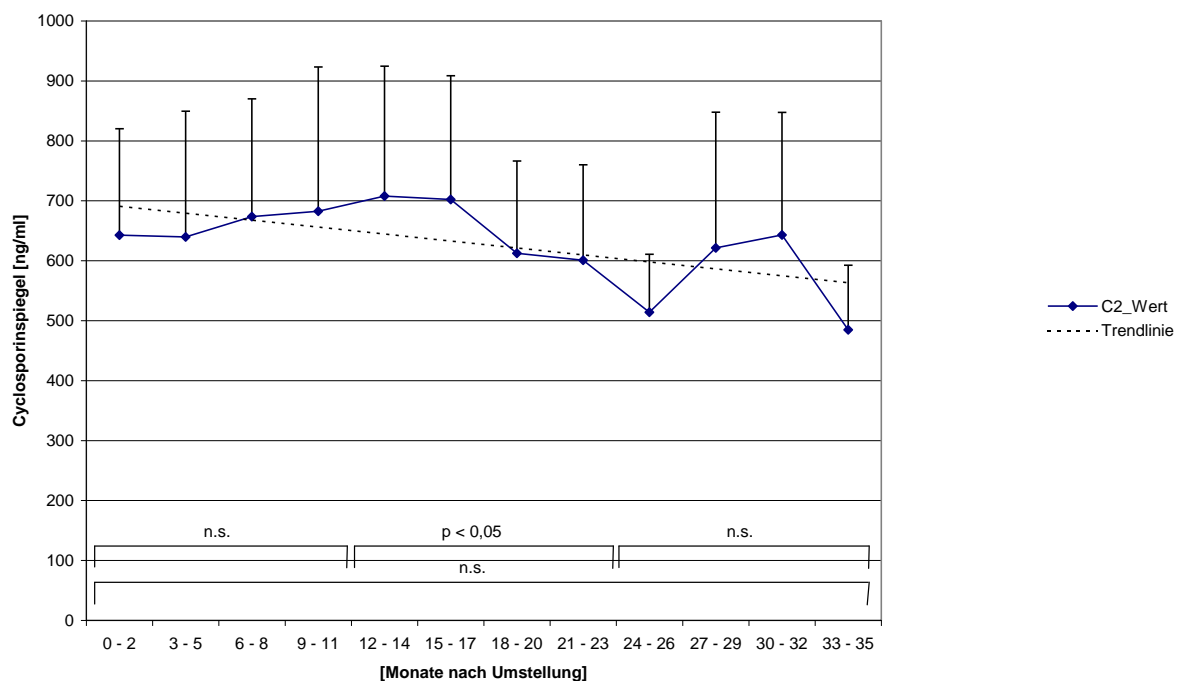


Abb.: 3.29. C2-Spiegel des Cyclosporins im Vollblut nach Umstellung auf C2-Monitoring in der Gruppe *Umgestellt 1-3*.

[C2_Wert = Mittelwerte der C2-Spiegel, $p < 0,05$ = signifikant, n.s. = nicht signifikant]

3.3.2. C0-Spiegel

Die Mittelwerte der C0-Talspiegel für Cyclosporin fielen im Verlauf der Nachbeobachtungsperiode leicht ab und lagen in den angestrebten Zielbereichen (Zielbereich C0-Spiegel > 1 Jahr nach HTX: 100-150 ng/ml, siehe Tab.2.3.). Erst zum Zeitpunkt T4 sanken sie leicht unter den angegebenen Zielspiegel (Mittelwerte C0-Spiegel zu den Zeitpunkten T1: $126,6 \pm 34,74$ ng/ml, T2: $117,75 \pm 33,71$ ng/ml, T3: $110,85 \pm 35,45$ ng/ml, T4: $90,3 \pm 28,61$ ng/ml). Signifikante Veränderungen fanden sich nur im Vergleich der Mittelwerte der C0-Spiegel zu den Zeitpunkten von T1 vs T4 ($p < 0,05$).

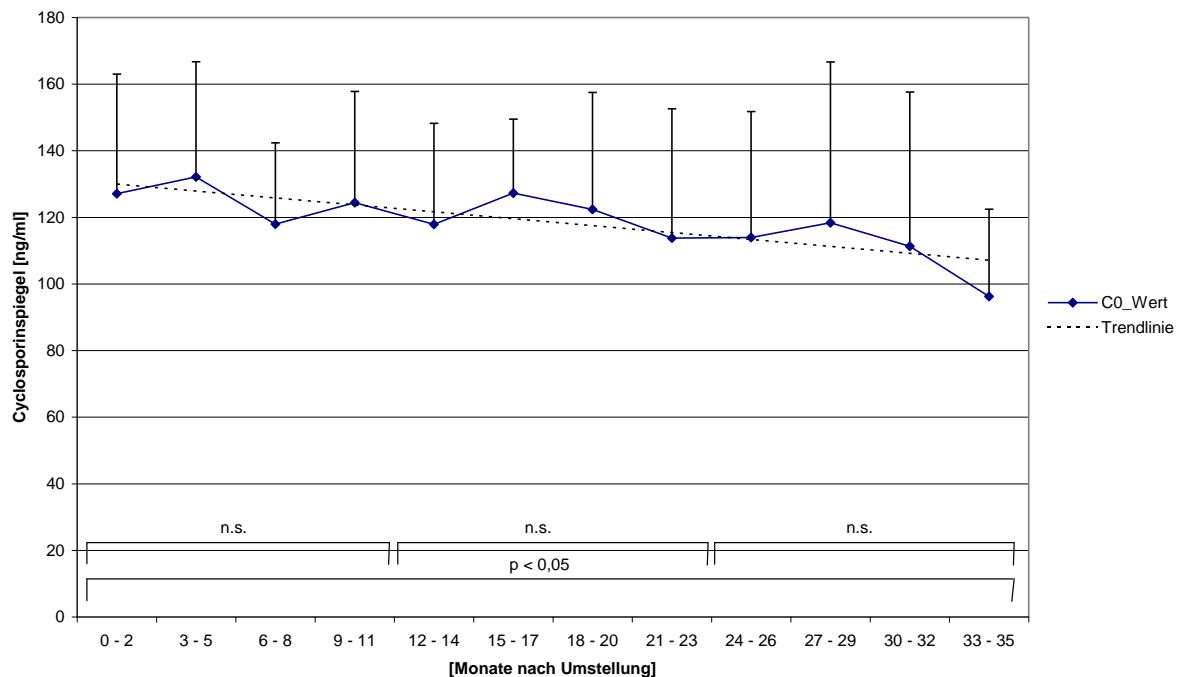


Abb.: 3.30. C0-Talspiegel des Cyclosporins im Vollblut nach Umstellung auf C2-Monitoring

[C0_Wert = Mittelwerte der C0-Spiegel, $p < 0,05$ = signifikant, n.s. = nicht signifikant]

3.3.3. CsA-Dosierungen

Trotz im postoperativen Verlauf sinkender Mittelwerte der C2-Spiegel, blieben die Mittelwerte der applizierten Einzeldosen Cyclosporin im Verlauf der Nachbeobachtung auf nahezu gleichem Niveau, ohne signifikante Veränderungen. (Mittelwerte der Einzeldosen Cyclosporin zu den Zeitpunkten T1: $106,15 \pm 24,79$ mg, T2: $105,36 \pm 23,53$ mg, T3: $102,69 \pm 23,95$ mg, T4: $102,0 \pm 26,16$ mg, $p > 0,05$).

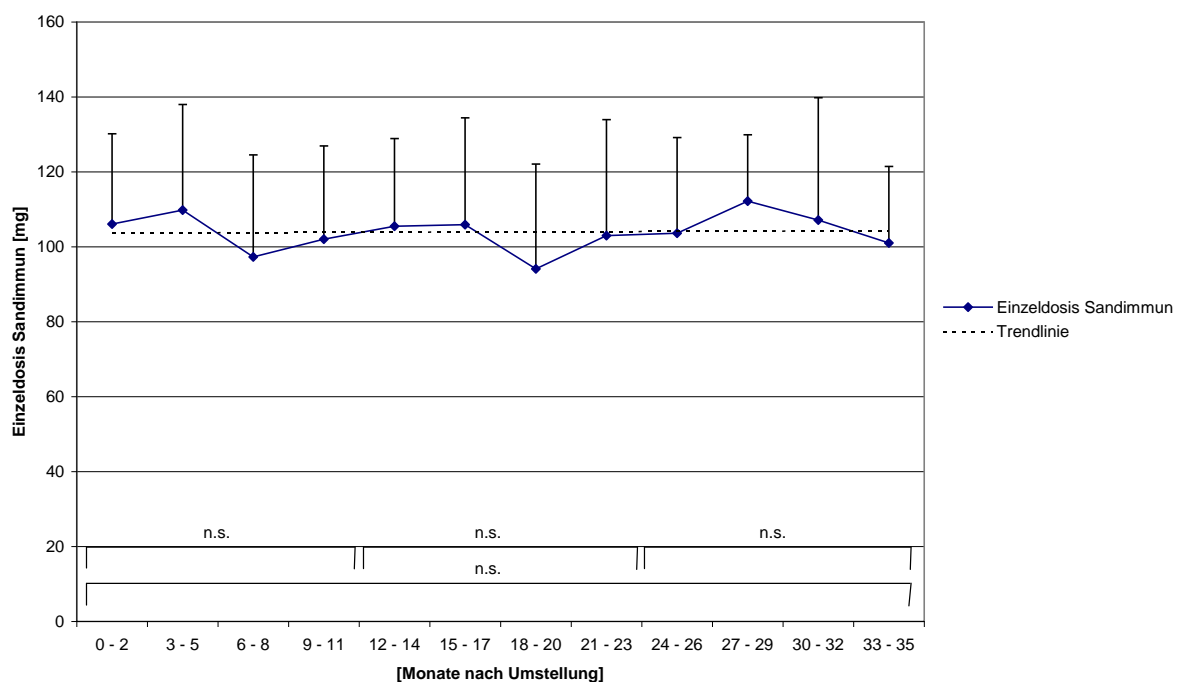


Abb.: 3.31. Einzeldosis Sandimmun nach Umstellung auf C2-Monitoring in der Gruppe *Umgestellt 1-3*.
[Einzeldosis Sandimmun = Mittelwerte der Einzeldosis Sandimmun, $p < 0,05$ = signifikant, n.s. = nicht signifikant]

3.3.4. Serumkreatininwerte

Die Mittelwerte des Kreatinins im Serum zeigten im ersten Jahr nach Umstellung auf das C2-Monitoring nur geringe Änderungen. Sie lagen zu den Zeitpunkten T1 mit $1,27 \pm 0,44$ mg/dl und T2 mit $1,26 \pm 0,47$ mg/dl

gering über den Referenzwerten. Im Vergleich der Mittelwerte des Serumkreatinins zu den Zeitpunkten T2 vs T3 zeigte sich ein leichter, jedoch nicht statistisch signifikanter Anstieg (Mittelwert des Kreatinins im Serum zum Zeitpunkt T3: $1,39 \pm 0,43$ mg/dl). Im weiteren Verlauf der Nachbeobachtung war wiederum ein Abfall des Mittelwertes des Serumkreatinins zu verzeichnen, so dass zu Zeitpunkt T4 der mittlere Kreatininwert nur noch gering oberhalb des Normalbereiches lag (Mittelwert des Kreatinins im Serum zum Zeitpunkt T4: $1,16 \pm 0,36$ mg/dl). Sämtliche Schwankungen der Mittelwerte des Kreatinins im Serum waren statistisch nicht signifikant.

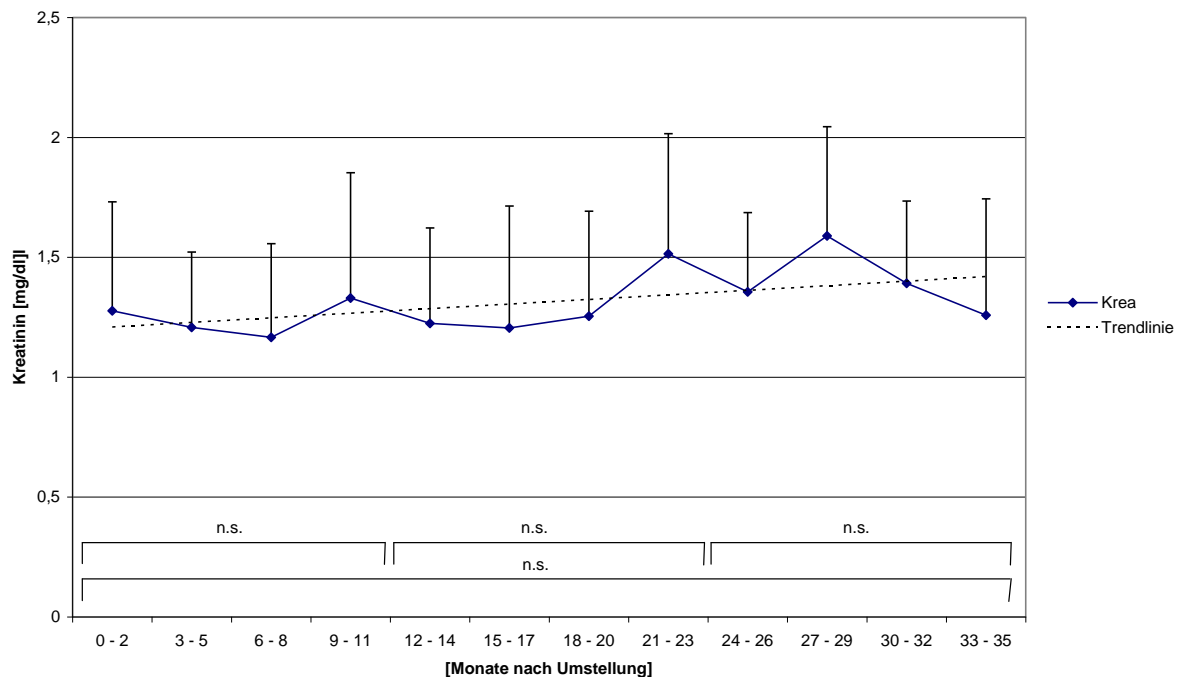


Abb.: 3.32. Kreatinin im Serum nach Umstellung auf C2-Monitoring in der Gruppe *Umgestellt 1-3*.

[Krea = Mittelwerte des Kreatinins, $p < 0,05$ = signifikant, n.s. = nicht signifikant]

3.3.5. Blutdruckwerte

Über die gesamte Nachbeobachtungsperiode kam es zu keiner statistisch signifikanten Veränderung des systolischen arteriellen Blutdruckes. Zu Beginn (Zeitpunkt T1) lag der systolische Blutdruck im Mittel bei $130,73 \pm 14,66$ mmHg, stieg dann zunächst leicht an (Mittelwerte des systolischen Blutdruckes zu den Zeitpunkten T2: $133,20 \pm 16,39$ mmHg, T3: $137,5 \pm 12,74$ mmHg), um danach zum Zeitpunkt T4 wieder auf im Mittel $132,5 \pm 10,87$ mmHg abgefallen zu sein. Die Mittelwerte für den systolischen Blutdruck lagen zu allen Zeitpunkten in der Nachbeobachtungsdauer stets im normotensiven Bereich.

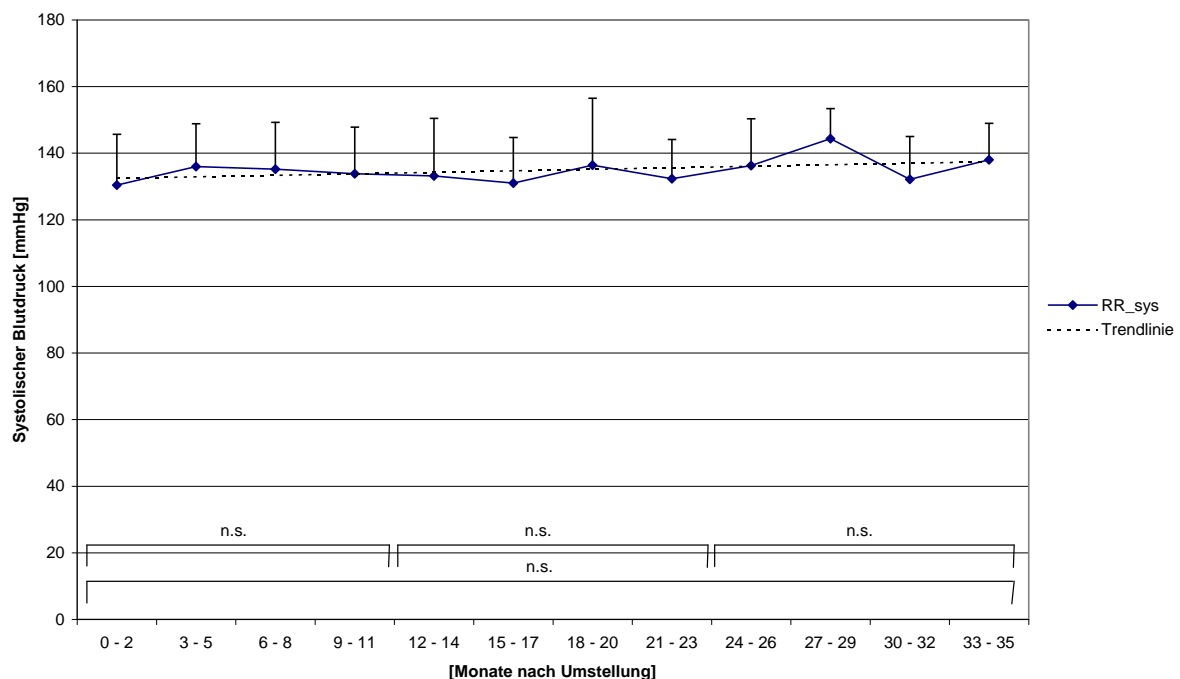


Abb.: 3.33. Systolischer arterieller Blutdruck nach Umstellung auf C2-Monitoring in der Gruppe *Umgestellt 1-3*.

[RR_sys = Mittelwerte des systolischen arteriellen Blutdruckes, $p < 0,05$ = signifikant, n.s. = nicht signifikant]

Auch der diastolische arterielle Blutdruck befand sich über die gesamte Dauer der Nachbeobachtung im normotonen Bereich. Zum Zeitpunkt T1 lag der diastolische Blutdruck im Mittel bei $88,28 \pm 9,35$ mmHg. Er blieb dann auch im weiteren Verlauf auf gleichem Niveau stabil (Mittelwerte des diastolischen Blutdruckes zu den Zeitpunkten T2: $89,2 \pm 8,74$ mmHg, T3: $88,0 \pm 7,89$ mmHg, T4: $87,3 \pm 8,27$ mmHg). Im gesamten Verlauf der Nachbeobachtung kam es zu keiner signifikanten Veränderung des diastolischen arteriellen Blutdruckes.

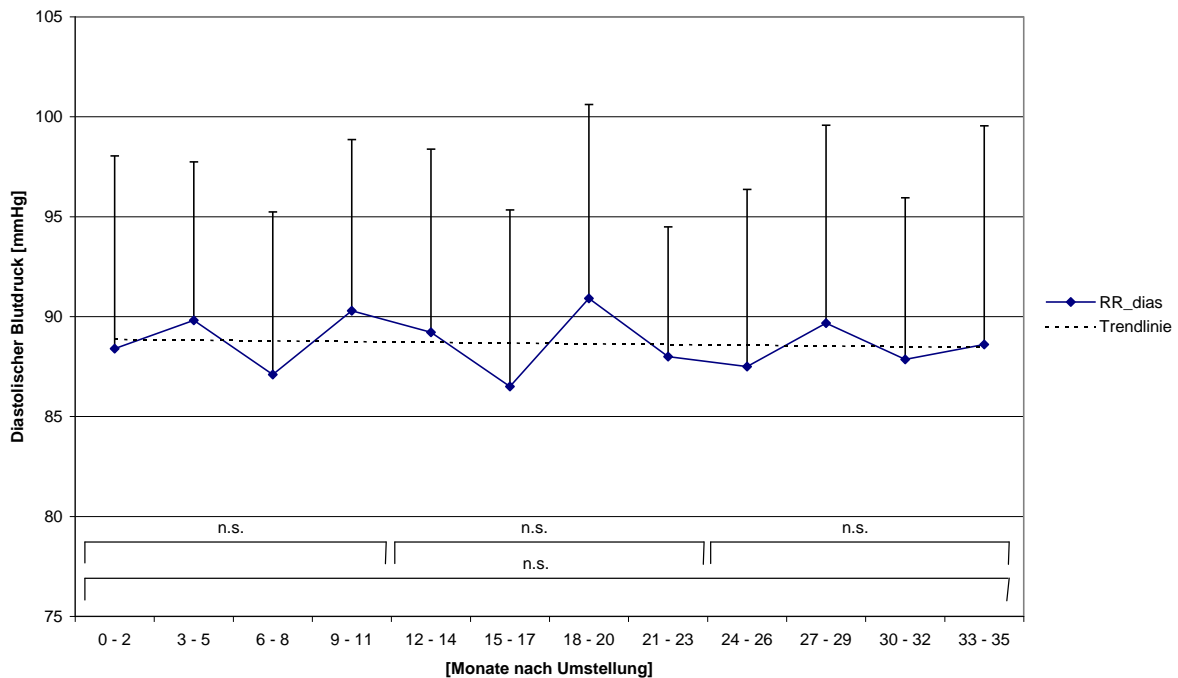


Abb.: 3.34. Diastolischer arterieller Blutdruck nach Umstellung auf C2-Monitoring in der Gruppe *Umgestellt 1-3*.

[RR_dias = Mittelwerte des diastolischen arteriellen Blutdruckes, $p < 0,05$ = signifikant, n.s. = nicht signifikant]

3.3.6. Weitere Laborparameter

Alle zusätzlich untersuchten Laborparameter befanden sich im Hinblick auf ihre Mittelwerte im postoperativen Referenzbereich (Tab.3.3.).

	T1 (Monat 1-3)	T2 (Monat 12-14)	T3 (Monat 24-25)	T4 (Monat 34-35)
GOT [U/l]	11,45 ±11,18	20,3 ± 6,85	23,8 ± 8,34	21,78 ± 9,61
GPT [U/l]	12,08 ±9,46	20,39 ± 14,76	29,0 ± 15,25	24,11 ± 15,04
LDL [mg/dl]	123,92 ± 48,26	107,5 ± 24,63	106,33 ±20,6	143,25 ± 44,92
HDL [mg/dl]	53,67 ± 29,13	57,63 ± 11,35	52,33 ± 9,29	53,75 ± 9,15
Cholesterin [mg/dl]	216,08 ± 72,96	194,88 ± 18,59	194,33 ± 26,01	236,38 ± 37,45
Triglyceride [mg/dl]	149,17 ± 79,95	152,13 ± 42,01	274 ± 117,83	343,88 ± 145,41
CK [U/l]	50,56 ± 68,47	125,63 ± 136,46	100,9 ± 56,49	91,3 ± 35,52
CK-MB [U/l]	4,18 ± 2,8	10,29 ± 5,05	9,9 ± 3,63	9,5 ± 2,46

Tab.: 3.3. Mittelwerte der Laborparameter im Serum nach Umstellung auf C2-Monitoring in der Gruppe *Umgestellt 1-3*.

[GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase, LDL = Low-Density-Lipoprotein, HDL = High-Density-Lipoprotein, CK = Kreatininkinase, CK-MB = myokardspezifische Kreatininkinase]

Die Werte der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) stiegen im ersten Jahr nach Umstellung auf das C2-Monitoring signifikant an (Mittelwerte der GOT zu den Zeitpunkten T1: 11,45 ± 11,18 U/l, T2: 20,3 ± 6,85 U/l, p<0,05). Im weiteren Verlauf blieben die GOT-Werte im Mittel auf einem stabilem, gegenüber den Normbereich gering erhöhtem Niveau (Mittelwerte der GOT zu den Zeitpunkten T3: 23,8, ± 8,34 U/l, T4: 21,78± 9,61 U/l). Eine

signifikante Veränderung der GOT-Werte bestand im Vergleich der Mittelwerte zu T1 und T4 ($p < 0,05$).

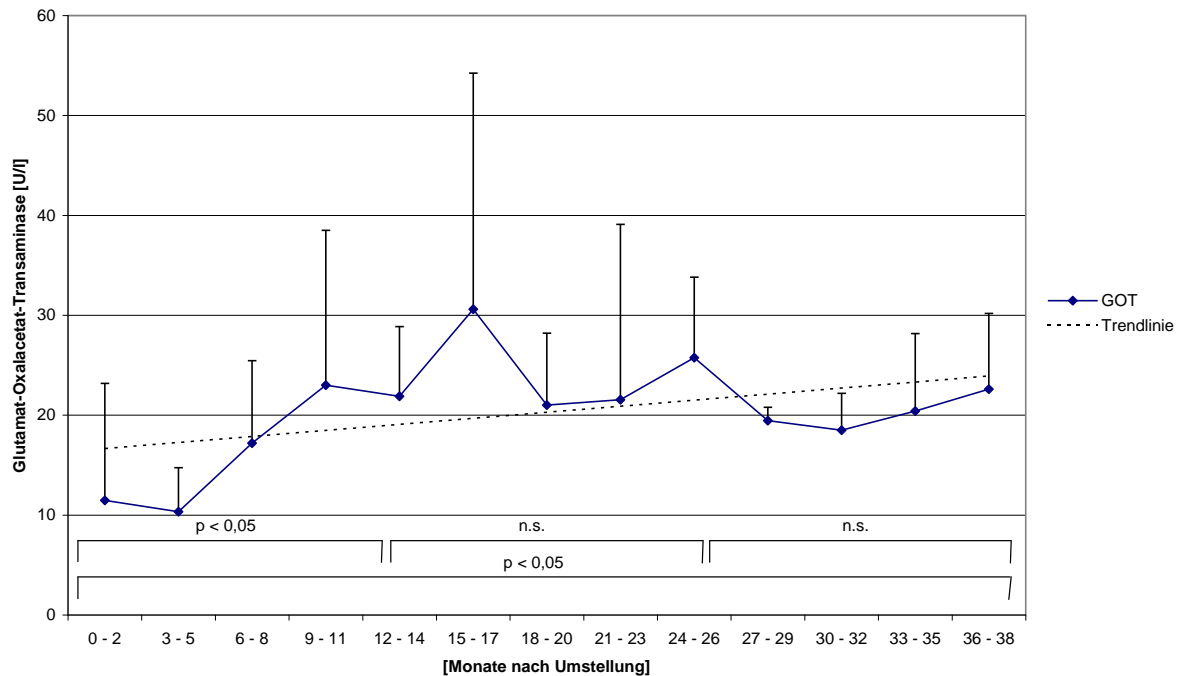


Abb.: 3.35. Glutamat-Oxalacetat-Transaminase im Serum nach Umstellung auf C2-Monitoring in der Gruppe *Umgestellt 1-3*.
 [GOT = Mittelwerte Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, $p < 0,05$ = signifikant, n.s. = nicht signifikant]

Parallel zu den Veränderungen der Mittelwerte der GOT verhielten sich auch die Mittelwerte der Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) im postoperativen Verlauf nach Umstellung auf das C2-Monitoring. (Mittelwerte der GPT zu den Zeitpunkten T1: $12,08 \pm 9,46$ U/l, T2: $20,39 \pm 14,76$ U/l, T3: $29,0 \pm 15,25$ U/l, T4: $24,11 \pm 15,04$ U/l). Ein signifikanter Anstieg konnte auch hier im ersten Jahr und über die gesamte Nachbeobachtungszeit registriert werden (T1 vs T2: $p < 0,05$, T1 vs T4: $p < 0,05$). Insgesamt befanden sich die Mittelwerte der GPT im postoperativen Normbereich.

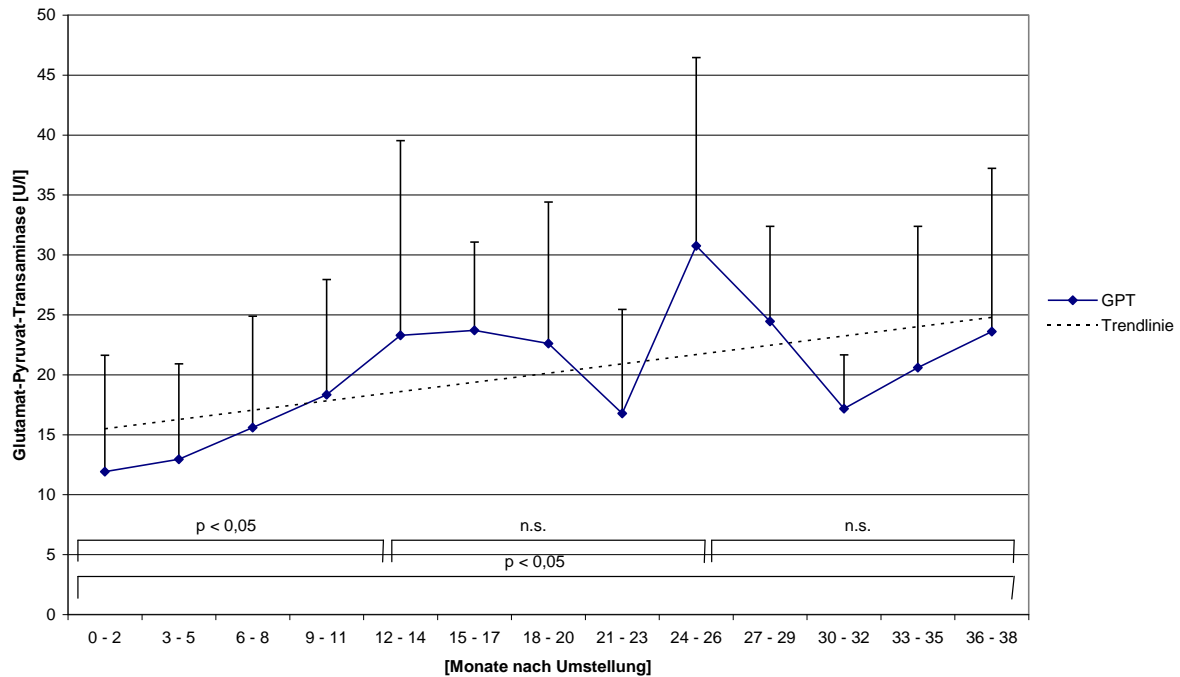


Abb.: 3.36. Glutamat-Pyruvat-Transaminase im Serum nach Umstellung auf C2-Monitoring in der Gruppe *Umgestellt 1-3*.
 [GPT = Mittelwerte der Glutamat-Pyruvat-Transaminase, p<0,05 = signifikant, n.s. = nicht signifikant]

Die Mittelwerte der Low-Density-Lipoproteine (LDL) lagen zu jedem Zeitpunkt der Nachbeobachtungsperiode im Normbereich und es kam zu keiner signifikanten Veränderung über den gesamten Verlauf. Die LDL betrug im Mittel zum Zeitpunkt T1 $123,92 \pm 48,26$ mg/dl. Im weiteren Verlauf fielen die Messwerte der LDL zum Zeitpunkt T2 auf $107,5 \pm 24,63$ mg/dl, blieben danach im Verlauf relativ konstant bis T3 (Mittelwert LDL: $106,33 \pm 20,6$ mg/dl) und stiegen zum Zeitpunkt T4 (Mittelwert LDL: $143,25 \pm 44,92$ mg/dl) wieder leicht an.

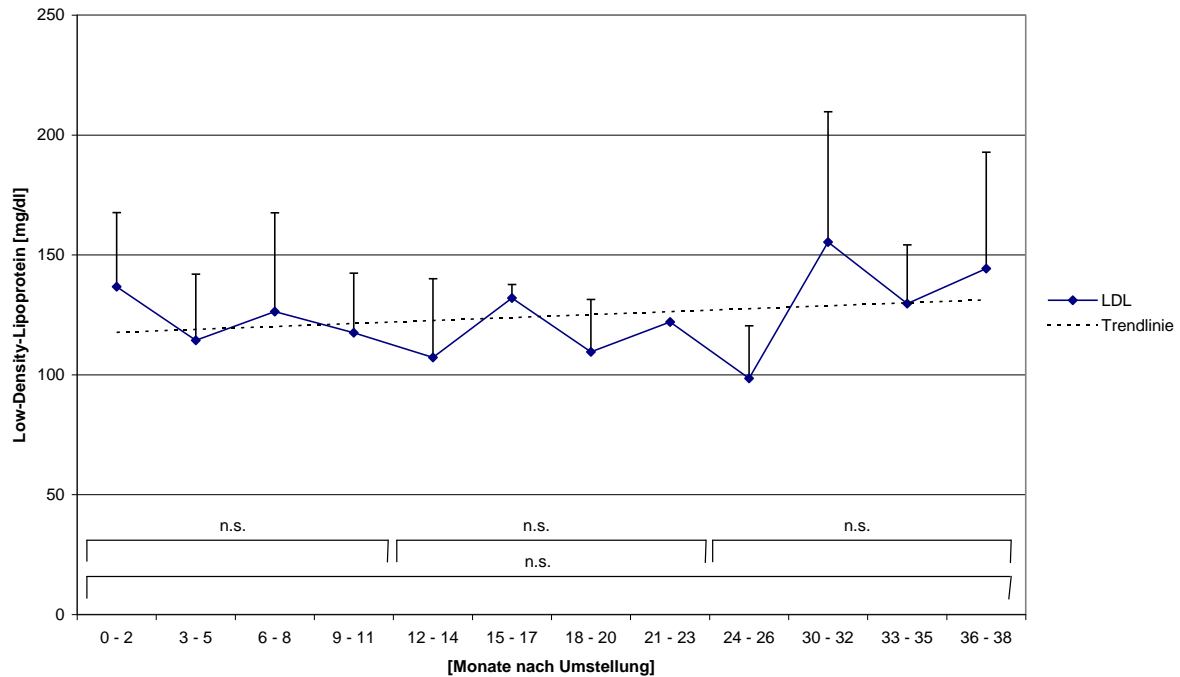


Abb.: 3.37. Low-Density-Lipoproteine im Serum nach Umstellung auf C2-Monitoring in der Gruppe *Umgestellt 1-3*.
 [LDL = Mittelwerte des Low-Density-Lipoproteins, $p < 0,05$ = signifikant, n.s. = nicht signifikant]

Die Mittelwerte für der High-Density-Lipoproteine (HDL) lagen zu jedem Zeitpunkt der Nachbeobachtungsperiode im Referenzbereich ohne dass über den gesamten Verlauf signifikante Veränderungen bestehen. Die HDL-Mittelwerte betragen zu den Zeitpunkten T1: $53,67 \pm 29,13$ mg/dl, T2: $57,63 \pm 11,35$, T3: $52,33 \pm 9,29$ mg/dl, T4: $53,75 \pm 9,15$ mg/dl, $p > 0,05$).

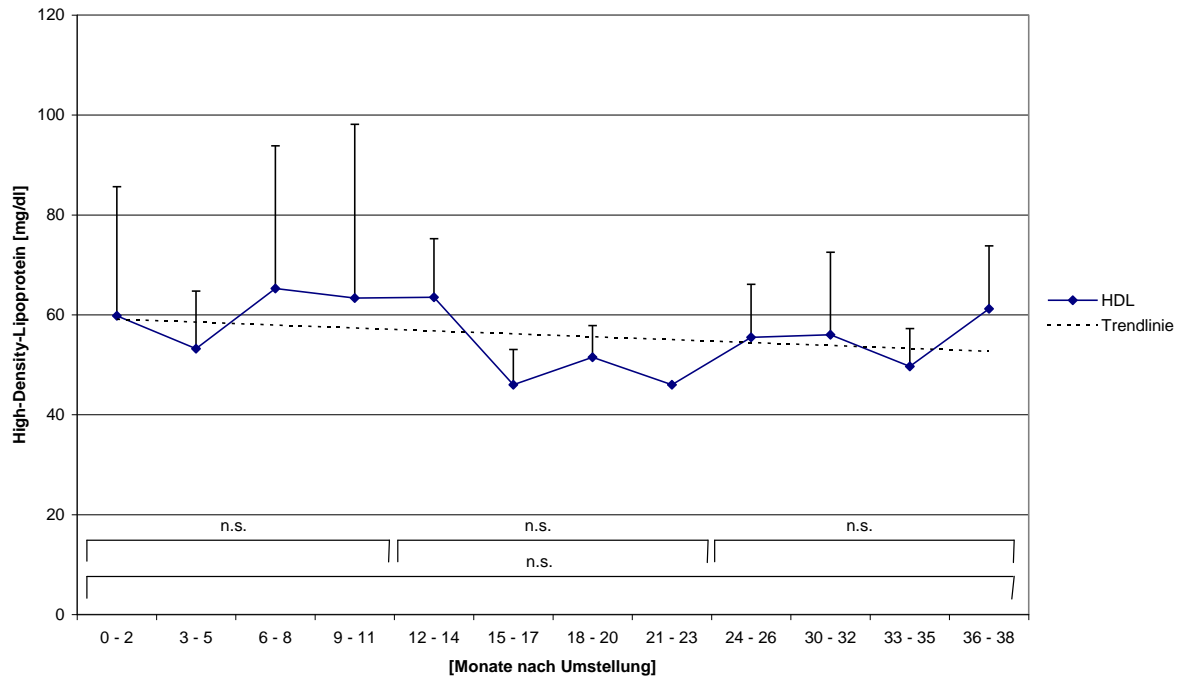


Abb.: 3.38. High-Density-Lipoproteine im Serum nach Umstellung auf C2-Monitoring in der Gruppe *Umgestellt 1-3*.
 [HDL = Mittelwerte der High-Density-Lipoproteine, $p < 0,05$ = signifikant, n.s. = nicht signifikant]

Die Ausgangswerte des Cholesterins im Serum lagen zum Zeitpunkt T1 bei $216,08 \pm 72,96$ mg/dl, sanken danach im weiteren postoperativen Verlauf leicht ab (Mittelwerte für Serumcholesterin zu den Zeitpunkten T2: $194,88 \pm 18,59$ mg/dl, T3: $194,33 \pm 26,01$ mg/dl). Diese Veränderungen waren nicht signifikant. Zum Zeitpunkt T4 stiegen die Cholesterinwerte im Serum etwas an und betragen im Mittel $236,38 \pm 37,45$ mg/dl. Dieser Anstieg des mittleren Serumcholesterin war ebenfalls nicht signifikant. Die Mittelwerte für das Cholesterin im Serum lagen während der gesamten Nachbeobachtungsdauer zu jedem Zeitpunkt im Referenzbereich.

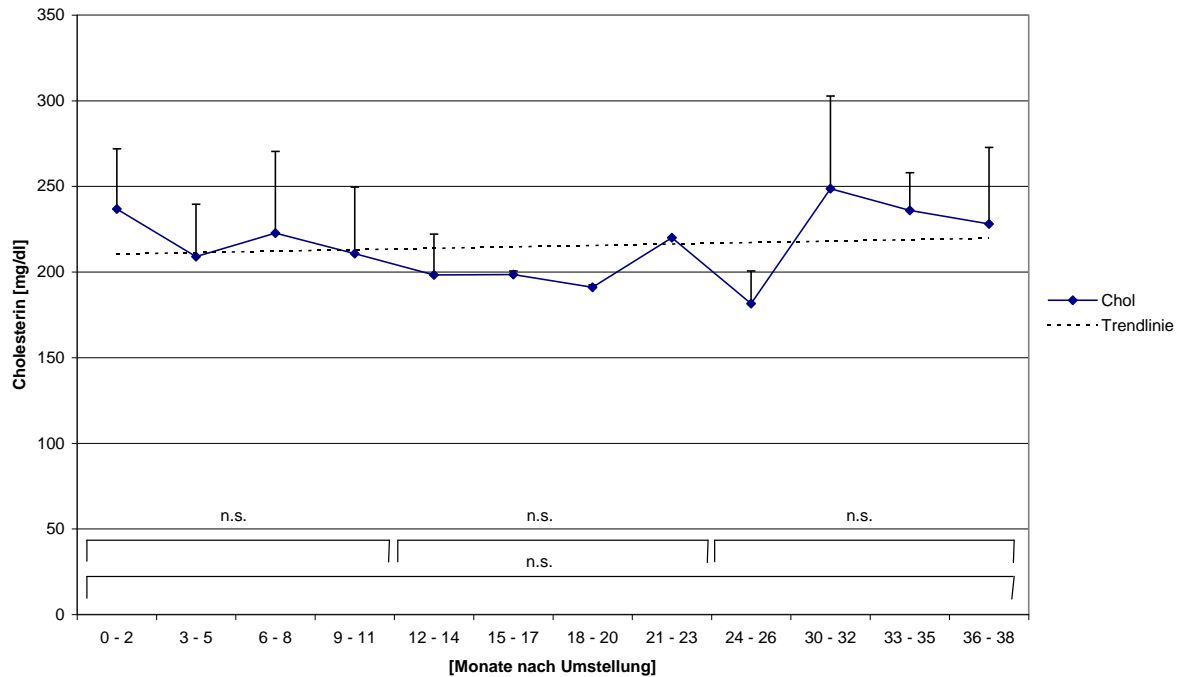


Abb.: 3.39. Cholesterin im Serum nach Umstellung auf C2-Monitoring in der Gruppe *Umgestellt 1-3*.
 [Chol = Mittelwerte des Cholesterins, $p < 0,05$ = signifikant, n.s. = nicht signifikant]

Bei den Messwerten der Triglyceride im Serum konnte ein signifikanter Anstieg der mittleren Werte über die Nachbeobachtungsdauer nachgewiesen werden. Die Ausgangswerte der Triglyceride lagen nach Umstellung auf C2-Monitoring zum Zeitpunkt T1 im Mittel bei $149,17 \pm 79,95$ mg/dl, stiegen dann im ersten Jahr nach Umstellung zunächst leicht, jedoch nicht signifikant an auf $152,13 \pm 42,01$ mg/dl zum Zeitpunkt T2 (T1 vs T2: $p > 0,05$). Im weiteren postoperativen Verlauf kam es dann zu einem fortschreitenden Anstieg der mittleren Triglyceridwerte im Serum (Mittelwerte für Triglyceride im Serum zu den Zeitpunkten T3: $274 \pm 117,83$ mg/dl, T4: $343,88 \pm 145,41$ mg/dl). Diese Veränderungen waren allerdings trotz des starken Anstieges statistisch nicht signifikant (T2 vs T3: $p > 0,05$, T3 vs T4: $p > 0,05$). Über die gesamte Nachbeobachtungsdauer konnte man jedoch einen signifikanten Anstieg der Mittelwerte für Triglyceride im Serum beobachten (T1 vs T4: $p < 0,05$).

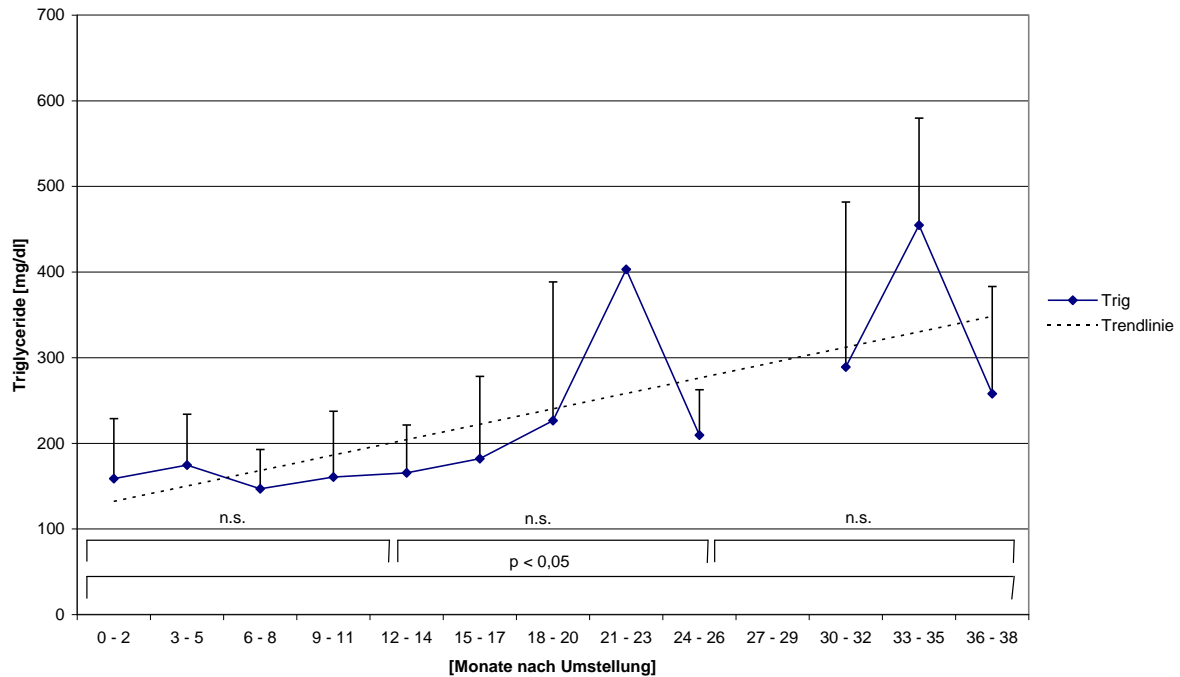


Abb.: 3.40. Triglyceride im Serum nach Umstellung auf C2-Monitoring in der Gruppe *Umgestellt 1-3*.

[Trig = Mittelwerte der Triglyceride, $p < 0,05$ = signifikant, n.s.= nicht signifikant]

Es kam zu einem signifikanten Anstieg der mittleren Kreatininkinasewerte im Serum innerhalb des ersten Jahres nach Umstellung auf das C2-Monitoring (Mittelwerte für Kreatininkinase im Serum zu den Zeitpunkten T1: $50,56 \pm 68,47$ U/l, T2: $125,63 \pm 136,46$ U/l, T1 vs T2: $p < 0,05$). Im weiteren Verlauf fielen dann die CK-Werte im Mittel im Vergleich T2 vs T3 und T3 vs T4 leicht, jedoch nicht signifikant ab (Mittelwerte für Kreatininkinase im Serum zu den Zeitpunkten T3: $100,9 \pm 56,49$ U/l, T4: $91,3 \pm 35,52$ U/l). Über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum jedoch konnte eine signifikante Erhöhung der mittleren CK-Werte im Serum nachgewiesen werden (T1 vs T4: $p < 0,05$).

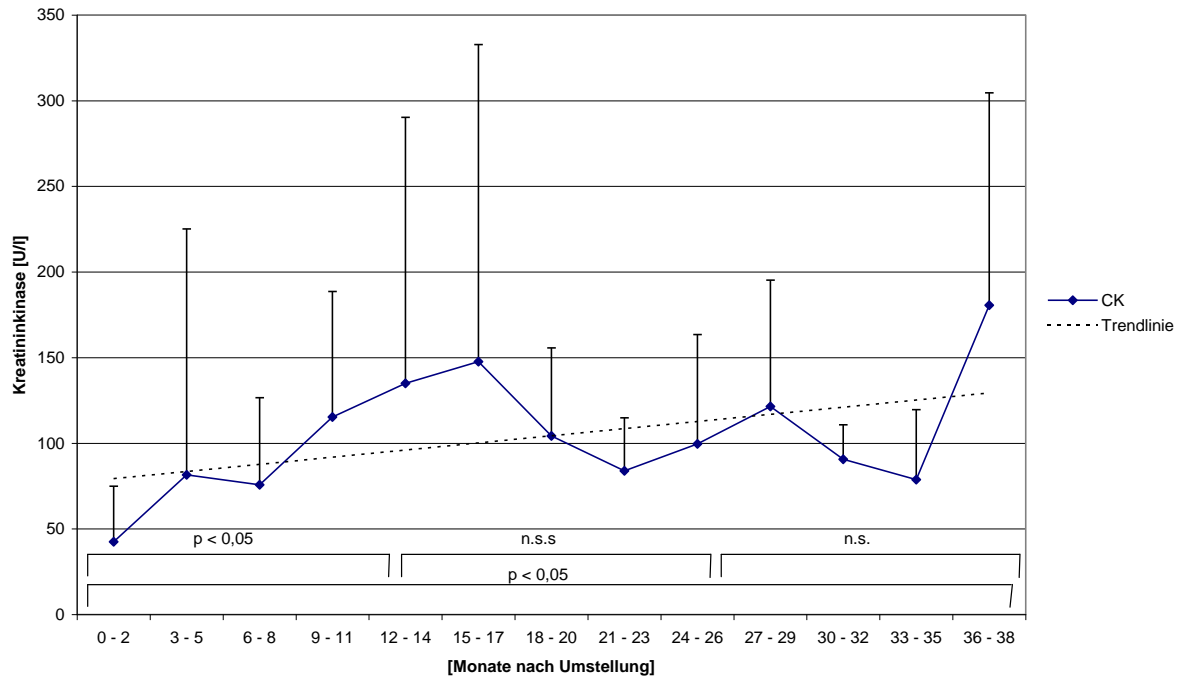


Abb.: 3.41. Kreatininkinase im Serum nach Umstellung auf C2-Monitoring in der Gruppe *Umgestellt 1-3*.

[CK = Mittelwerte der Kreatininkinase, p<0,05 = signifikant, n.s. = nicht signifikant]

Die myokardspezifische CK-MB verhielt sich analog zu den Werten der Kreatininkinase. Im ersten Jahr nach Umstellung auf das C2-Monitoring war ein signifikanter Anstieg (Mittelwerte für CK-MB im Serum zu den Zeitpunkten T1: $4,18 \pm 2,8$ U/l, T2: $10,29 \pm 5,05$ U/l, T1 vs T2: p<0,05) und nachfolgend dann ein leichter, jedoch nicht signifikanter Abfall der CK-MB-Werte zu verzeichnen (Mittelwerte für CK-MB im Serum zu den Zeitpunkten T3: $9,9 \pm 3,63$ U/l, T4: $9,5 \pm 2,46$ U/l). Als signifikant ist ebenfalls der Anstieg der mittleren CK-MB-Werte über den gesamten Beobachtungszeitraum zu bewerten (T1 vs T4, p<0,05).

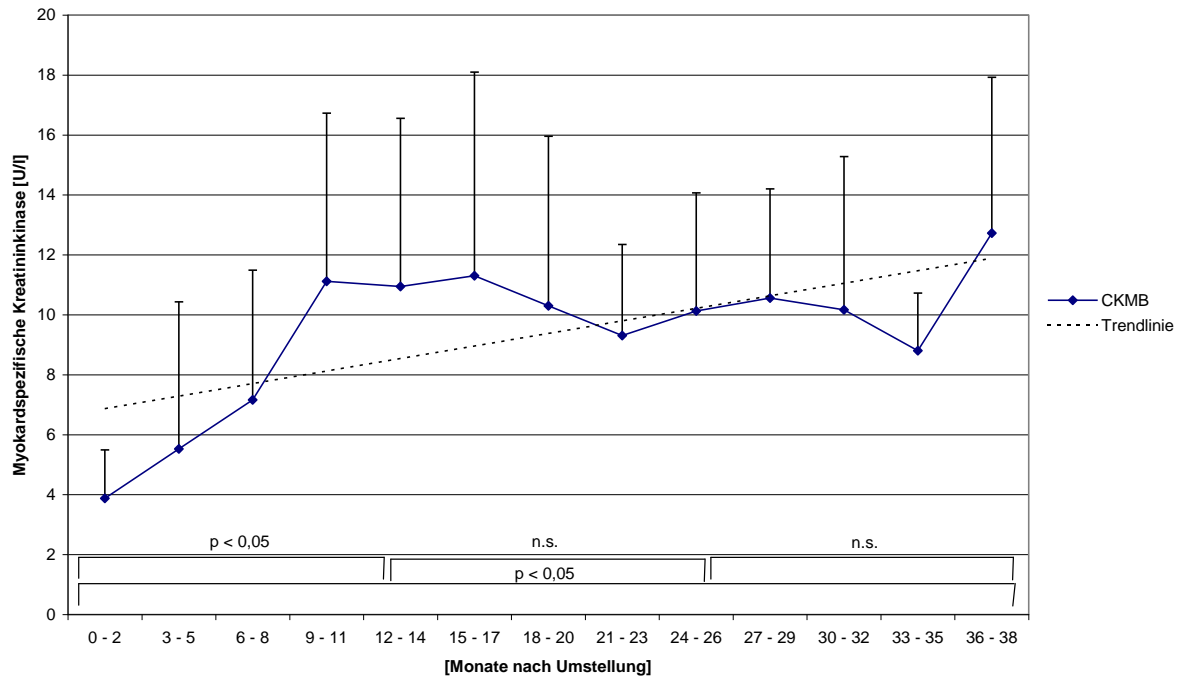


Abb.: 3.42. Myokardspezifische Kreatininkinase im Serum nach Umstellung auf C2-Monitoring in der Gruppe *Umgestellt 1-3*.
 [CKMB = myokardspezifische Kreatininkinase, $p < 0,05$ = signifikant, n.s. = nicht signifikant]

3.3.7. Klinischer Verlauf

In der 29 Patienten umfassenden Gruppe *Umgestellt 1-3* wurde während der gesamten Untersuchung keine CMV-Infektion dokumentiert. Es kam zu einer VZV-Infektion und zu 9 bakteriellen Infektionen, von denen 6 mit einer spezifischen Antibiotikatherapie nach Antibiogramm therapiert wurden.

Insgesamt wurden 24 Abstoßungsreaktionen, bei 9 verschiedenen Patienten verzeichnet. Die Abstoßungsreaktionen traten im Mittel 24 Monate nach HTX auf und wurden nach der ISHLT-Klassifikation in 1b (n=17) und 2 (n=7) eingeteilt. Behandlungsbedürftig waren 6 der Abstoßungsreaktionen, die sich bei 3 verschiedenen Patienten manifestierten. Die Patienten erhielten jeweils Steroidboli á 500mg täglich, an drei aufeinander folgenden Tagen.

Eine akute Abstoßungsreaktion der histologischen Klassifizierung ISHLT 3 oder schwerwiegender trat nicht auf. Keine der akuten Abstoßungsreaktionen manifestierte sich klinisch oder hatte eine hämodynamische Relevanz.

Bei den routinemäßig zur Nachkontrolle durchgeführten Koronarangiographien wurde bei drei Patienten eine leichte Transplantatvaskulopathie diagnostiziert, die jedoch in keinem Fall weitere Interventionen erforderlich machte.

Im gesamten Follow-up der Gruppe *Umgestellt 1-3* verstarb ein Patient nach Herztransplantation. Er verstarb 36 Monate nach HTX und 24 Monate nach Umstellung auf das C2-Monitoring an einem akuten Myokardinfarkt bei koronarer Vaskulopathie. Die Überlebensrate betrug damit in der Gruppe *Umgestellt 1-3* kumulativ 100% nach einem und 97 % nach zwei, bzw. drei Jahren nach Umstellung auf C2-Monitoring.

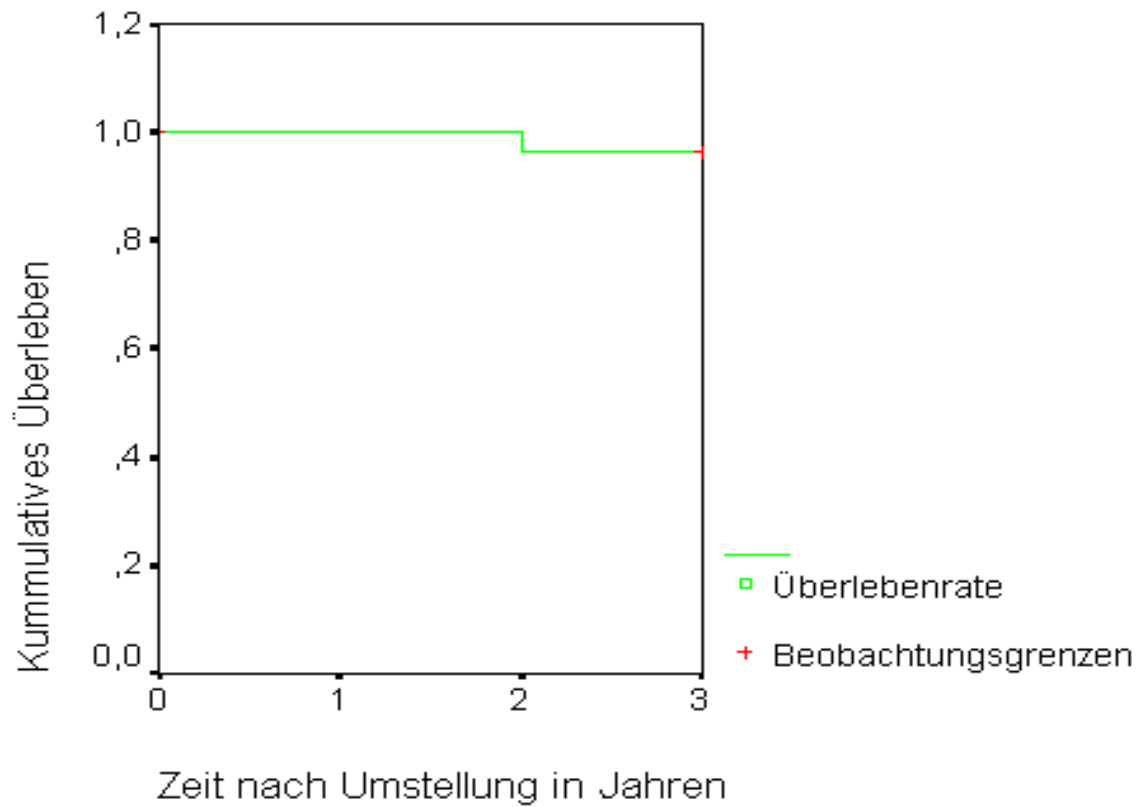


Abb.: 3.43. Kaplan-Meier-Überlebensrate der Gruppe *Umgestellt 1-3* nach Umstellung auf C2-Monitoring in Jahren.

3.4. Die Gruppe Umgestellt 4-10 Jahre

3.4.1. C2-Spiegel

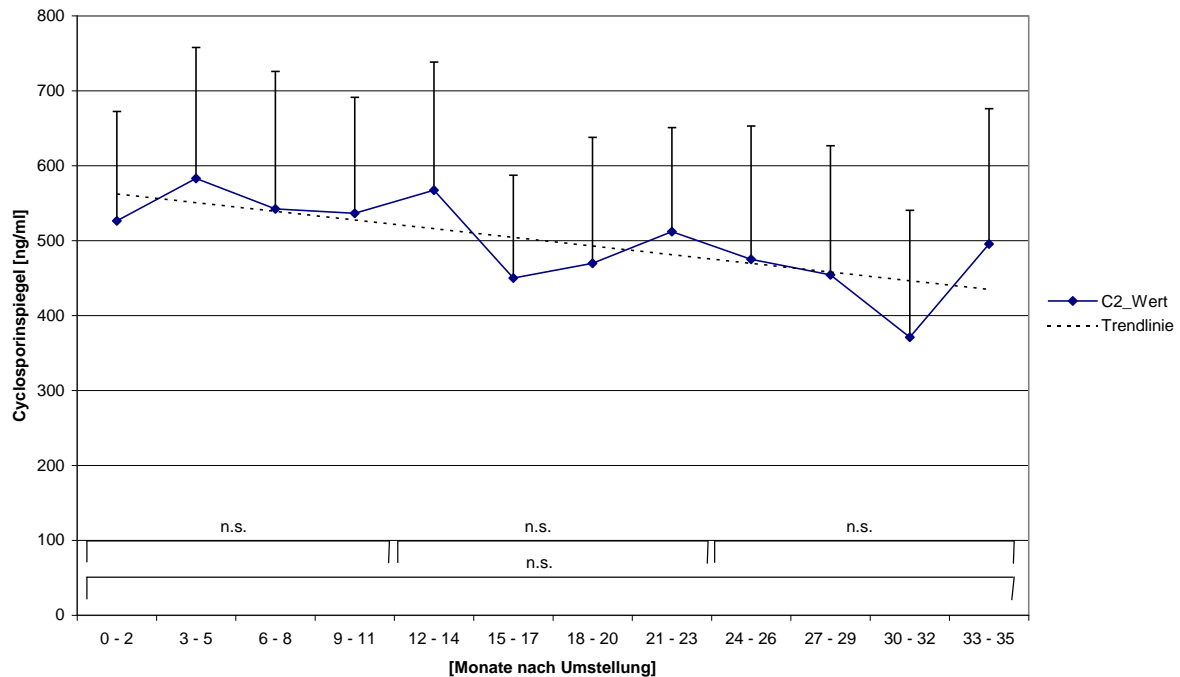


Abb.: 3.44. C2-Spiegel des Cyclosporins im Vollblut nach Umstellung auf C2-Monitoring in der Gruppe *Umgestellt 4-10*
[C2_Wert = Mittelwerte der C2-Spiegel, n.s. = nicht signifikant]

Die C2-Werte der Gruppe *Umgestellt 4-10* befanden sich während der gesamten Nachbeobachtungsdauer in den definierten Zielbereichen (siehe Tab.2.3). Zum Zeitpunkt T1 lagen die C2-Werte im Mittel bei $522,07 \pm 138,71$ ng/ml und stiegen danach zum Zeitpunkt T2 leicht auf $569 \pm 174,7$ ng/ml an. Diese Erhöhung der gemessenen mittleren C2-Werte war nicht signifikant. Im weiteren Verlauf der Nachbeobachtung sanken die C2-Werte wieder langsam ab (Mittelwerte der C2-Spiegel zu den Zeitpunkten T3: $532,38 \pm 161,53$ ng/ml, T4: $522,84 \pm 202,4$ ng/ml). Zum Beobachtungszeitpunkt T4 befanden sich die gemessenen mittleren C2-Werte wieder auf gleichem Niveau wie zum Zeitpunkt T1. Die Schwankungen

der mittleren C₂-Werte waren zu keinem Zeitpunkt des Nachbeobachtungsintervalls im Vergleich zu den jeweils anderen Zeitpunkten, signifikant different.

3.4.2. C₀-Spiegel

Auch die zusätzlich gemessenen C₀-Talspiegel von Cyclosporin befanden sich zu jedem Zeitpunkt des Nachbeobachtungsintervalls innerhalb der angestrebten Zielspiegel (siehe Tab.2.3). Es wurden relativ konstante Spiegel gemessen, so dass es während der gesamten Dauer der Nachbeobachtung nur zu leichten, statistisch nicht signifikanten Schwankungen der gemessenen mittleren C₀-Talspiegel von Cyclosporin kam (Mittelwerte des C₀-Talspiegels für Cyclosporin zu den Zeitpunkten T1: 98,59 ± 26,17 ng/ml, T2: 101,21 ± 24,88, T3: 102,63 ± 37,97 ng/ml, T4: 90,79 ± 56,42 ng/ml). Auch über die gesamte untersuchte Zeitdauer hinweg betrachtet, kam zu keiner signifikanten Änderung des gemessenen mittleren C₀-Talspiegels (T1 vs T4; p>0,05).

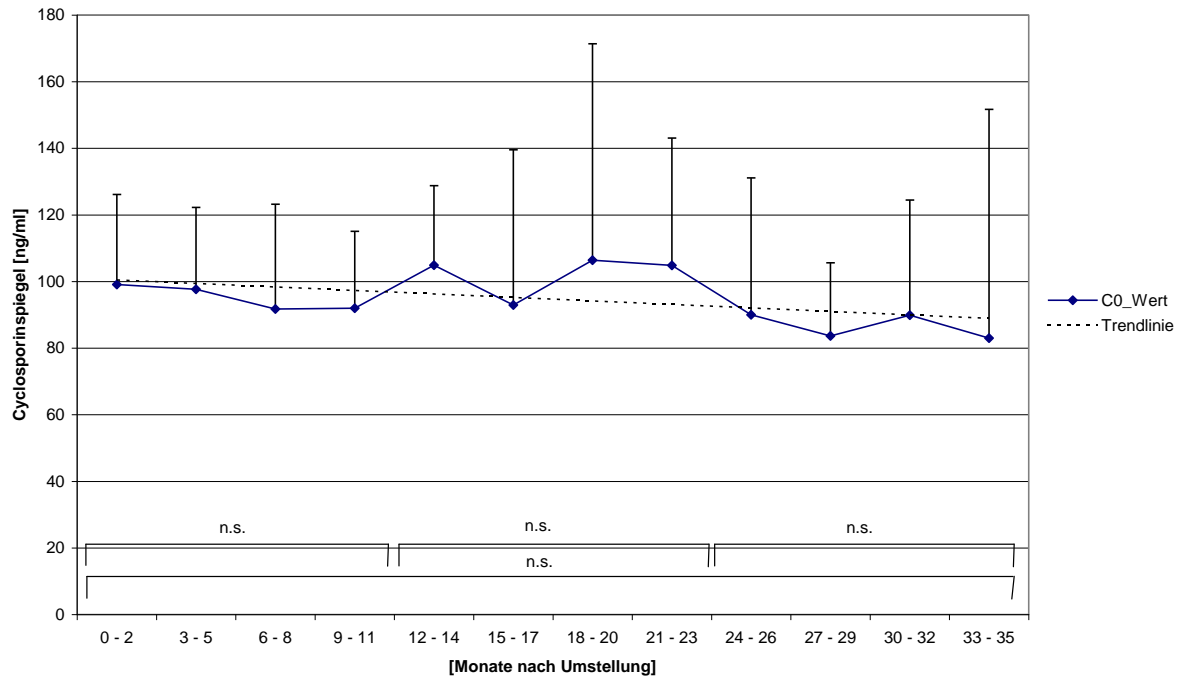


Abb.: 3.45. C0-Talspiegel des Cyclosporins im Vollblut nach Umstellung auf C2-Monitoring in der Gruppe *Umgestellt 4-10*
 [C0_Wert = Mittelwerte der C0-Spiegel, n.s. = nicht signifikant]

3.4.3. CsA-Dosierungen

Im ersten Jahr nach Umstellung auf C2-Monitoring kam es zu wenigen Veränderungen der verabreichten mittleren Einzeldosierungen an Cyclosporin. Im Mittel wurde zum Zeitpunkt T1 $83,91 \pm 22,9$ mg, zum Zeitpunkt T2 $87,57 \pm 25,33$ mg, zum Zeitpunkt T3 $76,88 \pm 16,89$ mg und zum Zeitpunkt T4 $93,42 \pm 20,75$ mg als Einzeldosis Cyclosporin gegeben. Bis auf die Veränderung der mittleren Einzeldosen von T3 vs T4 ($p < 0,05$) waren die gemessenen Schwankungen der verabreichten mittleren Cyclosporindosierungen zu keinem Zeitpunkt signifikant different.

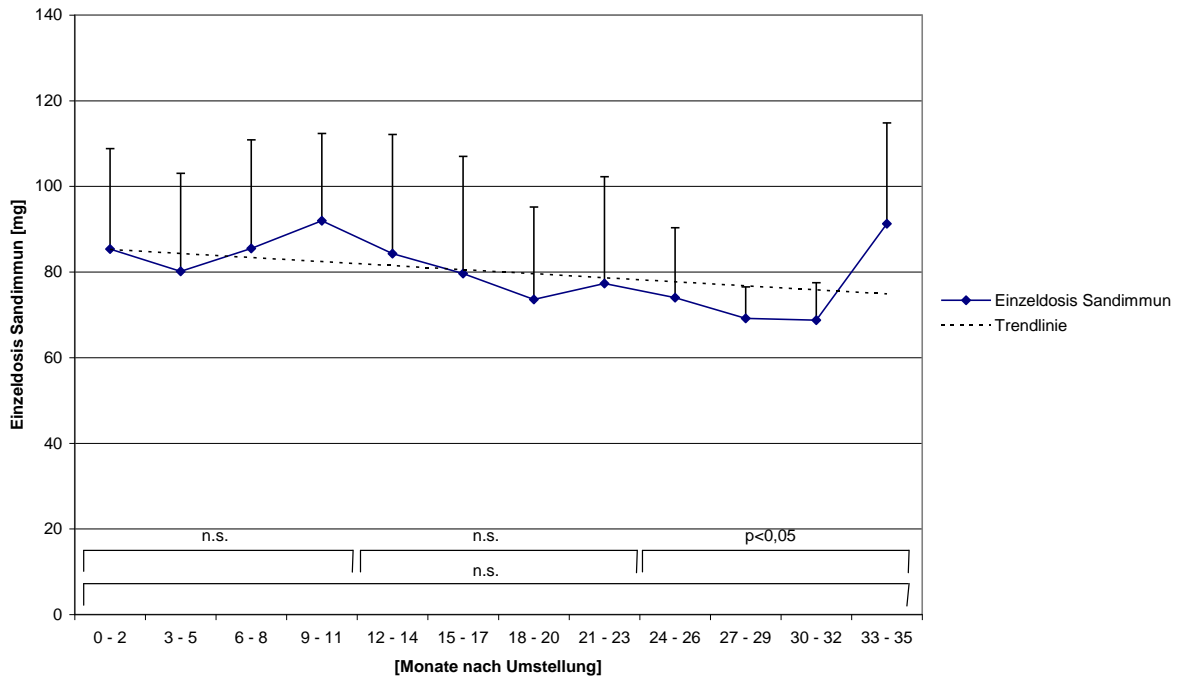


Abb.: 3.46. Einzeldosis Sandimmun nach Umstellung auf C2-Monitoring in der Gruppe *Umgestellt 4-10*
 [Einzeldosis Sandimmun = Mittelwerte der Einzeldosis Sandimmun, $p < 0,05$ = signifikant, n.s. = nicht signifikant]

3.4.4. Serumkreatinin

Das Serumkreatinin der Patienten der Gruppe *Umgestellt 4-10 Jahre* war zum Zeitpunkt der Umstellung auf C2-Monitoring bereits deutlich erhöht (Mittelwert des Serumkreatinins zum Zeitpunkt T1: $1,44 \pm 0,38$ mg/dl). Auch nach Umstellung auf das C2-Monitoring kam es in der untersuchten Patientengruppe nicht mehr zu einer Normalisierung des Kreatinins im Serum (Mittelwerte des Serumkreatinins zu den Zeitpunkten T2: $1,37 \pm 0,36$ mg/dl, T3: $1,61 \pm 0,49$ mg/dl, T4: $1,52 \pm 0,34$ mg/dl). Sämtliche Werte lagen anhaltend oberhalb des Normbereiches für das Kreatinin im Serum. Die Schwankungen des Mittelwerts des Serumkreatinins, nach Umstellung auf das C2-Monitoring, waren im Vergleich der untersuchten Zeitpunkte untereinander, wie auch über die gesamte Nachbeobachtungsdauer, statistisch nicht signifikant.

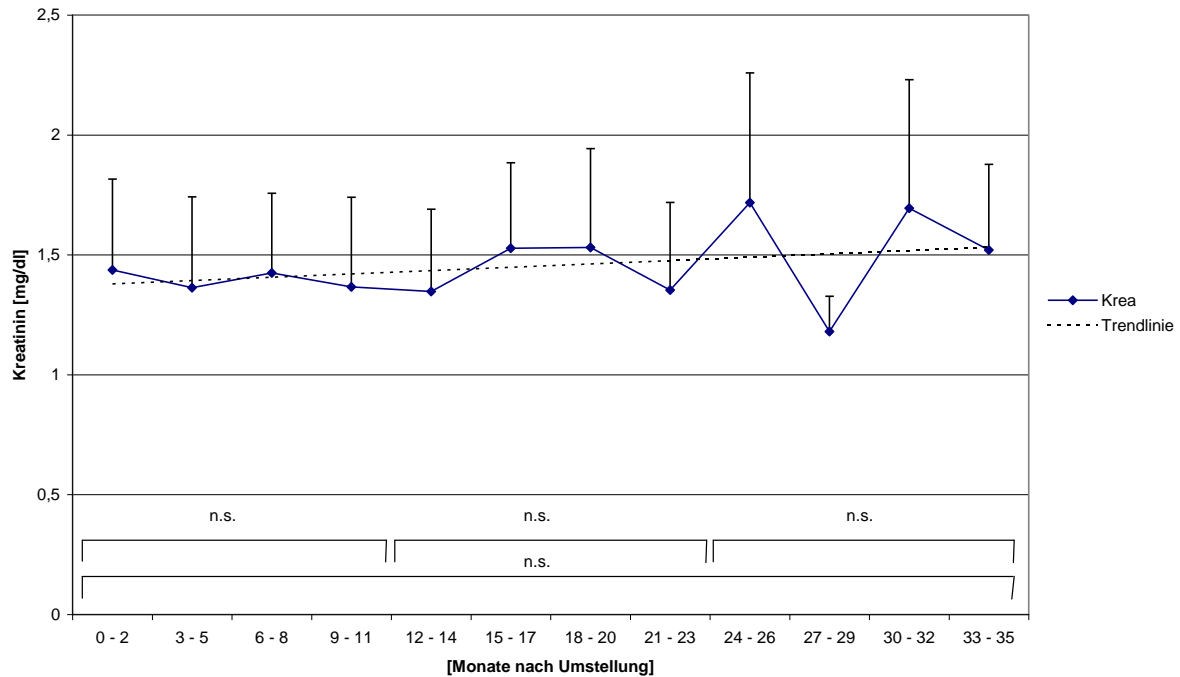


Abb.: 3.47. Kreatinin im Serum nach Umstellung auf C2-Monitoring in der Gruppe *Umgestellt 4-10*
 [Krea = Mittelwerte des Kreatinins, n.s. = nicht signifikant]

3.4.5. Blutdruckwerte

Die mittleren Werte des systolischen arteriellen Blutdruckes unterlagen in der Gruppe *Umgestellt 4-10 Jahre* während der Nachbeobachtungsphase keinen signifikanten Schwankungen. Zum Zeitpunkt T1 betrug der systolische arterielle Blutdruck im Mittel $132,04 \pm 17,26$ mmHg. Um diesen Wert herum kam es im weiteren Verlauf zu geringen, statistisch nicht signifikanten Schwankungen (Mittelwerte des systolischen arteriellen Blutdruckes zu den Zeitpunkten T2: $136,09 \pm 14,96$ mmHg, T3: $132,5 \pm 12,82$ mmHg, T4: $128,13 \pm 9,64$ mmHg). Sämtliche ermittelten Werte lagen im oberen Normbereich und auch über die gesamte Nachbeobachtungsdauer bestand keine signifikante Veränderung des systolischen arteriellen Blutdruckes in dem untersuchten Patientenkollektiv.

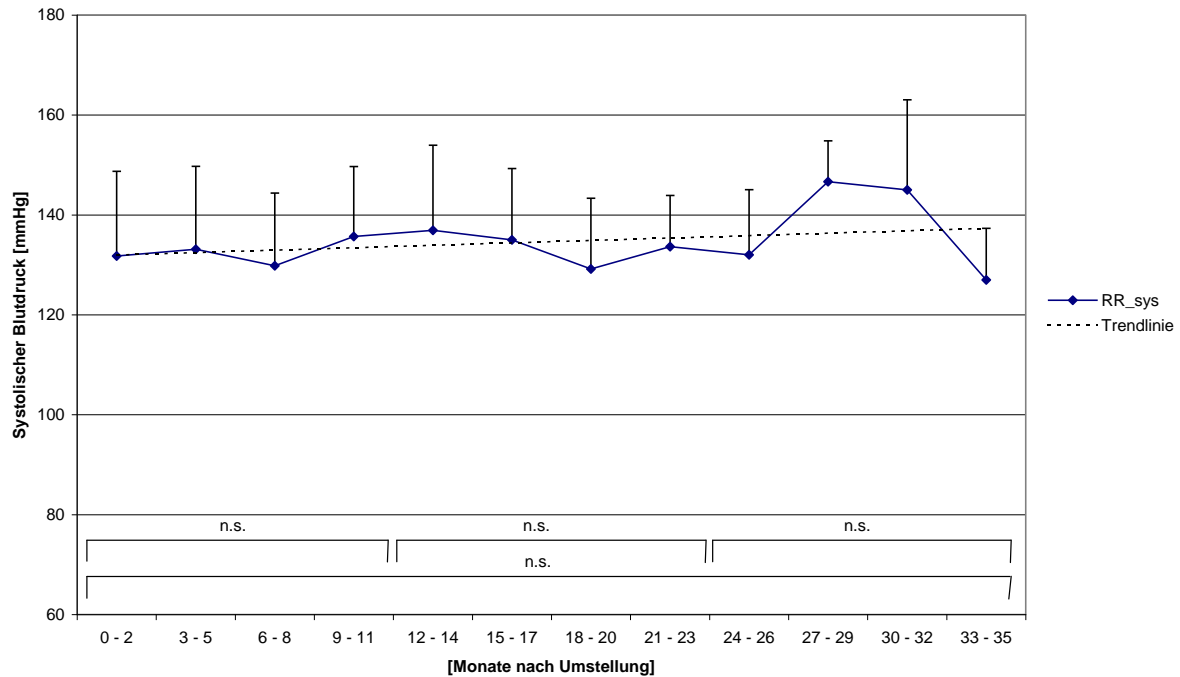


Abb.: 3.48. Systolischer arterieller Blutdruck nach Umstellung auf C2-Monitoring in der Gruppe *Umgestellt 4-10*
 [RR_sys = Mittelwerte des systolischen arteriellen Blutdruckes, n.s. = nicht signifikant]

Analog zum systolischen Blutdruck kam es auch beim diastolischen arteriellen Blutdruck während des Nachbeobachtungsintervalls nur zu geringen Schwankungen der Mittelwerte (Mittelwerte des diastolischen arteriellen Blutdruckes zu den Zeitpunkten T1: $85,7 \pm 11,1$ mmHg, T2: $89,53 \pm 8,83$ mmHg, T3: $87,5 \pm 11,65$ mmHg, T4: $84,06 \pm 8,41$ mmHg). Sämtliche Werte des mittleren diastolischen arteriellen Blutdrucks lagen im oberen Normbereich und es bestanden, weder beim Vergleich der Mittelwerte zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten, noch über die gesamte Nachbeobachtungsdauer hinweg, statistisch signifikante Veränderungen.

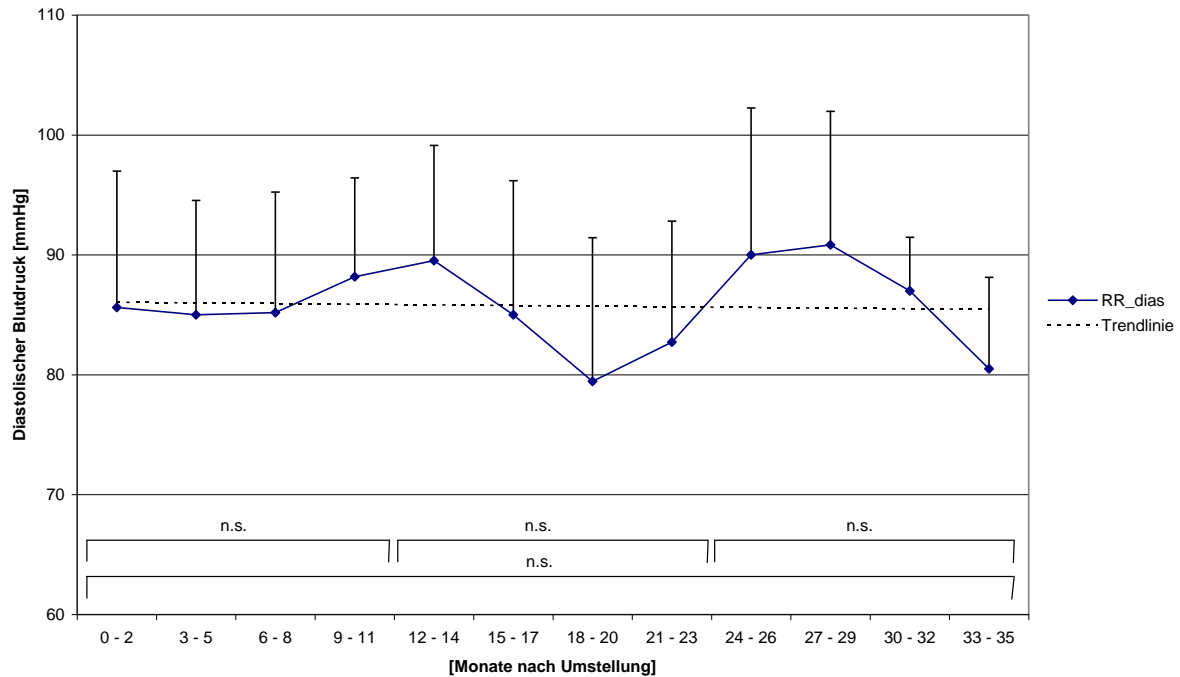


Abb.: 3.49. Diastolischer arterieller Blutdruck nach Umstellung auf C2-Monitoring in der Gruppe *Umgestellt 4-10*
 [RR_dias = Mittelwerte des diastolischen arteriellen Blutdruckes, n.s. = nicht signifikant]

3.4.6. Weitere Laborparameter

Die weiteren untersuchten Laborparameter lagen mit ihren Mittelwerten zu den Zeitpunkten T1 und T2 im Normbereich (Tab.3.4.). Lediglich im weiteren Verlauf waren zu dem Zeitpunkt T3 eine Erhöhung der Blutfette (LDL, Cholesterin, Triglyceride) und zum Zeitpunkt T4 eine isolierte Erhöhung der CK im Serum festzustellen.

	T1 (Monat 1-3)	T2 (Monat 12-14)	T3 (Monat 24-25)	T4 (Monat 34-35)
GOT [U/l]	10,52 ±6,19	19,52 ± 7,58	17,57 ± 3,1	19,88 ± 7,36
GPT [U/l]	10,43 ±6,62	17,26 ± 6,4	13,43 ± 4,43	18,31 ± 6,36
LDL [mg/dl]	142,73 ± 42,71	132,4 ± 48,3	73 ± k.W.	130,0 ± 45,9
HDL [mg/dl]	58,27 ± 14,54	57,4 ± 9,04	63,0 ± k.W.	56,75 ± 10,81
Cholesterin [mg/dl]	246,73 ± 47,61	207,4 ± 32,02	141,0 ± k.W.	215,67 ± 61,09
Triglyceride [mg/dl]	186,43 ± 90,67	156,2 ± 66,3	54,0 ± k.W.	191,08 ± 110,5
CK [U/l]	57,81 ± 43,79	108,17 ± 53,95	111,43 ± 56,37	183,94 ± 155,14
CK-MB [U/l]	6,06 ± 4,16	10,8 ± 3,93	11,71 ± 2,93	16,22 ± 6,85

Tab.: 3.4. Mittelwerte der Laborparameter im Serum nach Umstellung auf C2-Monitoring in der Gruppe *Umgestellt 4-10*

[GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase, LDL = Low-Density-Lipoprotein, HDL = High-Density-Lipoprotein, CK = Kreatininkinase, CK-MB = myokardspezifische Kreatininkinase, k.W. = kein Wert, rot markiert = Werte außerhalb der Referenzbereiche, grau hinterlegte Werte = Einzelwerte, daher nicht zum Vergleich verwertbar]

Bei der Betrachtung der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) konnte im Vergleich der Mittelwerte zu den Zeitpunkten T1 und T2 ein signifikanter Anstieg der GOT-Werte im ersten Jahr nach der Umstellung auf C2-Monitoring beobachtet werden (Mittelwerte der GOT zu den Zeitpunkten T1: $10,52 \pm 6,19$ U/l, T2: $19,52 \pm 7,58$, T1 vs T2: $p < 0,05$). Im weiteren Verlauf kam es lediglich zu geringen Schwankungen, ohne Erreichen einer statistischen Signifikanz, beim Vergleich der Mittelwerte zu den einzelnen Zeitpunkten untereinander (Mittelwerte der GOT zu den Zeitpunkten T3: $17,57 \pm 3,1$ U/l, T4: $19,88 \pm 7,36$). Aufgrund des niedrigen Ausgangswertes zum Zeitpunkt T1 ergibt der Vergleich mit dem zum Zeitpunkt T4 vorliegenden Mittelwert einen signifikanten Anstieg der GOT. Dies ist jedoch klinisch ohne Relevanz. Sämtliche Mittelwerte für die GOT lagen jeweils im Normbereich.

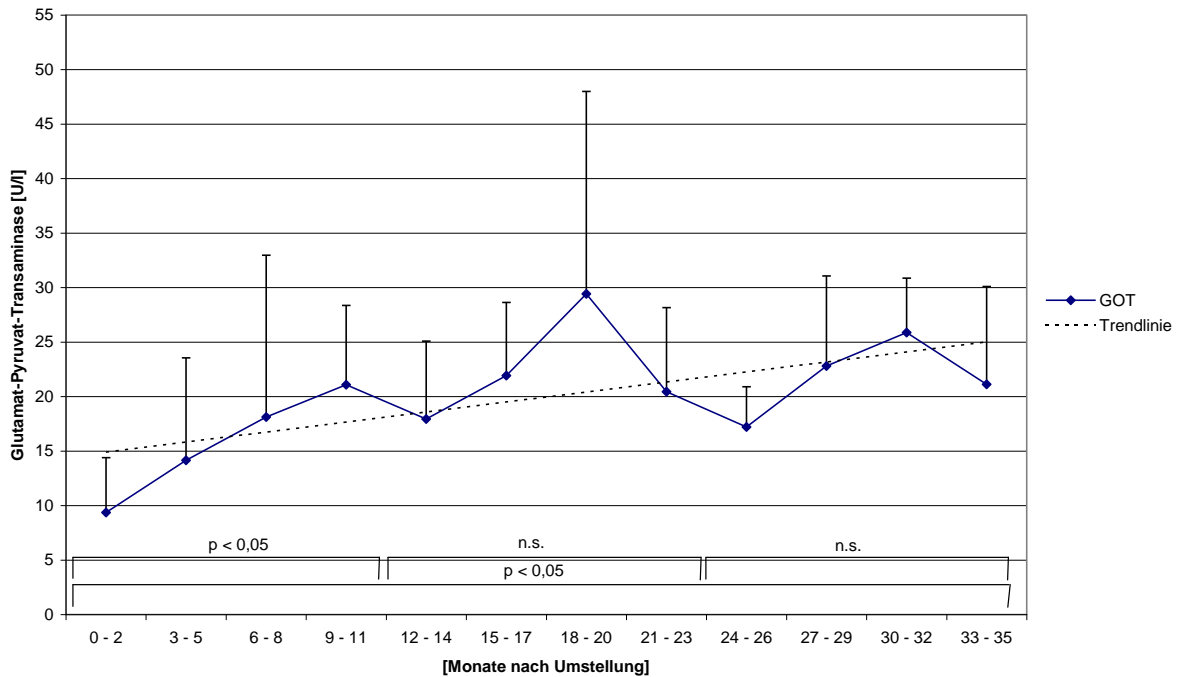


Abb.: 3.49. Glutamat-Oxalacetat-Transaminase im Serum nach Umstellung auf C2-Monitoring in der Gruppe *Umgestellt 4-10*
 [GOT = Mittelwerte der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, p<0,05 = signifikant, n.s.= nicht signifikant]

Auch bei der Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) kam es im ersten Jahr nach Umstellung auf das C2-Monitoring zu einem signifikanten Anstieg im Vergleich der mittleren Werte zu den Zeitpunkten T1: $10,43 \pm 6,62$ U/l vs T2: $17,26 \pm 6,4$ U/l, $p < 0,05$. Zum Zeitpunkt T3: $13,43 \pm 4,43$ U/l fiel der Mittelwert für die GPT dann wieder ab und stieg danach erneut zum Zeitpunkt T4: $18,31 \pm 6,36$ U/l wieder an. Diese Schwankungen der Mittelwerte waren jedoch nicht signifikant. Lediglich über die gesamte Dauer der Nachbeobachtungsphase war aufgrund des sehr niedrigen Ausgangswertes zum Zeitpunkt T1 ein statistisch signifikanter Anstieg zum Zeitpunkt T4 vorliegend (T1 vs T4 $p < 0,05$). Diese Veränderung ist jedoch bei allesamt im Normbereich liegenden Mittelwerten der GPT ohne klinische Bedeutung.

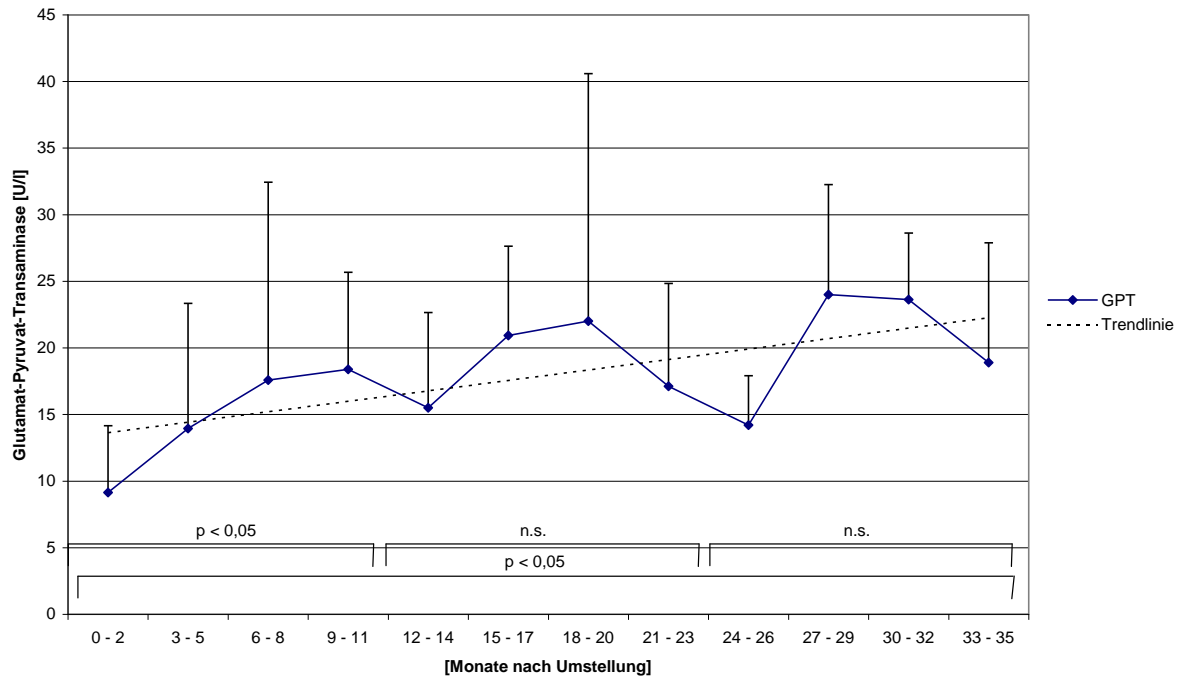


Abb.: 3.50. Glutamat-Pyruvat-Transaminase im Serum nach Umstellung auf C2-Monitoring

[GPT = Mittelwerte der Glutamat-Pyruvat-Transaminase, $p < 0,05$ = signifikant, n.s. = nicht signifikant]

Bei den untersuchten Blutfetten (LDL, HDL, Cholesterin, Triglyceride) war zum Zeitpunkt T3 lediglich ein Messwert vorhanden. Somit waren im Vergleich von T2 vs T3 und von T3 vs T4 keine Signifikanzberechnungen möglich (k.w. = kein Wert / n.b. = nicht beurteilbar, grau hinterlegt in Tab. 3.4) und die Repräsentativität des Wertes T3 ist als sehr eingeschränkt zu betrachten.

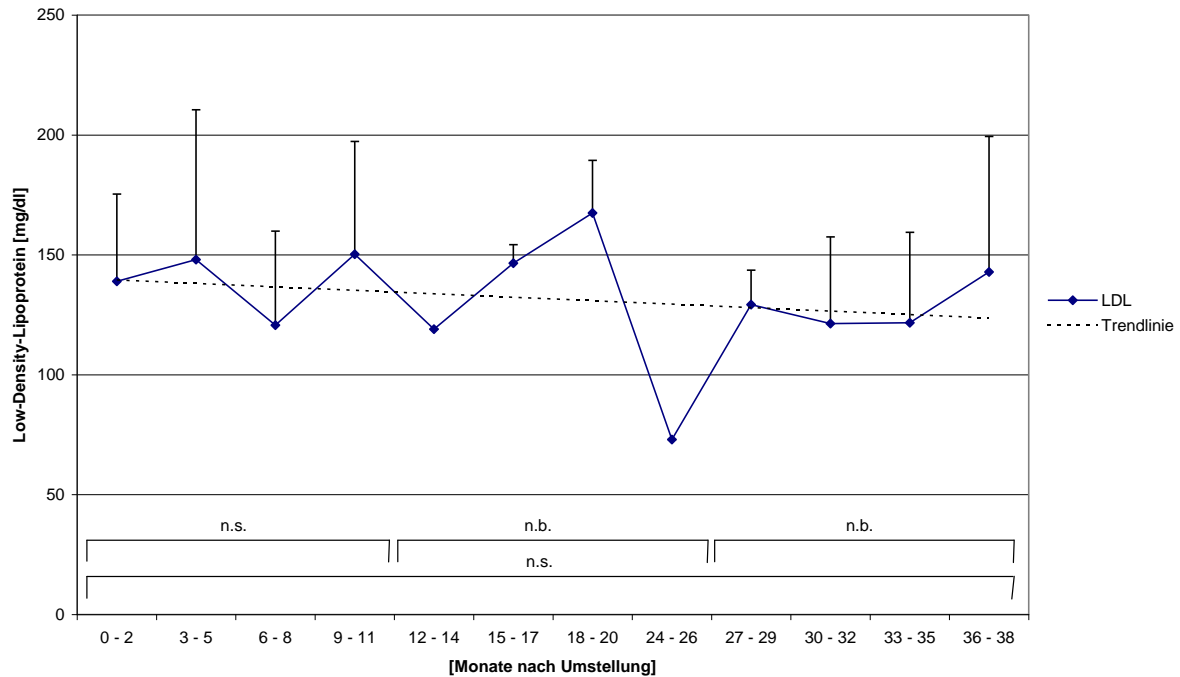


Abb.: 3.51. Low-Density-Lipoprotein im Serum nach Umstellung auf C2-Monitoring in der Gruppe *Umgestellt 4-10*
 [LDL = Mittelwerte des Low-Density-Lipoproteins, $p < 0,05$ = signifikant, n.s. = nicht signifikant, n.b.= nicht beurteilbar]

Die Mittelwerte des Low-Density-Lipoproteins (LDL) lagen zum Zeitpunkt T1 bei $142,73 \pm 42,71$ mg/dl und fielen hiernach zum Zeitpunkt T2 leicht auf $132,4 \pm 48,3$ mg/dl ab. Diese Veränderung war nicht signifikant. Im weiteren Verlauf lässt sich der singuläre LDL-Wert zum Zeitpunkt T3 (73 mg/dl) nicht verwerten und zum Zeitpunkt T4 betrug das LDL im Serum im Mittel $130 \pm 45,9$ ng/dl. Die LDL-Werte zu den Zeitpunkten T1, T2 und T4 lagen im Normbereich und bestanden keine signifikanten Veränderungen zwischen den einzelnen Zeitpunkten, wie auch über den gesamten Verlauf der Nachbeobachtung.

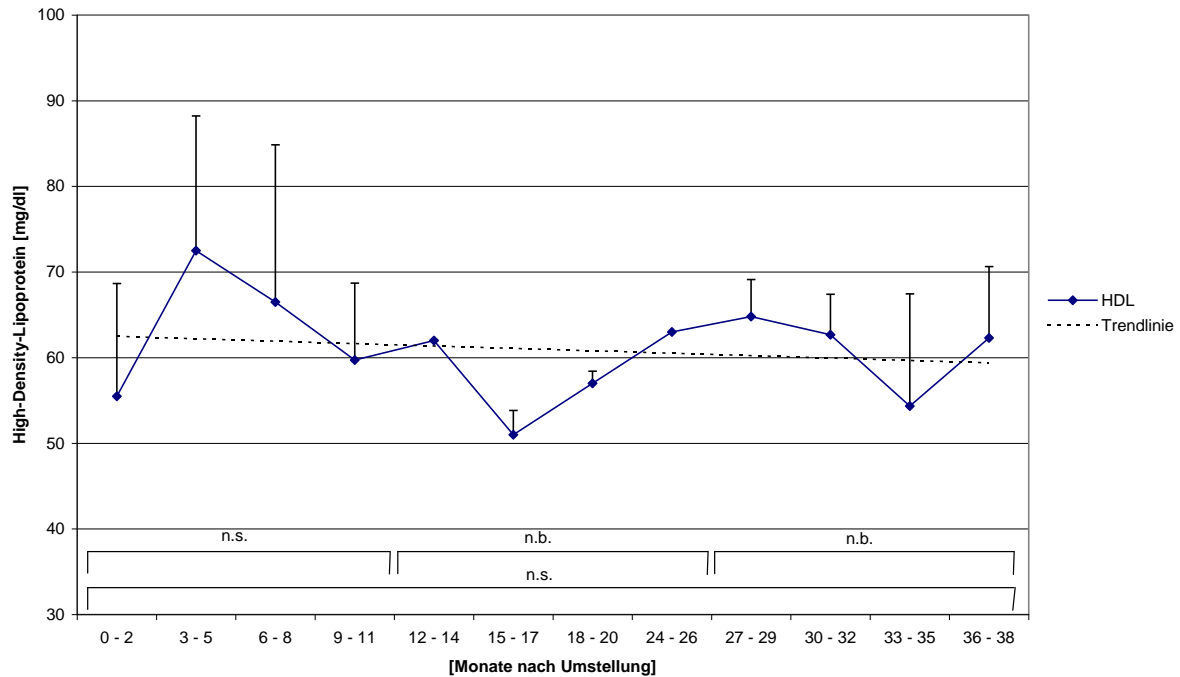


Abb.: 3.52. High-Density-Lipoprotein im Serum nach Umstellung auf C2-Monitoring in der Gruppe *Umgestellt 4-10*
 [HDL = Mittelwerte des High-Density-Lipoproteins, $p < 0,05$ = signifikant, n.s. = nicht signifikant, n.b. = nicht beurteilbar]

Die Mittelwerte des High-Density-Lipoproteins (HDL) unterlagen über den gesamten Untersuchungsverlauf nur sehr geringen, nicht signifikanten Schwankungen (Mittelwerte für HDL zu den Zeitpunkten T1: $58,27 \pm 14,54$ mg/dl, T2: $57,4 \pm 9,04$ mg/dl, T3: $63,0$ mg/dl, T4: $56,75 \pm 10,81$ mg/dl). Sämtliche mittleren Messwerte befanden sich im Normbereich und zum Zeitpunkt T3 steht lediglich ein singulärer, statistisch nicht verwertbarer Wert zur Verfügung.

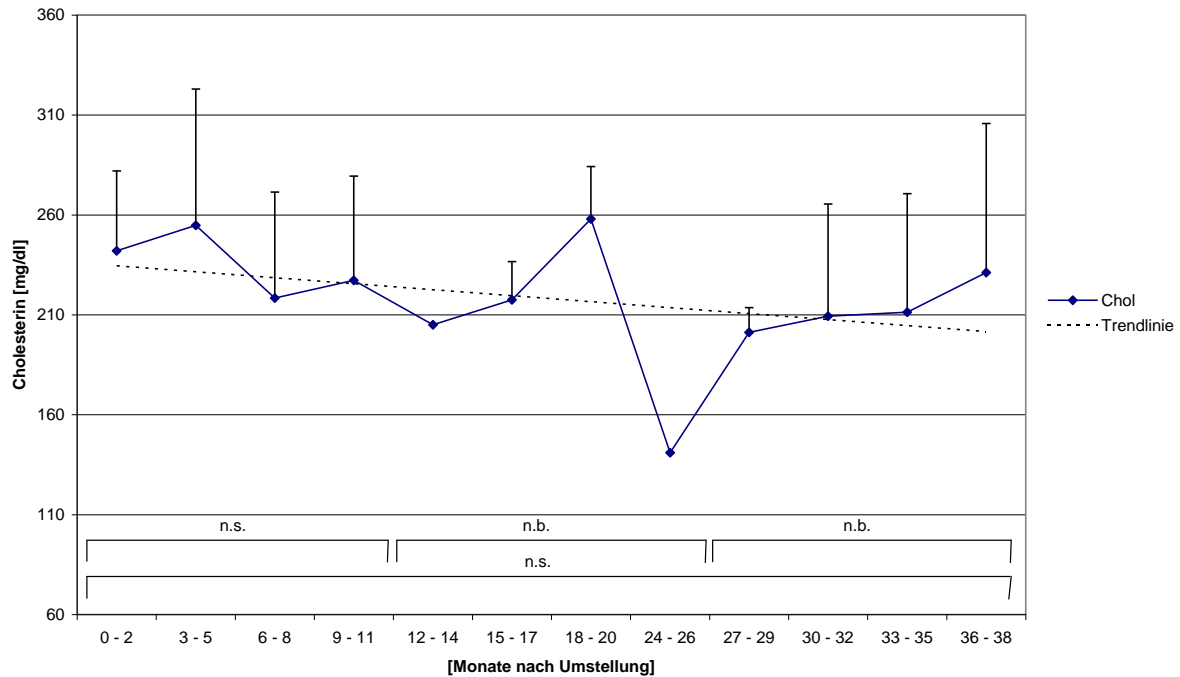


Abb.: 3.53. Cholesterin im Serum nach Umstellung auf C2-Monitoring in der Gruppe *Umgestellt 4-10*
 [Chol = Mittelwerte des Cholesterins, $p < 0,05$ = signifikant, n.s. = nicht signifikant, n.b. = nicht beurteilbar]

Das Gesamt-Cholesterin lag zu Beginn der Umstellung auf das C2-Monitoring bei $246,73 \pm 47,61$ mg/dl (Mittelwert zum Zeitpunkt T1). Es kam im ersten Jahr nach Umstellung auf C2-Monitoring zu einem leichten Abfall der Cholesterin-Werte auf im Mittel $207,4 \pm 32,02$ mg/dl zum Zeitpunkt T2. Zum Zeitpunkt T3 war lediglich ein statistisch nicht verwertbarer Einzelwert verfügbar (141,0 mg/dl). Im weiteren Verlauf wurde zum Zeitpunkt T4 ein Mittelwert für das Cholesterin im Serum in Höhe von $215,67 \pm 61,09$ mg/dl berechnet. Bis auf den singulären Wert zum Zeitpunkt T3 lagen alle Mittelwerte für Cholesterin im Normbereich und es bestand weder beim Vergleich zwischen den einzelnen Messpunkten noch über die gesamte Nachbeobachtungsphase (T1 vs T4) eine signifikante Veränderung nach Umstellung auf das C2-Monitoring.

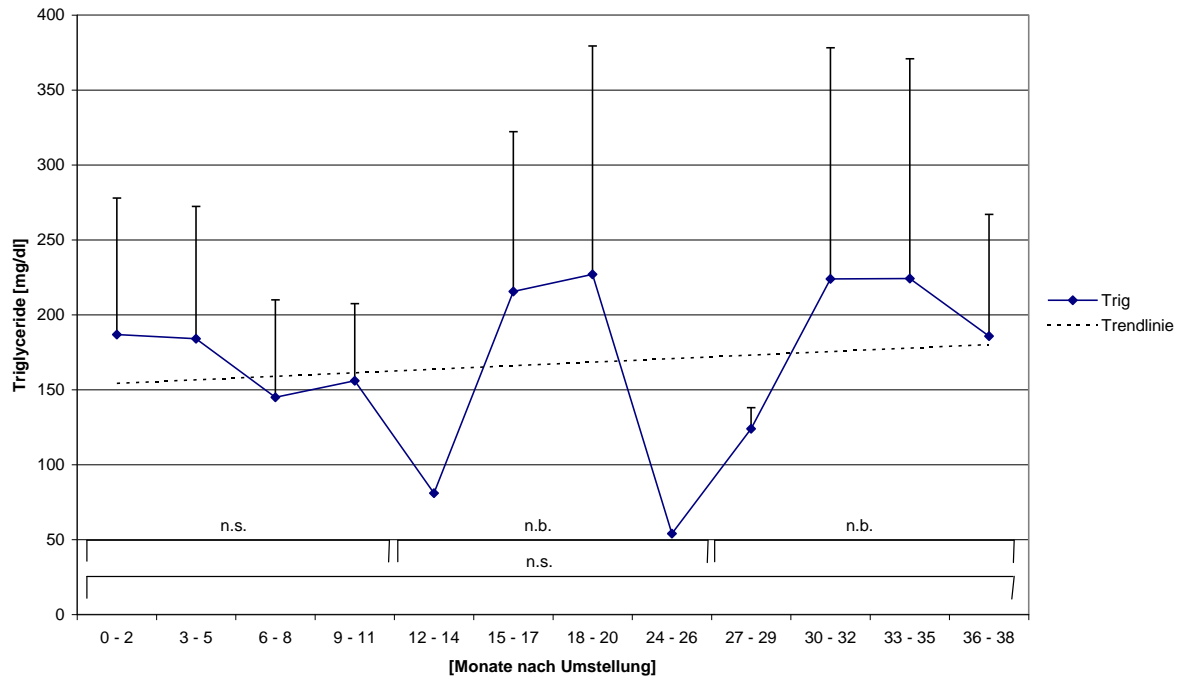


Abb.: 3.54. Triglyceride im Serum nach Umstellung auf C2-Monitoring in der Gruppe *Umgestellt 4-10*
 [Trig = Mittelwerte der Triglyceride, $p < 0,05$ = signifikant, n.s. = nicht signifikant, n.b. = nicht beurteilbar]

Die Werte der Triglyceride im Serum lagen zum Zeitpunkt T1 im Mittel bei $186,43 \pm 90,67$ mg/dl und fielen im ersten Jahr nach der Umstellung auf C2-Monitoring auf $156,2 \pm 66,3$ mg/dl zum Zeitpunkt T2. Dieser Abfall war nicht signifikant. Für die Beurteilung des weiteren Verlauf ist einschränkend zu erwähnen, dass zum Zeitpunkt T3 lediglich ein Messwert (54,0 mg/dl) zur Verfügung steht und somit eine statistisch fundierte Analyse des Verlaufes T2 vs T3 und T3 vs T4 nicht möglich ist. Zum Zeitpunkt T4 betrug der Messwert für die Triglyceride im Serum im Mittel $191,08 \pm 110,5$ mg/dl. Somit besteht auch im Vergleich von T1 s T4 keine signifikante Veränderung der Triglyceride im Serum über den gesamten nachbeobachteten Verlauf nach Umstellung auf das C2-Monitoring. Abgesehen vom dem singulären, nicht zu verwertenden Messwert zum Zeitpunkt T3 lagen die Mittelwerte für die Triglyceride im serum zu den Zeitpunkte T1, T2 und T4 im Normbereich.

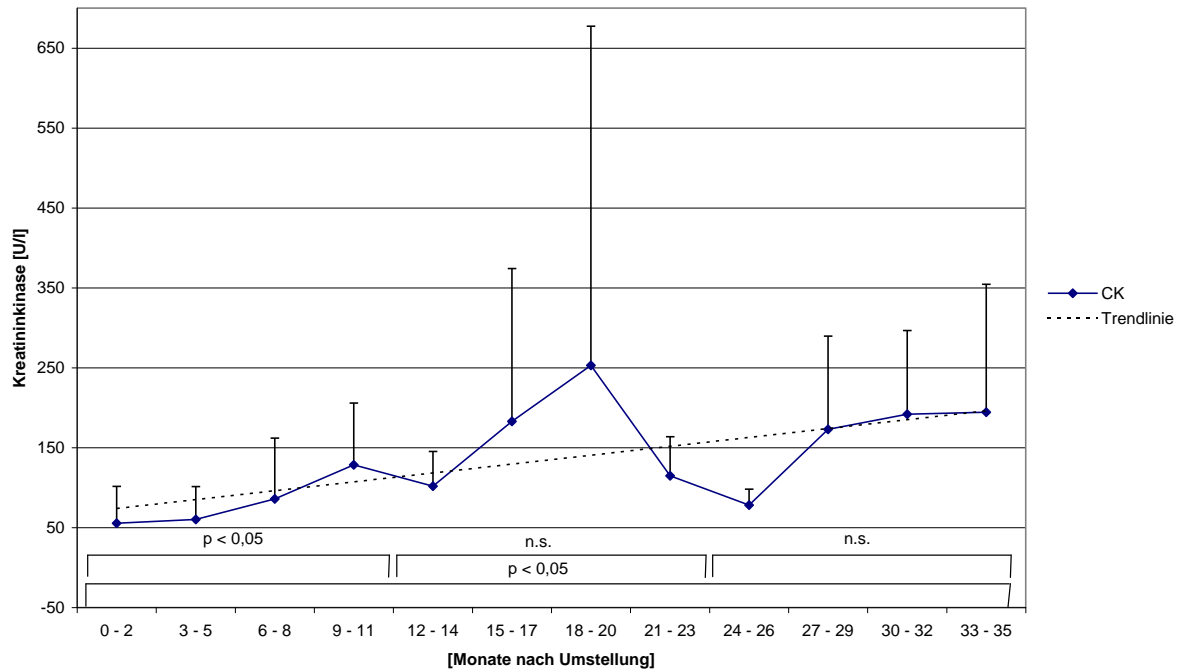


Abb.: 3.55. Kreatininkinase im Serum nach Umstellung auf C2-Monitoring in der Gruppe *Umgestellt 4-10*
 [CK = Mittelwerte der Kreatininkinase, p<0,05 = signifikant, n.s. = nicht signifikant]

Die mittleren Werte der Kreatininkinase (CK) betragen zum Zeitpunkt T1 $57,81 \pm 43,79$ U/l und stiegen im ersten Jahr nach Umstellung auf C2-Monitoring zum Zeitpunkt T2 auf $108,17 \pm 53,95$ U/l signifikant an ($p < 0,05$). Im weiteren Verlauf blieb der Mittelwert der CK mit $111,43 \pm 56,37$ U/l zum Zeitpunkt T3 auf relativ konstantem Niveau und ohne signifikante Schwankungen stabil. Zum Zeitpunkt T4 kam es dann nochmals zu einem erheblichen Anstieg des mittleren Wertes für die CK im Serum, welcher nunmehr mit $183,94 \pm 155,14$ U/l über dem Normwert lag. Diese Erhöhung der CK im Serum war im Vergleich zu T3 zwar nicht signifikant, jedoch bestand, über den gesamten Verlauf betrachtet nach Umstellung auf das C2-Monitoring, ein kontinuierlicher Anstieg der mittleren CK und damit eine signifikante Erhöhung der Kreatininkinase zum Zeitpunkt T1 vs T4 ($p < 0,05$). Während des gesamten Nachbeobachtungsintervalls lagen die CK-Werte im Mittel oberhalb des Normbereiches.

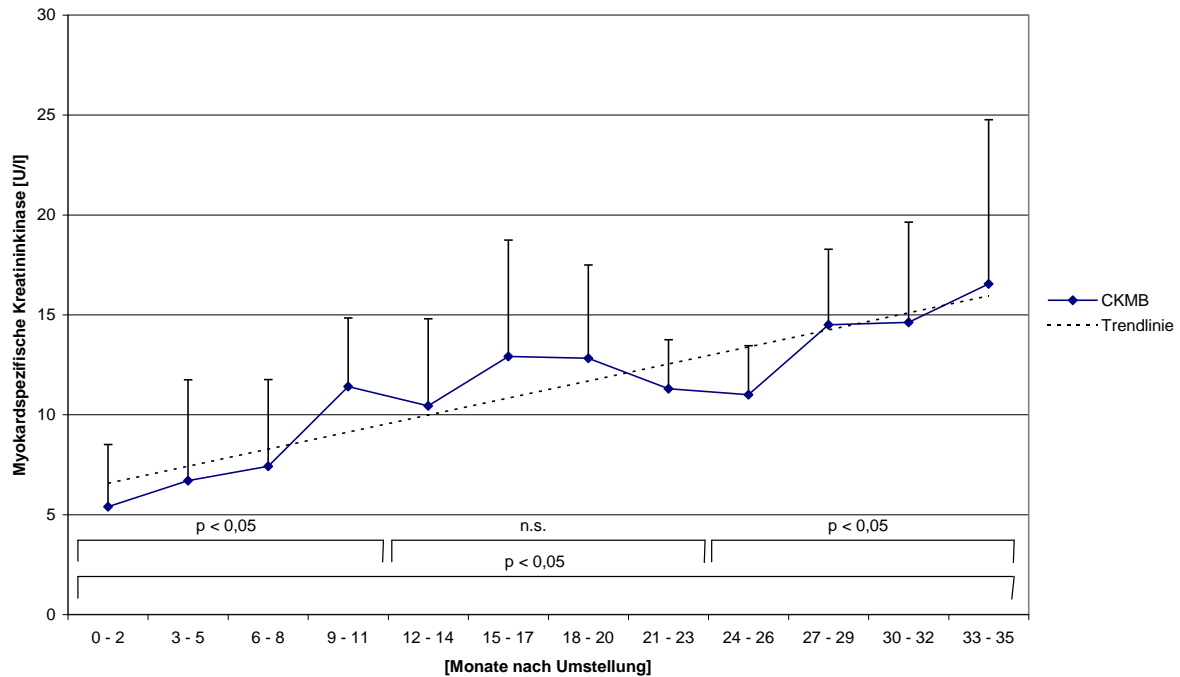


Abb.: 3.56. Myokardspezifische Kreatininkinase im Serum nach Umstellung auf C2-Monitoring in der Gruppe *Umgestellt 4-10* [CKMB = Myokardspezifische Kreatininkinase, $p < 0,05$ = signifikant, n.s. = nicht signifikant]

Analog zur Kreatininkinase zeigte auch die myokardspezifische CK-MB im ersten Jahr nach Umstellung auf C2-Monitoring einen signifikanten Anstieg ihrer Mittelwerte (Mittelwerte der CK-MB zu den Zeitpunkten T1: $6,06 \pm 4,16$ U/l, T2: $10,8 \pm 3,93$ U/l, T1 vs T2: $p < 0,05$). Die CK-MB verblieb im weiteren Verlauf auf stabilem Niveau ohne signifikante Änderung zum Zeitpunkt T3 ($11,71 \pm 2,93$ U/l) und wies dann nochmals einen signifikanten Anstieg zum Zeitpunkt T4 auf $16,22 \pm 6,85$ U/l auf (T3 vs T4: $p < 0,05$). Über den gesamten nach untersuchten Verlauf, nach Umstellung auf C2-Monitoring, war ein statistisch signifikanter Anstieg der CK-MB zu verzeichnen (T1 vs T4: $p < 0,05$).

3.4.7. Klinischer Verlauf

Während der gesamten Nachbeobachtungsphase kam es bei keinem Patienten der Gruppe *Umgestellt 4-10* zu einer dokumentierten CMV-Infektion oder Reaktivierung. Jedoch wurden 2 Herpes Zoster Infektionen (VZV) in der analysierten Nachbeobachtungszeit diagnostiziert und therapiert.

Es traten insgesamt 5 bakterielle Infektionen während der Nachbeobachtungszeit auf, von denen 3 mit einer spezifischen Antibiotikatherapie nach Antibiogramm therapiert wurden.

In 64 Patienten umfassenden Gruppe *Umgestellt 4-10* kam es bei 11 verschiedenen Patienten zu insgesamt 14 milden bis moderaten akuten Abstoßungsreaktionen. Entsprechend der ISHLT-Klassifikation wurden sie eingeteilt in ISHLT 1b (n=12) und ISHLT 2 (n=2). Eine schwerwiegende akute Transplantatabstoßung (ISHLT \geq 3) wurde nicht nachgewiesen. Die diagnostizierten Abstoßungsreaktionen präsentierten sich im Schnitt 83,6 Monate nach HTX. Zwei der 14 Abstoßungsreaktionen waren behandlungsbedürftig. Sie traten bei zwei verschiedenen Patienten auf und die Therapie bestand jeweils in der Applikation von 3 Steroidboli à 500 mg an drei aufeinander folgenden Tagen.

Bei 14/64 Patienten wurden im Zuge der routinemäßig durchgeführten Koronarangiographien Zeichen einer Transplantatvaskulopathie festgestellt. Es war jedoch in keinem Fall eine weitergehende interventionelle oder operative Maßnahme erforderlich.

In der Gruppe *Umgestellt 4-10* verstarben während des Nachbeobachtungsintervalls insgesamt 8 Patienten – 3 Frauen und 5 Männer – an den unterschiedlichsten Ursachen (5 Monate nach Umstellung bzw. 58 Monate nach HTX : kardiales Pumpversagen bei Sepsis mit

Multiorganversagen, 22 Monate nach Umstellung bzw. 60 Monate nach HTX: Prostatakarzinom, 22 Monate nach Umstellung bzw. 134 Monate nach HTX : kardiales Pumpversagen bei Transplantatvaskulopathie, 27 Monate nach Umstellung bzw. 139 Monate nach HTX : unbekannte Todesursache, 28 Monate nach Umstellung bzw. 134 Monate nach HTX : Sepsis mit finaler hämorrhagischer Diathese, 34 Monate nach Umstellung bzw. 92 Monate nach HTX : Sigmakarzinom, 34 Monate nach Umstellung bzw. 72 Monate nach HTX : unbekannte Todesursache), 39 Monate nach Umstellung bzw. 85 Monate nach HTX : Ovarialkarzinom).

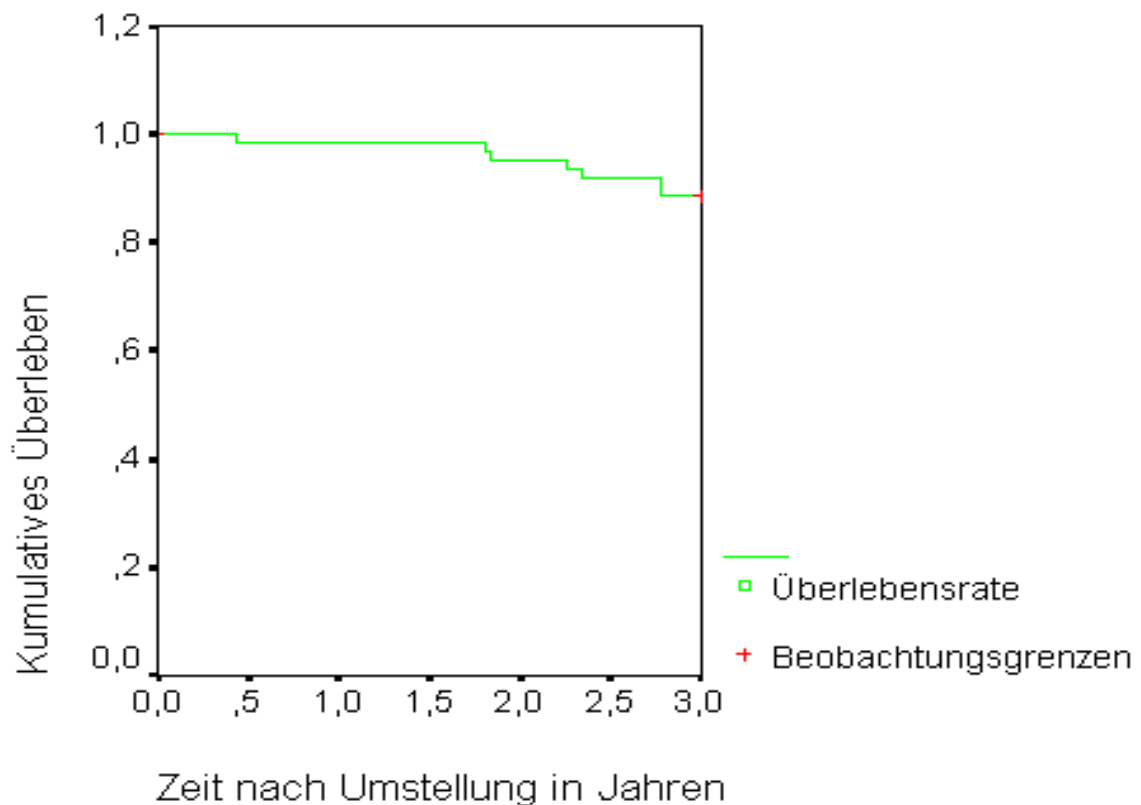


Abb.: 3.57. Kaplan-Meier Überlebensrate der Gruppe *Umgestellt 4-10* nach Umstellung auf C2-Monitoring in Jahren.

Die kumulative Überlebensrate der Gruppe *Umgestellt 4-10* lag nach einem Jahr nach Umstellung bei 98 %, nach zwei Jahren bei 95 % und bei 88 % nach drei Jahren.

3.5. Die Gruppe Umgestellt >10

3.5.1. C2-Spiegel

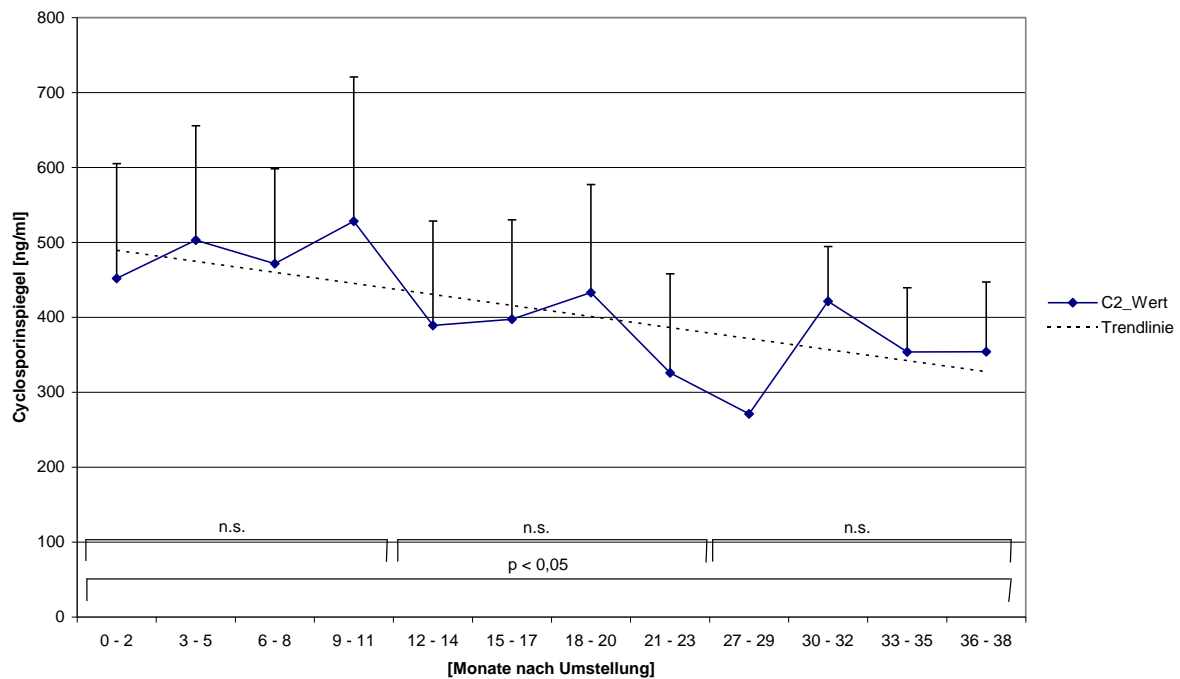


Abb.: 3.58. C2-Spiegel des Cyclosporins im Vollblut nach Umstellung auf C2-Monitoring in der Gruppe > 10.

[C2_Wert = Mittelwerte des C2-Spiegel, $p < 0,05$ = signifikant, n.s. = nicht signifikant]

In der Gruppe *Umgestellt >10* befanden sich die C2 Messwerte weitest gehend in den angestrebten Zielbereichen (siehe Tab.2.3.). Zu Beginn der Nachuntersuchungsphase betrug die mittleren C2-Werte zum Zeitpunkt T1: $454,16 \pm 153,47$ ng/ml und zum Zeitpunkt T2: $444,22 \pm 166,48$ ng/ml. Diese Veränderung war nicht signifikant. Im weiteren Verlauf wurden dann vorgabengemäß niedrigere C2-Werte im Mittel angestrebt und erzielt (Mittelwerte für C2-Spiegel zu den Zeitpunkten T3: $437,0 \pm 185,26$ ng/ml, T4: $364,4 \pm 87,64$ ng/ml). Auch diese Reduktionen von T2 vs T3 und T3 vs T4 waren nicht signifikant. Die zum Zeitpunkt T4 erzielten C2-Spiegel lagen

leicht unter dem Zielbereich. Signifikant war lediglich der angestrebte Abfall der C2-Werte im Mittel von T1 nach T4 ($p < 0,05$).

3.5.2. C0-Spiegel

Die gemessenen mittleren C0-Talspiegel in der Gruppe *Umgestellt >10* lagen, bis auf zum Zeitpunkt T3, gering unter den angestrebten Zielspiegeln (siehe Tab.2.3.) (Mittelwerte C0-Spiegel zu den Zeitpunkten T1: $77,68 \pm 20,42$ ng/ml, T2: $69,56 \pm 18,82$ ng/ml, T3: $81,5 \pm 7,78$ ng/ml, T4: $67,0 \pm 17,29$ ng/ml). Die Veränderungen der mittleren C0-Spiegel waren zu keinem der untersuchten Zeitpunkte signifikant.

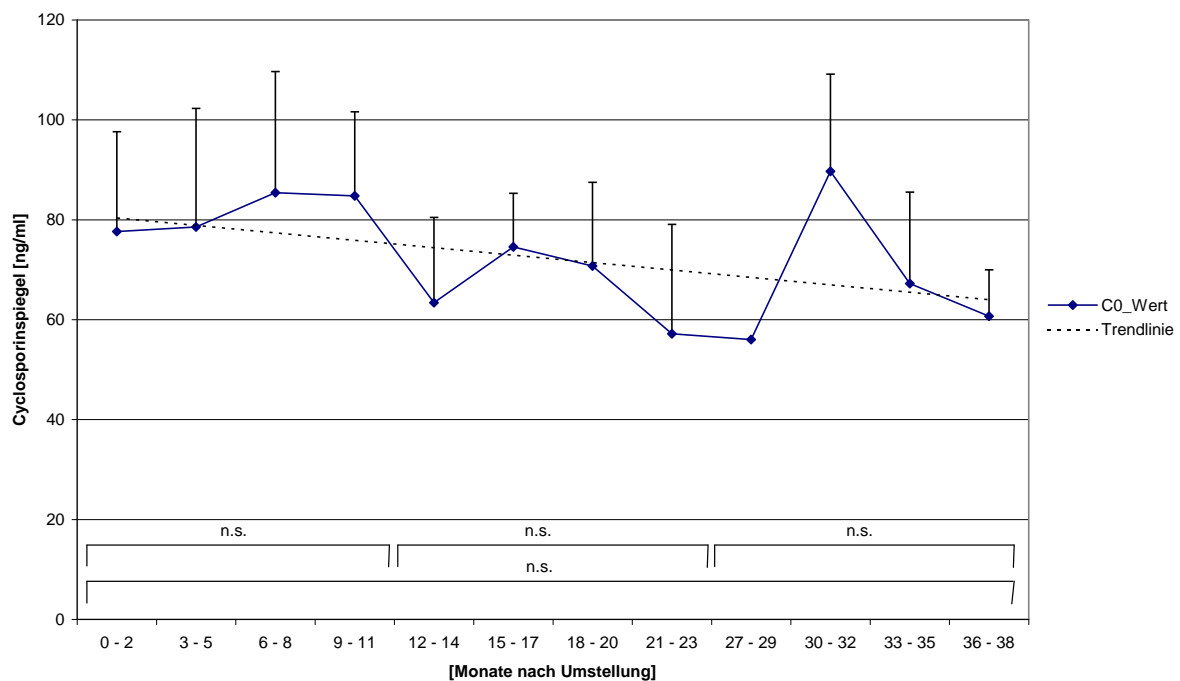


Abb.: 3.59. C0-Talspiegel des Cyclosporins im Vollblut nach Umstellung auf C2-Monitoring in der Gruppe > 10 .

[C0_Wert = Mittelwerte der C0-Spiegel, $p < 0,05$ = signifikant, n.s. = nicht signifikant]

3.5.3. CsA-Dosierung

Die applizierten Einzeldosen Cyclosporin blieben auch nach Umstellung auf das C2-Monitoring bei Patienten, die mehr als 10 Jahre herztransplantiert sind, zunächst weitgehend konstant (Mittelwerte der applizierten Cyclosporin-Einzeldosen zu den Zeitpunkten T1: $82,16 \pm 28,2$ mg, T2: $89,44 \pm 36,52$ mg, T3: $85,0 \pm 0$ mg). Am Ende des Beobachtungszeitraumes, zum Zeitpunkt T4, wurde korrelierend zu den niedrigeren C2-Spiegeln auch eine reduzierte Einzeldosis Cyclosporin appliziert (Mittelwert der applizierten Cyclosporin Einzeldosis zum Zeitpunkt T4: $62,5 \pm 25,95$ mg). Während die Schwankungen direkt zwischen den einzelnen Untersuchungsintervallen nicht signifikant waren, war jedoch die Reduktion der applizierten Cyclosporin Einzeldosis über die gesamte Nachbeobachtungszeit (T1 vs T4) statistisch signifikant ($p < 0,05$).

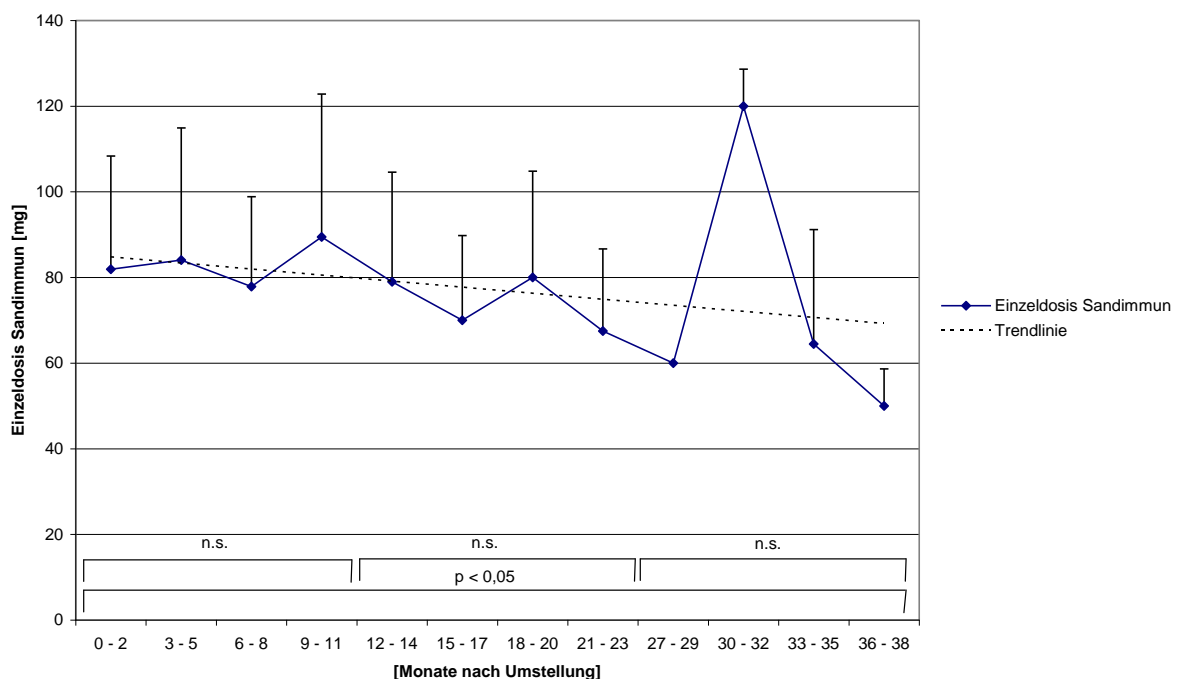


Abb.: 3.60. Einzeldosis Sandimmun nach Umstellung auf C2-Monitoring in der Gruppe > 10 .

[Einzeldosis Sandimmun = Mittelwerte der Einzeldosis Sandimmun, $p < 0,05$ = signifikant, n.s. = nicht signifikant]

3.5.4. Serumkreatininwerte

Die Mittelwerte des Serumkreatinins befanden sich über dem gesamten Nachbeobachtungszeitraum innerhalb des Normbereiches. Im ersten Jahr nach Umstellung auf C2-Monitoring kam es zu einem nicht signifikanten Anstieg des mittleren Serumkreatinins von T1 ($1,54 \pm 0,44$ mg/dl) auf T2 ($1,7 \pm 0,53$ mg/dl). Im weiteren Verlauf fielen die Werte zum Zeitpunkt T3 nicht signifikant auf im Mittel $1,4 \pm 0,1$ mg/dl ab und stiegen hier nach jedoch signifikant an (Mittelwert für Kreatinin im Serum zum Zeitpunkt T4: $1,96 \pm 0,62$ mg/dl, T3 vs T4: $p < 0,05$). Der Anstieg von T3 auf T4 war die einzig signifikante Veränderung des Serumkreatinins im gesamten Beobachtungszeitraum.

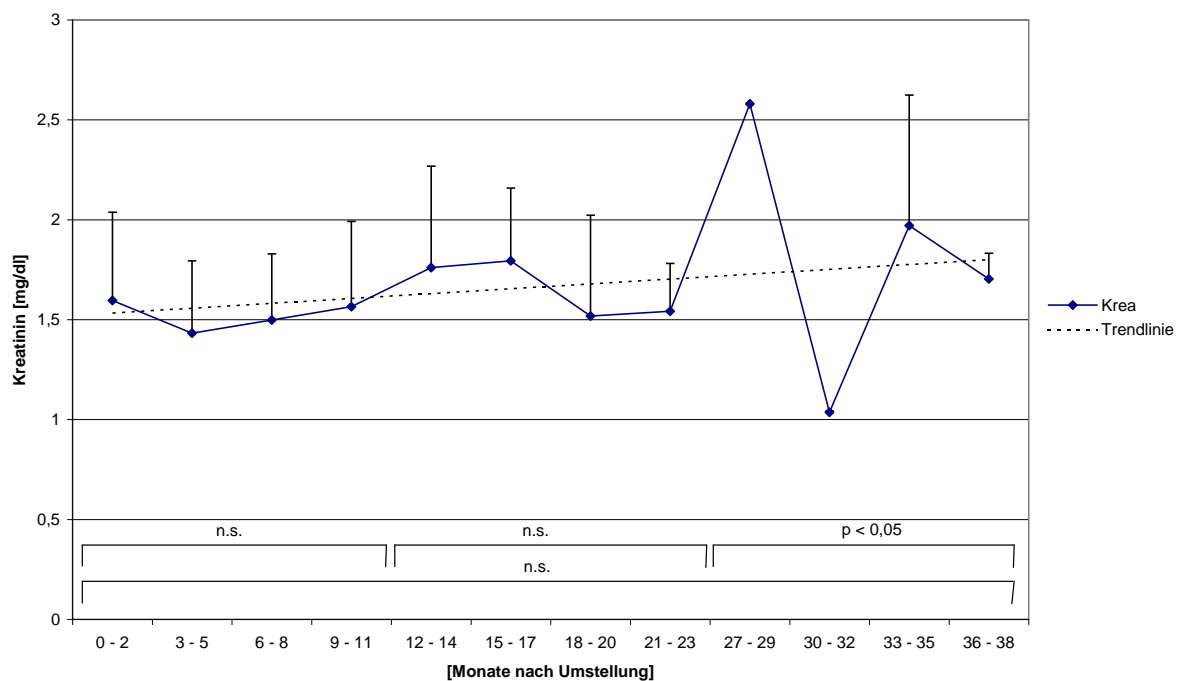


Abb.: 3.61. Kreatinin im Serum nach Umstellung auf C2-Monitoring in der Gruppe > 10 .

[Krea = Mittelwerte des Kreatinins, $p < 0,05$ = signifikant, n.s. = nicht signifikant]

3.5.5. Blutdruckwerte

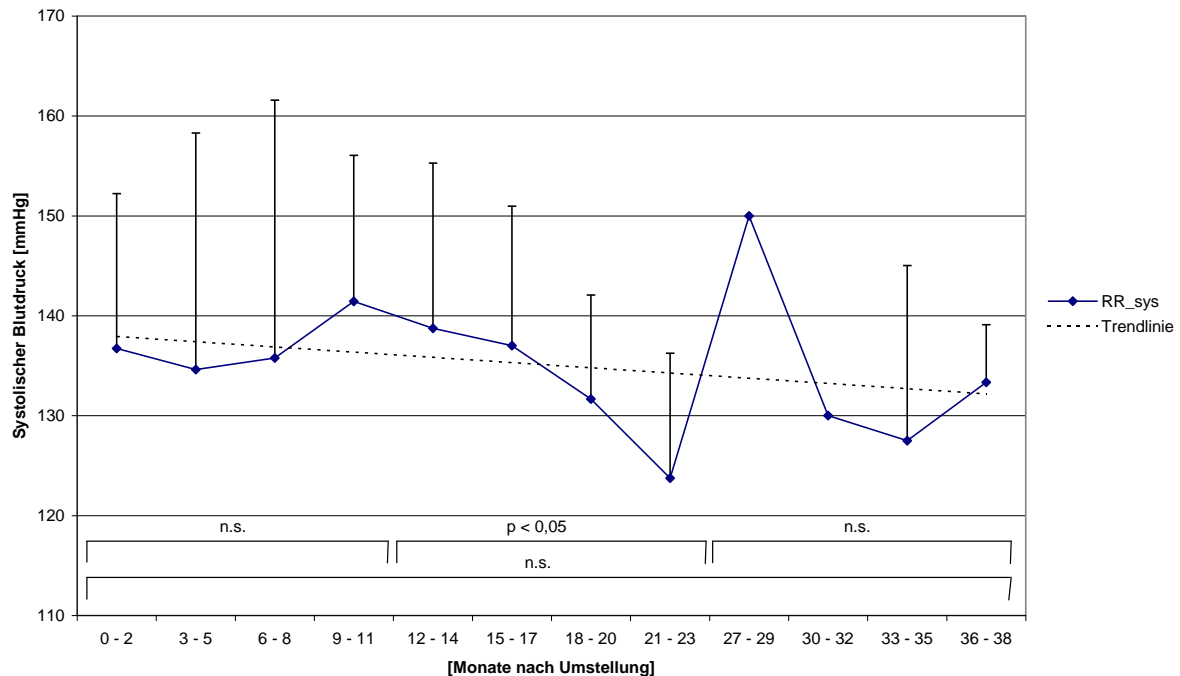


Abb.: 3.62. Systolischer arterieller Blutdruck nach Umstellung auf C2-Monitoring in der Gruppe > 10.

[RR_sys = Mittelwerte des systolischen arteriellen Blutdruckes, p<0,05 = signifikant, n.s. = nicht signifikant]

Direkt nach Umstellung auf das C2-Monitoring lag der systolische arterielle Blutdruck zum Zeitpunkt T1 mit $134,7 \pm 17,0$ mmHg im oberen normotonen Bereich. Zum Zeitpunkt T2 kam es zu einem nicht signifikanten Anstieg des systolischen arteriellen Blutdruckes über die Referenzwerte auf $144,38 \pm 14,5$ mmHg. Darauf folgte ein signifikanter Abfall des Mittelwertes des systolischen arteriellen Blutdruckes auf $122,5 \pm 3,54$ mmHg zum Zeitpunkt T3 (T2 vs T3: p<0,05). Da die Analyse zum Zeitpunkt T3 lediglich aus zwei Einzelwerten bestand, ist diesem Abfall nur eine begrenzte Bedeutung zu zusprechen. Dennoch befand sich damit der systolische arterielle Blutdruck als Mittelwert erneut im Referenzbereich. Dies blieb, auch ohne weitere signifikante Änderung, zum Zeitpunkt T4 mit im Mittel $127,78 \pm 16,41$

mmHg bestehen. Über die gesamte Nachbeobachtungsdauer betrachtet kam es nach Umstellung auf das C2-Monitoring zu keiner signifikanten Veränderung des mittleren systolischen arteriellen Blutdruckes.

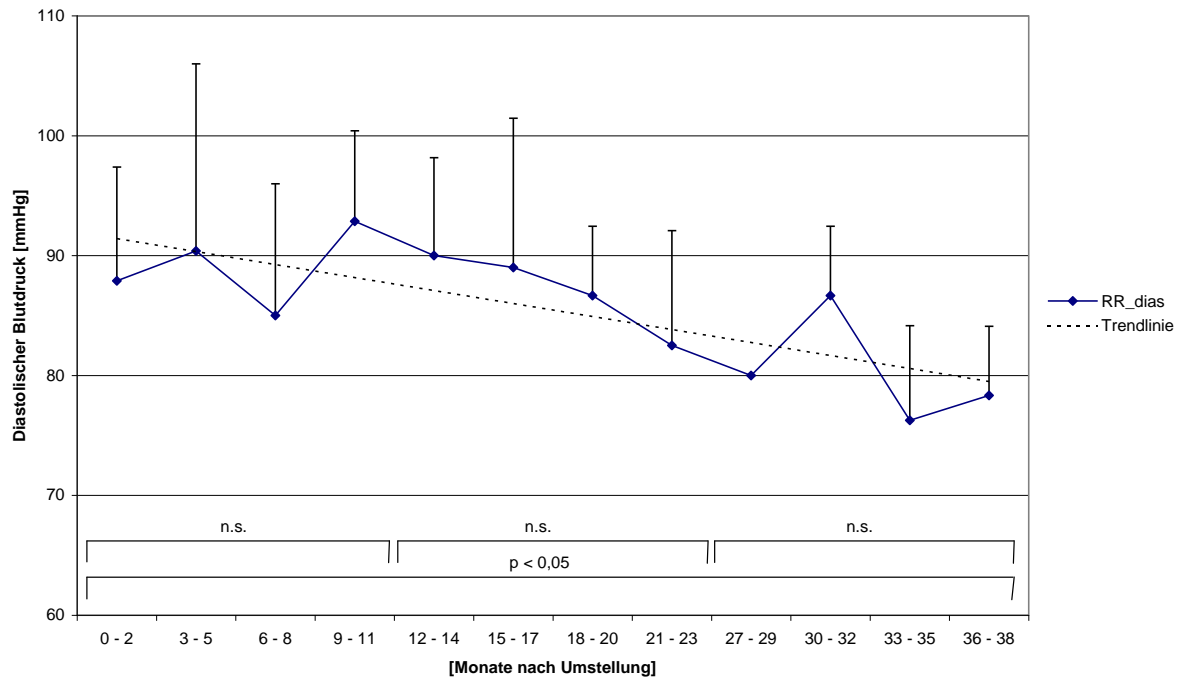


Abb.: 3.63. Diastolischer arterieller Blutdruck nach Umstellung auf C2-Monitoring in der Gruppe > 10.

[RR_dias = Mittelwerte des diastolischen arteriellen Blutdruckes, $p < 0,05$ = signifikant, n.s. = nicht signifikant]

Der diastolische arterielle Blutdruck verhielt sich ähnlich dem systolischen arteriellen Blutdruck. Zum Beginn der Nachbeobachtungsphase befanden sich die Mittelwerte im normotonen Bereich (mittlere arterieller Blutdruck zum Zeitpunkt T1: $86,97 \pm 11,32$ mmHg). Danach folgte ein geringer, nicht signifikanter, Anstieg des mittleren arteriellen Blutdruckes auf $93,75 \pm 7,44$ mmHg zum Zeitpunkt T2. Diese Werte sind formal als diastolische Hypertonie einzustufen. Im weiteren Verlauf zeigte der diastolische Blutdruck wieder eine Reduktion des Mittelwertes. Der mittlere Wert für den diastolischen arteriellen Blutdruck zum Zeitpunkt T3 ist allerdings bei

lediglich zwei vorliegenden Messwerten nur begrenzt aussagekräftig. Zum Zeitpunkt T4 betrug der mittlere diastolische Blutdruck $75,11 \pm 7,41$ mmHg und war somit wieder als normotensiv einzustufen. Die Schwankungen zwischen den Untersuchungsintervallen im Einzelnen waren nicht signifikant, jedoch ist bei der Betrachtung des diastolischen arteriellen Blutdruckwertes über die gesamte Nachbeobachtungszeit, nach Umstellung auf das C2-Monitoring, ein signifikanter Abfall des Mittelwertes festzustellen (T1 vs T4, $p < 0,05$).

3.5.6. Weitere Laborparameter

	T1 (Monat 1-3)	T2 (Monat 12-14)	T3 (Monat 24-25)	T4 (Monat 34-35)
GOT [U/l]	13,9 $\pm 10,26$	17,43 $\pm 3,78$	18,0 $\pm 2,83$	18,9 $\pm 8,91$
GPT [U/l]	13,68 $\pm 12,07$	16,14 $\pm 5,58$	12,5 $\pm 0,71$	19,2 $\pm 12,07$
LDL [mg/dl]	102,67 $\pm 28,55$	134,5 $\pm 54,45$	78 \pm k.W.	116,56 $\pm 48,07$
HDL [mg/dl]	69,87 $\pm 15,45$	73,0 $\pm 2,83$	69,0 \pm k.W.	69,89 $\pm 33,62$
Cholesterin [mg/dl]	199,87 $\pm 37,1$	227,5 $\pm 65,76$	166 \pm k.W.	214,0 $\pm 84,84$
Triglyceride [mg/dl]	142,33 $\pm 78,03$	145,5 $\pm 20,51$	173 \pm k.W.	228,5 $\pm 231,15$
CK [U/l]	99,87 $\pm 125,27$	107 $\pm 96,32$	116,5 $\pm 60,1$	148,9 $\pm 2,83$
CK-MB [U/l]	6,87 $\pm 4,67$	9,14 $\pm 2,34$	12,0 $\pm 2,83$	11,8 $\pm 4,42$

Tab.: 3.5. Mittelwerte der Laborparameter im Serum nach Umstellung auf C2-Monitoring in der Gruppe > 10 .

[GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase, LDL = Low-Density-Lipoprotein, HDL = High-Density-Lipoprotein, CK = Kreatinkinase, CK-MB = myokardspezifische Kreatinkinase, k.W. = kein Wert, rot markiert = Werte außerhalb der Referenzbereiche, grau hinterlegte Werte = Einzelwerte, daher nicht zum Vergleich verwertbar]

Die mittleren Werte der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) lagen zu jedem Untersuchungszeitpunkt nach Umstellung auf das C2-Monitoring innerhalb des Referenzbereiches (Mittelwerte für GOT zu den Zeitpunkten T1: $13,9 \pm 10,26$ U/l, T2: $17,43 \pm 3,78$ U/l, T3: $18,0 \pm 2,83$ U/l, T4: $18,9 \pm 8,91$ U/l). Insgesamt kam es nach Umstellung auf das C2-Monitoring über den gesamten analysierten Verlauf zu keiner signifikanten Veränderung der GOT-Werte.

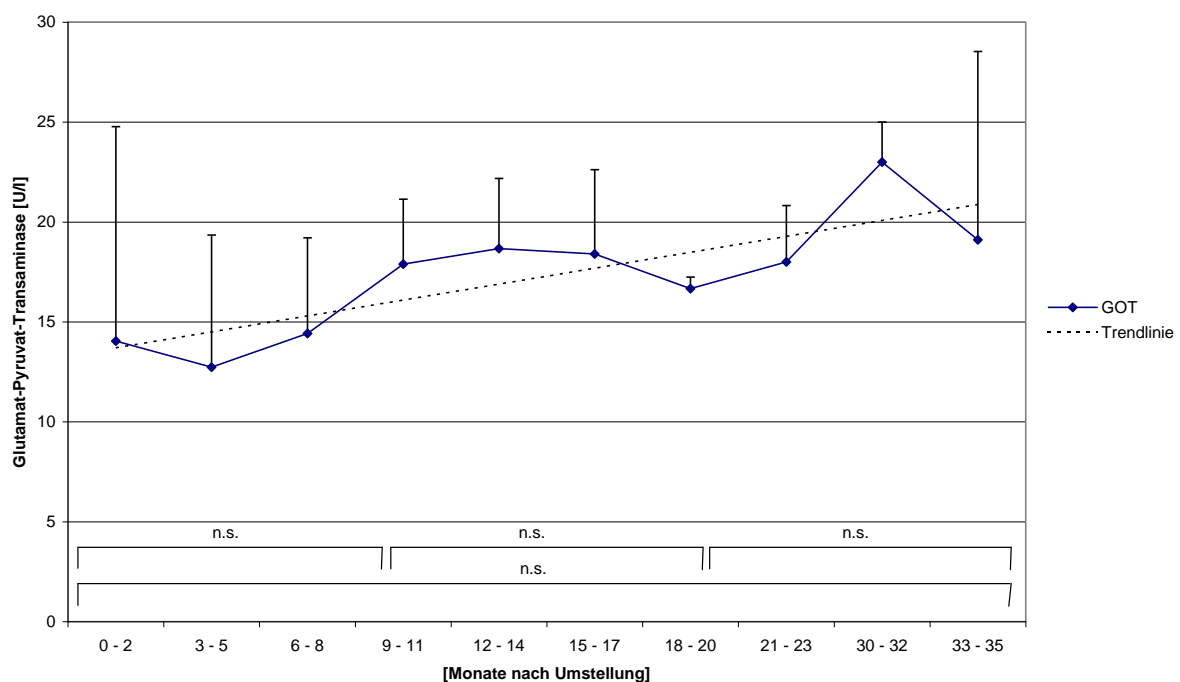


Abb.: 3.64. Glutamat-Oxalacetat-Transaminase im Serum nach Umstellung auf C2-Monitoring in der Gruppe > 10. [GOT = Mittelwerte der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, n.s. = nicht signifikant]

Analog zur GOT verhielten sich auch die Werte der GPT (Glutamat-Pyruvat-Transaminase). Ihre Mittelwerte befanden sich ausschließlich innerhalb des Referenzbereiches und es kam insgesamt zu keiner signifikanten Veränderung über den gesamten nachuntersuchten Verlauf (Mittelwerte für GPT zu den Zeitpunkten T1: $13,68 \pm 12,07$ U/l, T2: $16,41 \pm 5,58$ U/l, T3: $12,5 \pm 0,71$ U/l, T4: $19,2 \pm 12,07$ U/l).

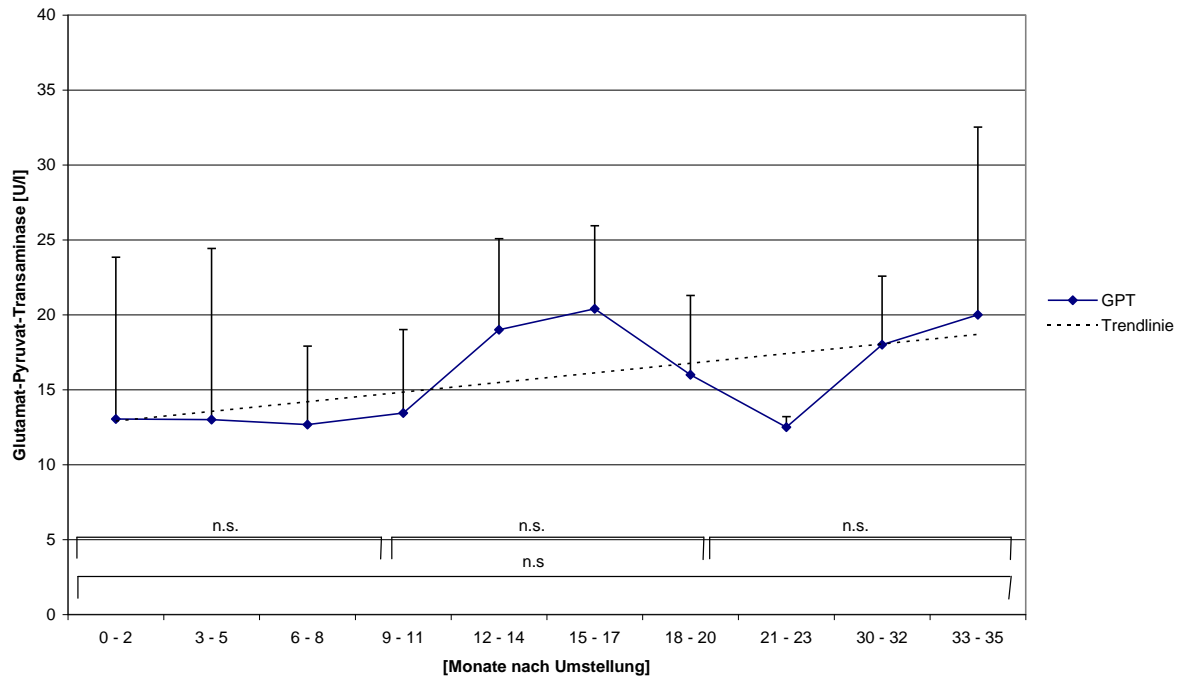


Abb.: 3.65. Glutamat-Pyruvat-Transaminase im Serum nach Umstellung auf C2-Monitoring in der Gruppe > 10.

[GPT = Mittelwerte der Glutamat-Pyruvat-Transaminase, n.s. = nicht signifikant]

Allgemein sind die nachfolgenden Werte der Blutfette begrenzt interpretierbar, da zum Messzeitpunkt T3 lediglich ein Einzelwert vorlag, so dass sie zu diesem Zeitpunkt nicht repräsentativ für das Kollektiv sind.

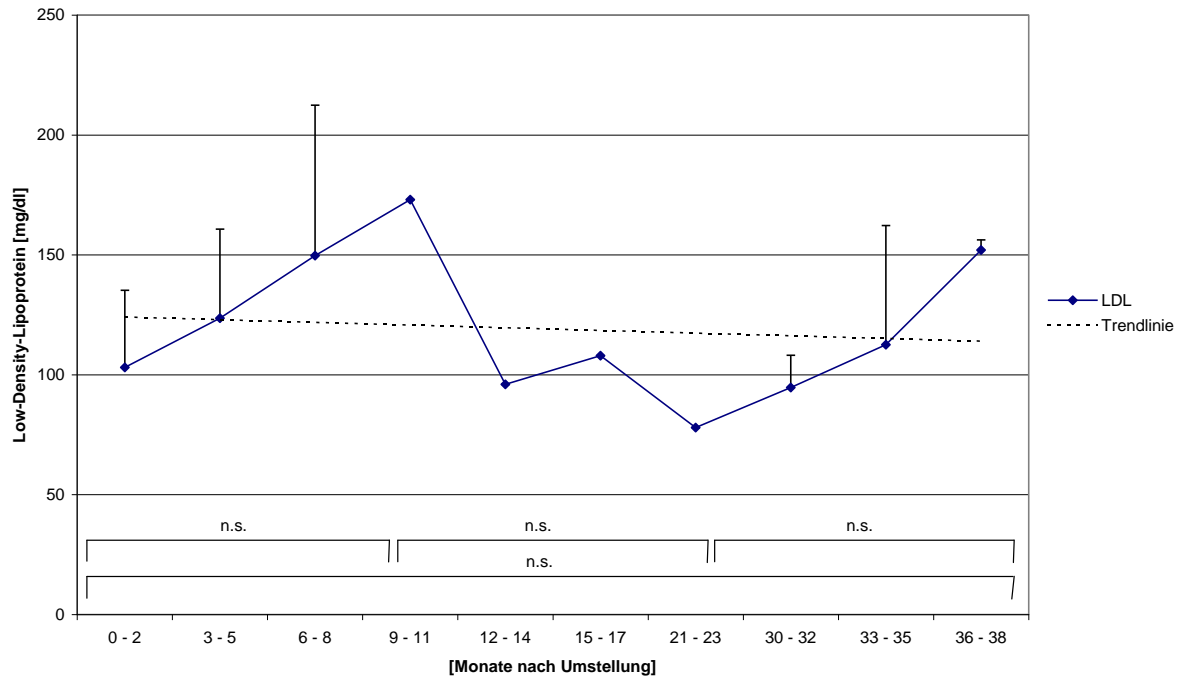


Abb.: 3.66. Low-Density-Lipoprotein im Serum nach Umstellung auf C2-Monitoring in der Gruppe > 10.

[LDL = Mittelwert des Low-Density-Lipoproteins, n.s. = nicht signifikant]

Die mittleren Low-Density-Lipoprotein-Werte (LDL-Werte) lagen nach Umstellung auf C2-Monitoring mit T1: $102,67 \pm 28,55$ mg/dl leicht unter den Referenzwerten. Es kam zum Zeitpunkt T2 ($134,5 \pm 54,45$ mg/dl) zu einem leichten Anstieg der Werte im ersten Jahr nach Umstellung, so dass der Mittelwert zu T2 wieder im Normbereich lag. Wie bereits erwähnt, ist der Abfall der LDL-Werte unter die Normwerte zum Zeitpunkt T3 (T3: 78 mg/dl) in seiner Aussagekraft sehr eingeschränkt. Am Ende der Untersuchung lagen die mittleren LDL-Werte zum Zeitpunkt T4 ($116,56 \pm 48,07$ mg/dl) im Referenzbereich. Es kam zu keiner signifikanten Änderung der LDL-Werte über den gesamten analysierbaren Verlauf.

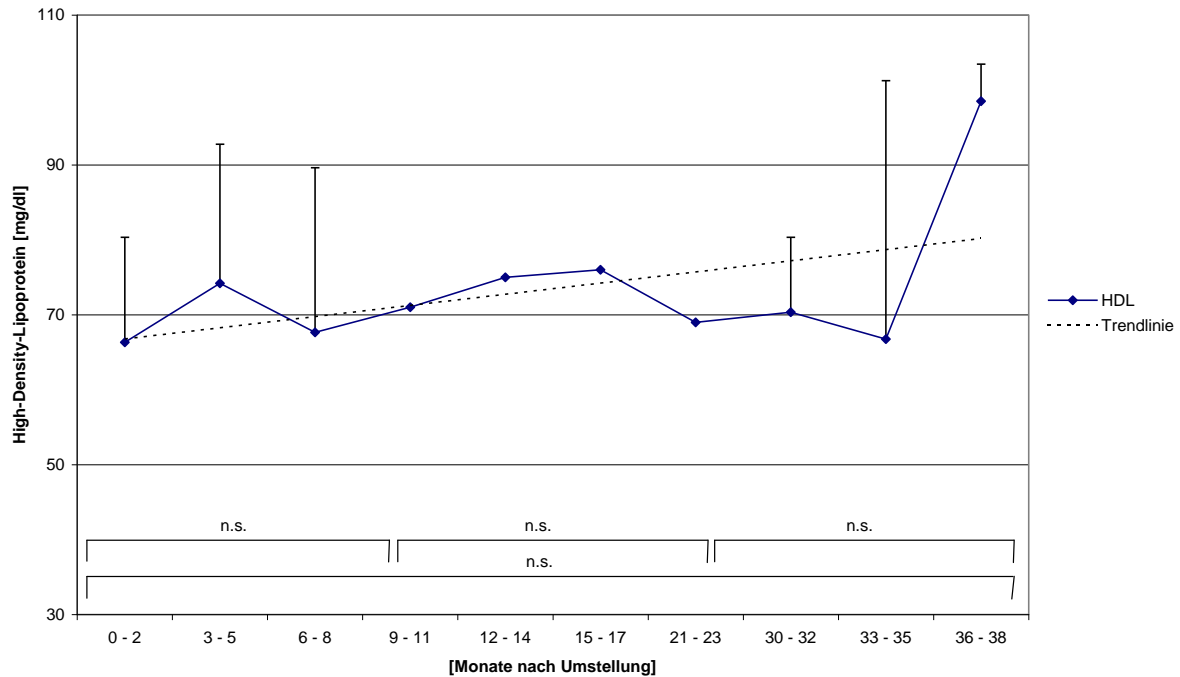


Abb.: 3.67. High-Density-Lipoprotein im Serum nach Umstellung auf C2-Monitoring in der Gruppe > 10.

[HDL = Mittelwerte des High-Density-Lipoproteins, n.s. = nicht signifikant]

Die Mittelwerte für HDL (High-Density-Lipoprotein) lagen über dem gesamten Verlauf auf stabilem Niveau, gering über den Normwerten (T1: $69,87 \pm 15,45$ mg/dl, T2: $73,0 \pm 2,83$, T3: $69,0$ mg/dl, T4: $69,89 \pm 33,62$ mg/dl). Über die gesamte Nachbeobachtungszeit ist es nach Umstellung auf das C2-Monitoring zu keiner signifikanten Veränderung der mittleren HDL-Werte gekommen. Der zum Zeitpunkt T3 angegebene HDL-Wert basiert auf einer singulären Messung und ist somit zur Verlaufsbeurteilung nicht verwertbar.

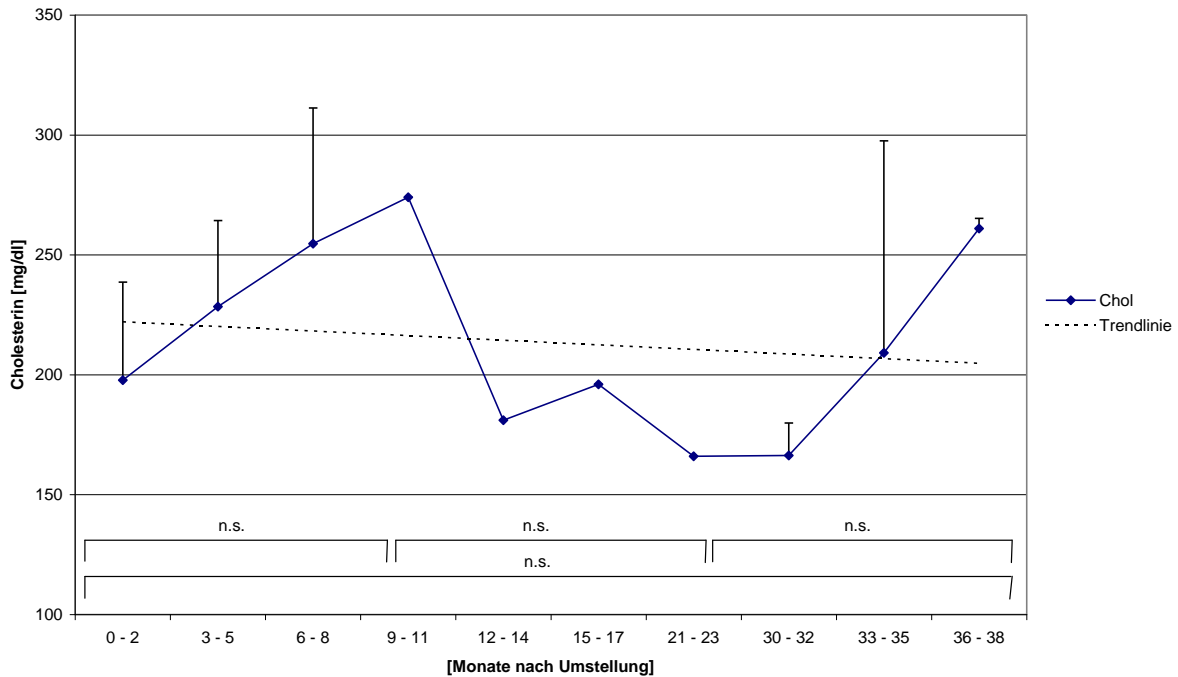


Abb.: 3.68. Cholesterin im Serum nach Umstellung auf C2-Monitoring in der Gruppe > 10.

[Chol = Mittelwerte des Cholesterins, n.s. = nicht signifikant]

Im ersten Jahr nach Umstellung auf C2-Monitoring stiegen die Cholesterinwerte im Serum von $199,87 \pm 37,1$ mg/dl zum Zeitpunkt T1 auf im Mittel $227,5 \pm 65,76$ mg/dl zum Zeitpunkt T2. Dieser Anstieg war statistisch nicht signifikant. Nachfolgend kam es dann wiederum zu einem Abfall der Mittelwerte für Cholesterin, wobei zum Zeitpunkt T3 nur ein singulärer und somit statistisch nicht verwertbarer Messwert zur Verfügung stand (Mittelwerte für Cholesterin zu den Zeitpunkten T3: 166 mg/dl, T4: $214,0 \pm 84,84$ mg/dl). Alle Mittelwerte für Cholesterin lagen im Normbereich und es kam zu keinem Zeitpunkt im analysierten Verlauf zu statistisch signifikanten Schwankungen zwischen den einzelnen Messwerten.

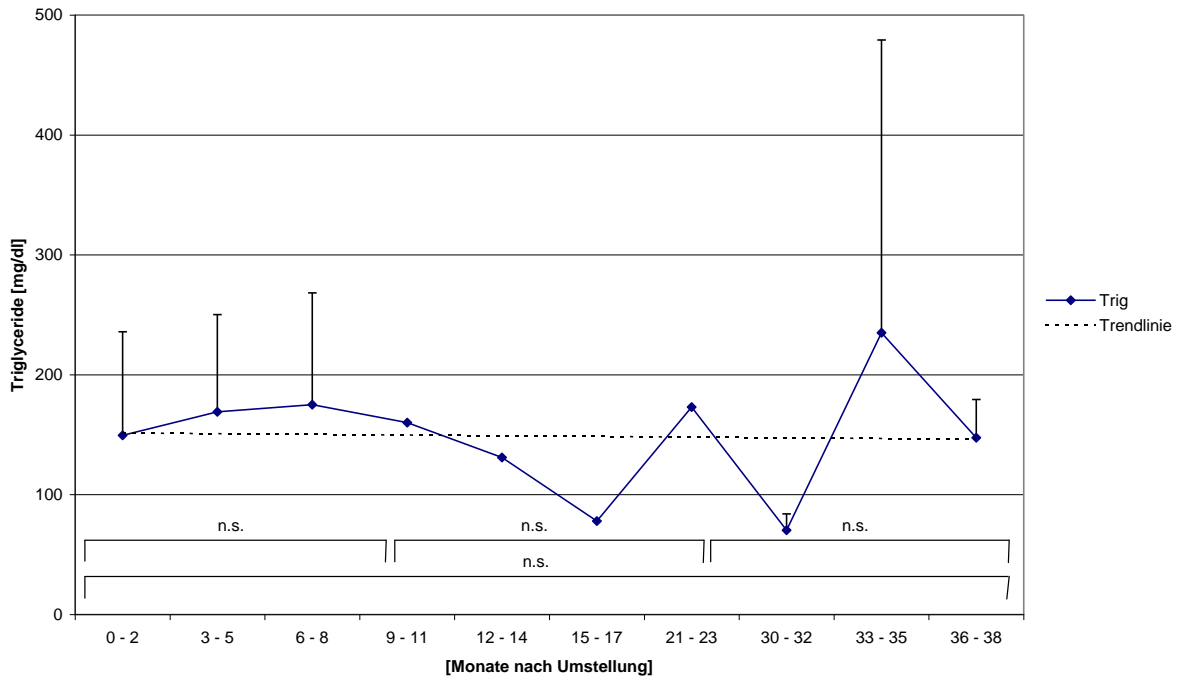


Abb.: 3.69. Triglyceride im Serum nach Umstellung auf C2-Monitoring in der Gruppe > 10.

[Trig = Mittelwerte der Triglyceride, n.s. = nicht signifikant]

Nach Umstellung auf C2-Monitoring kam es in dem Nachbeobachtungsintervall zu einem kontinuierlichem Anstieg der Mittelwerte der Triglyceride im Serum, jedoch waren diese Veränderungen zu keinem Zeitpunkt und auch nicht über den gesamten Verlauf signifikant (Mittelwerte für Triglyceride im Serum zu den Zeitpunkten T1: $142,33 \pm 78,03$ mg/dl, T2: $145,5 \pm 20,51$, T3: 173 mg/dl (nur Einzelwert verfügbar), T4: $228,5 \pm 231,15$ mg/dl). Der zum Zeitpunkt T3 lediglich vorliegende Einzelwert ist für die Analyse nicht verwertbar.

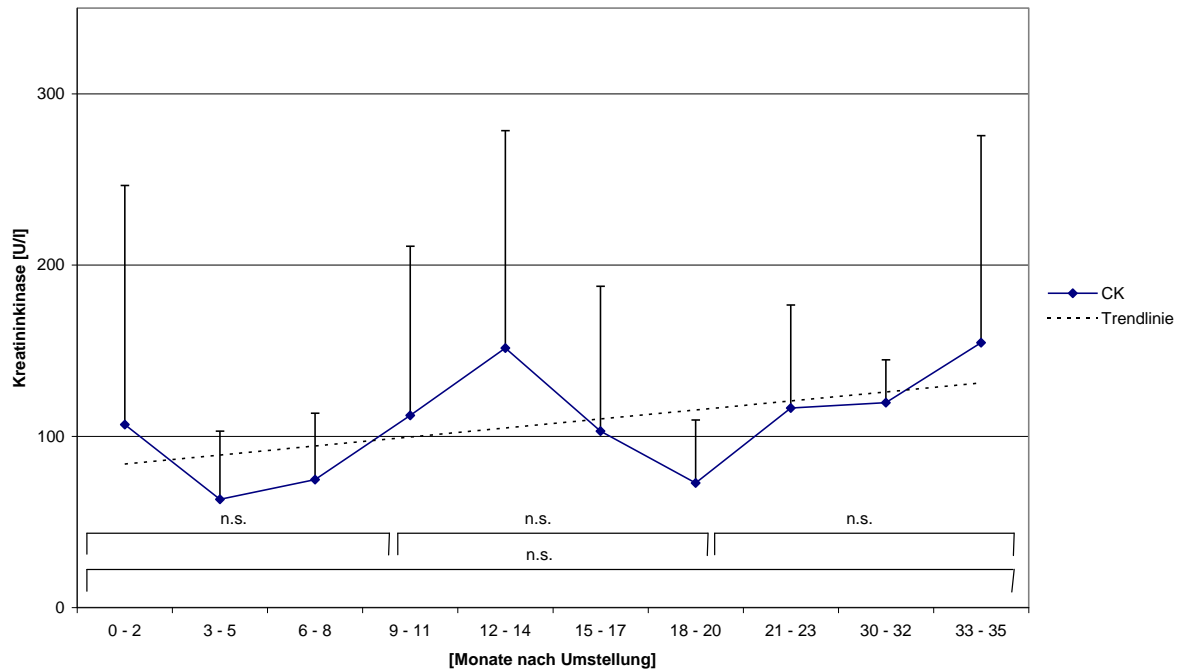


Abb.: 3.70. Kreatininkinase im Serum nach Umstellung auf C2-Monitoring in der Gruppe > 10.

[CK = Mittelwerte der Kreatininkinase, n.s. = nicht signifikant]

Die Kreatininkinase (CK) zeigte bei Betrachtung ihrer Mittelwerte, nach Umstellung auf das C2-Monitoring, einen kontinuierlichen Anstieg über den gesamten betrachteten Verlauf (Mittelwerte für CK zu den Zeitpunkten T1: $99,87 \pm 125,27$ U/l, T2: $107 \pm 96,32$ U/l, T3: $116,5 \pm 60,1$ U/l, T4: $148,9 \pm 2,83$ U/l). Die Mittelwerte für die CK lagen dabei jedoch über die gesamte Nachbeobachtung stets im Normbereich und die Veränderungen zwischen den einzelnen Zeitpunkten, sowie über den gesamten Verlauf, waren statistisch nicht signifikant.

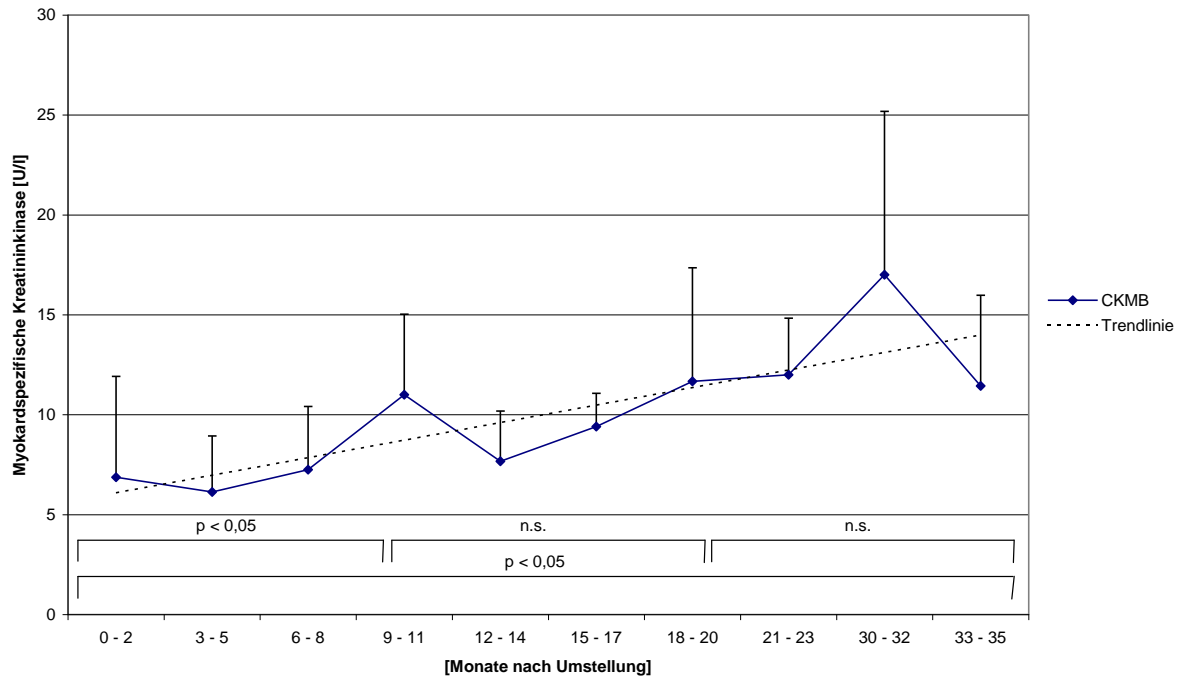


Abb.: 3.71. Myokardspezifische Kreatininkinase im Serum nach Umstellung auf C2-Monitoring in der Gruppe > 10.
 [CKMB = Mittelwerte der myokardspezifischen Kreatininkinase, $p < 0,05$ = signifikant, n.s. = nicht signifikant]

Bei der myokardspezifischen CK-MB konnte im ersten Jahr nach Umstellung auf C2-Monitoring ein signifikanter Anstieg des Mittelwertes von $6,87 \pm 4,67$ U/l zum Zeitpunkt T1, auf $9,14 \pm 2,34$ U/l zum Zeitpunkt T2 beobachtet werden ($p < 0,05$). Im weiteren Verlauf der Analyse kam es zu einer nochmaligen leichten Steigerung der Mittelwerte für die CK-MB zum Zeitpunkt T3 auf $12,0 \pm 2,83$ U/l und dann stabilen Verlauf zum Zeitpunkt T4 (Mittelwert für CK-MB zum Zeitpunkt T4: $11,8 \pm 4,42$ U/L) Diese Veränderungen (T2 vs T3, T3 vs T4) waren nicht signifikant. Statistisch signifikant war jedoch der Anstieg der CK-MB über den gesamten nachbeobachteten Verlauf (T1 vs T4: $p < 0,05$).

3.5.7. Klinischer Verlauf

Über die gesamte Dauer der Nachbeobachtung kam es in der Gruppe *Umgestellt > 10* zu keiner CMV-Infektion oder -Reaktivierung. Es traten lediglich bei diesen Langzeittransplantierten eine VZV-Infektion und 2 bakterielle Infektionen auf. Die bakteriellen Infektionen wurden nach Antibiogramm spezifisch behandelt.

Bei einem der 23 Patienten trat, nach Umstellung auf C2-Monitoring, im Spätverlauf nach Herztransplantation eine leichte akute Abstoßungsreaktion auf, die histologisch, entsprechend den Kriterien der ISHLT-Klassifikation, in Grad 1b eingeteilt wurde. Sie trat 146,3 Monate nach der Herztransplantation auf und war bei unauffälligem klinischem Verlauf nicht behandlungsbedürftig. Akute Abstoßungsreaktionen mit Grad \geq ISHLT 2 traten in der gesamten Nachbeobachtungsphase nicht auf.

Im Zuge der routinemäßig durchgeführten koronaren Angiographien wurden in der Gruppe der mehr als 10 Jahre nach der Herztransplantation auf das C2-Monitoring umgestellten Patienten in insgesamt 9 Fällen Anzeichen einer Transplantatvaskulopathie festgestellt. Diese erforderten jedoch keine weiteren interventionellen oder operativen Maßnahmen.

Ein Patient verstarb in der Gruppe *Umgestellt > 10* in der Nachbeobachtungszeit nach Umstellung auf das C2-Monitoring nach Herztransplantation. Er verstarb 65 Monate nach Umstellung auf C2-Monitoring bzw. 151 Monate nach Herztransplantation an einem chronischen Transplantatversagen.



Abb.: 3.72. Kaplan-Meier-Überlebensrate der Gruppe *Umgestellt >10* nach Umstellung auf C2-Monitoring in Jahren

Die Überlebensrate betrug damit 100% nach einem, bzw. zwei Jahren nach Umstellung auf C2-Monitoring und 95% nach drei Jahren.

3.6. Direktvergleich *De-novo-Gruppe* vs *C0-Gruppe*

Unter Verwendung des C2-Monitoring konnten bei der *De-novo-Gruppe* im ersten Jahr nach Herztransplantation, im Vergleich zur *C0-Gruppe*, signifikant geringere Einzeldosierungen Sandimmun verwendet werden ($p < 0,05$). Auch im weiteren Verlauf konnte bei den Patienten der *De-novo-Gruppe* das Sandimmun niedriger dosiert werden, diese Reduktionen waren jedoch im Vergleich zur *C0-Gruppe* nicht statistisch signifikant (Tab.3.6.).

Parallel dazu konnten bei der *De-novo-Gruppe*, vor allem im ersten Jahr nach der Transplantation, niedrigere C0-Talspiegel akzeptiert werden. Zu den Zeitpunkten T1 und T2 waren die C0-Talspiegel in der *De-novo-Gruppe* signifikant geringer als in der *C0-Gruppe* ($p < 0,05$).

	T1	T2	T3	T4
De-novo: Einzeldosis Sandimmun [mg]	132,75 ± 44,89	106,25 ± 29,23	106,39 ± 44,22	100,83 ± 20,84
De-novo: C0 [ng/ml]	173,38 ± 55,14	130,66 ± 38,21	99,39 ± 25,33	138,67 ± 84,35
C0-Gruppe: Einzeldosis Sandimmun [mg]	154,83 ± 45,6	128,24 ± 53,07	142,25 ± 35,45	124,5 ± 21,27
C0-Gruppe: C0 [ng/dl]	207,58 ± 73,53	158,39 ± 47,28	154,65 ± 37,35	128,33 ± 24,25

Tab.: 3.6. Vergleichstabelle der C0-Spiegel und der Mittelwerte für die Einzeldosen Sandimmun in der *De-novo-Gruppe* und der *C0-Gruppe*.
[C0 = C0-Talspiegel, schwarz = *C0-Gruppe*, grün = *De-novo-Gruppe*, rot markiert = Werte außerhalb der Referenzbereiche]

Die Mittelwerte für Kreatinin im Serum lagen in der *De-novo-Gruppe* höher als zu gleichen Zeitpunkten in der *C0-Gruppe*. Diese Differenz war signifikant zum Zeitpunkt T1 ($p < 0,05$) (siehe Tab.3.7.). Im ersten Jahr nach der Herztransplantation stiegen bei beiden Gruppen die Mittelwerte für Kreatinin im Serum an.

Bei der *De-novo-Gruppe* war jedoch nach dem initialen Anstieg im weiteren Verlauf eine Reduktion Kreatininwerte im Mittel zu beobachten, während bei der *CO-Gruppe* die Werte auf deutlich erhöhtem Niveau über den Ausgangswerten verblieben.

Im Vergleich des arteriellen Blutdruckes bestanden, sowohl für den systolischen, wie auch den diastolischen Mittelwert zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Hier ist hinzuzufügen, dass der Vergleich sich auf das erste postoperative Jahr beschränkt, da die Messwerte in der späteren Nachbeobachtungsphase bei der *CO-Gruppe* lückenhaft waren. Der systolische arterielle Blutdruck der *De-novo-Gruppe* hatte zu Beginn des Nachbeobachtungsintervalls einen 10 mmHg niedrigeren Ausgangswert als in der *CO-Gruppe* und konnte diese Differenz über den gesamten Beobachtungszeitraum beibehalten. In beiden Gruppen kam es zu leichten Schwankungen, aber insgesamt kaum zu relevanten Veränderungen der Blutdruckwerte über den gesamten Beobachtungszeitraum (Tab.3.7.) Ebenfalls zu keinem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen kam es bei dem diastolischen arteriellen Blutdruck (Tab.3.7.). Auch hier lag der Mittelwert zum Zeitpunkt T1 in der *De-novo-Gruppe* um ca. 8 mmHg unter den mittleren Werten der *CO-Gruppe* zum gleichen Zeitpunkt. Im weiteren Verlauf kam es zu keinen signifikanten Veränderungen des mittleren diastolischen Blutdruckeswertes.

	T1	T2	T3	T4
De-novo: Kreatinin [mg/dl]	1,23 ± 0,47	1,62 ± 0,49	1,29 ± 0,32	1,15 ± 0,31
De-novo: RRsyst [mmHg]	128,86 ±15,94	134,46 ± 13,83	129,72 ± 11,18	128,0 ±8,37
De-novo: RRdiast [mmHg]	81,99 ± 11,23	87,22 ± 8,59	86,67 ± 8,4	84 ± 8,94
C0-Gruppe: Kreatinin [mg/dl]	1,05 ±0,31	1,2 ± 0,31	1,27 ± 0,3	1,18 ± 0,24
C0-Gruppe: RRsyst [mmHg]	138,95 ± 24,71	132,5 ± 18,93	k.W.	140 ± 0
C0-Gruppe: RRdias [mmHg]	90,2 ±14,07	92,5 ± 11,9	k.W.	75,0 ± 7,07

Tab.: 3.7. Vergleichstabelle des Serumkreatinins, des systolischen und diastolischen arteriellen Blutdruckes der *De-novo-Gruppe* und der *C0-Gruppe* [RRsyst = systolischer arterieller Blutdruck, RRdiast = diastolischer arterieller Blutdruck, k.W. = kein Wert, grün = *De-novo-Gruppe*, schwarz = *C0-Gruppe*, rot markiert = Werte außerhalb der Referenzbereiche]

Die *De-novo-Gruppe* wies, über die gesamte Dauer der Nachbeobachtung, signifikant höhere Mittelwerte für die Transaminasen (GOT und GPT) als die *C0-Gruppe* auf ($p < 0,05$, siehe Tab.3.8). In der *De-novo-Gruppe* war jedoch bereits der Ausgangswert zum Zeitpunkt T1 im Mittel signifikant erhöht. In beiden Gruppen befanden sich dennoch die Mittelwerte innerhalb der Referenzbereiche.

In der *De-novo-Gruppe* stiegen im ersten Jahr nach Herztransplantation die GOT-Werte im Mittel leicht an und blieben dann auf dem erhöhten Niveau stabil, um zum Ende des nachbeobachteten Zeitintervalls wieder auf die Ausgangswerte abzufallen. Bei der *C0-Gruppe* kam es zu keinen relevanten Änderungen der GOT-Werte innerhalb des gesamten Beobachtungszeitraums.

In beiden Gruppen waren die GPT-Werte zu Beginn des Nachbeobachtungsintervalls am höchsten und über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum kam es dann zu einem kontinuierlichen Abfall der Werte. Die mittleren Werte für die GPT lagen dabei zu jedem Zeitpunkt innerhalb des Referenzbereiches. Sie lagen jedoch in der *De-novo-Gruppe* auf einem signifikant höheren Niveau als in der *C0-Gruppe*.

	T1	T2	T3	T4
De-novo: GOT [U/l]	17,76 ±6,15	24,21 ± 10,92	25 ± 8,86	18 ± 6,78
De-novo: GPT [U/l]	30,82 ±15,1	26,17 ± 9,26	28,22 ± 11,53	21 ± 12,41
C0-Gruppe: GOT [U/l]	10,47 ±3,16	10,74 ± 2,74	9,0 ± 3,63	9,80 ± 2,58
C0-Gruppe: GPT [U/l]	16,51 ±10,17	10,59 ± 3,88	9,38 ± 2,45	10,0 ± 0,7

Tab.: 3.8. Vergleichstabelle der Glutamat-Oxalacetat- und Glutamat-Pyruvat-Transaminase der *De-novo-Gruppe* und der *C0-Gruppe*.
[GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase, grün = *De-novo-Gruppe*, schwarz = *C0-Gruppe*]

Insgesamt gab es bei der Analyse der Mittelwerte der Blutfette im postoperativen Verlauf nach Herztransplantation nur wenig signifikante Unterschiede zwischen den beiden untersuchten Gruppen.

Keine signifikanten Unterschiede gab es bei den Messwerten der LDL und HDL. Bedauerlicherweise ist auch hier die Dokumentation der *C0-Gruppe* zum Zeitpunkt T3 beschränkt, so dass er lediglich durch einen Messwert repräsentiert wird.

Die *De-novo-Gruppe* wies insgesamt höhere mittlere LDL-Werte als in der *C0-Gruppe* auf. Während es jedoch bei der *De-novo-Gruppe* nach einem leichten initialen Anstieg zu einer Reduktion der LDL-Mittelwerte über den gesamten

Beobachtungszeitraum kam, folgte bei der *C0*-Gruppe im Mittel ein Anstieg der LDL-Werte.

Die mittleren HDL-Werte im Serum lagen im ersten Jahr nach Herztransplantation in beiden nachbeobachteten Gruppen gering über den Referenzwerten.

	T1	T2	T3	T4
De-novo: LDL [mg/dl]	137,76 ± 30,86	143,56 ± 44,64	140,67 ± 31,71	126 ± 24,04
De-novo: HDL [mg/dl]	72,6 ± 21,07	63,78 ± 19,14	62,22 ± 14,04	51 ± 2,83
De-novo: Cholesterin [mg/dl]	234,94 ± 30,03	239,78 ± 48,84	219,89 ± 39,46	193 ± 21,21
De-novo: Triglyceride [mg/dl]	159 ± 68,38	230,13 ± 82,04	208 ± 75,63	176 ± 39,6
C0-Gruppe: LDL [mg/dl]	126,40 ± 26,85	130,33 ± 6,66	148,0 ± k.W.	141,0 ± k.W.
C0-Gruppe: HDL [mg/dl]	82,0 ± 21,65	91,33 ± 31,47	29,0 ± k.W.	48,0 ± k.W.
C0-Gruppe: Cholesterin [mg/dl]	241,89 ± 46,09	237,60 ± 32,02	289,25 ± 64,71	218,50 ± 14,15
C0-Gruppe: Triglyceride [mg/dl]	157,03 ± 89,4	161,87 ± 70,53	221,0 ± 97,03	160,0 ± 67,28

Tab.: 3.9. Vergleichstabelle der Blutfette der *De-novo-Gruppe* und der *C0-Gruppe*

[LDL = Low-Density-Lipoprotein, HDL = High-Density-Lipoprotein, k.W. = kein Wert, grün = *De-novo-Gruppe*, schwarz = *C0-Gruppe*, rot markiert = Werte außerhalb der Referenzbereiche]

Bei beiden Gruppen fielen die Mittelwerte für Cholesterin im Serum über den gesamten Untersuchungszeitraum ab. Signifikant höher waren die Cholesterinwerte in der *De-novo-Gruppe* vs der *C0-Gruppe* nur zum Zeitpunkt T2 ($p < 0,05$).

Die mittleren Werte für die Triglyceride im Serum waren beim Vergleich beider Gruppen statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$).

Im Gruppenvergleich fielen, vor allem im ersten Jahr nach der Herztransplantation in der *De-novo-Gruppe* signifikant höhere CK-Werte im Mittel als in der *CO-Gruppe* auf. In beiden Gruppen kam es im ersten Jahr zu einem deutlichen Anstieg der mittleren CK-Werte im Serum, welcher aber in der *De-novo-Gruppe* wesentlich ausgeprägter als in der *CO-Gruppe* zu finden war. Auch im weiteren Verlauf der Nachbeobachtung lagen die Mittelwerte der CK in der *De-novo-Gruppe* höher als in der *CO-Gruppe*, wobei jedoch dieser Unterschied statistisch nicht signifikant war.

Auch die mittleren Werte für die CK-MB im Serum lagen über die gesamte Nachbeobachtungszeit in der *De-novo-Gruppe* signifikant höher als in der *CO-Gruppe* ($p < 0,05$). In beiden Gruppen befanden sich jedoch im analysierten Nachbeobachtungsintervall die mittleren CK-MB-Werte stets innerhalb des Referenzbereiches.

	T1	T2	T3	T4
De-novo: CK [U/l]	37,95 ± 32,69	142,8 ± 92,23	158,05 ± 76,04	99,83 ± 66,16
De-novo: CK-MB [U/l]	13,98 ± 8,96	13,88 ± 4,23	13,5 ± 4,12	10,17 ± 2,56
CO-Gruppe: CK [U/l]	18,04 ± 11,87	47,21 ± 61,21	38,63 ± 18,17	36,67 ± 8,71
CO-Gruppe: CK-MB [U/l]	5,17 ± 2,74	4,63 ± 2,75	4,71 ± 3,45	3,00 ± 1,1

Tab.: 3.10. Vergleichstabelle der Kreatininkinase und CK-MB der *De-novo-Gruppe* und der *CO-Gruppe*
[CK = Kreatininkinase, CK-MB = myokardspezifische Kreatininkinase, grün = *De-novo-Gruppe*, schwarz = *CO-Gruppe*]

Im Gruppenvergleich fielen in der *CO-Gruppe* wesentlich mehr virale Infektionen als in der *De-novo-Gruppe* auf (Tab.3.11.). Die *CO-Gruppe* dominierte deutlich mit den CMV- und VZV-Infektionen, so dass die einzelnen HSV- und VZV-Infektionen der *De-novo-Gruppe* analytisch nicht ins Gewicht fielen. Ähnlich verhielt es sich bei den Pilzinfektionen; sie traten während der Nachbeobachtungsphase lediglich in der *CO-Gruppe* auf.

Bakterielle Infektionen manifestierten sich einzig in der *De-novo-Gruppe*. In der *CO-Gruppe* waren keine bakteriellen Infektionen dokumentiert (Tab.3.11.).

	CMV	VZV	HSV	HCV	Bakterien	Pilze
De-novo (n)	28 (16 T.b.)	0	1	1	15 (11 T.b.)	0
CO-Gruppe (n)	33 (24 T.b.)	9	0	0	0	5 (2 T.b.)

Tab.: 3.11. Vergleichstabelle der Infektionen der *De-novo-Gruppe* und *CO-Gruppe*

[CMV = Cytomegalievirus, VZV = Herpes Zoster Virus, HSV = Herpes Simplex Virus, HCV = Hepatitis C Virus, T.b. = therapiebedürftig, grün = *De-novo-Gruppe*, schwarz = *CO-Gruppe*]

In der *CO-Gruppe* traten deutlich mehr akute Abstoßungsreaktionen auf als in der *De-novo-Gruppe*. Nach der ISHLT-Klassifikation eingeteilt, gab es in der *CO-Gruppe* zudem deutlich höhergradige Abstoßungsreaktionen. So wurden bei der *De-novo-Gruppe* akute Abstoßungen bis maximal ISHLT 2 und in der *CO-Gruppe* sogar akute Abstoßungsreaktionen des histologischen Schweregrades ISHLT 4 festgestellt. In der klinischen Therapiebedürftigkeit der akuten Abstoßungsreaktionen unterschieden sich die beiden Gruppen kaum. So erhielten in der *De-novo-Gruppe* 13 Patienten eine Therapie der akuten Abstoßungsreaktion gegenüber 16 verschiedenen Patienten in der *CO-Gruppe* (siehe Tab. 3.12.).

Bezüglich der Inzidenz von Transplantatvaskulopathien gab es kaum Unterschiede. In der *De-novo-Gruppe* wurde bei zwei Patienten eine Transplantatvaskulopathie diagnostiziert gegenüber nur 1 Patienten in der *C0-Gruppe* (siehe Tab.3.12.).

	Akute Abstoßungen	Abstoßungstherapie	Transplantatvaskulopathie
De-novo:	61	13	2
C0-Gruppe:	99	16	1

Tab.: 3.12. Vergleichstabelle der Abstoßungsreaktionen in der *De-novo-Gruppe* und der *C0-Gruppe*.

[grün = *De-novo-Gruppe*, schwarz = *C0-Gruppe*]

4. Diskussion

Die Entdeckung des Calcineurininhibitors Cyclosporin A in den 80er Jahren war der Durchbruch in der klinischen Organtransplantation, wodurch ein Langzeitüberleben möglich wurde. Die Anzahl der allogenen Organtransplantationen stieg bis auf 20 000/Jahr.

Die Einstellung der CsA-Dosis unter Verwendung des Monitoring der CsA-Blutspiegel erlaubte eine optimale Nutzung der therapeutischen Effekte des CsA, mit einem niedrigen Risiko für die schweren Nebenwirkungen, wie beispielsweise eine Schädigung der Nierenfunktion, arterielle Hypertension und Hyperlipidämie.

Dies fiel vor allem bei thorakalen Organtransplantationen ins Gewicht, da aufgrund der vermehrten immunologischen Risiken die immunsuppressiven Therapieschemata besonders hoch dosiert gehalten wurden.

Mehr als 15 Jahre lang wurden daher die CsA-Serumspiegel routinemäßig direkt vor Einnahme der morgentlichen Dosis gemessen. Dies entspricht den Talspiegeln (C₀) 12 Stunden nach Einnahme der letzten Dosis Cyclosporin.

Mahalati zeigte, dass bei nierentransplantierten Patienten das C₀-Monitoring nicht gut verwendbar war, um Patienten vor dem Risiko einer akuten Abstoßung gut zu schützen. [54]

Auf der anderen Seite bedeutet dies, dass neben der inadäquaten Immunsuppression außerdem die CsA-Serumspiegel ursächlich für die toxischen Nebenwirkungen waren.

Viele pharmakodynamische Studien befassten sich mit dem Resorptionsverhalten von CsA. Diese zeigten, dass das Absorptionsmaximum innerhalb der ersten vier Stunden nach oraler Einnahme erfolgte, während

acht Stunden nach oraler Einnahme es zu einem steady-state der Serumkonzentration auf einem unrepräsentativ niedrigen Level kam. [24][39][63] In der klinischen Routine ist jedoch eine kinetische Zeit-Konzentrationskurve über 4 oder gar 12 Stunden (*Area under the curve*: AUC_{0-4} oder AUC_{0-12}) nicht praktikabel anwendbar. Deswegen wurden innerhalb der ersten vier Stunden nach CsA-Einnahme Einzelzeitpunkte gesucht, die die größte Korrelation mit der AUC_{0-4} Exposition aufwiesen. Mahalati zeigte, dass die CsA-Serumkonzentration zwei Stunden nach CsA-Einnahme, der C2-Wert, den größten prädiktiven Wert aufwies und nur die Kombination von drei Werten ($C_0+C_2+C_3$) zeigte eine höhere Korrelation zur AUC_{0-4} hat [17][24][54][6] In der täglichen Praxis ist hierbei die einzelne Blutentnahme zwei Stunden nach Einnahme die praktikabelste und damit bevorzugte Methode.

Laut den Studien von Halloran korreliert die Calcineurininhibitionsleistung des CsA stark mit den Schwankungen der CsA-Spiegel und auch hier befindet sich das Korrelationsmaximum 1-2 Stunden nach CsA-Applikation. [34]

Nachdem viele Autoren die Sicherheit und die Verlässlichkeit des CsA-Monitoring mittels der C2-Spiegel bestätigt hatten, etablierte sich das Verfahren in der klinischen Praxis der Nieren- und Lebertransplantation. Bei der Transplantation von Herz und Lunge gibt es jedoch nur sehr begrenzte praktische Erfahrungen und die meisten Publikationen haben Ihren Focus auf pharmakodynamischen Aspekten.

In der vorliegenden 36 Monate langen retrospektiven Studie wurden fünf verschiedene Patientengruppen untersucht. Alle Gruppen erhielten direkt nach der Herztransplantation eine Immunsuppression als Triple-Therapie bestehend aus CsA, wahlweise Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil oder Everolimus und einem Kortikoid. Die Gruppen unterschieden sich durch das Verfahren des CsA-Monitorings.

Die in dieser Studie angewandten C2-Zielspiegel waren orientiert an den Empfehlungen von Cantarovich et al. (s.Tab.2.3.). [9] Sie ähnelten damit den Zielspiegeln nach Lebertransplantation (LTX) und befanden sich dabei deutlich unter den angestrebten C2-Spiegeln nach Nierentransplantation (NTX) wie sie Citterio et al. in seiner Studie verwandt hatte. [9][11][18]

Die *De-novo-Gruppe* bestand aus 40 Patienten, bei welchen direkt nach Herztransplantation das CsA-Monitoring mit Hilfe der C2-Spiegel durchgeführt wurde, zusätzlich dazu wurden die C0-Talspiegel ermittelt.

Zum Vergleich wurde eine Gruppe mit 40 Patienten untersucht, die nur mit Hilfe des C0-Monitorings eingestellt wurde (*C0-Gruppe*).

Zusätzlich wurden drei weitere Gruppen untersucht, bei denen das CsA-Monitoring zunächst über die C0-Talspiegel erfolgte und zu Beginn der Beobachtungsphase die Umstellung auf das C2-Monitoring erfolgte. Unterteilt wurden diese Gruppen anhand des Abstandes zwischen der Herztransplantation (HTX) und dem Umstellungszeitpunktes. So entstand eine Gruppe bei welcher die Umstellung im ersten bis dritten Jahr nach HTX erfolgte (*Umgestellt 1-3*), im vierten bis zehnten Jahr (*Umgestellt 4-10*) und letztlich eine Gruppe bei der die Umstellung mehr als zehn Jahre nach der Herztransplantation vorgenommen wurde (*Umgestellt >10*). Eine derartige stufenweise Gruppierung der umgestellten Patienten ist erforderlich, da die untersuchten Parameter (Blutdruckwerte, Nierenfunktion, Leberfunktion wie auch metabolische Parameter) bereits in Abhängigkeit von der Dauer der bereits erfolgten Cyclosporinapplikation unterschiedlich schwer bereits alteriert sein können und somit eine potentielle Reversibilität nach Umstellung auf das C2-Monitoring auch unterschiedliche Vorraussetzungen hat.

Die C2-Spiegel der *De-novo-Gruppe*, der *C0-Gruppe* und der Gruppe *Umgestellt 1-3* lagen zeitweise über den angestrebten Zielspiegeln. Vermutlich basierend auf einem noch instabilen Zustand der Patienten zeitnah nach Herztransplantation, welcher eine flexible Anpassung der C2-Spiegel und der Begleitmedikation erforderte. Hinweisend dafür ist auch die Feststellung, dass die Langzeittransplantierten (*Umgestellt 4-10*, *Umgestellt >10*) mit ihren C2-Spiegeln klar innerhalb, oder sogar unterhalb der angestrebten Werte angeordnet waren. Damit wiesen sie eine stabile Einstellung auf ohne vermehrt akute Abstoßungsreaktionen zu zeigen.

Im ersten postoperativen Jahr stiegen bei der *De-novo-Gruppe* und der *C0-Gruppe* die Kreatininwerte leicht an und lagen oberhalb der Referenzwerte. Zu erklären ist dieser Anstieg am ehesten mit den noch erhöhten CsA-Spiegeln und CsA-Dosierungen im ersten Jahr nach HTX, sowie potentiell nephrotoxischer Begleitmedikation. Bei der *De-novo-Gruppe* konnte, nach dem initialen Anstieg, im Gesamtverlauf eine Reduktion der Kreatininwerte beobachtet werden, bei der *C0-Gruppe* blieben jedoch die Werte über dem Ausgangsniveau. Dies ist ein eindeutiger Hinweis darauf, dass einen *de-novo* Einstellung auf das C2-Monitoring einen nephroprotektiven Effekt hat.

Im direkten Vergleich der Gruppen lagen die Kreatininwerte der *De-novo-Gruppe* höher als die der *C0-Gruppe*. Signifikant höher lagen die Werte zu Beginn der Nachbeobachtungsphase, zum Zeitpunkt T1, so dass von einer vermehrten, bereits präoperativen existenten, Nierenschädigung des *De-novo*-Kollektives ausgegangen werden muss (siehe Tab.3.7.). Dies geht einher mit einer über die letzten Jahre beobachteten zunehmenden Verlängerung der Wartezeit auf eine HTX, wobei sich mit Dauer der Wartezeit bei terminal herzinsuffizienten Patienten auch immer konsekutiv bedingt durch das progredient geringer werdende Herzzeitvolumen auch die Nierenfunktion verschlechtert. Trotz der signifikant höheren Ausgangswerte der *De-novo-Gruppe*, hatten sich nach 3,8 Jahren der Nachbeobachtungsphase die Kreatininwerte der *De-novo-Gruppe* denen der *C0-Gruppe* angeglichen und

lagen damit nur minimal über den Referenzwerten. Vor dem Hintergrund einer bereits präoperativ schlechteren Nierenfunktion ist die bessere Protektion der Nierenleistung unter C2-Monitoring für dieses Patientenkollektiv von besonderer prognostischer Bedeutung.

Passend zu den Ergebnissen von Delgado und Diciolla aus Studien mit stabilen herztransplantierten Patienten, sowie von Cantarovich mit Patienten nach Lebertransplantation, konnte somit in der *De-novo-Gruppe* unter C2-Monitoring eine Langzeitimmunsuppression erfolgen, ohne eine weitere Schädigung der Nierenfunktion mit sich zu bringen. [10][22][25]

Im Gegensatz dazu stiegen die Kreatininwerte im Laufe der Nachbeobachtung in der *C0-Gruppe* an, so dass hier von einer CsA-bedingten Nierenschädigung unter C0-Monitoring ausgegangen werden muss.

Bei den umgestellten Gruppen lagen die Kreatininwerte im analysierten Verlauf durchweg leicht über dem Referenzbereich. Zu einem signifikanten Anstieg kam es jedoch lediglich bei der Gruppe *Umgestellt >10* im letzten Jahr des Beobachtungszeitraumes (T3 vs T4). Über die gesamte Nachbeobachtungsphase kam es bei keiner der später umgestellten Gruppen zu einem weiteren Anstieg des Kreatinins nach Umstellung auf C2-Monitoring. Daher ist anzunehmen, dass die erhöhten Kreatininwerte der spät umgestellten Gruppen bereits auf eine irreversible Nierenschädigung vor Umstellung auf das C2-Monitoring zurückzuführen sind.

Somit konnten die Berichte von Glanville und Levy, die von einer Verbesserung der Nierenfunktion nach Umstellung auf C2-Monitoring sprachen, in unserer Studie nicht bestätigt werden. Eine weitere Progredienz der Nierenschädigung konnte jedoch nach Umstellung auf C2-Monitoring verhindert werden. Die Ergebnisse Glanvilles basierten auf einer Studie mit einer Gruppe niereninsuffizienter Patienten, die $3,5 \pm 2,7$ Jahre nach

Lungentransplantation auf C2-Monitoring umgestellt wurden. Levys et al. erforschten die Nierenfunktion einer Gruppe Lebertransplantierter und beobachtete dabei eine Verbesserung der Nierenfunktion nach Umstellung auf C2-Monitoring, selbst 5-10 Jahre postoperativ. Die beschriebene Besserung der Nierenfunktion wurde möglich, durch eine deutliche Reduktion der CsA-Dosis unter C2-Monitoring. [25][29]

Eine Reduktion der CsA-Dosis nach Umstellung von C0- auf C2-Monitoring beschrieben ebenfalls Cole und Mitarbeiter nach Nierentransplantation, Cantarovich et al. nach Leber- und Herztransplantation und Glanville nach Lungentransplantation. [9][19][29]

Eine derart klare Reduktion der CsA-Dosis und der CsA-Spiegel nach Umstellung auf C2-Monitoring konnte in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden. In der *De-novo-Gruppe* wurden lediglich im ersten postoperativen Jahr die mittleren CsA-Einzeldosierungen gesenkt. Die damit erreichten C2- und C0-Spiegel fielen damit im ersten Jahr und im Verlauf der gesamten Nachbeobachtung weiter ab.

An dieser Stelle ist jedoch zu beachten, dass in den Studien der anderen Autoren ein Patientenkollektiv untersucht wurde, welches auf C2-Monitoring umgestellt wurde, nachdem es sich unter C0-Monitoring stabil verhielt. Nach unseren derzeitigen Annahmen, basierend auf den Berichten von Levy und Diciolla, erhielten die Patienten unter C0-Monitoring damit am ehesten eine Überexposition von CsA, die durch C2-Monitoring aufgehoben werden konnte. [48][25]

In der *De-novo-Gruppe* der vorliegenden eigenen Untersuchung erhielten die Patienten direkt nach der Herztransplantation die jeweilige CsA-Dosis, entsprechend den Ergebnissen des C2-Monitorings. Die zeitliche Nähe zur Transplantation und die hierdurch bedingten häufigen Wechsel der

Begleitmedikation mit Interaktionen über das CYP450-System, könnten durchaus eine verstärkte CsA-Absorption bedingt haben.

In Erwägung sollte gezogen werden, ob eine Überexposition von CsA in der *De-novo-Gruppe* durch die direkte Verwendung des C2-Monitoring somit von vorne herein vermieden werden konnte.

Diese Annahme wird durch die Tatsache bestärkt, dass eine Reduktion der CsA-Dosis und der C0-Werte zwar am stärksten bei der *C0-Gruppe* auffielen, jedoch im Gruppenvergleich die *C0-Gruppe* signifikant höhere CsA-Dosierungen und C0-Spiegel aufwies, als sie in der *De-novo-Gruppe* zu finden waren (siehe Tab.3.6.).

Daher ist das Ausbleiben einer zusätzlichen CsA-Senkung, neben der vom Therapieschema ohnehin vorgesehenen Senkung der CsA-Dosis im Verlauf nach Transplantation, wenig verwunderlich.

Im Gegensatz zu dieser Annahme stehen die Ergebnisse der Umgestellten Gruppen. Bezüglich der Dosierungen und der CsA-Spiegel, sind diese am ehesten mit den Studien von Glanville und Cantarovich vergleichbar, da sie vor Beginn der Studienphase ebenfalls mit C0-Monitoring eingestellt waren. [9][29]

Auch hier konnte nach Umstellung auf C2-Monitoring lediglich bei der Gruppe *Umgestellt 1-3* eine Reduktion der C0-Spiegel und bei der Gruppe *Umgestellt >10* eine CsA-Dosisreduktion und konsekutiv eine Reduktion der C2-Spiegel beobachtet werden. Weitere Änderungen der CsA-Dosierungen respektive der CsA-Spiegel traten nicht auf.

Der systolische wie auch der diastolische arterielle Blutdruck stieg im ersten postoperativen Jahr bei den Patienten in der *De-novo-Gruppe* leicht an, befand sich jedoch zu jederzeit im Normbereich. Dieser Anstieg entwickelte

sich im Verlauf zurück, so dass es innerhalb des 3,8 Jahre langen Nachbeobachtungsintervalls keinen Hinweis auf eine CsA-bedingte arterielle Hypertonie unter C2-Monitoring gab, wie es auch Citterio in einer Studie mit Langzeitnierentransplantierten ausschließen konnte. [18]

Unglücklicherweise konnten in der *C0-Gruppe* nur im ersten Jahr nach der Herztransplantation die zu analysierenden Blutdruckwerte retrospektiv eruiert werden, so dass ein direkter Vergleich der Gruppen nur begrenzt möglich war. Im ersten postoperativen Jahr kam es bei der C0-Gruppe zu keinem signifikanten Anstieg des systolischen, sowie diastolischen Blutdruckes. Im Gegensatz zur *De-novo-Gruppe* fielen jedoch vor allem diastolisch grenzwertig erhöhte Blutdruckwerte auf.

Bei den Gruppen *Umgestellt 1-3* und *Umgestellt 4-10* kam es nach Umstellung auf C2-Monitoring kaum zu Veränderungen der arteriellen Blutdruckwerte und sie befanden sich weitestgehend im oberen Normbereich. Ein Abfall der diastolischen arteriellen Blutdruckwerte konnte hingegen im Verlauf der Langzeittransplantierten (Gruppe *Umgestellt >10*) nach Umstellung auf C2-Monitoring beobachtet werden. Bedingt hierdurch wurden 12,9 Jahre nach der Herztransplantation, bei den auf C2-Monitoring umgestellten Patienten, normotone Blutdruckwerte gemessen.

Diese Ergebnisse zeigen, dass unter C2-Monitoring der arterielle Blutdruck stabil im normotensiven Bereich gehalten werden kann. Auch mehr als 10 Jahre nach Herztransplantation ist, nach Umstellung auf C2-Monitoring, ein positiver Effekt im Hinblick auf die Ausbildung einer calcineurininhibitorinduzierten Hypertonie, möglich.

In allen Gruppen befanden sich die Leberenzyme stets im Normbereich. Innerhalb des Normbereiches kam es bei den Gruppen *Umgestellt 1-3* und *Umgestellt 4-10* nach Umstellung auf C2-Monitoring jeweils zu einem geringen Anstieg der von GOT und GPT. Auch in der *De-novo-Gruppe* wurde

ein Anstieg der GOT-Werte im ersten postoperativen Jahr beobachtet. Im Kollektiv der *De-novo-Gruppe* fielen zudem, über die gesamte Nachbeobachtungszeit, höhere Werte für GOT und GPT auf als bei der *C0-Gruppe*. Hierbei ist allerdings zu beachten, dass die *De-novo-Gruppe* auch jedes Mal mit höheren Ausgangswerten für GOT und GPT in die Nachbeobachtungsphase startete. Dies ist auf eine mitunter längere Wartezeit kürzlich transplantierten Patienten im Vergleich zu bereits zu einem früheren Zeitpunkt transplantierten Patienten mit konsekutiv progredienter Leberstauung bei länger bestehender Herzinsuffizienz zurückzuführen. Interessanter Weise kam es hingegen einzig in der *C0-Gruppe* zu einem Abfall der GPT-Werte im analysierten Verlauf (siehe Tab.3.8.). Diese Beobachtung ist sicherlich nicht durch allein auf den CsA-Einfluss zurück zu führen. So ist es doch unwahrscheinlich, dass die gleich gebliebene, oder durch das C2-Monitoring sogar gesenkte CsA-Exposition mit einer vermehrten hepatotoxischen Wirkung einhergeht.

Die Serumlipide verhielten sich nach Umstellung auf C2-Monitoring weitestgehend unauffällig und befanden sich größtenteils im postoperativen Normbereich.

In der *De-novo-Gruppe* lagen die HDL-Werte im ersten postoperativen Jahr leicht oberhalb der Referenzwerte. Im Laufe der betrachteten Nachuntersuchungsphase zeichnete sich ein Abfall der HDL-Werte ab, so dass sie sich am Ende des Beobachtungsintervalls in der *De-novo-Gruppe* im Normbereich befanden. Da sich die restlichen Serumlipide bei den Patienten der *De-novo-Gruppe* stabil verhielten und sie sich fortwährend in den jeweiligen Normbereichen befanden, gibt es keinen Anhalt für eine CsA-induzierte Hyperlipidämie unter C2-Monitoring.

In der Nachbeobachtung der *C0-Gruppe* fanden sich hingegen ebenfalls erhöhte HDL-Werte im ersten postoperativen Jahr und zusätzlich fiel ein Anstieg der LDL-Werte auf. Auch wenn zum Zeitpunkt T3 die Ergebnisse der

HDL- und LDL-Werte lediglich durch einen Messwert repräsentiert wurden, muss von einem Anstieg der Serumlipide unter C0-Monitoring ausgegangen werden.

Ein isolierter Anstieg der Triglyceride wurde bei der Gruppe *Umgestellt 1-3* nach Umstellung auf C2-Monitoring beobachtet, welcher allerdings innerhalb des Normbereiches stattfand.

Da sich in den anderen Gruppen nach Umstellung keine Veränderungen der Serumlipide abzeichneten und sich diese zudem weitestgehend im unteren Normbereich befanden, sollte dieser einzelnen Veränderung nicht allzu viel Gewicht beigemessen werden.

Laut Citterio ist ein stabiles Verhalten des Lipidstoffwechsels insbesondere im Hinblick auf das Entstehen einer Transplantatvaskulopathie (TVP) von Bedeutung. So äußerte er die Vermutung, dass das verminderte Auftreten von TVP in seiner Studie mit nierentransplantierten Patienten am ehesten auf die verbesserten Serumlipid-Werte unter C2-Monitoring zurückzuführen sei. [18]

Bei der Betrachtung der CK-Werte fiel in der *De-novo-Gruppe* vor allem im ersten Jahr nach der Transplantation, aber auch während des gesamten Nachbeobachtungsintervalls, ein Anstieg der Mittelwerte auf, gleichwohl diese im Normbereich verblieben. Im ersten postoperativen Jahr lagen die CK-Werte in der *De-novo-Gruppe* signifikant oberhalb der Werte der C0-Gruppe, als auch der CK-Werte in der restlichen Nachbeobachtungsphase (siehe Tab.3.10.).

Die CK-MB Werte betragen in der *De-novo-Gruppe* zum Teil $\geq 10\%$ der Gesamt-CK. Aufgrund des klinischen Verlaufes wie auch der bioptischen Ergebnisse ist hier jedoch nicht von einer Myokardschädigung auszugehen.

In der *C0-Gruppe* lässt sich ebenfalls ein Anstieg der CK-Werte beobachten, jedoch erfolgt parallel hierzu ein Abfall der Mittelwerte für die CK-MB, so dass auch, trotz der erhöhten Inzidenz akuter Abstoßungsreaktionen in der histologischen Klassifikation ISHLT ≥ 3 , hier eine Korrelation mit allogenen Abstoßungsprozessen nicht gegeben ist.

Auch in den umgestellten Gruppen konnte ein Anstieg der Kreatinkinase und/oder der CK-MB mit Anteilen teilweise wieder $> 10\%$ beobachtet werden. Ein Anhalt für eine direkte myokardiale Genese ergab sich aus keinem anderen Untersuchungsparameter und auch nicht aus den einzelnen klinischen Verläufen.

Ein Anstieg der CK und vor allem der CK-MB ist unter immunsuppressiver Medikation beschrieben und so vielfach als toxische Begleiterscheinung, ohne klinische Relevanz zu werten. Eine Myokardischämie als Ursache der CK-MB-Erhöhung ist sicherlich in der Initialphase als Folge des Ischämie-Reperfusionsschaden zu diskutieren, verliert aber im postoperativen Verlauf an Bedeutung. Unklar ist, ob eine chronische vaskuläre Abstoßung mit Entwicklung einer Transplantatvaskulopathie mit einer CK-MB-Erhöhung korreliert. Ein derartiger Zusammenhang kann anhand der vorliegenden eigenen Daten jedoch nicht abgeleitet werden.

Während bei den 40 Patienten der *De-novo-Gruppe* im Wesentlichen nur leichte bis mäßige akute Abstoßungsreaktionen (ISHLT 1b: n=55 und ISHLT 2: n=6) histologisch diagnostiziert wurden, wurden bei den 40 Patienten der C0-Gruppe bioptisch auch schwere akute Abstoßungsreaktion (\geq ISHLT 3) gefunden. (ISHLT 1b : n=75, ISHLT 2 : n=16, ISHLT 3 : n=1, ISHLT 4 : n=7).

Die Ergebnisse der eigenen Untersuchung bestätigen, dass mit Hilfe des C2-Monitoring niedrigere Cyclosporin-Dosen in der immunsuppressiven Therapie nach Herztransplantation möglich sind, wodurch eine Verschlechterung der Nierenfunktion unter Cyclosporin wirkungsvoll

verhindert werden kann, ohne dass dabei vermehrt weder akute noch chronische (TVP) Abstoßungsreaktionen auftreten. Es wurde sogar eine deutlich geringer ausgeprägte inflammatorische Antwort beobachtet

Dies entspricht den Berichten vieler Forschungsgruppen, die ebenfalls eine niedrige Inzidenz von akuten Abstoßungsreaktionen vorwiegend nach Leber-, Nieren, sowie vereinzelt auch nach Herz- und Lungentransplantationen, unter C2-Monitoring beschrieben. [10][11][18][19][22][29][48]

Im Gruppenvergleich traten in der *De-novo-Gruppe* mehr als ein Drittel weniger Abstoßungsreaktionen auf und diese mit deutlich geringerer Schwere als in der *C0-Gruppe*. So scheint unter C2-Monitoring zusätzlich zu der Nebenwirkungsreduktion ebenfalls eine Optimierung der immunsuppressiven Wirkung erreichbar zu sein.

Dies erhärtet die Ausführungen von Diciolla et al., durch eine Kombination von C0- und C2-Monitoring - wie sie im Rahmen der Einführung des C2-Monitorings auch bei unserem Patientenkollektiv praktiziert wurde - eine Über- wie aber auch eine Unterexposition von Cyclosporin, mit der Folge vermehrter Abstoßungsreaktionen oder einer erhöhten Inzidenz von Infektionen zu verhindern. [25]

Bestärkt wird der Nutzen der Doppelspiegelbestimmung dadurch, dass in anderen Studien, in denen einzig C2-Monitoring verwendet wurde, keine Unterschiede im Hinblick auf die Inzidenz von akuten Abstoßungsreaktionen beschrieben wurden. So auch bei Cantarovich mit seinen Untersuchungen an stabilen herztransplantierten Patienten (>1 Jahr nach Transplantation). [11]

Insgesamt ist die Anzahl der akuten Abstoßungsreaktionen dieser beiden Gruppen im Vergleich zu den Studien anderer Autoren relativ hoch. Zu differenzieren ist hier allerdings, der zeitliche Abstand zur Transplantation,

die verwendeten C2-Zielspiegel und die Tatsache, dass die meisten Studien an einer Auswahl an stabilen Patienten erfolgten und nicht wie in der eigenen Untersuchung konsekutiv jeder herztransplantierte Patient in die Untersuchung einbezogen wurde. [11][18]

So beschrieb Delgado in seiner Studie mit Herztransplantierten kein Auftreten einer akuten Abstoßungsreaktion. Allerdings befanden sich die Patienten seiner Studie im Mittel 2 Jahre nach Transplantation und es wurden deutlich höhere C2-Spiegel verwendet als bei dem eigenen Patientenkollektiv (Direktvergleich der Mittelwerte der C2-Spiegel von Delgado vs die eigene *De-novo-Gruppe*: unmittelbar post HTX : 1403 ± 285 ng/ml vs $864,39 \pm 276,45$ ng/ml sowie nach 2 Jahren : 824 ± 120 ng/ml vs $584,28 \pm 162,8$ ng/ml) [22].

Dieser Unterschied verdeutlichte sich auch in den untersuchten 3 umgestellten Gruppen dieser Studie. So ist erwartungsgemäß das Auftreten von akuten Abstoßungsreaktionen umgekehrt proportional zu dem zeitlichen Abstand der Transplantation. In diesen 3 später umgestellten Gruppen traten keine schweren, hämodynamisch relevanten akuten Transplantatabstoßungen auf und auch der prozentuale Anteil leichter Abstoßungsreaktion (\leq ISHLT 2) sank deutlich mit zeitlichem Abstand zur Transplantation (Gruppe *Umgestellt 1-3*: 24 Abstoßungsreaktionen bei 9 / 29 Patienten, 6 x Therapie; Gruppe *Umgestellt 4-10*: 14 Abstoßungsreaktionen bei 11 / 64 Patienten, 2 x Therapie; Gruppe *Umgestellt >10*: 1 Abstoßungsreaktion bei 1 / 23 Patienten, keine Therapie)

Eine weitere schwerwiegende Komplikation unter Immunsuppression sind Infektionen, insbesondere viraler Genese. Im Gruppenvergleich fielen deutlich mehr virale Infektionen bei der *C0-Gruppe* auf (33 CMV-Infektionen/Reaktivierungen, davon 24 behandlungsbedürftig, und 9 VZV-Infektionen) als bei der initial auf C2-Monitoring eingestellten *De-novo-*

Gruppe (28 CMV-Infektionen/Reaktivierungen, davon 16 behandlungsbedürftig).

In ähnlicher Weise verhielt es sich mit den Pilzinfektionen, die nur in der *C0-Gruppe* beobachtet wurden.

Konträr dazu verhielten sich die bakteriellen Infektionen. Sie manifestierten sich einzig in der postoperativen Nachbeobachtung der *De-novo-Gruppe*: 15 bakterielle Infektionen wurden vermerkt und 11 davon antibiotisch behandelt. In der *C0-Gruppe* waren keine bakteriellen Infektionen dokumentiert. Hier muss möglicherweise von einer Erfassungs- und Dokumentationsproblematik ausgegangen werden, die sich bei einer retrospektiven Analyse nicht mehr korrigieren lässt.

Die umgestellten Gruppen erlitten keine CMV-Infektionen/Reaktivierungen und es traten auch nur vereinzelt VZV-Infektionen auf, sowie wenige bakterielle Infektionen, die mit dem zeitlichen Abstand zur Transplantation in ihrer Inzidenz abnahmen.

Dies entspricht den Ergebnissen von Delgado, der ebenfalls zeigte, dass C2-Monitoring nicht mit einer vermehrten Infektionsrate einhergeht. [22]

Derzeit gibt es wenige Studien über die Langzeittransplantatfunktion unter C2-Monitoring. Gute Langzeitergebnisse für Leber- und Nierentransplantierte wurden von der European Consensus Group berichtet. [28]

Eisen und Ross beschrieben als ursächlich für das Entstehen einer Vaskulopathie nach Herztransplantation, neben immunologischen Risiken (akute Abstoßung, anti-HLA-Antikörper) und kardiovaskulären Risiken (Spenderalter, Hyperlipidämie, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, etc.), ebenfalls Nebenwirkungen einer CsA-Überexposition (CMV-Infektionen und

Nierentoxizität), sowie Cyclosporin selber als Risikofaktoren. Sie berichteten über deutlich bessere Ergebnisse bezüglich der Inzidenz akuter Abstoßungsreaktionen und dem Ausbleiben einer Transplantatvaskulopathie bei Herztransplantierten unter C2-Monitoring des Cyclosporins in Kombination mit dem Proliferationshemmer Everolimus. [27]

Citterio postulierte, dass über eine bessere Regulation der Serumlipide und des arteriellen Blutdruckes, eine Verbesserung der Langzeittransplantatfunktion nach Nierentransplantation erreicht werden kann. [18] Dieses kann, wie auch anhand des eigenen, nachuntersuchten Kollektives demonstriert, mittels konsequenter Einstellung der Cyclosporinmedikation mit Hilfe des C2- resp. des Doppelspiegelmonitorings erreicht werden.

Akhlaghi et al. berichten bei De-novo Lungentransplantierten, unter Verwendung von C2-Monitoring, im Vergleich zu C0- und C6-Monitoring, von der besten Korrelation zwischen den CsA-Spiegeln und dem Auftreten von Abstoßungsreaktionen. Ein C2-Zielspiegel im ersten postoperativen Monat zwischen 1000-1500µg/l bringt Akhlaghi mit einem besseren Transplantatüberleben und einer besseren Lungenfunktion in Verbindung. [1]

Langzeitergebnisse bezüglich der Entwicklung einer koronaren Transplantatvaskulopathie bei Herztransplantierten unter C2-Monitoring sind nicht vorhanden.

In der *De-novo-Gruppe* der eigenen Untersuchung zeichneten sich bei den jährlichen routinemäßigen Herzkatheteruntersuchungen in zwei Fällen leichte Formen einer beginnenden TVP ab und auch in der *C0-Gruppe* wurde in einem Fall eine leichte TVP beschrieben. In beiden Gruppen erforderten sie keine weiteren Interventionen oder Operationen. Die Anzahl der Patienten in den jeweiligen Gruppen war zu klein und auch die

Nachbeobachtungsdauer zu kurz, um zu diesem Punkt anhand der vorliegenden Untersuchungsergebnisse am eigenen Patientenkollektiv eine valide Aussage zu treffen.

Die Anzahl der Patienten mit nachweisbarer TVP stieg erwartungsgemäß proportional mit zeitlichem Abstand zur Transplantation. So wurde bei 3 Herzkatheteruntersuchungen (10,3%) der Gruppe *Umgestellt 1-3* (29 Patienten) leichte Anzeichen vom TVP geschildert, bei der Gruppe *Umgestellt 4-10* (64 Patienten) wurden in 14 Fällen (21,9%) über Anzeichen von TVP berichtet und bei der Gruppe *Umgestellt >10* (23 Patienten) waren 9 Herzkatheteruntersuchungen (39,1%) diesbezüglich pathologisch.

In der *De-novo-Gruppe* verstarben 4/40 Patienten. Die Überlebensrate betrug damit 95% nach einem Jahr und 88% nach drei Jahren (Abb.3.14.). Diese Überlebensrate ist vergleichbar mit den Ergebnissen von Delgado, in dessen Untersuchungen 1/58 Patienten verstarb. Die Beobachtungszeit Delgado's Studie begann im Mittel $2,03 \pm 1,28$ Jahre post-HTX und wurde über 6 Monate fortgeführt. Er erreichte damit eine Überlebensrate von 98% nach 6 Monaten. [22]

Eine Langzeitüberlebensrate konnte in der *C0-Gruppe* leider nicht ermittelt werden, da die Aufstellung des Kollektives es erforderte, Patienten bis zu ihrem Umstellungszeitpunkt als nur C0-monitorisierte Patienten zu verfolgen und somit alle Patienten den C0-Untersuchungszeitraum überlebt haben mussten. Alle diese Patienten mündeten in eine der später umgestellten Gruppen.

In den umgestellten Gruppen ergaben sich folgende Ergebnisse: 1/29 Patienten verstarb während der Nachbeobachtungsphase in der Gruppe *Umgestellt 1-3*, die Überlebensrate betrug damit 97% drei Jahre nach Umstellung auf C2-Monitoring.

In der Gruppe *Umgestellt 4-10* verstarben 8/64 Patienten. Die Überlebensrate lag bei 98% nach einem, 95% nach zwei und 88% nach drei Jahren nach Umstellung auf C2-Monitoring.

In der Gruppe *Umgestellt >10* verstarb in der Nachbeobachtungszeit 1/23 Patienten. Demnach ergab sich eine Überlebensrate von 95% drei Jahre nach Umstellung auf das C2-Monitoring.

4.1. Limitationen der Studie

In der Herztransplantationsambulanz in Kiel werden standardmäßig eine C0- und zusätzlich eine C2-Spiegelmessung vorgenommen. Da wir den Anspruch einer Kontrollgruppe hegten, mussten wir damit in der vorliegenden Untersuchung auf die Patientenbestände vor Einführung, bzw. vor Umstellung auf C2-Monitoring zurückgreifen. Dies hatte einerseits zur Folge, dass die Patienten der *C0-Gruppe* zum Teil vor langer Zeit transplantiert wurden und damit in mancher Hinsicht Schwierigkeiten bestanden zu jedem Untersuchungszeitpunkt vollständige Dokumentationen, vor allem der Infektionen, Abstoßungsreaktionen und entsprechender Abstoßungstherapien, sowie des arteriellen Blutdruckes und der Blutfette zu erhalten.

Ein weiterer Schwachpunkt ergibt sich ebenfalls daraus, dass somit keine Patienten des C0-Kollektives innerhalb des definierten Nachbeobachtungszeitraumes versterben konnten, da sie alle den Umstellungspunkt erreichen mussten und dann, mit Einführung des C2-Monitorings, in einer der anderen Gruppen (*Umgestellt 1-3*, *Umgestellt 4-10*, *Umgestellt >10*) weitergeführt wurden. Damit stand hier ein wichtiger Vergleichsparameter zur Beurteilung der Effektivität einer Immunsuppressionstherapie nicht zur Verfügung.

5. Zusammenfassung

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass unter C2-Monitoring des Cyclosporinspiegels eine suffiziente Immunsuppression bei de-novo Herztransplantierten mit deutlich niedrigeren CsA-Dosierungen als unter C0-Monitoring möglich ist, wodurch das Risiko von CsA-bedingten Organschäden, insbesondere der Niere, deutlich reduziert werden kann.

Ebenfalls unbeeinträchtigt bleibt unter dem C2-Monitoring der Lipidstoffwechsel und der arterielle Blutdruck, der unter leichter antihypertensiver Medikation, über die gesamte Nachbeobachtungszeit im Mittel normotone Werte aufwies.

Selbst die Umstellung von einem C0-Monitoring auf ein C2-Monitoring noch mehrere Jahre nach der Transplantation scheint günstigen Einfluss auf den arteriellen Blutdruck und die Nierenfunktion zu haben. Es konnten jedoch bereits bestehende Beeinträchtigungen nicht mehr verbessert, wohl aber in ihrer Progression aufgehalten werden.

Günstig wirkten sich die unter C2-Monitoring niedrigeren CsA-Dosierungen zudem auf eine Reduktion der Rate viraler Infektionen aus, welche einerseits akut lebensbedrohliche Komplikationen der immunsuppressiven Therapie darstellen und andererseits die Entstehung einer Transplantatvaskulopathie, als pathologisches Korrelat einer chronischen Transplantatabstoßung, im weiteren Verlauf begünstigen.

Mit Hilfe des C2-Monitoring konnte eine Optimierung der immunsuppressiven Wirkung unter deutlicher Reduktion des Nebenwirkungsprofils erreicht werden. In dem untersuchten Patientenkollektiv mit de-novo C2-Monitoring traten wesentlich weniger akute Abstoßungsreaktionen nach Herztransplantation auf als unter C0-

Monitoring und diese waren histologisch von deutlich geringerem Schweregrad.

Bisher sind nur wenige Angaben zur Langzeittransplantatfunktion und zu chronischen vaskulären Abstoßungsreaktionen, mit resultierender Transplantatvaskulopathie, bei Nieren-, Leber-, Herz- und Lungentransplantierten unter C2-Monitoring verfügbar. An Hand der vorliegenden Daten kann gesagt werden, dass mit Hilfe von C2-Monitoring bei *de-novo* Herztransplantierten eine wesentlich individualisiertere Immunsuppressionstherapie mit Cyclosporin durchgeführt werden kann als dass dies unter dem konventionellen C0-Monitoring möglich ist. Trotz Steigerung der immunsuppressiven Potenz kann sogar dabei die Rate an toxischen Schädigungen unter Cyclosporin deutlich gemindert werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Akhlaghi F, Gonzalez L, Trull A (2005): *Association Between Cyclosporine Concentration at 2 Hours Post-Dose and Clinical Outcomes in De Novo Lung Transplant Recipients*. J Heart Lung Transplantation 24: 422-430
2. Banner NR, Yacoub MH (2004): *Cyclosporine in thoracic Transplantation*. Supplement to Transplantation Proceedings Vol. 36 NO2S March: 303-304
3. Barnard CN (1987): *Reflections on the first heart transplant*. SAMJ 72, 5 December, XIX-XX,
4. Bigelow WG, Callahan JC, Hopps JA (1950): *General hypothermia for experimental cardiac surgery* Ann Surg 132: 531-539
5. Bigelow WG, Lindsay WK, Greenwood WF (1950): *Hypothermia. Its possible role in cardiac surgery: An investigation of factors governing survival in dogs at low body temperatures*. Ann Surg 132: 849
6. Borel JF (1976): *Comparative study of in vitro and in vivo drug effects on cell-mediated cytotoxicity*. Immunology 31: 631-641
7. Borel JF (1980): *Immunosuppressive properties of cyclosporine A (CyA)*. Transplant Proc 12: 233
8. Borel JF, Feurer C, Gubler HU, Stahelin H (1976): *Biological effects of cyclosporin A: a new antilymphocytic agent*. Agents Actions 6: 468
9. Cantarovich M, Barkun J, Giannetti N, et al (2004): *History of C2 Monitoring in Heart and Liver Transplant Patients with Cyclosporine Microemulsion*. Transplant Proc; 36 (Suppl 2S), 442S-447S
10. Cantarovich M, Barkun JS, Tchervenkov JI, Besner JG, Aspeslet L, Metrakos P (1998): *Comparison of Neoral Dose Monitoring With Cyclosporine Trough Levels Versus 2-Hr Postdose Levels In Stable Liver Transplant Patients*. Transplantation; 66: 1621-1627

11. Cantarovich M, Elstein E, De Varennes B, Barkun J (1999): *Clinical Benefit of Neoral Dose Monitoring With Cyclosporine 2-hr Post-Dose Levels Compared With Trough Levels in Stable Heart Transplant Patients*. *Transplantation*; 68: 1839-1842
12. Cantarovich M, Ross H, Arizon JM, Gomez MA, Straatman L, Orus J, Alonso-Pulpon L, Diaz Molina B, Wang S, Lage E, Crespo MG, Manito N, Howlett J, Haddad H, Motown Study Group (2005): *A 12-Month, Multicenter, Randomized, Adaptive Design, Open-Label Study to Evaluate the Benefit of C2-hr Monitoring of Neoral on Safety and Efficacy Outcomes in De Novo Cardiac Transplant Recipients Receiving Basiliximab*. *Am J Transplant*; 5 (Suppl 11): 249
13. Carrel A (1902): *The operative technique for vascular anastomoses and transplantation of viscera*. *Lyon Med* 98: 859
14. Carrel A (1907): *The surgery of blood vessels*. *Bulletin of John Hopkins Hospital* 18: 18
15. Carrel A, Guthrie CC (1906): *The transplantation of veins and organs*. *Am Med* 10: 1101-1102
16. Cass MH, Brock R (1959): *Heart excision and replacement*. *Guy's Hosp Rep* 108: 285-290
17. Citterio F (2004): *Evolution of the Therapeutic Drug Monitoring of Cyclosporine*. *Transplantation Proc*; 3 (Suppl 2S), 420S-425S
18. Citterio F, Carmela Scatà M, Romagnolio J, Nanni G, Castagneto M (2005): *Results of a Three-Year Prospective Study of C2 Monitoring in Long-Term Renal Transplant Recipients Receiving Cyclosporine Microemulsion*. *Transplantation*; 79: 802-806
19. Cole E, Mahm N, Cardella C, Cattran D, Fenton S, Hamel J, O'Grady C, Smith R (2003): *Clinical Benefits of Neoral C2 Monitoring in the Long-Term Management of Renal Transplant Recipients*. *Transplantation*; 79: 802-6

20. Cosimi AB (1981): *Use of monoclonal antibodies to T-cell subsets for immunological monitoring and treatment in recipients of renal allografts.* *N Eng J Med* 305: 308
21. Dausset J (1958): *Iso-leuco-anticorps.* *Acta Heamatol* 20: 156
22. Delgado D, Rao V, Hamel J, Miriuka S, Cusimano R, Ross H (2005): *Monitoring of Cyclosporine 2-Hour Post-Dose Levels in Heart Transplantation: Improvement of clinical outcomes.* *J Heart and Lung Transplant.* Sept; 24(9): 1343-6
23. Demikov VP (1962): *Experimental transplantation of vital organs (authorized translation from the Russian by Basil Haigh).* Consultants Bureau Enterprises Inc, New York
24. Deris I (2001): *C2-Monitoring verbessert Ergebnisse unter Cyclosporin-Therapie.* Beilage in „Der Chirurg“, Band 72, Heft 10: 1-4, Springer Verlag Heidelberg
25. Diciolla F, Scolletta S, Berti L, Maccherini M, Federici D, Bernazzali S, Iasi G, Chiavarelli M (2005): *C2 and C0 Values for Monitoring Therapy in stable Heart Transplant Recipients.* *Transplantation Proc*; 37: 1355-1359
26. Dreyfuss M, Härris H, Hofmann H, Kobel H, Pache W, Tschertter H (1976): *Cyclosporin A and C.* *Eur J Appl Microbiol* 3: 125-133
27. Eisen H, Ross, H (2004): *Optimizing the Immunosuppressive Regimen in Heart Transplantation.* *J Heart Lung Transplantation* 23, No 5S: S207-213.
28. European Consensus Group: Nashan B, Bock, Bosmans JL, Budde K, De Fijter H, Jaques B, Johnston A, Lück R, Midtvedt K, Pallardo L, Ready A, Salamé E, Salizzoni M, Suarez F, Thervet E (2005): *Use of Neoral C2 monitoring: A European Consensus.* *Transplant International*, Vol 18, No 7: 768-778

29. Glanville A, Morton JM, Aboyoun CL, Plit ML, Malouf MA (2004): *Cyclosporine C2 Monitoring Improves Renal Dysfunction after Lung Transplantation*. J Heart Lung Transplantation Oct; 23(10): 1170-4
30. Gibbon JH (1937): *Artificial maintenance of circulation during experimental occlusions of pulmonary artery*. Arch Surg 34: 1105-1131
31. Gibbon JH (1939): *The maintenance of life during experimental occlusion of pulmonary artery followed by survival*. Surg Gynec Obstet 69: 602
32. Gibbon JH (1954): *Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery*. Minn Med 37: 171-180
33. Goldberg M, Berman EF, Akman LC (1958): *Homologous transplantation of the canine heart*. J Internat Coll Surgeons 30: 575-586
34. Halloran PF, Helms LMH, Kung L, Noujaim J (1999): *The temporal profile of calcineurin inhibition by cyclosporine in vivo*. Transplantation; 68: 1356-61
35. Hardy JD, Chaves CM, Kurrus FD, Neeley WA, Eraslan S, Turner MD (1964): *Heart transplantation in man: development studies and a report of a case*. JAMA 188: 1132-1140
36. Herold G. (2005): *Innere Medizin 2005*. 185
37. <http://www.eurotransplant.nl>
38. Hummel M., Hetzer R. (2004): *Impact of Cyclosporin on Cardiac Transplantation in Berlin*. Transplantation Proceedings Vol. 36 No2 Suppl: 337-345
39. Johnston A, David OJ, Cooney GF (2000): *Pharmacokinetic validation an evolution of effectiveness*. Transplantation Proc; 32 suppl A: 45-52S
40. Karow T, Lang-Roth R (2005): *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie 2005*. 13. Aufl, 880-881

41. Kaufmann SHE (2004) *T-Zellen*. In: Hahn H, Falke D, Kaufmann SHE, Ullmann U (Hrsg): *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. 5. Aufl., S98-101, Springer Verlag Heidelberg
42. Kirklin JK, Kirklin JW (1981): *Management of the cardiovascular subsystem after cardiac surgery*. *Ann Thorac Surg* 32: 331
43. Kirklin JW, Donald DE, Harschbarger HG, Hetzel PS, Patrick RT, Swan HJC, Wood EH (1956): *Studies in extracorporeal circulation. Applicability of a Gibbon type pump oxygenator to human cardiac surgery. Forty cases*. *Ann Surg*, July (1)144: 2-8
44. Kirklin JW, Dushane JW, Patrick RT, Donald DE, Hetzel PS, Harshbarger HG, Wood EH. (1955): *Intracardiac surgery with the aid of a mechanical pump-oxygenator system (Gibbon-type): Report of eight cases*. *Mayo Clin Proc*, May 18; 30(10): 201-6
45. Kliner W (1971): *Meilensteine der Herzchirurgie*. *Wiener Med Wschr Nr 10/11*: 254-258
46. Konstantinov IE (1988): *A mystery of Vladimir P. Demikhov: The 50th anniversary of the first intrathoracic transplantation*. *Ann Thorac Surg* 65: 1171-1177
47. Kramer W (1997): *Neue Immunmodulatoren in der Organtransplantation - Untersuchungen an der Rattennierentransplantation*. Pabst Verlag Lengerich
48. Levy G (2001): *C2-Monitoring-Strategie zur Optimierung der Immunsuppression durch Cyclosporin aus der Sandimmun Optoral® - Formulierung*. *Biodrugs*; 15(5): 279-290
49. Lower RR (1968): *Cardiac transplantation in proper perspective*. *Surg Gynec Obstet* 126: 838
50. Lower RR, Shumway NE (1969): *Studies on orthotopic homotransplantations of the canine heart*. *Surg Forum* 11: 18-19

51. Lower RR, Stofer RC, Hurley EJ, Dong E Jr, Crohn RB, Shumway NE (1962): Successful homotransplantations of the canine heart after anoxic preservation of seven hours. *Am J Surg* 104: 302-304
52. Lower RR, Stofer RC, Hurley EJ, Shumway NE (1961): *Complete homograft replacement of the heart and both lungs*. *Surgery* 50: 842-845
53. Lower RR, Stofer RC, Shumway NE (1961): *Homovital transplantation of the heart*. *J Thorac Cardiovasc Surg* 41: 196-204
54. Mahalati K, Belitsky P, Skretris I, Wets K, Panek R (1999): *Neoral monitoring by simplified sparse sampling area under the concentration-time curve*. *Transplantation*; 68: 55-62
55. Mann FC, Priestly JT, Markowitz J, Yater WM (1933): *Transplantation of the intact mammalian heart*. *Arch Surg* 26: 219-224.
56. Mardigyan V, Gianetti N, Cecere R, Besner JG, Cantarovich M (2005): *Best single time points to predict the area-under-the-curve in long-term heart transplant patients taking mycophenolate mofetil in combination with cyclosporine or tacrolimus*. *J Heart Lung Transplant*; 24: 1614-8
57. Metchnikoff I (1899): *Etudesur la resorption des cellules*. *Ann Inst Pasteur* 13: 737
58. Morris RE, Hoyt EG, Murphy MP, Shorthouse R (1989): *Immunopharmacology of FK-506*. *Transplant Proc* 21: 1042-1044.
59. Murray JE, Merrill JP, Harrison JH (1955): *Renal homotransplantations in identical twins*. *Surg Forum* 6: 432-6
60. Murray JE, Merril JP, Dammin GJ, Dealy JB Jr, Alexandre GW, Harrison JH (1962): *Kidney transplantation in modified recipients*. *Ann Surg* 156:337
61. Murray JE, Merril JP, Harrison JH, Wilson RE, Dammin GJ (1963): *Prolonged survival of human-kidney homografts by immunosuppressive drug therapy*. *N Eng J Med* 268: 1315

- 62.** Nashan B., Budde K. (2003): *C2-Monitoring, optimiertes Patientenmanagement mit Sandimmun® Optoral*. Informationsschrift der Novartis Pharma GmbH, Nürnberg
- 63.** Nashan B, Armstrong V W, Budde K, Fricke L, Heemann U, Lück R, Röthele E, Scheuermann E H, Suwelack B (2003): *Cyclosporin C2-Monitoring zur Optimierung der Immunsuppression nach Nierentransplantation*. *Transplantationsmedizin* 15: 15-24
- 64.** Patel JK, Koashigawa JA (2004): *Cardiac Transplant Experiences With Cyclosporin*. *Transplantation Proceedings* 36 Suppl. : 323-330
- 65.** Pühler T.(2006): Unveröffentlichte Befunde
- 66.** Russ GR (1992): *Immunosuppression in transplantation*. *Med J Aust* 157: 198-203
- 67.** Ryffel BW, Quesniaux VF, Foxwell BM (1992): *Covalent binding of cyclosporine inhibits irreversibly T-Lymphocyte activation*. *Biochem Pharmacol* 43: 953-960
- 68.** Schmid C, Heemann U, Azuma H, Tilney NL (1995): *Rapamycin inhibits transplant vasculopathy in long-surviving rat heart allografts*. *Transplantation* 60: 729-733
- 69.** Schmid C, Schmitto JD, Scheld HH (2003): *Herztransplantation in Deutschland*. Steinkopff Verlag Darmstadt
- 70.** Schwartz R, Dameshek W (1959): *Drug-included immunological tolerance*. *Nature* 183: 1682-3
- 71.** Sebening F, Klinner W, Meisner H, Schmidt-Habelmann P, Struck E, Spelsberg F (1969): *Bericht über die Transplantation eines menschlichen Herzens*. *Dt Med Wschr* 94: 883-889
- 72.** Sehgal SN, Baker H, Vezina C (1975): *Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic. II. Fermentation, isolation and characterization*. *J Antibiot, Tokyo* 28: 727-732

- 73.** Shumway NE (1967): *Way is clear for heart transplant.* JAMA 202: 31-32
- 74.** Shumway NE (1993): *Cardiac transplantation.* J Am Coll Cardiol 22: 6-7
- 75.** Shumway NE (1999): *Forty years thoracic transplantation at Stanford.* Transplant Proc 31: 46
- 76.** Shumway NE (2000): *Thoracic transplantation.* World J Surg 24: 811-814
- 77.** Sigal NH, Dumont FJ (1992): *Cyclosporin A, FK-506 and rapamycin: pharmacologic probes of lymphocyte signal transduction.* Ann Rev Immunol. 10: 519-560
- 78.** Starzl TE, Fung J, Jordan M, Shapiro R, Tzakis A, McCauley J, Johnson J, Iwaki Y, Jain A, Alessisni M (1990): *Kidney transplantation under FK-506.* JAMA 264: 63
- 79.** Stevenson LW, Hamilton MA, Tillisch IH, Moriguchi JD, Kobashigawa JA, Creaser JA, Drinkwater D, Laks H (1991): Decreasing survival benefit from cardiac transplantation for outpatients as the waiting list lengthens. J Am Coll Cardiol 18: 919-25
- 80.** Taylor DO, Stehlik J, Edwards LB, Aurora P, Christie J D Dobbels F, Kirk R, Kucheryavaya, Rahmel AO, Hertz MI (2009): *Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-sixth Official Adult Heart Transplant Report 2009.* J Heart Lung Transplant 2009; 28: 1007-22
- 81.** Vezina C, Kudelski A, Sehgal SN (1975): *Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic. I. Taxonomy of the producing streptomycete and isolation of the active principle.* Antibiot Tokyo 28: 721-726
- 82.** www.dso.de
- 83.** www.ishlt.org
- 84.** www.novartistransplantation.de

- 85.** Woodruff MFA, Robson JS, Nolan B, Lambie AT, Wilson TI, Clark JG (1963): *Homotransplantation of kidney in patients treated in preoperative local radiation and postoperative administration of an antimetabolite (Imuran)*. Lancet; Vol 282 No. 7309: 675-682
- 86.** Yoshimura N, Matsui S, Hamashima T, Lee CJ, OT (1989): *A new immunosuppressive agent, FK-506, inhibits the expression of alloantigen activated suppressor cells as well as the induction of alloreactivity*. Transplant Proc 21: 1045-1047
- 87.** Zuckermann A, Klepetko W (2004): *Use of Cyclosporin in Thoracic Transplantation*. Transplantation Proc; 36 (2 Suppl): 331-336

7. Anhang

7.1. Danksagung

Ich möchte ganz herzlich folgenden Personen danken

Herrn Prof. Dr. med. J. Cremer, Direktor der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein / Campus Kiel
für die Möglichkeit, diese Arbeit an seiner Klinik durchführen zu können.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. S. W. Hirt

für die Überlassung des Themas, die Betreuung und Zusammenarbeit und die große Unterstützung und Hilfe in allen Fragen.

Herrn Dr. med. T. Pühler

für die Zusammenarbeit und Betreuung

Herrn Dr. Dipl.-Phys. Markus Ernst und Michael Kaeding

für die großzügige Beratung und geduldige Unterstützung bezüglich der Datenerfassung, EDV und der Erstellung der Statistik.

Frau Ute Struckmeyer und den anderen Mitarbeitern der Transplantationsambulanz UKSH/ Campus Kiel

für die Bereitstellung der Patientenakten und stets prompte Hilfe bei Rückfragen.

Meiner Familie, Christian Müller und den vielen anderen lieben Freunden

für die moralische Unterstützung, die mir auch in schwierigen Durststrecken geholfen haben stets die Motivation zu behalten.

Ohne die Unterstützung all dieser Personen wäre diese Arbeit nicht zu Stande gekommen.

7.2. Verwendete Referenzwerte

RR_sys [mmHg]	140
RR_dias [mmHg]	90
Kreatinin [mg/dl]	< 1,1
GOT [U/l]	< 38
GPT [U/l]	< 41
LDL [mg/dl]	104 - 225
HDL [mg/dl]	28 - 63
Cholesterin [mg/dl]	160 - 289
Triglyceride [mg/dl]	57 - 356
CK [U/l]	< 174
CK-MB [U/l]	< 24

Tab.: 7.1. Referenzwerte des Zentrallabors des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Kiel (01.11.2006) und postoperativer Normbereich

7.3. Abkürzungsverzeichnis

1-JÜLR	1-Jahresüberlebensrate
6-MP	6-Mercaptopurin
Abb	Abbildung
ALG	Antilymphozytenglobulin
ALS	Antilymphozytenserum
ATG	Anti-Thymozyten-Globulin
AUC	area under the curve
CK	Kreatininkinase
CK-MB	Myokardspezifische Kreatininkinase
CMV	Cytomegalievirus
CsA	CyclosporinA
DCM	dilatative Kardiomyopathie
HCV	Hepatitis-C Virus
HLM	Herzlungenmaschine
HSV	Herpes-Simplex Virus
ICD	implantabler Cardioverter Defibrillator
ICM	ischämische Kardiomyopathie
ISHLT	International Society of Heart and Lung Transplantation
LTX	Lebertransplantation
LuTX	Lungentransplantation
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
NTX	Nierentransplantation
PCP	pulmonalkapillärer Verschlussdruck

RR_Dias	diastolischer arterieller Blutdruck
RR_Sys	systolischer arterieller Blutdruck
T	Zeitpunkt
TVP	Transplantatvaskulopathie
TX	Transplantation
U/l	Einheiten pro Liter (units per liter)
v.a.	vor allem
vs	versus
VZV	Herpes-Zoster Virus

7.4 Curriculum Vitae

Persönliche Daten

Name Lisa Mareile Göpel
Geburtsdatum 16.04.1979
Geburtsort: Bielefeld
Staatsangehörigkeit:: Deutsch

Schulbildung

1984-1998
1998 Abitur, Martin-Niemöller-Gesamtschule Bielefeld

Studium

10/1999- 09/2002 Studium Medienwissenschaft, Medientechnik und Psychologie Technische Universität Braunschweig und Hochschule der Künste Braunschweig, Deutschland

10/2002- 12/2008 Studium Humanmedizin an der Christian-Albrecht-Universität Kiel,

08/2004 Physikum/1. Staatsexamen
10/2004- 03/2005 Studium an der Universidad de Cadiz, Spanien, Erasmusstipendium
08/2007- 07/2008 Praktisches Jahr
12/2008 2. Staatsexamen

Berufliche Tätigkeit

Seit 05/2009 Assistenzärztin für Chirurgie,
Regio Klinikum Elmshorn

Publikation

Pühler T, Goepel L, v.Tschirschnitz M, Struckmeyer U, Ernst M, Cremer J, Hirt S.W. *C2 therapeutic drug monitoring of cyclosporine is a safe and feasible method in de-novo heart transplant patients.* Transpl Proc 2007; 39: 3329-3333