

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie

Prof. Dr. med. Hermann Reichenspurner, Ph.D.

Langzeitergebnisse des mTOR-Inhibitors Everolimus nach Herztransplantation in Abhängigkeit von verschiedenen Gabezeitpunkten

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:
Johan Hong
aus Hamburg

Hamburg 2019

(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)

Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 22.01.2020

Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Markus Barten

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Jens Kubitz

Soli Deo Gloria

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| Inhaltsverzeichnis | 4 |
| Abkürzungsverzeichnis..... | 7 |
| 1. Einleitung..... | 9 |
| 1.1. Immunsuppressive Therapie nach Herztransplantation | 9 |
| 1.1.1. Immunsuppressive Therapieschemata | 10 |
| 1.1.2. Langzeitkomplikationen nach Herztransplantation | 11 |
| 1.2. Everolimus..... | 17 |
| 1.2.1. Zulassungen..... | 17 |
| 1.2.2. Wirkmechanismus | 17 |
| 1.2.3. Nebenwirkungen..... | 18 |
| 1.2.4. Klinische Studien | 20 |
| 1.3. Fragestellungen | 24 |
| 2. Material und Methoden | 25 |
| 2.1. Studienkonzept..... | 25 |
| 2.2. Follow-Up..... | 25 |
| 2.3. Datenerfassung..... | 25 |
| 2.3.1. Daten zum Patientenkollektiv | 26 |
| 2.3.2. Akute zelluläre Abstoßungen | 27 |
| 2.3.3. Transplantatvaskulopathie | 27 |
| 2.3.4. Unerwünschte Ereignisse | 28 |
| 2.3.5. Transplantatfunktion | 29 |
| 2.4. Auswertung | 30 |
| 2.4.1. Gruppenteilung | 30 |
| 2.4.2. Studienendpunkte | 30 |
| 2.4.3. Statistische Auswertung | 30 |
| 3. Ergebnisse..... | 32 |
| 3.1. Patientenkollektiv..... | 32 |
| 3.2. Follow-up nach Everolimus-Start..... | 36 |
| 3.3. Nierenfunktion nach Everolimus-Start..... | 37 |
| 3.3.1. Hauptgruppenvergleiche | 37 |
| 3.3.2. Untergruppenvergleiche..... | 42 |

| | |
|--|-----------|
| 3.4. Akute Zelluläre Abstoßungen nach HTx | 44 |
| 3.4.1. Hauptgruppenvergleiche | 44 |
| 3.4.2. Untergruppenvergleiche..... | 46 |
| 3.5. Transplantatvaskulopathie nach HTx | 47 |
| 3.5.1. Hauptgruppenvergleiche | 47 |
| 3.5.1. Untergruppenvergleiche..... | 49 |
| 3.6. CMV-Infektionen nach HTx..... | 50 |
| 3.6.1. Hauptgruppenvergleiche | 50 |
| 3.6.2. Untergruppenvergleiche..... | 51 |
| 3.7. Maligne Tumore nach HTx..... | 52 |
| 3.7.1. Hauptgruppenvergleiche | 52 |
| 3.7.1. Untergruppenvergleiche..... | 52 |
| 3.8. Unerwünschte Ereignisse nach Everolimus-Start..... | 53 |
| 3.8.1. Vorzeitiges Studienende | 53 |
| 3.8.2. Everolimus-Pause..... | 54 |
| 3.8.3. Unerwünschte Ereignisse nach Everolimus-Start | 54 |
| 3.9. Transplantatfunktion nach Everolimus-Start..... | 57 |
| 4. Diskussion..... | 58 |
| 4.1. Nierenfunktion nach Everolimus-Start..... | 59 |
| 4.2. Akute zelluläre Abstoßungen | 62 |
| 4.3. Transplantatvaskulopathie..... | 65 |
| 4.4. CMV-Infektionen | 68 |
| 4.5. Maligne Tumore | 69 |
| 4.6. Unerwünschte Ereignisse | 70 |
| 4.7. Transplantatfunktion | 71 |
| 4.8. Schlussfolgerung..... | 72 |
| 4.9. Limitationen der Arbeit..... | 72 |
| 5. Zusammenfassung | 73 |
| 6. Summary | 75 |
| 7. Literaturverzeichnis..... | 77 |
| 8. Abbildungsverzeichnis..... | 84 |
| 9. Tabellenverzeichnis..... | 85 |
| 10. Anhang | 86 |

| | |
|--|-----------|
| 11. Danksagung | 92 |
| 12. Lebenslauf | 93 |
| 13. Eidesstattliche Versicherung..... | 94 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------|---|
| ACE | Angiotensin Converting Enzyme |
| AZA | Azathioprin |
| BMI | Body-Mass-Index |
| BPACR | Biopsy-Proven Acute Cellular Rejection |
| CAV | Chronic Allograft Vasculopathy |
| CKD-EPI | Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration |
| CMV | Cytomegalie-Virus |
| CNI | Calcineurininhibitor |
| CsA | Cyclosporin A |
| DCM | Dilatative Kardiomyopathie |
| eATG | equines Antithymozytenglobulin |
| EBV | Epstein-Barr-Virus |
| EVL | Everolimus |
| GI | Gastrointestinal |
| GFR | glomeruläre Filtrationsrate |
| GPT | Gigapartikel |
| HNCM | Hypertrophe nicht-obstruktive Kardiomyopathie |
| HOCM | Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie |
| HSV | Herpes-Simplex-Virus |
| HTx | Herztransplantation |
| ICM | Ischämische Kardiomyopathie |
| ISHLT | International Society of Heart and Lung Transplantation |
| IVUS | intravaskulärer Ultraschall |
| LV-EF | Linksventrikuläre Ejektionsfraktion |
| MACE | Major Adverse Cardiac Event |
| MMF | Mycophenolat Mofetil |
| MIT | Maximal Intimal Thickness |
| Mo | Monate |
| mTOR | mammalian Target of Rapamycin |
| pAVK | periphere Arterielle Verschlusskrankheit |
| PSI | Proliferationssignalinhibitor |
| PTLD | Post-Transplantant Lymphoproliferative Disorder |

| | |
|-----|--|
| RCM | Restriktive Kardiomyopathie |
| SD | Standard Deviation |
| SRL | Sirolimus |
| TAC | Tacrolimus |
| TVP | Transplantatvaskulopathie |
| UHZ | Universitäres Herz- und Gefäßzentrum Hamburg |
| VZV | Varizella-Zoster-Virus |

1. Einleitung

1.1. Immunsuppressive Therapie nach Herztransplantation

Seit der ersten Herztransplantation (HTx), die im Jahr 1967 von Christian Barnard in Südafrika durchgeführt wurde, hat sich die HTx als Goldstandard zur Therapie einer nicht mehr konservativ behandelbaren terminalen Herzinsuffizienz etabliert. Vor allem spielte dabei die Entwicklung von immunsuppressiven Medikamenten eine herausragende Rolle, da die früh auftretenden akuten Abstoßungsreaktionen ein bedeutender Faktor für die hohe Frühmortalität nach HTx waren.

Hinsichtlich einer medikamentösen Immunsuppression wird zwischen einer Induktionstherapie in der frühen postoperativen Phase und einer lebenslangen Erhaltungstherapie unterschieden. Im Anschluss an die HTx erhalten im Durchschnitt 53,5% der Patienten eine Induktionstherapie (Khush et al., 2018), die überwiegend aus polyklonalen Anti-Lymphozyten-Antikörpern oder Interleukin-2 Rezeptorantagonisten besteht (Uber and Mehra, 2007). Im Gegensatz dazu wird eine Erhaltungstherapie an alle Patienten verabreicht.

Im Jahr 1975 bestand die immunsuppressive Erhaltungstherapie aus einer Kombination von equinem Antithymozytenglobulin (eATG), Azathioprin (AZA) und Prednison (Rider et al., 1975). Darunter lag die Inzidenz an akuten Abstoßungen innerhalb des ersten Jahres nach HTx bei 95%, während das durchschnittliche 1-Jahresüberleben etwa 50% betrug. Mit der Einführung von Cyclosporin A (CsA) im Jahr 1981 konnte die Inzidenz an akuten Abstoßungen und damit die Frühmortalität erheblich gesenkt werden. So verbesserte sich das 1-Jahresüberleben bei Patienten, die zwischen 1980-1991 herztransplantiert wurden, unter der Therapie mit CsA von 50% auf mehr als 75% (Hosenpud et al., 2001) (Abbildung 1). Im Jahr 1995 erhielt Tacrolimus (TAC) als ein weiteres Medikament aus der Klasse der Calcineurininhibitoren (CNI) zunächst die Zulassung zum klinischen Einsatz nach Lebertransplantation. Später wurde die Indikation auf die Abstoßungsprophylaxe nach HTx ausgeweitet (Pham M, 2019). Mit der Zulassung von Mycophenolat-Mofetil (MMF) im Jahr 1996 (Roche, 2018) und Everolimus (EVL) im Jahr 2004 (Zuckermann et al., 2018) standen weitere Möglichkeiten zur immunsuppressiven Erhaltungstherapie zur Auswahl.

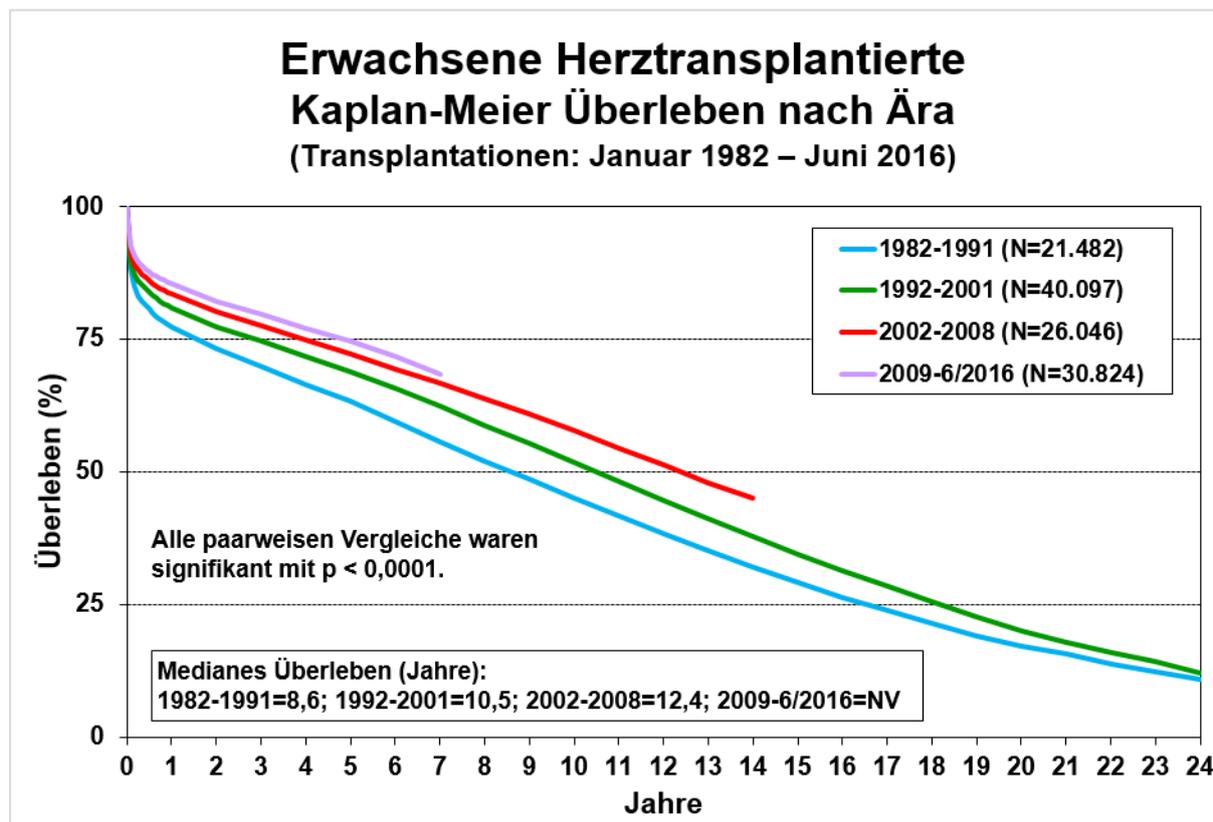


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Überleben nach Ära bei erwachsenen Herztransplantierten nach (Khush et al., 2018). NV= nicht vorhanden

1.1.1. Immunsuppressive Therapieschemata

Es werden verschiedene Medikamentenkombinationen zur immunsuppressiven Therapie nach HTx eingesetzt. Das weltweit häufigste Therapieregime stellt dabei die Kombination aus einem CNI und MMF dar (Abbildung 2). Ein Jahr nach HTx macht diese Kombination einen Anteil von mehr als 75% aus (Khush et al., 2018). Deutlich seltenere Therapieschemata bestehen z.B. aus einer Kombination von SRL/EVL + CNI + MMF (5,6%). Eine Monotherapie mit TAC ist dagegen sehr selten (3,7%). Alle immunsuppressiven Therapien werden zunächst zusammen mit Steroiden kombiniert. Falls möglich, werden Steroide zunehmend aufgrund ihrer unerwünschten Nebenwirkungen ausgeschlichen, was innerhalb des ersten Jahres nach HTx in etwa 20% der Fälle gelingt (Khush et al., 2018).

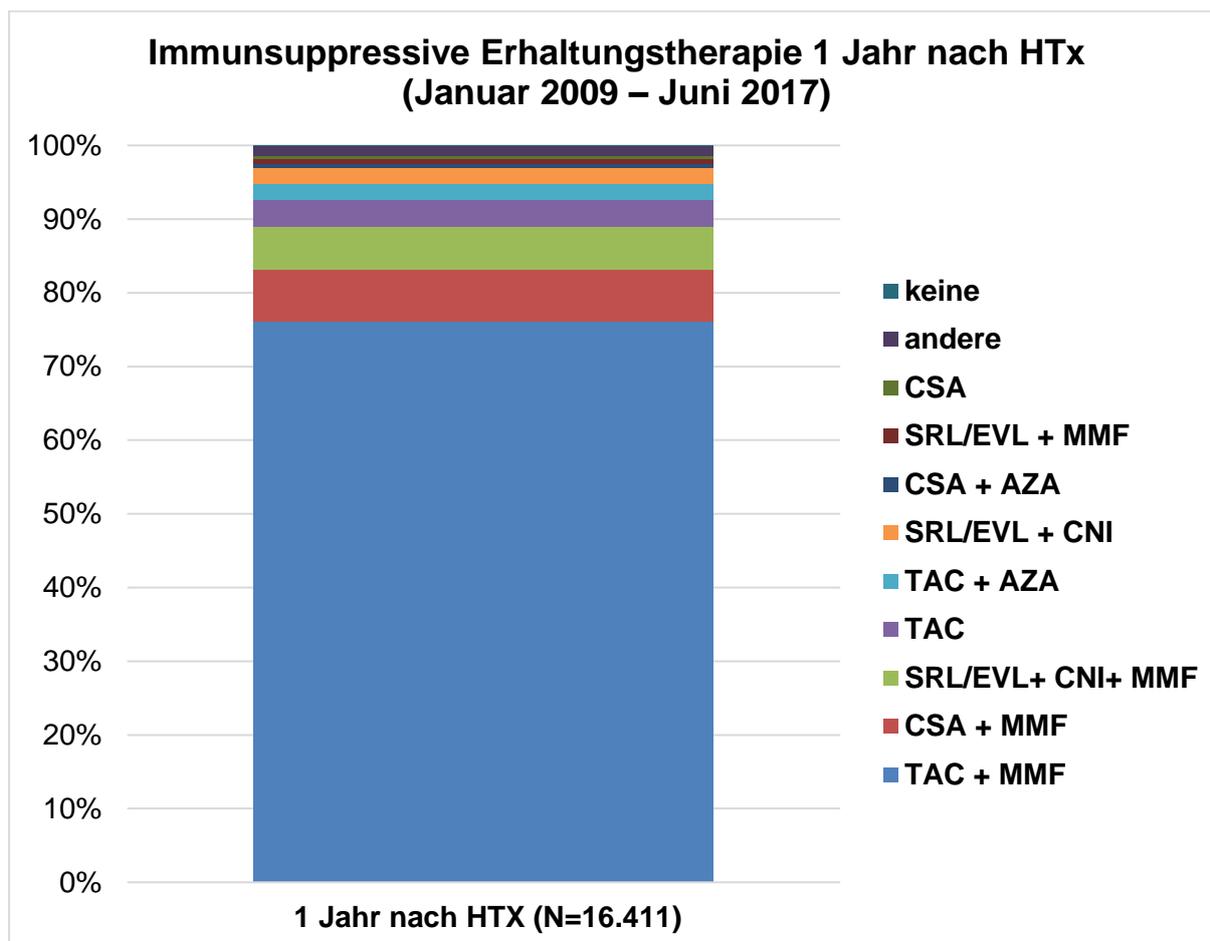


Abbildung 2: Immunsuppressive Erhaltungstherapie 1 Jahr nach HTx nach (Khush et al., 2018). CsA=Cyclosporin A, SRL=Sirolimus, EVL=Everolimus, MMF=Mycophenolat Mofetil, AZA= Azathioprin, TAC=Tacrolimus

1.1.2. Langzeitkomplikationen nach Herztransplantation

Obwohl durch die Einführung von CNI-haltigen Therapieschemata erhebliche Fortschritte hinsichtlich der Frühmortalität nach HTx erzielt werden konnten, konnte das Langzeitüberleben in den letzten 15 Jahren nicht signifikant verbessert werden (Wilhelm, 2015). Vergleicht man Patienten, die zwischen 2002 und 2008 eine HTx erhielten, mit Patienten, die zwischen 2009 und 2016 herztransplantiert wurden und jeweils das erste Jahr nach Transplantation überlebten, so lässt sich hinsichtlich ihres 5-Jahresüberlebens kein signifikanter Unterschied feststellen (Khush et al., 2018) (Abbildung 3). Diese Stagnation im Blick auf die Spätmortalität lässt sich am ehesten auf lebenslimitierende Langzeitkomplikationen zurückführen (Wilhelm, 2015). Zu diesen Langzeitkomplikationen zählen vor allem die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz, die Entstehung einer Transplantatvaskulopathie (TVP) sowie das Auftreten von malignen Tumoren (Lund et al., 2017).

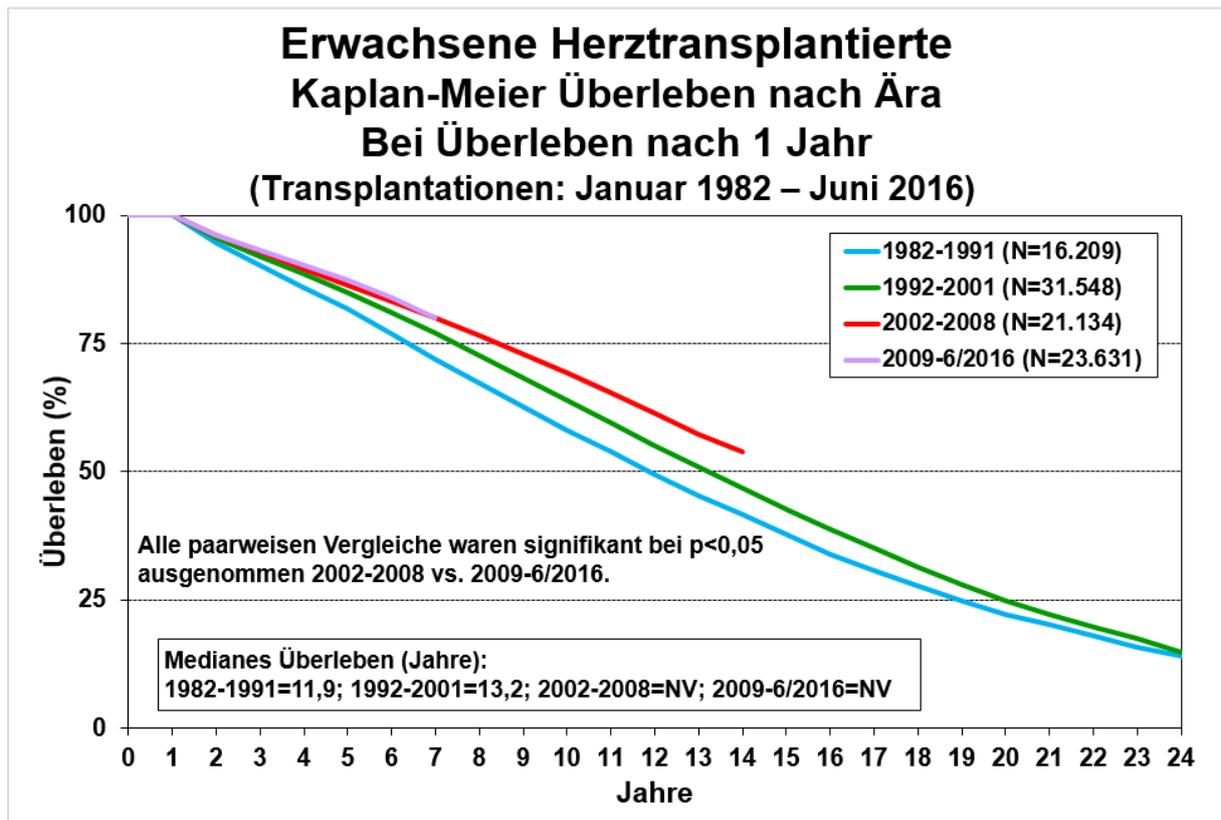


Abbildung 3: Kaplan-Meier Überleben nach Ära bei Überleben nach 1 Jahr zwischen Januar 1982 und Juni 2016 nach (Khush et al., 2018). NV= nicht vorhanden

Die Bedeutung dieser Komplikationen schlägt sich insbesondere in der Statistik der Todesursachen nieder (Abbildung 4). Ab fünf Jahren nach HTx machen TVP, Nierenversagen sowie maligne Tumoren zusammen genommen über 40% der Todesursachen aus (Khush et al., 2018). Angesichts dieser Tatsachen steht die Prävention dieser Langzeitkomplikationen im Fokus der Bemühungen, die medikamentöse Erhaltungstherapie zu optimieren.

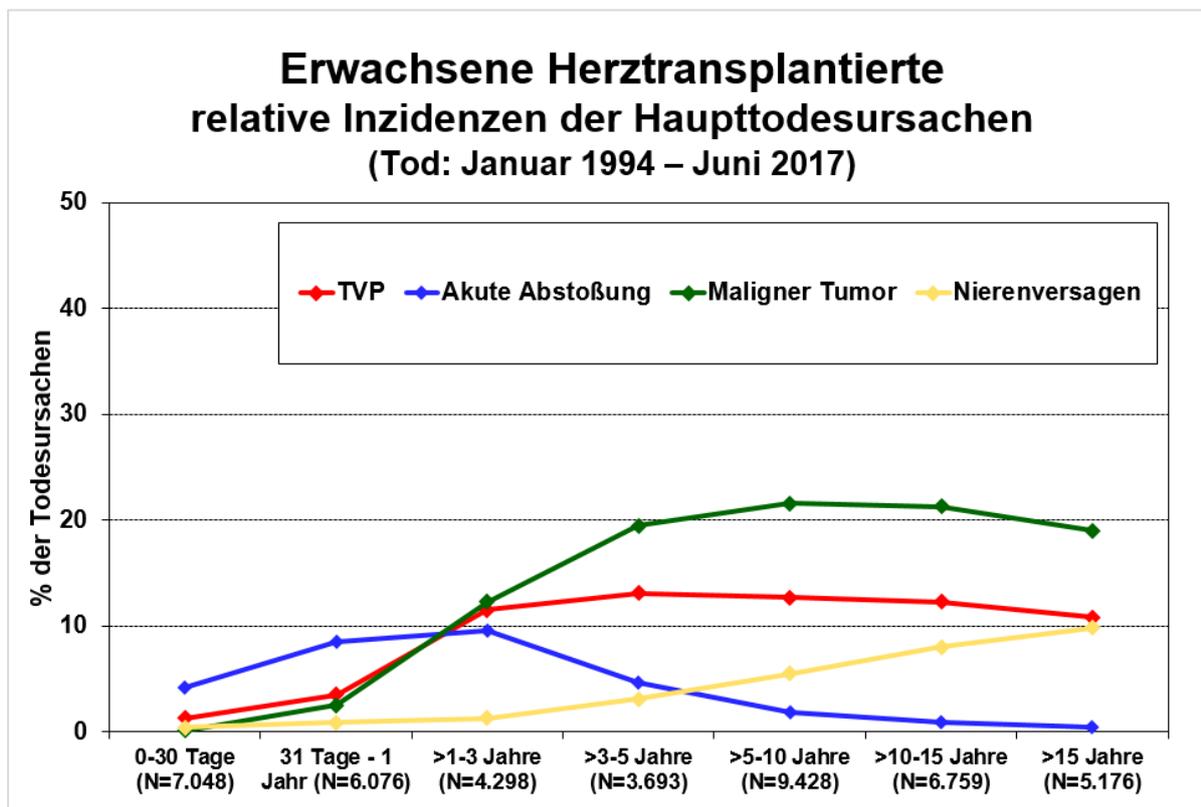


Abbildung 4: Relative Inzidenzen der Haupttodesursachen nach HTx zwischen Januar 1994 - Juni 2017 nach (Khush et al., 2018). TVP: Transplantatvaskulopathie.

Chronische Niereninsuffizienz

Die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz zählt zu den bedeutendsten Komplikationen im Anschluss an die HTx. Sie entwickelt sich innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation bei etwa 25% der Patienten und innerhalb von fünf Jahren bei etwa der Hälfte der Patienten (Khush et al., 2018). Nach zehn Jahren sind fast 70% der Patienten betroffen. Weiterhin liegt die Prävalenz an Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und chronischer Dialysebehandlung bei 1,9%, 3,2% und 6,7% nach jeweils einem Jahr, fünf Jahren und zehn Jahren.

Eine eingeschränkte Nierenfunktion ein Jahr nach HTx geht mit einer signifikant erhöhten Morbidität und Mortalität einher (Reichart et al., 2018). Zudem ist sie ein unabhängiger Risikofaktor für eine weitere Verschlechterung der Nierenfunktion im Verlauf (Fortrie et al., 2017). Darüber hinaus ist die chronische Niereninsuffizienz auch mit einer erhöhten Inzidenz an schweren kardialen Ereignissen (MACE, major adverse cardiac event) assoziiert (Kobashigawa et al., 2006b).

Die Hauptursache einer chronischen Niereninsuffizienz nach HTx ist eine langfristige CNI-Therapie (Bennett et al., 1996). Die Nephrotoxizität von CNI führt zu schweren

tubulären Atrophien, zur interstitiellen Fibrose und zu fokalen Hyalinosen der kleinen Nierengefäße (Iwatsuki et al., 1985, Myers, 1986). In Anbetracht dieser schweren Nebenwirkung ist es notwendig, neue immunsuppressive Strategien zu entwickeln, bei denen der Einsatz von CNI reduziert bzw. ganz eliminiert wird. Vor dem Hintergrund, dass die Abnahme der Nierenfunktion am deutlichsten innerhalb des ersten Jahres nach HTx stattfindet (Lindelow et al., 2000), ist die Erhaltung der Nierenfunktion insbesondere in den ersten 12 Monaten nach HTx von Bedeutung.

Transplantatvaskulopathie

Die TVP tritt fünf Jahre nach HTx bei etwa einem Drittel und nach zehn Jahren bei etwa der Hälfte der Patienten auf (Khush et al., 2018). Außerdem ist die TVP ab dem dritten Jahr nach HTx jährlich für mehr als 10% der Tode verantwortlich. Somit kommt der Prävention der TVP eine entscheidende Bedeutung zu. Zwar kann sich eine TVP jederzeit nach HTx entwickeln, allerdings spielt insbesondere das erste Jahr nach Transplantation eine wichtige Rolle in ihrer Entstehung (Tsutsui et al., 2001). Histopathologisch zeigt sich in der Frühphase der Erkrankung in der Regel eine diffuse Proliferation der glatten Muskulatur der Koronargefäße (Billingham, 1992). Im Verlauf kommt es zu einer konzentrischen Intimaverdickung und zu Stenosen im gesamten Koronarsystem des Transplantats (Billingham, 1992). Dies führt in der Folge zu einer chronischen Blutunterversorgung und somit zu einer Transplantatdysfunktion.

Zu den Faktoren, die zur Pathogenese der TVP beitragen, zählen neben einer Transplantatschämie zum Zeitpunkt der HTx vor allem immunologische Ereignisse (Eisen et al., 2005) (Abbildung 5). Insbesondere zelluläre oder humorale Abstoßungsreaktionen spielen dabei eine wichtige Rolle. Weiterhin fördern auch nicht-immunologische Risikofaktoren wie ein Diabetes Mellitus, eine arterielle Hypertonie oder eine Hyperlipidämie die Aggravation der TVP (Keogh, 2004). Auch CMV-Infektionen können über die Bildung von Anti-Endothelialen-Antikörpern eine Immunreaktion triggern (Mehra, 2006).

Die Inzidenz an TVP konnte in den letzten Jahrzehnten nicht entscheidend verringert werden (Lund et al., 2014). Insbesondere CNI konnten die Inzidenz der TVP nicht wirksam senken (Keogh, 2004). Dieser Umstand hängt unter anderem mit dem erhöhten Risiko für metabolische Nebenwirkungen wie Hyperlipidämie, arterielle Hypertonie und Diabetes Mellitus unter CNI-Therapie zusammen (Valantine et al., 2001).

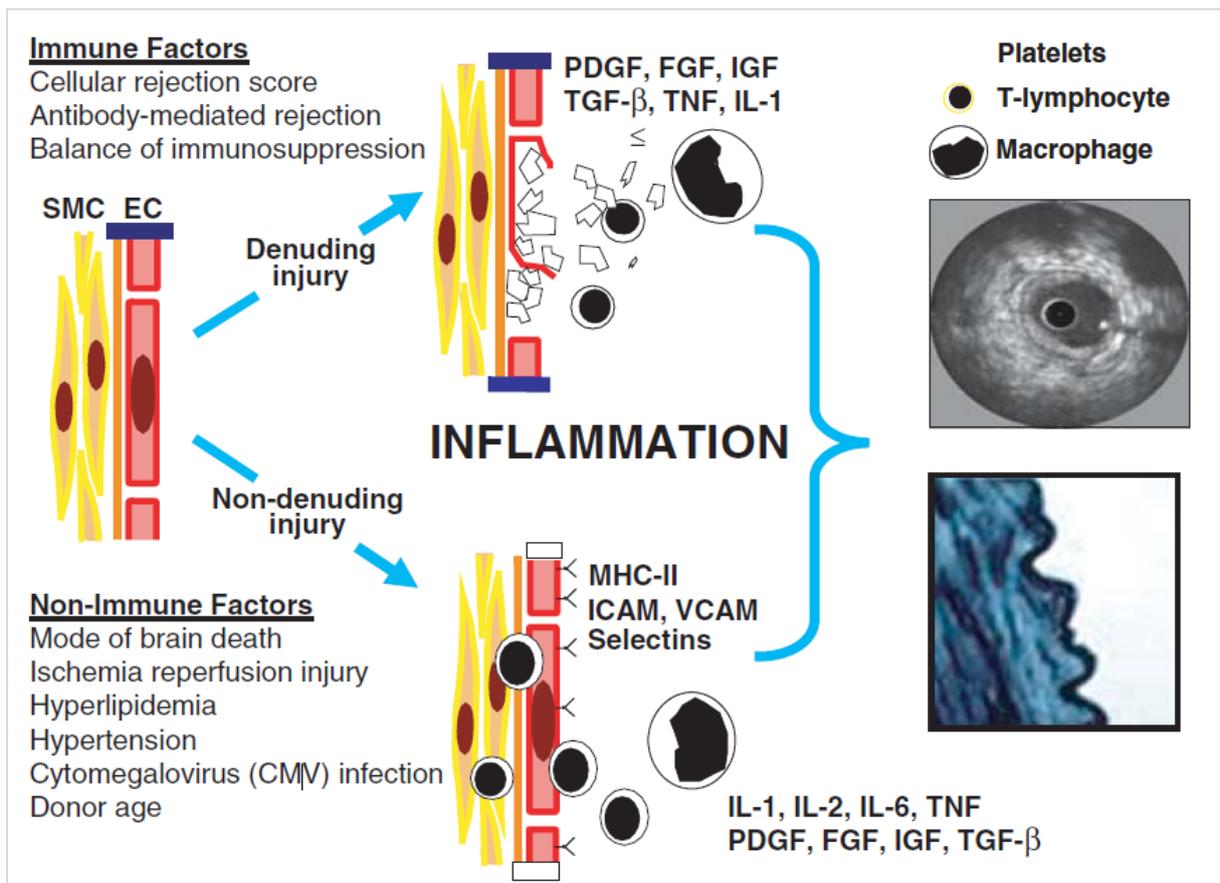


Abbildung 5: Pathogenese der Transplantatvaskulopathie nach (Mehra, 2006).

Maligne Tumore

Durch die Reduktion der Frühmortalität nach HTx hat vor allem die Entwicklung von malignen Tumoren als Langzeitkomplikation an Bedeutung gewonnen. Die Entstehung von malignen Tumoren wird durch die medikamentös induzierte Immunsuppression begünstigt. Dies ist vor allem durch eine verminderte immunologische Überwachung und Elimination von maligne entarteten Zellen bedingt. Insbesondere bei Patienten mit einer CNI-Therapie konnte dabei ein dosisabhängiges erhöhtes Tumorrisiko nach Nieren- (Pendon-Ruiz de Mier et al., 2015), Leber- (Carenco et al., 2015) und Herztransplantation (Crespo-Leiro et al., 2008) beobachtet werden.

Während ein Jahr nach HTx 5% der Patienten einen malignen Tumor entwickeln, sind fünf Jahre nach HTx 16% und zehn Jahre nach HTx etwa 28% der Herztransplantierten betroffen (Khush et al., 2018). Zu den häufigsten malignen Tumoren zählen maligne Hauttumore und Lymphome. Seltener Tumore sind Prostata-, Bronchial- und Kolonkarzinome.

CMV-Infektionen

CMV-Infektionen im Verlauf nach HTx sind mit einer höheren Morbidität und Mortalität assoziiert (Fine and Kushwaha, 2016). Zu den direkten Effekten einer CMV-Infektion zählt die Entwicklung eines CMV-Syndroms mit grippalen Beschwerden und gegebenenfalls einer Leuko- sowie Thrombozytopenie (Ljungman et al., 2017). Im Verlauf kann es zu einem invasiven Organbefall mit Manifestationen an Lunge, Leber, Niere, Herz oder an der Netzhaut des Auges kommen (Goekler et al., 2018). Indirekte Effekte dagegen sind die Begünstigung von akuten zellulären Abstoßungen, die Aggravation einer TVP oder ein erhöhtes Risiko für Epstein Barr Virus assoziierte maligne Lymphome (Potena et al., 2006). Somit kommt der Prävention von CMV-Infektionen nach HTx besondere Bedeutung zu. Herztransplantierte Patienten erhalten nach CMV-Erstinfektion sowie Reinfektion ein intensives Monitoring sowie eine konsequente antivirale Therapie (Kotton, 2013).

1.2. Everolimus

1.2.1. Zulassungen

Everolimus (EVL) ist ein Derivat von Sirolimus (SRL). Gemeinsam gehören sie zur Klasse der mTOR ("mammalian target of rapamycin")-Inhibitoren. In Deutschland ist EVL zur Prophylaxe der Transplantatabstoßung nach Herztransplantation seit 2004 zugelassen. Des Weiteren ist EVL zur adjuvanten Therapie einiger maligner Tumorentitäten, z.B. des fortgeschrittenen, hormonrezeptorpositiven Mammakarzinoms, des Nierenzellkarzinoms und neuroendokriner Tumore mit Ursprung im Gastrointestinaltrakt oder in der Lunge zugelassen. Zudem besteht die Zulassung von EVL für die Therapie des Riesenzellastrozytoms sowie des renalen Angiomyolipoms bei Tuberöser Sklerose (Borsch J, 2016).

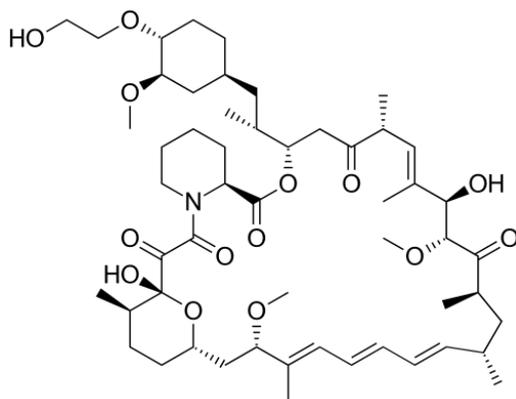


Abbildung 6: Strukturformel von Everolimus aus (Wikipedia, 2019).

1.2.2. Wirkmechanismus

EVL entfaltet seine immunsuppressive Wirkung über die Bindung an das zytosolische Protein FKBP12. Der resultierende inhibitorische Komplex bindet mit hoher Affinität an mTORC1 (Hardinger et al., 2004, Yang et al., 2013). Durch die Hemmung dieser Serin-Threonin-Kinase werden unterschiedliche intrazelluläre Prozesse unterbunden (Abbildung 7). Zum einen wird die Aktivierung von $p70^{\text{S6K}}$ und damit die Aktivierung des ribosomalen Proteins S6 behindert. Zum anderen kommt es durch die Deaktivierung von EVL nicht mehr zu einer Komplexbildung von CDK2 mit Cyclin E. Die Hemmung dieser Mechanismen führt in der Folge zu einem Zellzyklusarrest von T-Lymphozyten in der G1-S-Phase (Sehgal, 1998). Neben dem Zellzyklusarrest wird auch die CD-28-vermittelte Aktivierung der T-Lymphozyten durch EVL inhibiert.

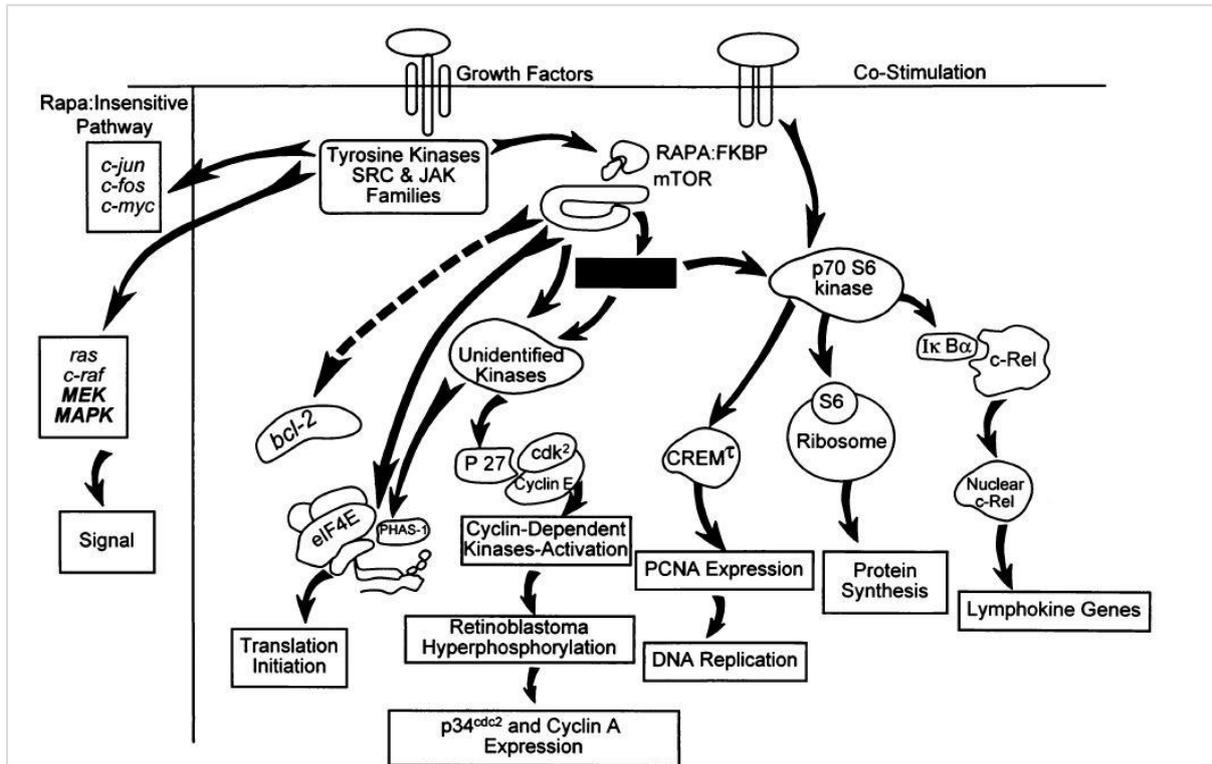


Abbildung 7: Verschiedene Signalwege, die durch mTOR-Inhibitoren (RAPA) gehemmt werden nach (Sehgal, 1998).

Darüber hinaus hemmt EVL auch die Proliferation von glatten Muskelzellen in Gefäßen durch die Inhibition von Wachstumsfaktoren wie FGF („fibroblast growth factor“), PDGF („platelet-derived growth factor“) und VEGF („vascular endothelial growth factor“) (Ensor and Doligalski, 2013). Dadurch hat EVL neben seiner immunsuppressiven Wirkung auch einen antineoplastischen Effekt (Luan et al., 2002, Majewski et al., 2003).

1.2.3. Nebenwirkungen

Als häufige Nebenwirkungen von EVL nach HTx traten in randomisiert-kontrollierten Studien vor allem Infektionen, Stoffwechselstörungen (z.B. Hyperlipidämie), periphere Ödeme (untere Extremität), Knochenmarkdepression und gastrointestinale Toxizität auf (Gonzalez-Vilchez et al., 2012, Zuckermann et al., 2008). Eine Übersicht der Nebenwirkungen unterteilt in Häufigkeiten gibt Tabelle 1 (Novartis Pharma, 2018).

Tabelle 1: Nebenwirkungen unter der Therapie mit EVL nach (Novartis Pharma, 2018).

| Körpersystem | | Nebenwirkungen |
|--|--------------|--|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | Häufig | Virale, bakterielle und Pilzinfektionen, Sepsis |
| | Gelegentlich | Wundinfektionen |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | Sehr häufig | Leukopenie* |
| | Häufig | Thrombozytopenie*, Anämie*, Koagulopathie, thrombotisch-thrombozytopenische Purpura/hämolytisch-urämisches Syndrom |
| | Gelegentlich | Hämolyse |
| Endokrine Erkrankungen | Gelegentlich | Männlicher Hypogonadismus (Testosteron erniedrigt, LH erhöht) |
| Stoffwechsel und Ernährungsstörungen | Sehr häufig | Hypercholesterinämie, Hyperlipidämie |
| | Häufig | Hypertriglyzeridämie |
| Gefäßerkrankungen | Häufig | Hypertonie, Lymphozelen**, venöse Thromboembolie |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Häufig | Pneumonie |
| | Gelegentlich | Pneumonitis |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes | Häufig | Bauchschmerzen, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen |
| Leber- und Gallenerkrankungen | Gelegentlich | Hepatitis, Leberfunktionsstörungen, Gelbsucht, abnorme Leberfunktionswerte*** |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | Häufig | Angioödem****, Akne, Wundheilungsstörungen nach Operationen |
| | Gelegentlich | Hautausschlag |
| Erkrankungen der Skelettmuskulatur | Gelegentlich | Myalgie |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | Häufig | Infektionen der Harnwege |
| | Gelegentlich | Renale tubuläre Nekrosen**, Pyelonephritis |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Häufig | Ödeme, Schmerzen |
| <p>* Ein dosisabhängiger Effekt wurde bestätigt oder eine signifikant höhere Inzidenz wurde bei Patienten, die 3 mg/Tag erhielten, beobachtet</p> <p>** Bei Nierentransplantation</p> <p>*** γ-GT, AST, ALT erhöht</p> <p>**** vorzugsweise bei Patienten, die gleichzeitig ACE-Hemmer einnehmen</p> | | |

1.2.4. Klinische Studien

Einen Überblick über randomisiert-kontrollierte Studien mit einem Einsatz von EVL nach HTx gibt Tabelle 2 (Deuse et al., 2015).

De novo Studien

In der Zulassungsstudie erhielten insgesamt 634 Patienten im Anschluss an die HTx (de novo) entweder EVL in zwei verschiedenen Dosierungen (1,5 oder 3,0 mg/Tag) oder AZA (Eisen et al., 2003). EVL-Patienten waren hinsichtlich der Inzidenz an Biopsie-gesicherten akuten zellulären Abstoßungen (BPACR, biopsy-proven acute cellular rejection) im Vergleich zu AZA-Patienten nach 12 Monaten nicht unterlegen. Weiterhin hatten Patienten der EVL-Gruppe nach 12 Monaten eine geringere Inzidenz an TVP und an CMV-Infektionen im Vergleich zu Patienten der Kontrollgruppe.

In zwei weiteren klinischen Studien wurde der Effekt einer de novo EVL-Therapie auf die Nierenfunktion untersucht (Lehmkuhl et al., 2009, Zuckermann et al., 2011). Patienten erhielten neben EVL zusätzlich reduziertes CsA, während Patienten der Kontrollgruppe mit standarddosiertem CsA und entweder MMF (Lehmkuhl et al., 2009) oder EVL (Zuckermann et al., 2011) behandelt wurden. In beiden Studien konnte nach jeweils 12 (Lehmkuhl et al., 2009) oder 6 Monaten (Zuckermann et al., 2011) keine verbesserte Nierenfunktion bei EVL-Patienten im Vergleich zu Kontrollpatienten nachgewiesen werden.

In der bislang größten randomisiert-kontrollierten Studie zu EVL nach HTx erhielten 721 Patienten der Studiengruppe EVL in zwei Dosierungen (1,5 oder 3,0 mg/Tag) mit jeweils reduziertem CsA (Eisen et al., 2013). Patienten der Kontrollgruppe dagegen erhielten MMF plus Standarddosis CsA. Nach 12 Monaten ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich höherer BPACR ($\geq 2R$) zwischen den Patienten, jedoch waren die Inzidenzen an TVP und CMV-Infektionen bei EVL-Patienten jeweils niedriger als bei Kontrollpatienten. Allerdings hatten EVL-Patienten nach 12 Monaten eine höhere Abnahme der Nierenfunktion als Patienten in der Kontrollgruppe.

In der SCHEDULE-Studie wurde bei Patienten der Studiengruppe eine frühe CNI-Elimination (zwischen der 7. und 11. Woche nach HTx) unter langsamer EVL-

Aufdosierung vorgenommen (Andreassen et al., 2014, Andreassen et al., 2016). Die Kontrollgruppe erhielt Standarddosis CsA plus MMF. Nach 12 und 36 Monaten hatten EVL-Patienten eine signifikant höhere Nierenfunktion als CsA-Patienten. Dieser Vorteil hielt bis 5-7 Jahre nach HTx an (Gustafsson et al., 2019). Weiterhin hatten EVL-Patienten nach 12 Monaten jeweils signifikant niedrigere Inzidenzen an TVP und CMV-Infektionen im Vergleich zu Patienten der CsA-Gruppe. Allerdings war die Inzidenz an höheren BPACR ($\geq 2R$) nach 12 Monaten signifikant höher bei Patienten der EVL-Gruppe im Vergleich zu Kontrollpatienten.

In einer multizentrischen randomisiert-kontrollierten Studie aus Deutschland erhielten 162 Patienten 6 Monate nach HTx entweder eine CNI-freie EVL-Therapie oder eine EVL-Therapie mit einer reduzierten CNI-Dosis (Barten et al., 2019). Nach 18 Monaten hatten Patienten der CNI-freien Gruppe eine signifikant bessere Nierenfunktion als Patienten der CNI-haltigen Gruppe ($p < 0,0001$). Jedoch ergab sich bei CNI-Freiheit auch eine erhöhte Inzidenz an BPACR nach 18 Monaten.

Studien an Patienten im Langzeitverlauf zur Untersuchung der Nierenfunktion

Bei der SHIRAKISS-Studie erhielten 34 Patienten zwischen ein und vier Jahren nach HTx entweder EVL mit einer sehr niedrigen Dosis CsA (Studiengruppe) oder MMF mit reduziertem CsA (Kontrollgruppe) (Potena et al., 2010). Nach 12 Monaten ergab sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Kreatinin-Clearance zwischen den Gruppen. Auch nach 36 Monaten zeigte sich keine signifikante Änderung dieses Ergebnisses (Potena et al., 2012).

Dagegen erhielten in der NOCTET-Studie (Gullestad et al., 2010a) ($n=282$) Langzeittransplantierte nach Monat 12 nach HTx eine Therapie mit EVL plus reduziertem CNI oder eine Fortsetzung ihrer laufenden CNI-basierenden Therapie. Nach 12, 24 (Gullestad et al., 2010b) und 60 Monaten (Gullestad et al., 2016) hatten Patienten der EVL-Gruppe eine signifikant höhere Nierenfunktion (GFR) als Patienten der CNI-Gruppe.

Tabelle 2: Überblick über randomisierte Studien zu EVL nach HTx modifiziert nach (Deuse et al. 2015).

| Studie | N | Dauer (Mo) | Studiengruppe | Kontrollgruppe | Akute zelluläre Abstoßungen | TVP | Nierenfunktion | CMV-Infektion |
|--|-----|------------|---|---------------------------|--------------------------------------|--|---|---|
| De novo EVL-Therapie | | | | | | | | |
| Eisen et al. 2003 (B253) | 634 | 24 | EVL (1,5 mg / 3,0 mg) + std. CsA + Steroide | AZA + std. CsA + Steroide | Ähnlich in allen Gruppen | Seltener in Studiengruppen (p < 0,05) | SKr höher in Studiengruppe (p < 0,01) | Seltener in Studiengruppen (p < 0,001) |
| Lehmkuhl et al. 2009 (A2411) | 176 | 12 | EVL + red. CsA + Steroide | MMF + std. CsA + Steroide | Ähnlich in beiden Gruppen | Nicht gemessen | Ähnliche KfCL in beiden Gruppen | Seltener in Studiengruppe (p = 0,01) |
| Zuckermann et al. 2011 | 199 | 6 | EVL + red. CsA + Steroide | EVL + std. CsA + Steroide | Ähnlich in beiden Gruppen | Nicht gemessen | Ähnliche SKr in beiden Gruppen (p = 0,093) | Studiengruppe: 7,1% Kontrollgruppe: 3,0% |
| Eisen et al. 2013 (A2310) ^a | 553 | 24 | EVL + red. CsA + Steroide | MMF + std. CsA + Steroide | Ähnlich in beiden Gruppen | Seltener in Studiengruppe (p = 0,018) ^b | Niedrigere eGFR in Studiengruppe (p = 0,02) | Seltener in Studiengruppe (p < 0,001) |
| Andreassen et al. 2014 (SCHEDULE) | 115 | 12 | EVL + red. CsA (nach 7-11 Wo eliminiert) + MMF + Steroide | MMF + std. CsA + Steroide | Häufiger in Studiengruppe (p = 0,03) | Seltener in Studiengruppe (p < 0,01) | Höhere gemessene GFR in Studiengruppe (p < 0,001) | Seltener in Studiengruppe (p < 0,001) |

Überblick über randomisierte Studien zu EVL nach HTx (Fortsetzung von Tabelle 2)

| Studie | N | Dauer (Mo) | Studiengruppe | Kontrollgruppe | Akute zelluläre Abstoßungen | TVP | Nierenfunktion | CMV-Infektion |
|---|-----|------------|---|---------------------------------|-----------------------------------|----------------|---|--|
| Barten et al. 2019 (MANDELA) | 162 | 12 | EVL + MMF + Steroide | EVL + red. CsA + Steroide | Häufiger in Studiengruppe (0,015) | Nicht gemessen | Höhere GFR in Studiengruppe (p < 0,0001) | Studiengruppe: 13,1% Kontrollgruppe: 6,4% |
| EVL bei Langzeittransplantierten | | | | | | | | |
| Potena et al. 2010 (SHIRAKISS) | 34 | 12 | Umstellung auf EVL + stark red. CsA (12 – 48 Mo nach Tx) | MMF + red. CsA ± Steroide | Keine zellulären Abstoßungen | Nicht gemessen | Ähnliche KrCL in beiden Gruppen (p = 0,5) | Nicht gemessen |
| Gullestad et al. 2010 (NOCTET) ^c | 190 | 12 | Umstellung auf EVL + red. CsA ± Steroide (etwa 60 Mo nach Tx) | MMF / AZA + std. CsA ± Steroide | Ähnlich in beiden Gruppen | Nicht gemessen | Höhere gemessene GFR in Studiengruppe (p < 0,001) | Nicht gemessen |

TVP = Transplantatvaskulopathie, EVL=Everolimus, std. CsA=Standarddosis Cyclosporin A, red. CsA=reduzierte Dosis CsA, MMF=Mycophenolat-Mofetil, AZA = Azathioprin, SCr=Serum-Kreatinin, KrC=Kreatinin-Clearance, eGFR=geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated), Tx=Transplantation, Mo=Monate, Wo = Wochen

^a Daten einer dritten Behandlungsgruppe (EVL 6 – 12 ng/ml) nicht gezeigt.

^b gemessen nach 12 Monaten.

^c Daten von Herztransplantierten gezeigt.

1.3. Fragestellungen

In Anbetracht der derzeitigen Studienlage gibt es noch offene Fragen bezüglich einer immunsuppressiven Therapie mit EVL nach HTx. Zum einen geschah die EVL-Gabe im Rahmen von Studien anhand einer vorausgewählten Studienpopulation. Langzeitdaten außerhalb von klinischen Studien mit EVL fehlen jedoch. Zum anderen ist die Frage nach einem optimalen Startzeitpunkt einer EVL-Therapie noch nicht abschließend geklärt.

In der vorliegenden Studie wurden Patienten gemäß des Beginns einer EVL-Therapie nach HTx in 3 Hauptgruppen eingeteilt mit EVL-Start ≤ 3 Monate nach HTx (HG 1), EVL-Start 4-12 Monate nach HTx (HG 2) oder EVL-Start >12 Monate nach HTx (HG 3). Des Weiteren wurden Patienten anhand einer CNI-Therapie unterteilt, entweder mit begleitender CNI-Therapie >12 Monate (UG 1) oder mit CNI-Freiheit ≤ 3 Monate (UG 2).

Die Auswertung der Daten geschah unter folgenden Fragestellungen:

1. Gibt es hinsichtlich der Nierenfunktion Unterschiede zwischen den Gruppen zu den Zeitpunkten von jeweils 12, 36, 60 und 96 Monaten nach EVL-Start?
2. Welche Unterschiede gibt es zwischen den Gruppen hinsichtlich der Inzidenz an Biopsie-gesicherten akuten zellulären Abstoßungen (BPACR, biopsy-proven acute cellular rejection) sowie an TVP jeweils 12 und 60 Monate nach HTx?
3. Wie waren die Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf die Inzidenz an CMV-Infektionen nach jeweils 12 und 60 Monaten sowie an malignen Tumoren nach 60 Monaten?
4. Gibt es zwischen den Gruppen Unterschiede hinsichtlich des Auftretens an unerwünschten Ereignissen 60 Monate nach EVL-Start?
5. Welchen Einfluss hat eine frühzeitig CNI-freie Therapie nach EVL-Start gegenüber einer CNI-haltigen EVL-Therapie auf die Nierenfunktion sowie auf die Inzidenz an BPACR, TVP, CMV-Infektionen und malignen Tumoren zu den jeweiligen Studienzeitpunkten?

2. Material und Methoden

2.1. Studienkonzept

Die vorliegende Studie wurde am Universitären Herz- und Gefäßzentrum (UHZ) Hamburg durchgeführt. Dabei wurden die Daten von sämtlichen Patienten erfasst, die im Zeitraum vom 01.01.2005 bis zum 31.12.2015 herztransplantiert und im Verlauf mit EVL behandelt wurden.

Die Erfassung der Daten erfolgte bis zum 30.09.2017. Wenn die Therapie mit EVL bei Patienten jedoch aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen vorher abgesetzt wurde, erfolgte die Datenerfassung bis zum Zeitpunkt der Beendigung der EVL-Therapie. Bei zwischenzeitlichen Unterbrechungen der EVL-Therapie erfolgte die durchgehende Erfassung der Daten.

2.2. Follow-Up

Alle Patienten wurden nach der HTx regelmäßig (alle drei bis vier Monate) in der HTx-Ambulanz des UHZ Hamburg nachuntersucht. Neben einer Anamnese erfolgten eine körperliche Untersuchung, eine Echokardiografie und eine Messung der Blutkonzentration der immunsuppressiven Medikamente (therapeutisches Drug Monitoring) sowie weiterer Laborparameter zur Messung der Organfunktionen.

Geplante Myokardbiopsien wurden innerhalb des ersten Jahres nach HTx häufiger (Monat 1, 3, 6, 9 und 12) als ab dem zweiten Jahr (meistens einmal jährlich) durchgeführt, um akute zelluläre und humorale Abstoßungen auszuschließen.

Zudem erhielten alle Patienten beginnend mit Monat 12 nach HTx alle zwei Jahre eine Koronarangiographie zum Ausschluss einer TVP. Entsprechend des klinischen Verlaufs wurden die Patienten bei Abstoßungen, Organschäden, Infektionen oder schweren Nebenwirkungen der immunsuppressiven Medikamente stationär behandelt.

2.3. Datenerfassung

Die Erfassung der Daten wurde retrospektiv durchgeführt. Seit dem Jahr 2009 wurden die Patientendaten im UKE durch das Krankenhausinformationssystem Soarian® Clinicals (Cerner Corporation, 2800 Rockcreek Pkwy, Kansas City, MO 64117, USA) und Soarian® Health Archive digital aufgezeichnet. Bei Patienten, die vor dem Jahr

2009 eine Transplantation erhalten hatten, wurde zusätzlich auf die papiergebundenen Patientenakten zugegriffen. Die Papierakten wurden vom Zentralarchiv der Klinik Logistik Eppendorf GmbH zur Verfügung gestellt.

Die Erfassung der für die Studie relevanten Daten erfolgte mit dem Programm Microsoft® Excel® 2016 (Microsoft Corporation, One Microsoft Way, Redmond, WA 98052-6399, USA).

Die Datenerfassung schloss zunächst den Großteil der Befunde ein, die bei ambulanten Verlaufskontrollen in der HTx-Ambulanz erhoben wurden. Darüber hinaus wurden auch die Befunde erfasst, die im Rahmen eines stationären Aufenthaltes aufgrund von (schweren) unerwünschten Ereignissen erhoben wurden. Hierfür wurde jeweils das Datum der Aufnahme sowie das Datum der Entlassung dokumentiert.

2.3.1. Daten zum Patientenkollektiv

Patientenstammdaten (Geburtsdatum, Geschlecht, Größe, Gewicht und Body-Mass-Index (BMI in kg/m²)) wurden an der Quelle anonymisiert. Dadurch lag für diese Studie keine Notwendigkeit eines Ethikvotums vor.

Weiterhin wurden transplantationsbezogene Daten aufgenommen. Dazu zählten das Datum der Transplantation, die Indikation zur Transplantation (ischämische Kardiomyopathie, usw.), die Art der Transplantation (alleinige orthotope HTx oder kombinierte HTx mit Lungen- oder Nierentransplantation), die dokumentierte kalte und warme Ischämiezeit (in Stunden), die Blutgruppenzugehörigkeit (nach dem AB0- und dem Rhesus-System) sowie der CMV-Status des Patienten (positiv oder negativ).

Über die Datenbank von „Eurotransplant“ (<https://www.eurotransplant.org>) wurden die jeweiligen Spenderdaten anonymisiert erfasst. Hierzu zählten Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, BMI, sowie Blutgruppenzugehörigkeit und CMV-Status der Organspender.

Ebenfalls wurden Daten zur EVL-Therapie aufgenommen. Dabei wurde der Zeitpunkt des Beginns sowie der Beendigung der EVL-Therapie dokumentiert. Der Zeitpunkt des Endes der EVL-Therapie war definiert als der letzte ambulante oder stationäre Aufenthalt unter EVL-Therapie vor dem Beobachtungsende am 30.09.2017. Falls die EVL-Therapie jedoch aufgrund von Nebenwirkungen vor dem regulären Beobachtungsende abgesetzt worden war, wurde neben dem Absetzungsdatum auch der Grund der Absetzung erfasst. Im Falle eines Todes vor Beobachtungsende wurde die jeweilige Todesursache aufgezeichnet.

Darüber hinaus wurden die Daten zur medizinischen Vorgeschichte vor Beginn der EVL-Therapie dokumentiert. Hierunter fielen chronische Erkrankungen des kardiovaskulären, respiratorischen und endokrinologischen Systems, eine chronische Niereninsuffizienz, sowie vorbestehende maligne Tumorerkrankungen. Zuletzt wurden auch transplantationsbezogene Erkrankungen (vorbestehende TVP und BPACR vor EVL-Start) erfasst.

2.3.2. Akute zelluläre Abstoßungen

Das Auftreten von BPACR wurde anhand des jeweiligen Schweregrades erfasst. Die Befundgrundlage für entnommene Myokardbiopsien bildeten die vom ISHLT im Jahr 2005 veröffentlichten Diagnosekriterien für BPACR nach HTx (Tabelle 3) (Stewart et al., 2005).

Tabelle 3: Einteilung von akuten zellulären Abstoßungen nach (Stewart et al., 2005).

| Akute zelluläre Abstoßungen | |
|-----------------------------|--|
| Grad | Histopathologie |
| 0 R | keine Abstoßung |
| 1 R, mild | interstitielle und/oder perivaskuläre Infiltrate mit bis zu 1 Fokus einer Myozytenschädigung |
| 2 R, moderat | 2 oder mehr Foci für Infiltrate mit assoziiertem Myozytenschaden |
| 3 R, schwer | Diffuses Infiltrat mit multifokalem Myozytenschaden ± Ödeme ± Hämorrhagien ± Vaskulitis |

2.3.3. Transplantatvaskulopathie

Die Erfassung von TVP wurde entsprechend des jeweiligen Schweregrades durchgeführt. Die Zuordnung zu einem Schweregrad erfolgte hierbei auf Grundlage der im Jahr 2010 veröffentlichten Diagnosekriterien für TVP nach HTx (Tabelle 4) (Mehra et al., 2010). Die oftmals in den Befunden verwendete Formulierung „diffuse Wandveränderung als Zeichen einer beginnenden TVP“ wurde dem Grad „CAV 1“ zugeordnet. Die Abkürzung „CAV“ steht für „Chronic Allograft Vasculopathy“ und wird in internationalen Studien zur Graduierung der TVP verwendet. Die Abkürzung wurde aus dem Englischen übernommen und beibehalten.

Tabelle 4: Einteilung der Transplantatvaskulopathie nach (Mehra et al., 2010).

| Transplantatvaskulopathie | |
|--|---|
| Grad | Befundmorphologie in Koronarangiographie |
| CAV ₀ | keine detektierbare angiographische Läsion |
| CAV 1 | Angiographische Stenose des linken Hauptstammes < 50%, oder maximale Stenose eines der Hauptäste < 70%, oder eines anderen Abgangsasts |
| CAV 2 | Angiographische Stenose des linken Hauptstammes ≥ 50%, Stenose eines einzelnen Hauptastes ≥ 70% oder isolierte Stenose eines anderen Abgangsasts ≥ 70% |
| CAV 3 | Angiographische Stenose des linken Hauptstammes ≥ 50%, oder Stenose von ≥ 2 Hauptästen von ≥ 70% oder jeweils isolierte Stenosen eines anderen Abgangsasts ≥ 70% in allen 3 Gefäßabgängen, oder CAV 1 / CAV 2 mit Transplantatdysfunktion (LV-EF < 45%) oder Hinweise auf restriktive Physiologie |
| <p>*Ein Hauptast („Primary Vessel“) ist definiert als der proximale Anteil und die mittleren 33% des ramus interventricularis anterior, des linken ramus circumflexus, der dominanten oder co-dominanten rechten Koronararterie mit dem ramus interventricularis posterior und dem rechten ramus posterolateralis.</p> <p>**Ein Abgangsast („Secondary Branch Vessel“) ist definiert als die distalen 33% eines Hauptasts oder jegliches Segment mit einem erheblichen septalen Perforator, einer Diagonalen oder einem ramus marginalis sinister oder jeglicher Abschnitt einer nicht-dominanten rechten Koronararterie.</p> | |

2.3.4. Unerwünschte Ereignisse

Zu den erfassten unerwünschten Ereignissen zählten gastrointestinale Beschwerden (Diarrhö, Obstipation, Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen), neurologische Beschwerden (Tremor, Schwindel), hormonelle Beschwerden (bspw. Menstruationsbeschwerden und Hirsutismus), EVL-typische Nebenwirkungen (orale Aphten, Exantheme, periphere Ödeme, Myalgien) und klinische Ereignisse wie das Auftreten von Thrombosen, Lungenembolien, Pneumonitis, Pleura- und Perikardergüssen. Tumore wurden nach ihrer Dignität als maligne oder als benigne Tumore mit der entsprechenden Entität des jeweiligen Tumors dokumentiert. Infektionen im Verlauf der EVL-Therapie wurden entsprechend des betroffenen Organsystems erfasst. Dazu zählten Pneumonien und fieberhafte Bronchitiden, Harnwegsinfekte, Wundinfektionen, Erysipele, Gastrointestinale Infekte, sowie Sepsis. Neben bakteriellen Erregern wurden virale, fungale und parasitäre Erreger aufgenommen. Aufgrund der besonderen Relevanz nach HTx, wurden CMV-Infektionen gesondert erfasst. Eine CMV-Infektion wurde bei symptomunabhängiger CMV-Replikation (mittels PCR oder bei CMV pp65-Antigen-Positivität), bei CMV-Syndrom sowie bei organ-invasiver CMV-Erkrankung dokumentiert.

2.3.5. Transplantatfunktion

Die Transplantatfunktion wurde mittels Echokardiografie untersucht. Die dabei dokumentierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF) wurde entsprechend des Grades der Einschränkung mit „normal“, „leichtgradig eingeschränkt“, „mittelgradig eingeschränkt“ und „hochgradig eingeschränkt“ in unsere Datenbank aufgenommen. Diese Einteilung erfolgte übereinstimmend mit den von der „Europäischen Gesellschaft für Echokardiographie“ empfohlenen Referenzwerten (Tabelle 5) (Lang et al., 2005).

Tabelle 5: Klassifikation der LV-EF nach Schweregraden nach (Lang et al., 2005).

| LV-EF nach Schweregraden | | |
|---------------------------------|----------------------------|--------------|
| kodiert | Einschränkung | LV-EF |
| 0 | Normal | >55% |
| 1 | Leichtgradig eingeschränkt | 45-54% |
| 2 | Mittelgradig eingeschränkt | 30-44% |
| 3 | Hochgradig eingeschränkt | <30% |

LV-EF= linksventrikuläre Ejektionsfraktion

2.4. Auswertung

2.4.1. Gruppeneinteilung

Hauptgruppen

Die Einteilung der Patienten in Hauptgruppen (HG) erfolgte nach dem Zeitpunkt des Beginns der EVL-Therapie nach HTx. Insgesamt wurden 3 HG gebildet. Patienten in HG 1 begannen mit EVL \leq 3 Monate nach HTx; in HG 2 bekamen die Patienten EVL erstmals im Zeitraum 4-12 Monate nach HTx (n=33) und in HG 3 erfolgte die erste EVL-Gabe später als 12 Monate nach HTx (n=26).

Untergruppen

Untergruppen (UG) wurden entsprechend einer immunsuppressiven Therapie mit oder ohne CNI gebildet. In UG 1 waren Patienten, die nach EVL-Start für mindestens weitere 12 Monate eine CNI-haltige Therapie (CsA oder TAC) erhielten. Patienten in UG 2 waren innerhalb der ersten 3 Monate CNI-frei. Bei Patienten in UG 3 wurde eine CNI-Therapie zwischen 4 – 12 Monaten nach EVL-Start abgesetzt.

2.4.2. Studienendpunkte

Als primärer Endpunkt wurde die Änderung der glomerulären Filtrationsrate (Δ GFR) von EVL-Start (Baseline) zu den Monaten 12 und 60 nach EVL-Start definiert.

Als sekundäre Endpunkte wurden die Inzidenzen an BPACR, TVP, CMV-Infektionen und an malignen Tumoren zu Monat 12 und Monat 60 nach HTx ausgewertet.

2.4.3. Statistische Auswertung

Die statistischen Berechnungen wurden mit dem Statistikprogramm IBM® SPSS® Statistics (International Business Machines Corporation, 1 New Orchard Road, Armonk, NY, 10504, USA) Version 22 durchgeführt, welches durch die Universität Hamburg zur Verfügung gestellt wurde.

Der Vergleich von Gruppenunterschieden erfolgte in Abhängigkeit der jeweils betrachteten Variablen. Der primäre Endpunkt, die Δ GFR zu den Monaten 12 und 60 nach EVL-Start, wurde zwischen den Patienten mittels einer univariaten

mehrfaktoriellen Varianzanalyse (ANCOVA) verglichen. Die GFR (GFR nach CKD-EPI) vor EVL-Start (Baseline) wurde als Kovariate in die Analyse einbezogen. Als feste Faktoren gingen neben der Gruppenzuteilung auch die jeweiligen Messzeitpunkte in die Berechnung ein. So ergab sich für die Analyse der jeweiligen Variablen folgender Interaktionsterm: *Messzeitpunkt * Gruppe*. Um den bei multiplen Gruppenvergleichen entstehenden Alpha-Fehler zu neutralisieren, wurde der Signifikanzwert p für jeden Vergleich mit der Sidak-Korrektur adjustiert. Die Ergebnisse sind als Mittelwert mit 95%-Konfidenzintervall und zweiseitigem p-Wert angegeben. Ein p-Wert von <0,05 wurde als statistisch signifikant gewertet.

Gruppenunterschiede bei kategorialen Variablen wurden mittels Chi-Quadrat-Test oder bei kleinen Stichprobengrößen ($N < 20$) mittels exaktem Test nach Fisher verglichen. Hierbei wurden lediglich die Patienten in die Analyse einbezogen, die bis zum gegebenen Studienzeitpunkt an der Studie teilnahmen. Bei Ausscheiden der Patienten vor Erreichen des jeweiligen Studienzeitpunktes gingen die klinischen Ereignisse (z.B. TVP) dieser Patienten nicht in die Analyse ein. Bei der Berechnung der Inzidenz eines klinischen Ereignisses schieden zudem Patienten mit dem erstmaligen Auftreten des Ereignisses aus der Beobachtung aus.

3. Ergebnisse

3.1. Patientenkollektiv

Hauptgruppen

Von insgesamt 105 Patienten hatten 46 Patienten (43,8%) einen frühen EVL-Start (HG 1), 33 Patienten (31,4%) einen verzögerten EVL-Start (HG 2) und 26 Patienten (24,8%) einen späten EVL-Start (HG 3). Die durchschnittliche Zeit nach HTx bei Studieneinschluss in den jeweiligen Hauptgruppen betrug $2,59 \pm 1,01$ Monate (HG 1), $6,97 \pm 2,53$ Monate (HG 2) und $52,74 \pm 33,57$ Monate (HG 3).

Untergruppen

Die Aufteilung des Patientenkollektivs in Untergruppen (entsprechend einer begleitenden CNI-Therapie nach EVL-Start) war ausgeglichen ($p=0,58$) (Abbildung 8). Patienten der Untergruppe 3 wurden aufgrund ihrer sehr kleinen Anzahl nicht in den folgenden Untergruppenvergleich einbezogen. In Untergruppe 1 betrug die durchschnittliche Dauer der begleitenden CNI-Therapie nach EVL-Start $51,14 (\pm 32,07)$ Monate.

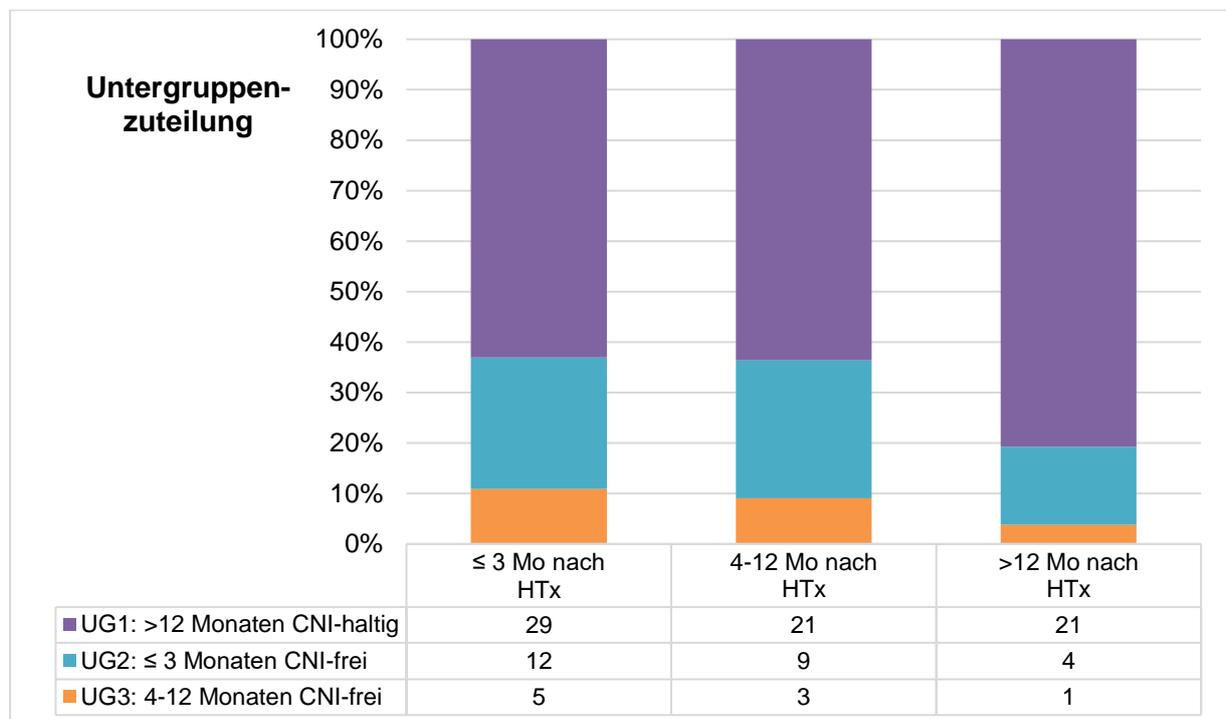


Abbildung 8: Untergruppenzuteilung. UG=Untergruppe, CNI=Calcineurininhibitor, Mo=Monate

Alter und Geschlecht

Zwischen den Patienten der Studiengruppen gab es hinsichtlich Alter und Geschlecht keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 6). Zwei Patienten waren unter 18 Jahre alt (1 Patient in HG 1: 17 Jahre alt, 1 Patientin in HG 2: 15 Jahre alt) (Tabelle 6).

Indikationen zur HTx

Zu den häufigsten Indikationen zur HTx zählten die dilatative Kardiomyopathie (DCM) und die ischämische Kardiomyopathie (ICM) (Tabelle 6). Drei Patienten erhielten eine kombinierte Herz-Nieren-Transplantation (alle HG 2) und ein Patient erhielt eine kombinierte Herz-Lungen-Transplantation (HG 3). Sonstige Indikationen zur HTx waren kongenitale Herzfehler, medikamenteninduzierte Kardiomyopathien, eine kardiale Sarkoidose und eine Retransplantation nach Transplantatversagen.

CMV-Serologie-Status

Patienten in HG 1 hatten im Vergleich zu den anderen Gruppen einen erhöhten Anteil an Patienten mit CMV-Hochrisikostatus (Spender + / Empfänger -), jedoch ohne statistische Signifikanz (HG 1: 37%, HG 2: 18,2%, HG 3: 23,1%, $p=0,15$) (Tabelle 6).

Medikamente vor Everolimus-Start

Patienten mit spätem EVL-Start (HG 3) erhielten vor Beginn der EVL-Gabe signifikant häufiger eine Therapie mit ACE-Hemmern / AT1-Hemmern ($p=0,04$) sowie mit Statinen ($p=0,015$) (Tabelle 6). Dagegen hatten Patienten mit frühem EVL-Start (HG 1) einen signifikant höheren Anteil an Patienten mit pulmonalen Antihypertonika ($p=0,002$) sowie Diuretika ($p=0,003$).

Chronische Erkrankungen vor Everolimus-Start

Vor EVL-Start hatten Patienten mit spätem EVL-Start signifikant häufiger eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) (HG 1: 4,3%, HG 2: 3%, HG 3: 26,9%, $p=0,009$). Sonst ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten (Tabelle 6).

Gründe für Everolimus-Start

Häufigster Grund für den Beginn einer EVL-Therapie bei Patienten mit frühem oder verzögertem EVL-Start war der Einschluss in die MANDELA-Studie, die auch am UHZ

durchgeführt wurde (Tabelle 6). Bei Patienten mit spätem EVL-Start hingegen war das Auftreten einer TVP signifikant häufiger Grund für die EVL-Gabe ($p < 0,001$). Zu den sonstigen Gründen zählten Myalgie, eine schwere medikamentöse Einstellung mit CsA sowie eine Leberwerterhöhung im Rahmen der immunsuppressiven Therapie mit CNI.

Immunsuppressive Therapie vor Everolimus-Start

Vor EVL-Start bestand die immunsuppressive Therapie gruppenübergreifend für etwa zwei Drittel der Patienten aus TAC plus MMF und Steroiden (HG 1: 65,2%, HG 2: 66,7%, HG 3: 57,7%, $p = 0,749$). Die übrigen Patienten erhielten vor EVL eine Therapie mit CsA plus MMF und Steroiden.

Tabelle 6: Baseline-Daten vor EVL-Start in den Hauptgruppen.

| Baseline-Daten | ≤ 3 Mo nach HTx | 4-12 Mo nach HTx | >12 Mo nach HTx | p-Wert |
|----------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|--------|
| Alter (Jahre), Mittel ± SD | 51,49 ± 12,37 | 47,06 ± 15,6 | 55,64 ± 13,8 | 0,06 |
| Männlich, n (%) | 40 (87) | 27 (81,8) | 21 (80,8) | 0,73 |
| BMI, Mittel ± SD | 25,57 ± 3,61 | 25,76 ± 3,7 | 27,36 ± 5,78 | 0,2 |
| Indikation für HTX | ≤ 3 Mo nach HTx, n (%) | 4-12 Mo nach HTx, n (%) | >12 Mo nach HTx, n (%) | p-Wert |
| ICM | 19 (41,3) | 11 (33,3) | 9 (34,6) | 0,73 |
| DCM | 18 (39,1) | 14 (42,2) | 15 (57,7) | 0,3 |
| HNCM / HOCM | 5 (10,9) | 2 (6,1) | 0 (0) | 0,2 |
| Sonstige | 4 (8,7) | 6 (18,2) | 2 (7,7) | 0,34 |
| Spenderdaten | ≤ 3 Mo nach HTx | 4-12 Mo nach HTx | >12 Mo nach HTx | p-Wert |
| Alter (Jahre), Mittel ± SD | 41,35 ± 13,48 | 43,0 ± 12,03 | 40,95 ± 12,8 | 0,28 |
| Männlich, n (%) | 40 (87) | 27 (81,8) | 21 (80,8) | 0,76 |
| BMI, Mittel ± SD | 25,49 ± 2,61 | 25,87 ± 3,8 | 25,72 ± 3,17 | 0,82 |
| CMV Serologie-Status | ≤ 3 Mo nach HTx, n (%) | 4-12 Mo nach HTx, n (%) | >12 Mo nach HTx, n (%) | p-Wert |
| Spender + / Empfänger + | 9 (19,6) | 7 (24,2) | 7 (38,5) | 0,21 |
| Spender + / Empfänger – | 17 (37,0) | 5 (18,2) | 5 (23,1) | 0,15 |
| Spender – / Empfänger + | 5 (10,9) | 6 (18,2) | 3 (11,5) | 0,67 |
| Spender – / Empfänger – | 15 (32,6) | 12 (39,4) | 5 (26,9) | 0,6 |

Baseline-Daten vor EVL-Start (Fortsetzung von Tabelle 6)

| Medikation, n (%) | ≤ 3 Mo nach HTx, n (%) | 4-12 Mo nach HTx, n (%) | >12 Mo nach HTx, n (%) | p-Wert |
|---|------------------------|-------------------------|------------------------|------------------|
| ACE-Hemmer / AT1-Hemmer | 33 (71,7) | 26 (78,8) | 25 (96,2) | 0,04 |
| Diuretika | 33 (71,7) | 20 (60,6) | 8 (30,8) | 0,003 |
| Antithrombotika | 22 (47,8) | 15 (45,5) | 17 (65,4) | 0,254 |
| Statine | 20 (43,5) | 15 (45,5) | 20 (76,9) | 0,015 |
| β-Blocker | 14 (30,4) | 12 (36,4) | 9 (34,6) | 0,848 |
| Calciumkanal-Blocker | 11 (23,9) | 9 (27,3) | 7 (26,9) | 0,932 |
| Pulmonale Antihypertonika | 17 (37,0) | 7 (21,2) | 0 (0) | 0,002 |
| Insulin-Therapie | 12 (26,1) | 7 (21,2) | 5 (19,2) | 0,772 |
| Chronische Erkrankungen, n (%) | ≤ 3 Mo nach HTx, n (%) | 4-12 Mo nach HTx, n (%) | >12 Mo nach HTx, n (%) | p-Wert |
| GFR (CKD-EPI) (mL/min), Mittelwert ± SD | 57,14 ± 24,72 | 52,79 ± 30,25 | 55,22 ± 25,62 | 0,76 |
| Arterielle Hypertonie | 19 (41,31) | 19 (57,6) | 17 (65,4) | 0,11 |
| Hyperlipoproteinämie | 19 (41,3) | 9 (27,3) | 13 (50) | 0,19 |
| Pulmonale Erkrankungen* | 19 (41,3) | 10 (30,3) | 9 (34,6) | 0,59 |
| Diabetes Mellitus Typ 2 | 16 (34,8) | 11 (33,3) | 11 (42,3) | 0,75 |
| Maligner Tumor | 1 (2,2) | 3 (9,1) | 4 (15,4) | 0,12 |
| pAVK | 2 (4,3) | 1 (3,0) | 6 (26,9) | 0,009 |
| Hyperurikämie | 2 (4,3) | 4 (12,1) | 5 (19,2) | 0,13 |
| Gründe für EVL-Start | ≤ 3 Mo nach HTx, n (%) | 4-12 Mo nach HTx, n (%) | >12 Mo nach HTx, n (%) | p-Werte |
| MANDELA-Studie | 31 (67,4) | 9 (27,3) | 0 | <0,001 |
| Niereninsuffizienz | 8 (17,4) | 7 (21,2) | 6 (23,1) | 0,83 |
| TVP | 0 | 0 | 7 (26,9) | <0,001 |
| CMV-Infektion | 3 (6,5) | 3 (9,1) | 0 | 0,312 |
| Maligner Tumor | 0 (0) | 2 (6,1) | 2 (7,7) | 0,19 |
| Leukopenie | 1 (2,2) | 5 (15,2) | 1 (3,8) | 0,06 |
| Sonstige | 3 (6,5) | 6 (18,2) | 6 (23,1) | 0,116 |

SD=Standard-Abweichung (standard deviation), BMI=Body-Mass-Index, ICM=Ischämische Kardiomyopathie, DCM=Dilatative Kardiomyopathie, HOCM=Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie, HNCM=Hypertrophe nicht-obstruktive Kardiomyopathie, GFR=glomeruläre Filtrationsrate, pAVK=periphere arterielle Verschlusskrankheit, TVP=Transplantatvaskulopathie, EVL=Everolimus, Mo=Monate, GFR=glomeruläre Filtrationsrate

* COPD (chronic obstructive pulmonary disease), Asthma bronchiale, Pulmonale Hypertonie

3.2. Follow-up nach Everolimus-Start

Patienten mit frühem EVL-Start wurden im Vergleich zu Patienten der anderen EVL-Gabezeitpunkte über einen signifikant längeren Zeitraum nach EVL-Start beobachtet (HG 1: $78,8 \pm 32,04$ Monate, HG 2: $63,49 \pm 38,61$ Monate, HG 3: $50,97 \pm 34,76$ Monate, $p=0,025$). Im zeitlichen Verlauf nahm die Gesamtzahl der Patienten aus der Studie sukzessive ab (Tabelle 7), da die einzelnen Patienten abhängig von dem Transplantationszeitpunkt über unterschiedlich lange Zeiträume beobachtet wurden. Des Weiteren schieden einige Patienten aufgrund von Tod sowie aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen vorzeitig aus der Studie aus.

Tabelle 7: Anzahl der Patienten zu unterschiedlichen Studienzeitpunkten.

| Anzahl der Patienten | Hauptgruppen | | | Gesamt |
|----------------------|----------------------|------------------|-------------------|----------|
| | ≤ 3 Mo nach HTx | 4-12 Mo nach HTx | >12 Mo nach HTx | |
| Zeit nach EVL-Start | <i>n</i> | <i>n</i> | <i>n</i> | <i>n</i> |
| 3 Monate | 46 | 33 | 26 | 105 |
| 6 Monate | 46 | 33 | 26 | 105 |
| 12 Monate | 46 | 32 | 25 | 103 |
| 24 Monate | 46 | 30 | 22 | 98 |
| 36 Monate | 39 | 27 | 19 | 85 |
| 48 Monate | 35 | 20 | 14 | 69 |
| 60 Monate | 34 | 14 | 12 | 60 |
| 72 Monate | 29 | 13 | 8 | 50 |
| 84 Monate | 23 | 12 | 6 | 41 |
| 96 Monate | 15 | 11 | 2 | 28 |
| 108 Monate | 5 | 7 | 2 | 14 |
| 120 Monate | 4 | 3 | 1 | 8 |

EVL=Everolimus, Mo=Monate.

3.3. Nierenfunktion nach Everolimus-Start

3.3.1. Hauptgruppenvergleiche

Vor EVL-Start (Baseline) war die GFR zwischen den Patienten ausgeglichen und betrug jeweils 57,14 mL/min (HG 1), 52,79 mL/min (HG 2) und 55,22 mL/min (HG 3) in den einzelnen Gruppen ($p=0,76$) (Anhang 1).

12 und 36 Monate nach Everolimus-Start

Nach jeweils 12 und 36 Monaten hatten Patienten mit verzögertem EVL-Start (HG 2) eine signifikant höhere Δ GFR im Vergleich zu Patienten mit spätem EVL-Start (HG 3) (12 Monate: HG 2: +3,98 mL/min, HG 3: -4,98 mL/min, $p_{2vs3}=0,040$; 36 Monate: +4,37 mL/min, HG 3: -7,24 mL/min, $p_{2vs3}=0,040$) (Abbildung 9, Anhang 1). Im Vergleich zu Patienten mit frühem EVL-Start (HG 1) ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Δ GFR zu diesen Studienzeitpunkten (12 Monate: $p_{1vs2}=0,51$; 36 Monate: $p_{1vs2}=0,64$).

Weder bei Patienten mit begleitender CNI-Therapie (Untergruppe 1) noch bei Patienten mit früher CNI-Freiheit (Untergruppe 2) zeigten sich zwischen den Patienten 12 oder 36 Monate nach EVL-Start signifikante Unterschiede hinsichtlich der Δ GFR (Abbildung 10 und 11, Anhang 2 und 3).

60 Monate nach Everolimus-Start

Nach 60 Monaten dagegen hatten Patienten mit frühem EVL-Start (HG 1) eine signifikant höhere Δ GFR im Vergleich zu Patienten mit verzögertem EVL-Start (HG 1: +1,59 mL/min, HG 2: -12,71 mL/min, $p_{1vs2}=0,035$). Auch im Vergleich zu Patienten mit spätem EVL-Start (HG 3: -6,26 mL/min) war die Δ GFR nach 60 Monaten bei Patienten mit frühem EVL-Start erhöht, jedoch wurde keine statistische Signifikanz erreicht ($p_{1vs3}=0,27$) (Abbildung 9).

Innerhalb der Untergruppe 1 mit begleitender CNI-Therapie (Abbildung 10) sowie innerhalb der Untergruppe 2 mit früher CNI-Freiheit (Abbildung 11) hatten Patienten mit frühem EVL-Start im Vergleich zu Patienten mit verzögertem oder spätem EVL-Start eine signifikant höhere Δ GFR nach 60 Monaten (UG1: HG 1: -0,83 mL/min; HG 2: -22,12 mL/min; HG 3: -6,73 mL/min, $p_{1vs3}=0,045$; $p_{1vs2}=0,02$) (UG 2: HG 1: +5,53 mL/min; HG 2: +0,356 mL/min; HG 3: -22,26 mL/min, $p_{1vs3}=0,01$, $p_{1vs2}=0,02$).

Allerdings war nach 60 Monaten von den Patienten mit spätem EVL-Start in der Untergruppe 2 nur noch ein Patient vorhanden (Abbildung 11).

In einer post-hoc Analyse hatten Patienten mit verzögertem EVL-Start im Zeitraum zwischen 12 und 60 Monaten eine signifikante Abnahme der Δ GFR (Δ GFR zwischen 12 und 60 Monaten: -12,33 mL/min, $p=0,044$, $n=14$). Zu diesem Ergebnis trugen insbesondere Patienten mit begleitender CNI-Therapie bei (Δ GFR zwischen 12 und 60 Monaten: -18,94 mL/min, $p=0,036$, $n=8$). Drei von diesen Patienten hatten in diesem Zeitraum jeweils eine Sepsis mit akutem Nierenversagen. Hingegen hatten Patienten mit früher CNI-Freiheit aus dieser Gruppe keine signifikante Abnahme der Nierenfunktion in diesem Zeitraum (Δ GFR zwischen 12 und 60 Monaten: +3,95 mL/min, $p=0,56$, $n=6$).

Im Gegensatz zu Patienten mit verzögertem EVL-Start hatten weder Patienten mit frühem noch Patienten mit spätem EVL-Start eine signifikante Abnahme der Δ GFR zwischen 12 und 60 Monaten (HG1: $p=0,97$; HG 3: $p=0,85$).

96 Monate nach Everolimus-Start

Nach 96 Monaten hatten Patienten mit frühem EVL-Start eine signifikant höhere Δ GFR im Vergleich zu Patienten mit verzögertem EVL-Start (HG 1: -0,66 mL/min, HG 2: -17,84 mL/min, $p_{1vs2}=0,025$) (Abbildung 9). Auch bei begleitender CNI-Therapie sowie bei früher CNI-Freiheit war die Δ GFR nach 96 Monaten bei Patienten mit frühem EVL-Start im Vergleich zu Patienten mit verzögertem EVL-Start signifikant höher (UG 1: HG 1: -0,51 mL/min; HG 2: -22,36 mL/min, $p_{1vs2}=0,045$, Abbildung 10) (UG 2: HG 1: +12,91 mL/min; HG 2: -4,79 mL/min; $p_{1vs2}=0,01$, Abbildung 11). In der Gruppe mit spätem EVL-Start waren nach 96 Monaten nur noch zwei Patienten vorhanden (Abbildung 9).

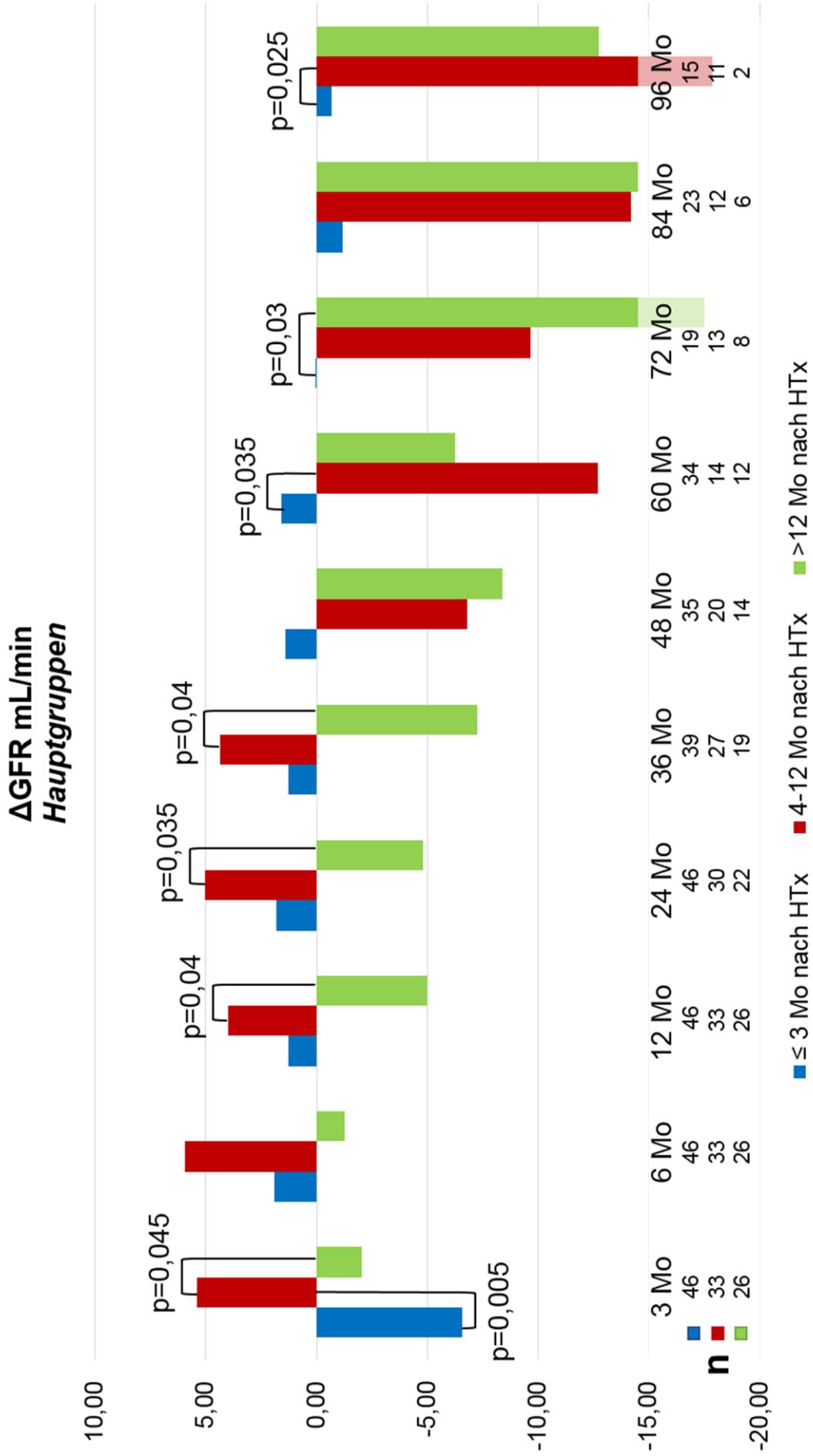


Abbildung 9: ΔGFR in mL/min (CKD-EPI) im Hauptgruppenvergleich. Mo=Monate.

**ΔGFR mL/min
UG1: >12 Mo CNI-haltig**

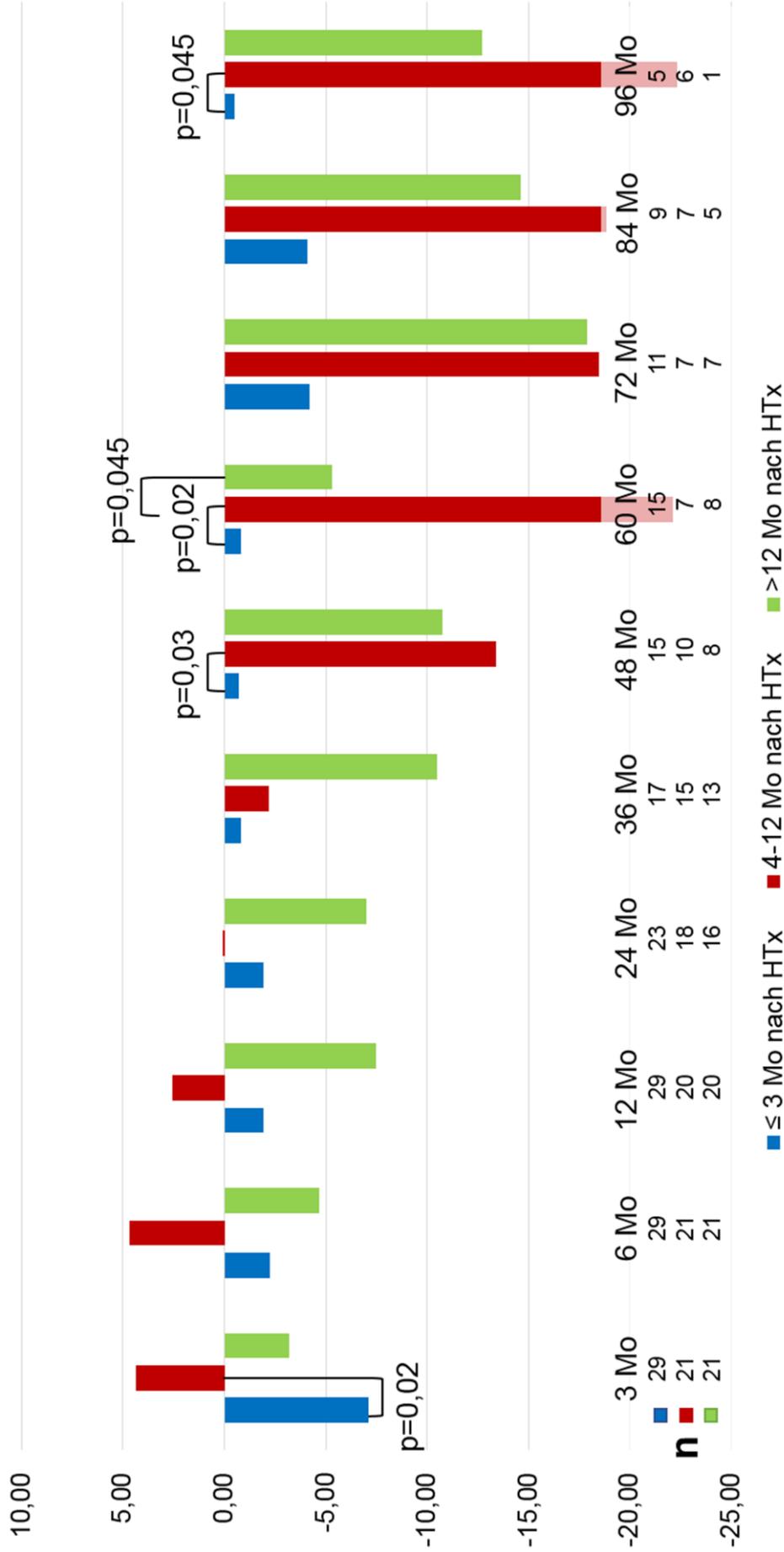


Abbildung 10: ΔGFR in mL/min (CKD-EPI) im Hauptgruppenvergleich zwischen Patienten in UG1 (>12 Monate CNI-haltig). CNI=Calcineurininhibitor, Mo=Monate.

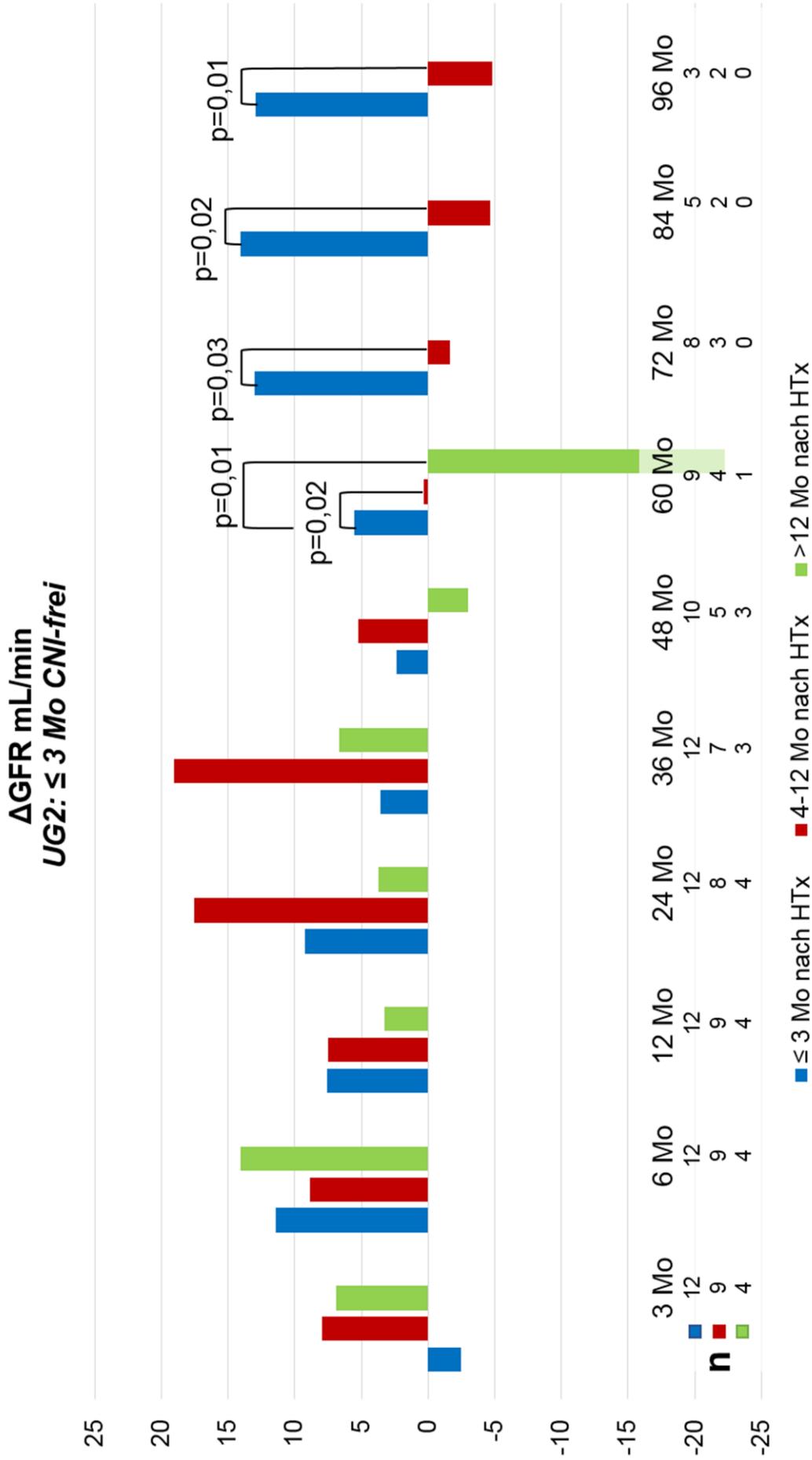


Abbildung 11: ΔGFR in mL/min (CKD-EPI) im Hauptgruppenvergleich zwischen Patienten in UG2 (≤ 3 Monaten CNI-frei). CNI=Calcineurininhibitor, Mo=Monate.

3.3.2. Untergruppenvergleiche

Patienten mit frühem EVL-Start hatten unter begleitender CNI-Therapie (UG 1) zu allen Studienzeitpunkten eine Abnahme der GFR im Vergleich zur Baseline, während Patienten mit früher CNI-Freiheit (UG 2) nach 3 Monaten zu jedem Studienzeitpunkt eine Zunahme der GFR im Vergleich zur Baseline hatten (Abbildung 12). Im Vergleich zwischen diesen beiden Untergruppen hatten Patienten mit früher CNI-Freiheit nach 6 Monaten eine signifikant höhere Δ GFR als Patienten mit begleitender CNI-Therapie (UG 1: +6,14 mL/min, UG 2: -3,27 mL/min, $p=0,025$). Auch nach 24, 72 und 84 Monaten hatten Patienten mit früher CNI-Freiheit eine höhere Δ GFR verglichen mit Patienten unter begleitender CNI-Therapie, jedoch ohne statistische Signifikanz (Anhang 4).

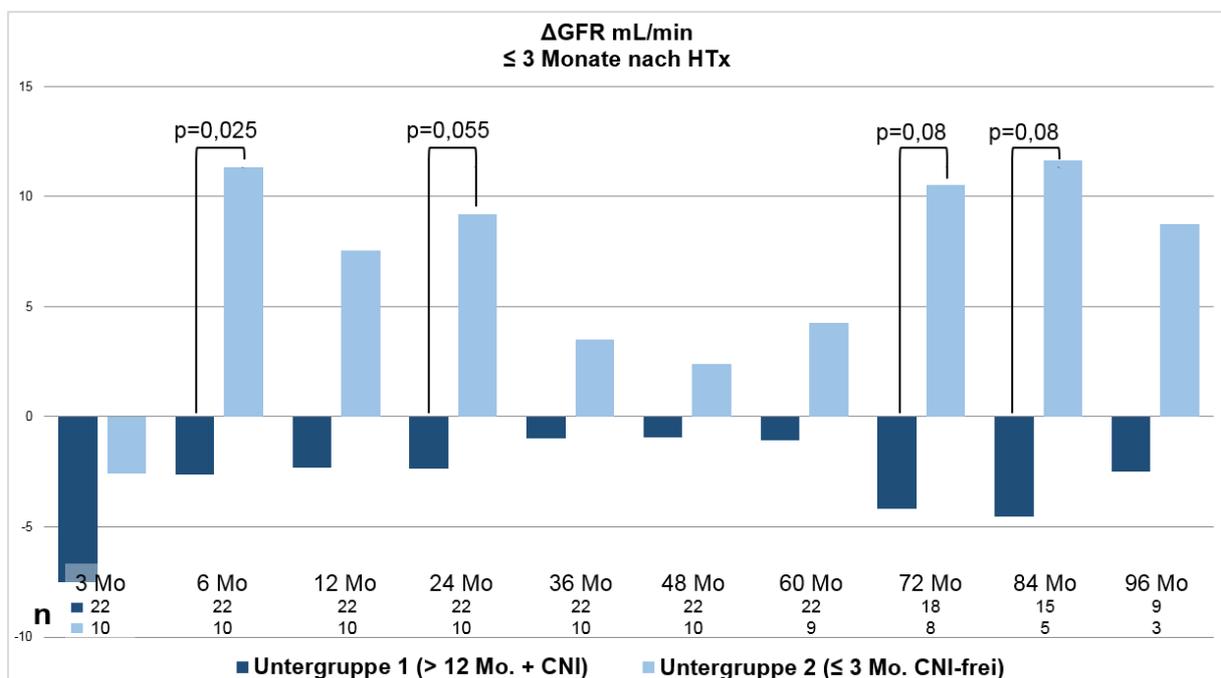


Abbildung 12: Δ GFR in mL/min im Untergruppenvergleich zwischen Patienten mit frühem EVL-Start. CNI=Calcineurininhibitor, Mo=Monate.

Bei verzögertem EVL-Start hatten Patienten mit früher CNI-Freiheit im Vergleich zu Patienten mit begleitender CNI-Therapie nach je 24, 36, 48, 60 und 96 Monaten ebenfalls eine signifikant höhere Δ GFR (Abbildung 13, Anhang 5). Insbesondere zwischen 36 und 96 Monaten zeigte sich bei Patienten mit begleitender CNI-Therapie eine stetige Abnahme der Δ GFR unterhalb des Baseline-Niveaus. Bei Patienten mit früher CNI-Freiheit dagegen zeigte sich eine Abnahme der Δ GFR unterhalb der Baseline erst nach 72 Monaten.

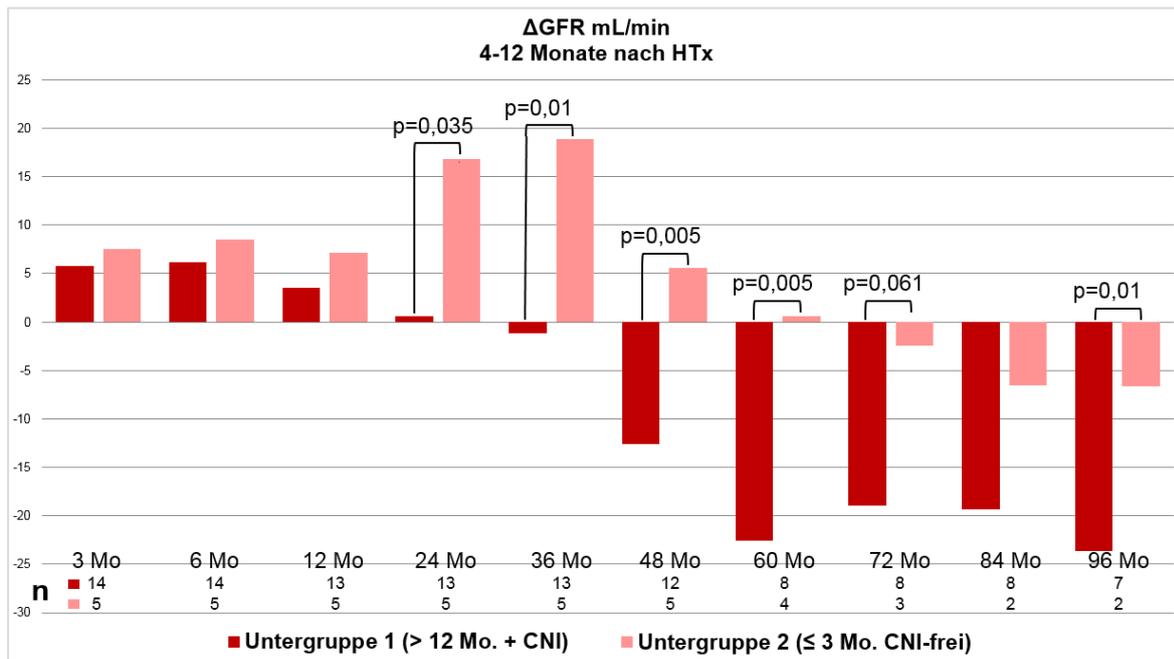


Abbildung 13: ΔGFR in mL/min im Untergruppenvergleich zwischen Patienten mit verzögertem EVL-Start. CNI=Calcineurininhibitor, Mo=Monate.

Bei spätem EVL-Start (HG 3) hatten Patienten mit begleitender CNI-Therapie nach jeweils 6, 12, 24, 36 und 60 Monaten im Vergleich zu Patienten mit früher CNI-Freiheit eine signifikant niedrigere ΔGFR (Abbildung 14, Anhang 6). Darüber hinaus hatten Patienten mit begleitender CNI-Therapie zu allen Studienzeitpunkten eine Abnahme der GFR im Vergleich zur Baseline.

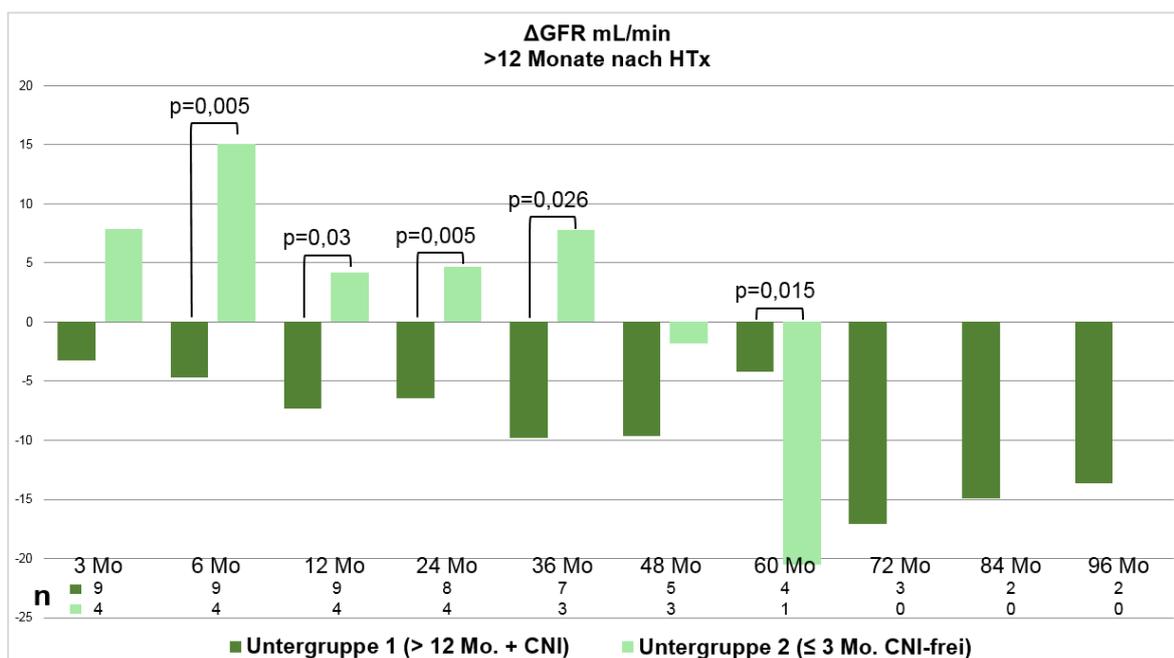


Abbildung 14: ΔGFR in mL/min im Untergruppenvergleich zwischen Patienten mit spätem EVL-Start. CNI=Calcineurininhibitor, Mo=Monate.

3.4. Akute Zelluläre Abstoßungen nach HTx

3.4.1. Hauptgruppenvergleiche

12 Monate nach HTx hatten Patienten mit frühem EVL-Start (HG 1) im Vergleich zu Patienten, die innerhalb dieses Zeitraums keine EVL-Therapie erhielten (HG 3) eine signifikant höhere Inzidenz an BPACR (1R – 3R) (HG 1: 60,9%, HG 3: 34,6%, $p_{1vs3}=0,03$) (Tabelle 8). Auch innerhalb der Gruppe mit begleitender CNI-Therapie (UG 1) und innerhalb der Gruppe mit früher CNI-Freiheit (UG 2) hatten Patienten mit frühem EVL-Start im Vergleich zu Patienten ohne EVL-Therapie nach 12 Monaten eine signifikant erhöhte Inzidenz an BPACR (1R – 3R) (UG 1: $p_{1vs3}=0,02$) (UG 2: $p_{1vs3}=0,02$) (Tabelle 8).

Patienten mit verzögertem EVL-Start (HG 2) hatten ebenfalls im Vergleich zu Patienten ohne EVL nach 12 Monaten eine erhöhte Inzidenz an BPACR (1R – 3R) (HG 2: 57,6%, HG 3: 34,6%, $p_{2vs3}=0,079$), wobei sich ein signifikanter Unterschied innerhalb der Gruppe mit begleitender CNI-Therapie zeigte ($p_{2vs3}=0,049$). Unter früher CNI-Freiheit ergab sich bei kleinen Patientenzahlen kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit verzögertem EVL-Start und Patienten ohne EVL nach 12 Monaten ($p_{2vs3}=0,26$).

Die Inzidenz an höheren BPACR ($\geq 2R$) hingegen war nach 12 Monaten zwischen den Patienten mit frühem EVL-Start und ohne EVL-Therapie nicht signifikant unterschiedlich (HG 1: 15,2%, HG 3: 19,2%, $p_{1vs3}=0,66$) (Tabelle 8). Auch in den Untergruppen mit jeweils begleitender CNI-Therapie und früher CNI-Freiheit ergaben sich nach 12 Monaten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Inzidenz an höheren BPACR ($\geq 2R$) zwischen den Patienten dieser beiden Gruppen (UG 1: $p_{1vs3}=0,17$; UG 2: $p_{1vs3}=0,34$).

Zwischen 12 und 60 Monaten nach HTx ergaben sich weder zwischen den Patienten der Hauptgruppen noch zwischen den Patienten innerhalb der Untergruppen 1 und 2 signifikante Unterschiede hinsichtlich der Inzidenz an BPACR (1R – 3R, $\geq 2R$) (Tabelle 8).

Tabelle 8: BPACR 12 und 60 Monate nach HTx.

| BPACR (ISHLT 2005) | 12 Monate nach HTx | | | | 12 - 60 Monate nach HTx | | | |
|---|------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------------|
| | ≤ 3 Mo nach HTx, n (%) | 4-12 Mo nach HTx, n (%) | >12 Mo nach HTx, n (%) | p-Werte | ≤ 3 Mo nach HTx, n (%) | 4-12 Mo nach HTx, n (%) | >12 Mo nach HTx, n (%) | p-Werte |
| | | | | 1vs2 1vs3 2vs3 alle | | | | 1vs2 1vs3 2vs3 alle |
| Alle | | | | | | | | |
| n | 46 | 33 | 26 | | 34 | 18 | 25 | |
| 1R-3R | 28 (60,9) | 19 (57,6) | 9 (34,6) | 0,77 0,03 | 13 (38,2) | 6 (33,3) | 6 (24,0) | 0,73 0,25 0,5 |
| ≥ 2R | 7 (15,2) | 4 (12,1) | 5 (19,2) | 0,69 0,66 | 3 (8,8) | 2 (11,1) | 1 (4,0) | 0,79 0,47 0,37 |
| Untergruppe 1 (>12 Monate begleitende CNI-Therapie) | | | | | | | | |
| n | 29 | 21 | 26 | | 22 | 10 | 20 | |
| 1R-3R | 19 (65,5) | 14 (76,1) | 9 (34,6) | 0,93 0,02 | 6 (27,3) | 4 (40,0) | 5 (25,0) | 0,47 0,87 0,4 |
| ≥ 2R | 2 (6,9) | 4 (19,0) | 5 (19,2) | 0,19 0,17 | 0 | 1 (10,0) | 0 | 0,13 * 0,15 |
| Untergruppe 2 (≤ 3 Monate nach EVL-Start CNI-frei) | | | | | | | | |
| n | 12 | 9 | 26 | | 9 | 5 | 4 | |
| 1R-3R | 9 (75,0) | 5 (55,6) | 9 (34,6) | 0,35 0,02 | 5 (55,6) | 1 (20,0) | 1 (25,0) | 0,2 0,31 0,86 |
| ≥ 2R | 4 (33,3) | 0 | 5 (19,2) | 0,1 0,34 | 2 (22,2) | 0 | 1 (25,0) | 0,25 0,91 0,24 |

* p-Wert nicht berechenbar. BPACR=biopsy-proven acute cellular rejection, CNI=Calcineurininhibitor, EVL= Everolimus, Mo=Monate.

3.4.2. Untergruppenvergleiche

Patienten mit frühem EVL-Start (HG 1) hatten unter früher CNI-Freiheit (UG 2) im Vergleich zu Patienten mit begleitender CNI-Therapie (UG 1) sowohl nach 12 als auch zwischen 12 und 60 Monaten nach HTx eine signifikant höhere Inzidenz an höheren BPACR ($\geq 2R$) (12 Monate nach HTx: UG 1: 6,9%, UG 2: 33,3%, $p=0,03$) (12 – 60 Monate nach HTx: UG 1: 0%, UG 2: 22,2%, $p=0,049$) (Tabelle 9).

Bei verzögertem EVL-Start (HG 2) ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Patienten der Untergruppen zu den jeweiligen Studienzeitpunkten. Dagegen hatten Patienten mit spätem EVL-Start (HG 3) unter früher CNI-Freiheit im Vergleich zu Patienten mit begleitender CNI-Therapie zwischen 12 und 60 Monaten nach HTx eine signifikant höhere Inzidenz an höheren BPACR ($\geq 2R$). Allerdings war die Zahl an Patienten mit früher CNI-Freiheit in dieser Gruppe sehr klein ($n=4$).

Tabelle 9: BPACR nach 12 und 60 Monaten nach HTx im Untergruppenvergleich.

| BPACR | 12 Monate nach HTx | | | | | | | | |
|-------------------------|---------------------------------|-------------|--------------|-----------------------------|-------------|------|------------------------------|-------------|------|
| | ≤ 3 Monate nach HTx, n (%) | | | 4-12 Monate nach HTx, n (%) | | | >12 Monate nach HTx, n (%) | | |
| Untergruppe | UG 1 | UG 2 | p | UG 1 | UG 2 | p | UG 1 | UG 2 | p |
| n | 29 | 12 | | 21 | 9 | | 26 | 26 | |
| 1R-3R | 19 (65,5) | 9 (75,0) | 0,55 | 17 (81,0) | 5 (55,6) | 0,15 | 9 (34,6) | 9 (34,6) | 1 |
| $\geq 2R$ | 2 (6,9) | 4 (33,3) | 0,03 | 4 (19,0) | 0 | 0,16 | 5 (19,2) | 5 (19,2) | 1 |
| 12 - 60 Monate nach HTx | | | | | | | | | |
| | ≤ 3 Monate nach HTx, n (%) | | | 4-12 Monate nach HTx, n (%) | | | >12 Monate nach HTx, n (%) | | |
| Untergruppe | UG 1 | UG 2 | p | UG 1 | UG 2 | p | UG 1 | UG 2 | p |
| n | 22 | 9 | | 10 | 5 | | 20 | 4 | |
| 1R-3R | 6 (27,3) | 5 (55,6) | 0,14 | 4 (40,0) | 1 (20,0) | 0,44 | 5 (25,0) | 1 (25,0) | 1 |
| $\geq 2R$ | 0 | 2 (22,2) | 0,049 | 1 (10,0) | 0 | 0,43 | 0 | 1 (25,0) | 0,16 |

BPACR=biopsy-proven acute cellular rejection, EVL= Everolimus, UG=Untergruppe.

3.5. Transplantatvaskulopathie nach HTx

3.5.1. Hauptgruppenvergleiche

12 Monate nach HTx war die Inzidenz an TVP (CAV 1-3) zwischen den Patienten der Hauptgruppen ausgeglichen verteilt (HG 1: 8,7%, HG 2: 9,1%, HG 3: 0%, $p=0,27$) (Tabelle 10).

Bei begleitender CNI-haltiger Therapie (UG 1) allerdings hatten Patienten mit verzögertem EVL-Start im Vergleich zu Patienten ohne EVL-Therapie nach 12 Monaten eine signifikant erhöhte Inzidenz an TVP (CAV 1-3) (HG 2: 14,3%, HG 3: 0%, $p_{2vs3}=0,01$) (Tabelle 10). Unter früher CNI-Freiheit (UG 2) ergaben sich 12 Monate nach HTx allerdings keine Unterschiede zwischen den Patienten.

Auch hinsichtlich der Inzidenz an höheren TVP (\geq CAV 2) nach 12 Monaten fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten der Hauptgruppen (HG 1: 2,2%, HG 2: 0%, HG 3: 0%, $p=0,50$). Außer bei einem Patienten mit frühem EVL-Start und begleitender CNI-Therapie gab es keine höhere TVP (\geq CAV 2) nach 12 Monaten bei den Patienten.

60 Monate nach HTx ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Inzidenz einer TVP (CAV 1-3) zwischen den Patienten der Hauptgruppen (HG 1: 29,4%, HG 2: 27,8%, HG 3: 24%, $p=0,90$) (Tabelle 10). Auch innerhalb der Untergruppen mit und ohne begleitender CNI-Therapie ergaben sich jeweils 60 Monate nach HTx keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten (UG 1: $p=0,51$; UG 2: $p=0,86$).

Hinsichtlich der Inzidenz an höheren TVP (\geq CAV 2) fanden sich nach 60 Monaten ebenso keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten der Hauptgruppen (HG 1: 11,8%, HG 2: 5,6%, HG 3: 8%, $p=0,74$). Zudem war auch zwischen den Patienten in den jeweiligen Untergruppen die Inzidenz an höheren TVP (\geq CAV 2) nach 60 Monaten ausgeglichen verteilt (UG 1: $p=0,75$; UG 2: $p=0,32$).

Tabelle 10: TVP nach 12 und 60 Monaten nach HTX.

| TVP (ISHLT 2010) | 12 Monate nach HTX | | | | 60 Monate nach HTX | | | |
|---|---------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|---|---------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|---|
| | ≤ 3 Mo nach HTX, n (%) | 4-12 Mo nach HTX, n (%) | >12 Mo nach HTX, n (%) | p-Werte 1vs2 1vs3 2vs3 alle | ≤ 3 Mo nach HTX, n (%) | 4-12 Mo nach HTX, n (%) | >12 Mo nach HTX, n (%) | p-Werte 1vs2 1vs3 2vs3 alle |
| Alle | | | | | | | | |
| n | 46 | 33 | 26 | | 34 | 18 | 25 | |
| CAV 1-3 | 4 (8,7) | 3 (9,1) | 0 | 0,95 0,12 0,11 0,27 | 10 (29,4) | 5 (27,8) | 6 (24,0) | 0,90 0,64 0,78 0,90 |
| ≥ CAV 2 | 1 (2,2) | 0 | 0 | 0,39 0,45 * 0,50 | 4 (11,8) | 1 (5,6) | 2 (8,0) | 0,47 0,64 0,76 0,74 |
| Untergruppe 1 (>12 Monate begleitende CNI-Therapie) | | | | | | | | |
| n | 29 | 21 | 26 | | 22 | 10 | 20 | |
| CAV 1-3 | 3 (10,3) | 3 (14,3) | 0 | 0,67 0,09 0,01 0,16 | 9 (40,9) | 6 (60,0) | 11 (55,0) | 0,32 0,36 0,79 0,51 |
| ≥ CAV 2 | 1 (3,4) | 0 | 0 | 0,39 0,34 * 0,43 | 3 (13,6) | 2 (20,0) | 2 (10,0) | 0,65 0,72 0,45 0,75 |
| Untergruppe 2 (≤ 3 Monate nach EVL-Start CNI-frei) | | | | | | | | |
| n | 12 | 9 | 26 | | 9 | 5 | 4 | |
| CAV 1-3 | 1 (8,3) | 0 | 0 | 0,37 0,14 * 0,22 | 3 (33,3) | 1 (20,0) | 1 (25,0) | 0,6 0,76 0,86 0,86 |
| ≥ CAV 2 | 0 | 0 | 0 | * * * * | 2 (22,2) | 0 | 0 | 0,25 0,31 0,29 0,32 |

* p-Wert nicht berechenbar, TVP=Transplantatvasculopathie, CNI=Calcineurininhibitor, EVL= Everolimus, Mo=Monate.

3.5.1. Untergruppenvergleiche

Im Vergleich zwischen Patienten mit begleitender CNI-Therapie und früher CNI-Freiheit gab es weder nach 12 noch nach 60 Monaten Unterschiede hinsichtlich der Inzidenz an TVP innerhalb der Hauptgruppen (Tabelle 11).

Tabelle 11: Transplantatvaskulopathie nach 12 und 60 Monaten nach HTx im Untergruppenvergleich

| TVP (ISHLT 2005) | 12 Monate nach HTx | | | | | | | | |
|------------------------|-------------------------------|----------|------|--------------------------------|--------|------|-------------------------------|--------|------|
| | ≤ 3 Monate nach HTx, n (%) | | | 4-12 Monate nach HTx, n (%) | | | >12 Monate nach HTx, n (%) | | |
| Untergruppe | UG 1 | UG 2 | p | UG 1 | UG 2 | p | UG 1 | UG 2 | p |
| n | 29 | 12 | | 21 | 9 | | 26 | 26 | |
| CAV 1-3 | 3 (10,3) | 1 (8,3) | 0,84 | 3 (14,3) | 0 | 0,23 | 0 | 0 | * |
| ≥ CAV 2 | 1 (3,4) | 0 | 0,51 | 0 | 0 | * | 0 | 0 | * |
| 60 Monate nach HTx | | | | | | | | | |
| | ≤ 3 Monate nach HTx, n (%) | | | 4-12 Monate nach HTx, n (%) | | | >12 Monate nach HTx, n (%) | | |
| Untergruppe | UG 1 | UG 2 | p | UG 1 | UG 2 | p | UG 1 | UG 2 | p |
| n | 22 | 9 | | 10 | 5 | | 20 | 4 | |
| CAV 1-3 | 9 (40,9) | 3 (33,3) | 0,69 | 6 (60) | 1 (20) | 0,14 | 11 (55) | 1 (25) | 0,27 |
| ≥ CAV 2 | 3 (13,6) | 2 (22,2) | 0,56 | 2 (20) | 0 | 0,28 | 2 (10) | 0 | 0,51 |

* p-Wert nicht berechenbar, TVP=Transplantatvaskulopathie, CNI=Calcineurininhibitor, EVL=Everolimus, UG=Untergruppe.

3.6. CMV-Infektionen nach HTx

3.6.1. Hauptgruppenvergleiche

Nach 12 Monaten hatten Patienten mit frühem EVL-Start im Vergleich zu Patienten ohne EVL-Therapie eine signifikant niedrigere Inzidenz an CMV-Infektionen (HG 1: 15,2%, HG 3: 42,3%, $p_{1vs3}=0,01$) (Tabelle 12). Dies galt sowohl für Patienten mit begleitender CNI-Therapie ($p_{1vs3}=0,006$) als auch für Patienten mit früher CNI-Freiheit ($p_{1vs3}=0,036$).

Unter begleitender CNI-Therapie hatten Patienten mit frühem EVL-Start auch im Vergleich zu Patienten mit verzögertem EVL-Start nach 12 Monaten eine signifikant niedrigere Inzidenz an CMV-Infektionen (HG 1: 10,3%, HG 2: 38,1%, $p_{1vs2}=0,019$).

Zwischen 12 und 60 Monaten dagegen ergaben sich dagegen keine Unterschiede zwischen den Patienten in den Hauptgruppen (Tabelle 12).

Tabelle 12: CMV-Infektionen 12 und 60 Monate nach HTx.

| CMV-Infektion | 12 Monate nach HTx | | | p-Werte | | | |
|---------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|--------------|--------------|------|--------------|
| | ≤ 3 Mo nach HTx, n (%) | 4-12 Mo nach HTx, n (%) | >12 Mo nach HTx, n (%) | 1vs2 | 1vs3 | 2vs3 | alle |
| n | 46 | 33 | 26 | | | | |
| alle | 7 (15,2) | 10 (30,3) | 11 (42,3) | 0,11 | 0,01 | 0,34 | 0,034 |
| n | 29 | 21 | 26 | | | | |
| UG 1 | 3 (10,3) | 8 (38,1) | 11 (42,3) | 0,019 | 0,006 | 0,25 | 0,02 |
| N | 12 | 9 | 26 | | | | |
| UG 2 | 1 (8,3) | 1 (22,2) | 11 (42,3) | 0,83 | 0,036 | 0,09 | 0,04 |
| CMV-Infektion | 12 – 60 Monate nach HTx | | | p-Werte | | | |
| | ≤ 3 Mo nach HTx, n (%) | 4-12 Mo nach HTx, n (%) | >12 Mo nach HTx, n (%) | 1vs2 | 1vs3 | 2vs3 | alle |
| n | 34 | 18 | 25 | | | | |
| alle | 2 (5,9) | 0 | 2 (8) | 0,29 | 0,75 | 0,22 | 0,41 |
| n | 22 | 10 | 20 | | | | |
| UG 1 | 1 (4,5) | 0 | 1 (5) | 0,49 | 0,94 | 0,47 | 0,64 |
| N | 9 | 5 | 4 | | | | |
| UG 2 | 1 (11,1) | 0 | 1 (25) | 0,44 | 0,52 | 0,24 | 0,52 |

CMV=Cytomegalievirus, UG=Untergruppe, Mo=Monate.

3.6.2. Untergruppenvergleiche

Zwischen den Patienten der Untergruppen ergaben sich weder nach 12 noch zwischen 12 und 60 Monaten signifikanten Unterschiede (Tabelle 13).

Tabelle 13: CMV-Infektionen nach 12 und 60 Monaten nach HTx im Untergruppenvergleich

| CMV-Infektionen | 12 Monate nach HTx | | | | | | | | |
|-------------------------|----------------------------|-------------|------|-----------------------------|-------------|------|----------------------------|--------------|------|
| | ≤ 3 Monate nach HTx, n (%) | | | 4-12 Monate nach HTx, n (%) | | | >12 Monate nach HTx, n (%) | | |
| Untergruppe | UG 1 | UG 2 | p | UG 1 | UG 2 | p | UG 1 | UG 2 | p |
| n | 29 | 12 | | 21 | 9 | | 26 | 26 | |
| CMV-Infektion | 3 (10,3) | 1 (8,3) | 0,84 | 8 (38,1) | 1 (22,2) | 0,14 | 11 (42,3) | 11 (42,3) | 1 |
| 12 – 60 Monate nach HTx | | | | | | | | | |
| | ≤ 3 Monate nach HTx, n (%) | | | 4-12 Monate nach HTx, n (%) | | | >12 Monate nach HTx, n (%) | | |
| Untergruppe | UG 1 | UG 2 | p | UG 1 | UG 2 | p | UG 1 | UG 2 | p |
| n | 22 | 9 | | 10 | 5 | | 20 | 4 | |
| CMV-Infektion | 1 (4,5) | 1 (11,1) | 0,5 | 0 | 0 | * | 1 (5) | 1 (25) | 0,19 |

* p-Wert nicht berechenbar, CMV=Cytomegalievirus, UG=Untergruppe.

3.7. Maligne Tumore nach HTx

3.7.1. Hauptgruppenvergleiche

60 Monate nach HTx ergaben sich hinsichtlich der Inzidenz an malignen Tumoren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten der Hauptgruppen (HG 1: 5,9%, HG 2: 11,1%, HG 3: 12%, $p=0,68$) (Tabelle 14). Auch innerhalb der Untergruppen fanden sich keine Unterschiede zwischen den Patienten.

Drei Patienten hatten Prostatakarzinome (1 Patient in HG 2, 2 Patienten in HG 3). Die übrigen malignen Tumore waren eine transplantationsassoziierte lymphoproliferative Erkrankung (PTLD) (HG 1), ein Melanom (HG 3), ein Bronchialkarzinom (HG 2) und ein spinözelluläres Karzinom (HG 1).

Tabelle 14: Maligne Tumore 60 Monate nach HTx.

| Maligne Tumore | 60 Monate nach HTx | | | | p-Werte | | | |
|---|------------------------|-------------------------|------------------------|---------------|---------|------|------|------|
| | ≤ 3 Mo nach HTx, n (%) | 4-12 Mo nach HTx, n (%) | >12 Mo nach HTx, n (%) | alle | 1vs2 | 1vs3 | 2vs3 | alle |
| Alle | | | | | | | | |
| n | 34 2 (5,9) | 18 2 (11,1) | 25 3 (12,0) | 77 7 (9,0) | 0,5 | 0,4 | 0,93 | 0,68 |
| Untergruppe 1 (>12 Monate begleitende CNI-Therapie) | | | | | | | | |
| n | 22 1 (4,5) | 10 0 | 20 2 (10,0) | 52 3 (5,7) | 0,49 | 0,49 | 0,3 | 0,51 |
| Untergruppe 2 (≤ 3 Monate nach EVL-Start CNI-frei) | | | | | | | | |
| n | 9 1 (11,1) | 5 0 | 4 0 | 18 1 (5,5) | 0,44 | 0,49 | * | 0,59 |

* p-Wert nicht berechenbar, Mo=Monate, CNI=Calcineurininhibitor, EVL= Everolimus,

3.7.1. Untergruppenvergleiche

Zwischen den Patienten der Untergruppen gab es hinsichtlich der Inzidenz an malignen Tumoren nach 60 Monaten keine Unterschiede (Tabelle 15).

Tabelle 15: Maligne Tumore 60 Monate nach HTx im Untergruppenvergleich.

| Maligne Tumore | 60 Monate nach HTx | | | | | | | | |
|----------------|----------------------------|----------|-----|-----------------------------|------|---|----------------------------|------|------|
| | ≤ 3 Monate nach HTx, n (%) | | | 4-12 Monate nach HTx, n (%) | | | >12 Monate nach HTx, n (%) | | |
| Untergruppe | UG 1 | UG 2 | p | UG 1 | UG 2 | p | UG 1 | UG 2 | p |
| n | 22 | 9 | | 10 | 5 | | 20 | 4 | |
| Maligne Tumore | 1 (4,5) | 1 (11,1) | 0,5 | 0 | 0 | * | 2 (10,0) | 0 | 0,51 |

* p-Wert nicht berechenbar, CNI=Calcineurininhibitor, EVL= Everolimus, UG=Untergruppe.

3.8. Unerwünschte Ereignisse nach Everolimus-Start

3.8.1. Vorzeitiges Studienende

60 Monate nach EVL-Start erhielten von anfangs 105 Patienten insgesamt noch 60 Patienten (57,1%) eine Therapie mit EVL (Tabelle 7). Bei insgesamt 16,2% aller Patienten wurde EVL aufgrund von unerwünschten Ereignissen innerhalb dieses Zeitraums vorzeitig abgebrochen (Tabelle 16), 3,8% der Patienten erschienen nicht mehr zu den Kontrollterminen am UHZ (Lost to Follow-up) und 22,9% der Patienten beendeten die Studie vor Monat 60 regelrecht durch das Ende der Datenerfassung am 30.09.2017. Insgesamt 4 Patienten (3,8%) verstarben vor Monat 60 nach EVL-Start, davon 2 Patienten in der Gruppe mit verzögertem EVL-Start (maligner Tumor und primäres Transplantatversagen) sowie jeweils ein Patient in den Gruppen mit frühem EVL-Start (Sepsis) und mit spätem EVL-Start (maligner Tumor). Alle verstorbenen Patienten erhielten eine begleitende CNI-Medikation (UG 1). Zwei Patienten mit spätem EVL-Start hatten eine Wundheilungsstörung infolge einer pAVK (Stadium IV).

Tabelle 16: Gründe für vorzeitigen Abbruch von Everolimus.

| Gründe für vorzeitiges Studienende vor Monat 60 nach EVL-Start | ≤ 3 Mo nach HTx, n (%) | 4-12 Mo nach HTx, n (%) | >12 Mo nach HTx, n (%) | alle | p-Wert |
|--|------------------------|-------------------------|------------------------|-----------|--------------|
| n | 46 | 33 | 26 | 105 | |
| Ende der Datenerfassung | 7 (15,2) | 9 (27,3) | 8 (30,8) | 24 (22,9) | 0,25 |
| Lost to Follow-Up | 1 (2,2) | 3 (9,1) | 0 | 4 (3,8) | 0,15 |
| Alle unerwünschten Ereignisse | 4 (8,7) | 7 (21,2) | 6 (23,1) | 17 (16,2) | 0,18 |
| Tod | 1 (2,2) | 2 (6,1) | 1 (3,8) | 4 (3,8) | 0,36 |
| Infektion | 3 (6,5) | 2 (6,1) | 0 | 5 (4,8) | 0,42 |
| Wundheilungsstörung | 0 | 0 | 2 (7,7) | 2 (1,9) | 0,045 |
| Zytopenie | 0 | 1 (3,0) | 0 | 1 (1) | 0,33 |
| Pneumonitis | 0 | 1 (3,0) | 0 | 1 (1) | 0,33 |
| Unverträglichkeit | 0 | 1 (3,0) | 0 | 1 (1) | 0,33 |
| Exanthem | 1 (2,2) | 0 | 0 | 1 (1) | 0,52 |
| periphere Ödeme | 0 | 0 | 1 (3,8) | 1 (1) | 0,22 |
| Myalgie | 0 | 0 | 1 (3,8) | 1 (1) | 0,22 |
| Orale Aphten | 0 | 0 | 1 (3,8) | 1 (1) | 0,22 |

EVL=Everolimus, Mo=Monate.

3.8.2. Everolimus-Pause

Die EVL-Therapie wurde häufiger bei Patienten mit frühem EVL-Start als bei Patienten der anderen Gruppen pausiert, es ergab sich jedoch keine statistische Signifikanz (HG 1: 13%, HG 2: 3%, HG 3: 3,8%, $p=0,29$) (Tabelle 17). Häufigster Grund für eine EVL-Pause war eine schwere Pneumonie bei Patienten mit frühem EVL-Start (4,3%). Bei einem Patienten mit frühem EVL-Start wurde die EVL-Therapie nach einer Wirbelsäulenoperation aufgrund einer Wundheilungsstörung der OP-Wunde pausiert (2,2%).

Tabelle 17: EVL-Pause in den Hauptgruppen.

| EVL-Pause | ≤ 3 Mo Nach HTx | 4-12 Mo Nach HTx | >12 Mo Nach HTx | p-Wert |
|---------------------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|--------|
| n | 46 | 33 | 26 | |
| Anzahl, n (%) | 6 (13,0) | 1 (3,0) | 1 (3,8) | 0,29 |
| Dauer (Monate), Mittel ± SD | 8,27 ± 4,60 | 8,05 | 22,20 | 0,09 |
| Grund der EVL-Pause | ≤ 3 Mo nach HTx, n (%) | 4-12 Mo nach HTx, n (%) | >12 Mo nach HTx, n (%) | p-Wert |
| Pneumonie | 2 (4,3) | 0 | 0 | 0,27 |
| Sepsis | 0 | 1 (3,0) | 0 | 0,33 |
| BPACR | 0 | 0 | 1 (3,9) | 0,22 |
| Wundheilungsstörung nach Operation | 1 (2,2) | 0 | 0 | 0,52 |
| Orale Aphten | 1 (2,2) | 0 | 0 | 0,52 |
| periphere Ödeme | 1 (2,2) | 0 | 0 | 0,52 |
| Exanthem | 1 (2,2) | 0 | 0 | 0,52 |

EVL=Everolimus, Mo=Monate, BPACR=biopsy-proven acute cellular rejection.

3.8.3. Unerwünschte Ereignisse nach Everolimus-Start

60 Monate nach EVL-Start hatten 96,7% aller Patienten (58/60) mindestens ein unerwünschtes Ereignis (Tabelle 18). Patienten mit frühem EVL-Start hatten im Vergleich zu Patienten mit verzögertem EVL-Start eine signifikant niedrigere Inzidenz an Infektionen ($p_{1vs2}=0,04$). Des Weiteren war die Inzidenz an Harnwegsinfektionen sowie an Thrombosen bei Patienten mit frühem EVL-Start im Vergleich zu Patienten mit spätem EVL-Start signifikant geringer (Tabelle 18). Andere häufige unerwünschte Ereignisse waren periphere Ödeme (alle Gruppen: 66,7% [40/60]), Diarrhö (alle Gruppen: 40% [24/60]) sowie Pneumonien (alle Gruppen: 30% [18/60]).

Tabelle 18: Unerwünschte Ereignisse 60 Monate nach EVL-Start.

| Unerwünschte Ereignisse | 60 Monate nach EVL-Start | | | | p-Werte | | | |
|-----------------------------------|--------------------------|-------------------------|------------------------|-----------|-------------|-------------|--------------|-------------|
| | ≤ 3 Mo nach HTx, n (%) | 4-12 Mo nach HTx, n (%) | >12 Mo nach HTx, n (%) | Alle | 1vs2 | 1vs3 | 2vs3 | alle |
| n | 34 | 14 | 12 | 60 | | | | |
| > 1 unerwünschtes Ereignis | 32 (94,1) | 14 (100) | 12 (100) | 58 (96,7) | 0,35 | 0,39 | * | 0,45 |
| > 1 Infektion | 26 (76,5) | 14 (100) | 10 (83,3) | 50 (83,3) | 0,04 | 0,62 | 0,11 | 0,096 |
| Pneumonie | 10 (29,4) | 3 (24,2) | 5 (30,8) | 18 (30) | 0,57 | 0,43 | 0,26 | 0,53 |
| Harnwegsinfektion | 5 (14,7) | 2 (14,7) | 6 (50) | 13 (21,7) | 0,97 | 0,01 | 0,049 | 0,03 |
| Wundinfektion | 6 (17,6) | 2 (14,3) | 2 (16,7) | 10 (16,7) | 0,77 | 0,94 | 0,87 | 0,96 |
| - Davon sternale Wundkomplikation | 1 (2,9) | 2 (14,3) | 0 | 3 (5) | 0,14 | 0,55 | 0,17 | 0,18 |
| Fieberhafte Bronchitis | 6 (17,6) | 1 (7,1) | 3 (25) | 10 (16,7) | 0,35 | 0,58 | 0,21 | 0,46 |
| Sepsis | 3 (8,8) | 3 (21,4) | 2 (16,7) | 8 (13,3) | 0,23 | 0,45 | 0,76 | 0,47 |
| Erysipel | 2 (5,9) | 2 (14,3) | 2 (16,7) | 6 (10) | 0,33 | 0,25 | 0,87 | 0,47 |
| peripheres Ödem | 23 (67,6) | 9 (64,3) | 8 (66,7) | 40 (66,7) | 0,82 | 0,95 | 0,90 | 0,98 |
| Diarrhoe | 14 (41,2) | 6 (42,9) | 4 (33,3) | 24 (40) | 0,91 | 0,63 | 0,62 | 0,87 |
| Arterielle Hypertonie | 8 (23,5) | 3 (21,4) | 0 | 11 (18,3) | 0,87 | 0,06 | 0,08 | 0,18 |
| Thrombose | 4 (11,8) | 2 (14,3) | 5 (41,7) | 11 (18,3) | 0,81 | 0,02 | 0,11 | 0,06 |
| Pleuraerguss | 5 (14,7) | 2 (14,3) | 1 (8,3) | 8 (13,3) | 0,97 | 0,57 | 0,64 | 0,85 |
| Myalgie | 5 (14,7) | 1 (7,1) | 1 (8,3) | 7 (11,7) | 0,47 | 0,57 | 0,91 | 0,7 |
| Orale Aphten | 3 (8,8) | 1 (7,1) | 2 (16,7) | 6 (10) | 0,85 | 0,45 | 0,45 | 0,98 |
| Lungenembolie | 5 (14,7) | 1 (7,1) | 0 | 6 (10) | 0,47 | 0,16 | 0,35 | 0,32 |
| Exanthem | 4 (11,8) | 2 (14,3) | 0 | 6 (10) | 0,81 | 0,21 | 0,17 | 0,42 |
| Tremor | 3 (8,8) | 1 (7,1) | 0 | 4 (6,7) | 0,85 | 0,29 | 0,35 | 0,57 |

* p-Wert nicht berechenbar, EVL=Everolimus, Mo=Monate.

Virale Infektionen

Hinsichtlich der Inzidenz an viralen Infektionen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten ($p=0,21$) (Tabelle 19).

Tabelle 19: Virale Infektionen nach Everolimus-Start.

| Virale Infektionen (außer CMV) | 60 Monate nach EVL-Start | | | p-Wert |
|-----------------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|--------|
| | ≤ 3 Mo nach HTx, n (%) | 4-12 Mo nach HTx, n (%) | >12 Mo nach HTx, n (%) | |
| n | 34 | 14 | 12 | |
| Alle | 12 (35,3) | (57,1) | 3 (25) | 0,21 |
| EBV | 1 (2,9) | 1 (7,1) | 1 (8,3) | 0,69 |
| VZV | 3 (8,8) | 3 (21,4) | 1 (8,3) | 0,43 |
| Parvovirus B19 | 0 | 1 (7,1) | 0 | 0,19 |
| HSV | 6 (17,6) | 3 (21,4) | 1 (8,3) | 0,65 |
| Influenza A | 1 (2,9) | 0 | 0 | 0,68 |
| Noro-Virus | 1 (2,9) | 0 | 0 | 0,68 |

EBV=Epstein-Barr-Virus, VZV=Varizella-Zoster-Virus, HSV=Herpes-Simplex-Virus, BKV=BK-Virus, CMV=Cytomegalievirus, Mo=Monate, EVL=Everolimus.

Pilzinfektionen

Die Inzidenz an Pilzinfektionen war 60 Monate nach EVL-Start zwischen den Patienten ausgeglichen ($p=0,66$) (Tabelle 20).

Tabelle 20: Pilzinfektionen nach Erregern.

| Pilzinfektionen | 60 Monate nach EVL-Start | | | p-Wert |
|------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|--------|
| | ≤ 3 Mo nach HTx, n (%) | 4-12 Mo nach HTx, n (%) | >12 Mo nach HTx, n (%) | |
| n | 34 | 14 | 12 | |
| Alle | 8 (23,5%) | 4 (28,6%) | 2 (16,7%) | 0,66 |
| Candida spp. | 4 (11,8%) | 1 (7,1%) | 1 (8,3%) | 0,87 |
| Aspergillus spp. | 2 (5,9%) | 3 (21,4%) | 1 (8,3%) | 0,26 |
| Pneumocystis jirovecii | 2 (5,9%) | 0 | 0 | 0,45 |

Spp.=species pluralis, Mo=Monate, EVL=Everolimus.

3.9. Transplantatfunktion nach Everolimus-Start

Innerhalb der ersten 36 Monate war der Anteil an Patienten mit eingeschränkter LV-EF zwischen den Gruppen ausgeglichen (Tabelle 21). Nach 48 Monaten jedoch hatte ein erhöhter Anteil an Patienten in der Gruppe mit frühem EVL-Start im Vergleich zu Patienten mit spätem EVL-Start eine leichtgradig eingeschränkte LV-EF (HG 1: 34,3%, HG 3: 7,1%, $p_{1vs3}=0,052$). Von den 12 Patienten mit leichtgradig eingeschränkter LV-EF in der Gruppe mit frühem EVL-Start hatten 11 Patienten mindestens eine BPACR (1R–3R), während vier Patienten davon höhere BPACR ($\geq 2R$) waren. Zu keinem Zeitpunkt hatten Patienten eine hochgradig eingeschränkte LV-EF.

Tabelle 21: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF) nach Everolimus -Start.

| Zeit nach EVL-Start | LV-EF | ≤ 3 Mo nach HTx | 4-12 Mo nach HTx | >12 Mo nach HTx | p-Werte |
|---------------------|---------------|-----------------|------------------|-----------------|-------------|
| vor EVL-Start | >55% | 38 (82,6) | 29 (87,9) | 24 (92,3) | 0,40 |
| | 45-54% | 8 (17,4) | 3 (9,1) | 2 (7,7) | |
| | 30-44% | 0 | 1 (3) | 0 | |
| | gesamt | 46 | 33 | 26 | |
| 12 Monate | >55% | 38 (82,6) | 27 (84,4) | 21 (84,0) | 0,85 |
| | 45-54% | 7 (15,2) | 5 (15,6) | 3 (12,0) | |
| | 30-44% | 1 (2,2) | 0 | 1 (4,0) | |
| | gesamt | 46 | 32 | 25 | |
| 36 Monate | >55% | 30 (76,9) | 22 (81,5) | 15 (78,9) | 0,80 |
| | 45-54% | 8 (20,5) | 4 (14,8) | 3 (15,8) | |
| | 30-44% | 1 (2,6) | 0 | 1 (5,3) | |
| | gesamt | 39 | 27 | 19 | |
| 48 Monate | >55% | 23 (65,7) | 17 (85) | 13 (92,9) | 0,07 |
| | 45-54% | 12 (34,3) | 3 (15,0) | 1 (7,1) | |
| | 30-44% | 0 | 0 | 0 | |
| | gesamt | 35 | 20 | 14 | |
| 60 Monate | >55% | 23 (67,6) | 12 (85,7) | 10 (83,3) | 0,57 |
| | 45-54% | 9 (26,5) | 2 (14,3) | 2 (16,7) | |
| | 30-44% | 2 (5,9) | 0 | 0 | |
| | gesamt | 34 | 14 | 12 | |
| 72 Monate | >55% | 20 (69,0) | 13 (100) | 5 (62,5) | 0,14 |
| | 45-54% | 7 (24,1) | 0 | 3 (37,5) | |
| | 30-44% | 2 (6,9) | 0 | 0 | |
| | gesamt | 29 | 13 | 8 | |
| 96 Monate | >55% | 10 (66,7) | 9 (81,8) | 1 (50,0) | 0,68 |
| | 45-54% | 4 (26,7) | 2 (18,2) | 1 (50,0) | |
| | 30-44% | 1 (6,7) | 0 | 0 | |
| | gesamt | 15 | 11 | 2 | |

LV-EF=linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Mo=Monate, EVL=Everolimus.

4. Diskussion

Die Effektivität und Sicherheit einer EVL-Therapie nach HTx konnte bereits in mehreren klinischen Studien gezeigt werden (Schaffer and Ross, 2010). Allerdings ist die Frage nach einem optimalen Zeitpunkt für den Beginn einer EVL-Therapie nach HTx hinsichtlich der Nierenfunktion sowie der Inzidenz an BPACR, TVP, CMV-Infektionen und malignen Tumoren im klinischen Alltag nicht eindeutig geklärt.

Günstige Effekte einer frühzeitigen EVL-Therapie zeigten sich in der SCHEDULE-Studie in Bezug auf die Nierenfunktion sowie im Hinblick auf die Inzidenz an TVP bis zu 5 Jahre nach HTx (Gustafsson et al., 2019). Zudem war die Inzidenz an CMV-Infektionen nach 12 Monaten niedriger als unter Therapie mit CsA (Andreassen et al., 2014). Nachteilig dagegen war ein früher Beginn von EVL unter früher CNI-Freiheit hinsichtlich der Inzidenz an höheren BPACR ($\geq 2R$) nach 12 Monaten.

Auch Langzeittransplantierte in der NOCTET-Studie hatten nach Umstellung auf EVL bis zu 5 Jahre nach EVL-Gabe eine signifikant bessere Nierenfunktion als Patienten unter CNI-Therapie. Allerdings ergab sich bei diesen Patienten kein Vorteil hinsichtlich der Inzidenz an TVP (Arora et al., 2011).

In dieser Arbeit wurden Patienten nach HTx abhängig vom Beginn einer EVL-Therapie in drei Gruppen eingeteilt (früh, verzögert, spät) und anhand ihrer Nierenfunktion sowie anhand relevanter klinischer Ereignisse (BPACR, TVP, maligne Tumore, CMV-Infektionen und unerwünschte Ereignisse) zu unterschiedlichen Studienzeitpunkten untersucht.

Es gibt derzeit keine klinische Studie, die unterschiedliche Gabezeitpunkte von EVL nach HTx hinsichtlich der Nierenfunktion im Langzeitverlauf miteinander vergleicht. Einzig in einer unizentrischen Studie von Gude et al. (Gude et al., 2010) wurden Langzeittransplantierte (96 Monate nach HTx) mit Patienten innerhalb des ersten Jahres nach HTx (5,5 Monate nach HTx) auf eine CNI-freie EVL-Therapie umgestellt und hinsichtlich ihrer Nierenfunktion nach 24 Monaten miteinander verglichen. In anderen klinischen Studien wurden bislang entweder Patienten mit de novo EVL-Gabe nach HTx oder Langzeittransplantierte isoliert voneinander betrachtet. Somit ist ein direkter Vergleich mit unseren Daten eingeschränkt. Im Folgenden werden jedoch einzelne Ergebnisse unserer Studie den Ergebnissen von internationalen klinischen Studien gegenübergestellt.

4.1. Nierenfunktion nach Everolimus-Start

Bei ähnlicher GFR vor EVL-Gabe hatten Patienten mit verzögertem EVL-Start jeweils 12 und 36 Monate nach EVL-Start eine signifikant höhere Zunahme der GFR als Patienten mit spätem EVL-Start (12 Monate: HG 2: +3,98 mL/min, HG 3: -4,98 mL/min, $p_{2vs3}=0,040$) (36 Monate: HG 2: +4,37 mL/min, HG 3: -7,24 mL/min, $p_{2vs3}=0,040$) (Abbildung 9, Anhang 1). Innerhalb der Untergruppen ergaben sich jedoch keine Unterschiede zwischen den Patienten.

Passend dazu hatten in der Studie von Gude et al. Patienten mit verzögertem EVL-Start (5,5 Monate nach HTx) 24 Monate nach Umstellung ebenfalls eine signifikante Zunahme der GFR ($p<0,001$) (Gude et al., 2010), während sich bei Patienten mit spätem EVL-Start (96 Monate nach HTx) keine Zunahme der GFR zeigte ($p=0,299$). Im Vergleich zu den von Gude et al. erhobenen Ergebnissen war die Zunahme der eGFR bei unseren Patienten mit verzögertem EVL-Start und früher CNI-Freiheit nach 24 Monaten etwas niedriger (Gude et al: +33,0 mL/min, UHZ: +17,52 mL/min, Anhang 3).

Eine mögliche Erklärung für diesen Unterschied ist die niedrigere Baseline-GFR vor EVL-Start von 29 mL/min bei Patienten in der Studie von Gude et al. im Vergleich zu 63,27 mL/min bei unseren Patienten. Ergebnisse der NOCTET-Studie zeigen, dass eine niedrige Baseline-GFR vor EVL-Start mit einer erhöhten Zunahme der eGFR nach 12 Monaten korreliert (Gullestad et al., 2010a).

Bei Patienten der MANDELA-Studie, die nach Randomisierung (6 Monate nach HTx) entweder eine CNI-freie oder eine CNI-haltige EVL-Therapie erhielten, zeigte sich in beiden Gruppen übereinstimmend mit unseren Ergebnissen ebenfalls eine Zunahme der Nierenfunktion (Barten et al., 2019). Nach 18 Monaten hatten Patienten der CNI-freien Gruppe eine Δ GFR von +12,7 mL/min, während sie bei Patienten in der CNI-haltigen Gruppe +2,0 mL/min betrug.

Patienten der SCHEDULE-Studie, die dagegen schon innerhalb von 3 Monaten nach HTx auf eine CNI-freie Therapie mit EVL umgestellt waren, hatten nach jeweils 12, 36 und 60 Monaten eine Zunahme der GFR von +16,0 mL/min, +14,5 mL/min und +12,7 mL/min (Andreassen et al., 2014, Andreassen et al., 2016, Gustafsson et al., 2019). Im Vergleich dazu hatten die Patienten in unserer Studie mit frühem EVL-Start und früher CNI-Freiheit eine Δ GFR von +7,61 mL/min (12 Monate), +3,58 mL/min (36 Monate) und +5,53 mL/min (60 Monate) (Anhang 3). Die höhere Δ GFR bei EVL-

Patienten der SCHEDULE-Studie hängt möglicherweise mit dem in der SCHEDULE-Studie deutlich geringeren Anteil an Patienten mit nierenschädlichen Begleiterkrankungen wie z.B. arteriellem Hypertonus (SCHEDULE: 3,6%, UHZ: 66,7%) oder Diabetes Mellitus (SCHEDULE: 7,2%, UHZ: 75,0%) zusammen.

Patienten der A2310-Studie (Eisen et al., 2013) hingegen erhielten im Anschluss an die HTx (de novo) eine CNI-haltige EVL-Therapie. Nach 12 Monaten betrug die Δ GFR -9,2 mL/min. Im Vergleich dazu hatten unsere Patienten mit frühem EVL-Start (HG 1) und begleitender CNI-Therapie (UG 1) 12 Monate nach EVL-Start eine Δ GFR von -1,9 mL/min. Die höhere Abnahme der Δ GFR bei Patienten der A2310-Studie im Vergleich zu unseren Patienten ist möglicherweise dadurch bedingt, dass die im Studienprotokoll der A2310-Studie vorgegebenen Zielspiegel von CsA in einigen Studienzentren nicht eingehalten wurden (Eisen et al., 2013).

In der NOCTET-Studie wurden Patienten im Langzeitverlauf nach HTx auf EVL plus eine reduzierte CNI-Therapie umgestellt (Zeit nach HTx bei Studieneinschluss: $61,3 \pm 44,4$ Monate) (Gullestad et al., 2016, Gullestad et al., 2010b, Gullestad et al., 2010a). Nach jeweils 12, 24 und 60 Monaten hatten die Patienten eine Δ GFR von +5,8 mL/min, +3,2 mL/min und -1,2 mL/min. Patienten in unserer Studie mit spätem EVL-Start (HG 3) und begleitender CNI-Therapie (UG 1) hatten hingegen eine Δ GFR von -7,46 mL/min (12 Monate), -6,99 mL/min (24 Monate) und -5,31 mL/min (60 Monate) (Anhang 2). Ein möglicher Grund für die höhere Abnahme der GFR bei unseren Patienten im Vergleich zu EVL-Patienten der NOCTET-Studie sind die in unserem Patientenkollektiv höheren CNI-Zielspiegel. Während die Immunsuppressiva-Zielspiegel in der NOCTET-Studie für CsA bei <75 ng/mL und für TAC bei <4 ng/mL lagen, betrugen die jeweiligen Zielspiegel am UHZ bei gleichzeitiger EVL-Therapie für CsA 75-100 ng/mL und für TAC 4-6 ng/mL (Anhang 7).

Nach 60 und 96 Monaten hatten unsere Patienten mit frühem EVL-Start unabhängig von einer begleitenden CNI-Medikation jeweils eine signifikant höhere Δ GFR im Vergleich zu Patienten mit verzögertem EVL-Start (Abbildung 10 und 11). Auch im Vergleich zu Patienten mit spätem EVL-Start hatten Patienten mit frühem EVL-Start nach 60 und 96 Monaten jeweils eine höhere Δ GFR, allerdings ergab sich bei kleinen Patientenzahlen in der Gruppe mit spätem EVL-Start keine statistische Signifikanz zu den jeweiligen Studienzeitpunkten.

Es gibt derzeit keine vergleichbaren Studien, die Patienten mit frühem (≤ 3 Monate nach HTx), verzögertem (4 – 12 Monate nach HTx) und spätem (>12 Monate nach HTx) Beginn einer EVL-Therapie 60 und 96 Monaten nach EVL-Gabe miteinander vergleichen. Die Daten in unserem Patientenkollektiv zeigen, dass eine frühzeitige EVL-Gabe im Gegensatz zu einer verzögerten oder einer späten EVL-Gabe unabhängig von einer begleitenden CNI-Therapie bis zu 96 Monate nach Therapiebeginn einen günstigen Effekt auf den Erhalt der Nierenfunktion hat. Einschränkend ist zu bemerken, dass der deutliche Abfall der Δ GFR bei Patienten mit verzögertem EVL-Start im Zeitraum zwischen 12 und 60 Monaten vor allem durch Patienten bedingt war, die ein akutes Nierenversagen bei Sepsis hatten. Allerdings waren davon nur Patienten mit begleitender CNI-Therapie betroffen, nicht jedoch CNI-freie Patienten. Dennoch hatten auch in der Untergruppe mit früher CNI-Freiheit Patienten mit frühem EVL-Start im Vergleich zu Patienten mit verzögertem EVL-Start eine erhöhte Nierenfunktion nach 60 und 96 Monaten.

Unsere Ergebnisse zeigen weiterhin, dass eine CNI-freie Therapie im Gegensatz zu einer CNI-haltigen Therapie die Abnahme der Nierenfunktion im zeitlichen Verlauf verzögert. Dies traf vor allem für Patienten mit frühem als auch mit spätem EVL-Start zu. Bei Patienten dieser Gruppen zeigte sich unter begleitender CNI-Therapie zu nahezu jedem Studienzeitpunkt eine Abnahme der GFR im Vergleich zur Baseline vor EVL-Start, während Patienten mit früher CNI-Freiheit zu nahezu jedem Studienzeitpunkt eine Zunahme der GFR im Vergleich zur Baseline hatten (Abbildungen 12,14).

Auch Patienten mit verzögerter EVL-Gabe, die eine begleitende CNI-Therapie erhielten, hatten ab Monat 36 eine Abnahme der GFR (Abbildung 13), was hier jedoch vor allem auf Patienten zurückzuführen ist, die ein akutes Nierenversagen bei Sepsis entwickelt hatten. Bei Patienten in dieser Gruppe, die dagegen früh CNI-Freiheit behandelt wurden, zeigte sich erst nach 72 Monaten eine Abnahme der Nierenfunktion unterhalb der Baseline (Abbildung 13). Gründe für eine späte Verschlechterung der Nierenfunktion bei diesen Patienten mit früher CNI-Freiheit nach 72 Monaten sind chronische nierenschädigende Begleiterkrankungen (z.B. diabetische oder hypertensive Nephropathie), andere nephrotoxische Medikamente sowie das Alter (Reichart et al., 2018).

4.2. Akute zelluläre Abstoßungen

BPACR sind insbesondere innerhalb des ersten Jahres nach HTx eine häufige Komplikation. Im Zeitraum zwischen Tag 31 und 12 Monaten sind sie für 8,5% der Tode verantwortlich (Khush et al., 2018). Das Auftreten von BPACR ist zudem ein unabhängiger Risikofaktor in der Entstehung sowie für das Fortschreiten einer chronischen TVP (Mehra, 2006). Daher ist eine wirksame medikamentöse Abstoßungsprophylaxe nach HTx von großer Bedeutung.

In unserer Studie war die Inzidenz an BPACR (1R – 3R) bei Patienten mit frühem EVL-Start im Vergleich zu Patienten ohne EVL-Therapie nach 12 Monaten statistisch signifikant erhöht (HG 1: 60,9%, HG 3: 34,6%, $p_{1vs3}=0,03$). Dies traf auch auf Patienten mit früher CNI-Freiheit zu (HG 1: 75%; HG 3: 34,6%, $p_{1vs3}=0,02$) (Tabelle 8). Hinsichtlich der Inzidenz an höheren BPACR ($\geq 2R$) hingegen ergaben sich nach 12 Monaten keine Unterschiede zwischen Patienten mit frühem EVL-Start und Patienten ohne EVL (HG 1: 15,2%, HG 3: 19,2%, $p_{1vs3}=0,66$). Auch in der Untergruppe mit früher CNI-Freiheit fanden sich zwischen Patienten mit frühem EVL-Start und Patienten ohne EVL keine Gruppenunterschiede 12 Monate nach HTx (HG 1: 33,3%, HG 3: 19,2%, $p_{1vs3}=0,34$).

Im Gegensatz dazu war die Inzidenz an höheren BPACR ($\geq 2R$) bei EVL-Patienten der SCHEDULE-Studie im Vergleich zu CsA-Patienten in der Kontrollgruppe nach 12 Monaten statistisch signifikant erhöht (EVL-Gruppe: 40%, Kontrollgruppe: 18%, $p<0,05$) (Andreassen et al., 2014). Ein möglicher Grund für diesen Unterschied im Vergleich zu den Ergebnissen in unserem Patientenkollektiv ist die in unserer Studie kleine Stichprobengröße in der Untergruppe mit früher CNI-Freiheit (HG 1: $n=12$; HG 3: $n=26$). Kleine Stichprobengrößen gehen mit einer niedrigen statistischen Power einher, wodurch die Wahrscheinlichkeit kleiner ist, den Effekt einer Intervention nachzuweisen (Button et al., 2013).

Allerdings ergab sich in der SCHEDULE-Studie im Hinblick auf alle BPACR (1R – 3R) im Gegensatz zu unseren Ergebnissen nach 12 Monaten zwischen den Patienten kein signifikanter Unterschied (EVL-Gruppe: 77%, Kontrollgruppe: 66%, p -Wert nicht signifikant). Der Grund für den Unterschied zu unseren Studienergebnissen liegt am ehesten darin, dass Patienten ohne EVL-Therapie in unserem Patientenkollektiv nach 12 Monaten eine deutlich geringere Inzidenz an BPACR (1R – 3R) hatten als CsA-Patienten in der SCHEDULE -Studie (Kontrollgruppe SCHEDULE: 66%, HG 3 UHZ:

34,6%). Die geringere Inzidenz an BPACR (1R – 3R) nach 12 Monaten bei unseren Patienten ohne EVL-Therapie wiederum lässt sich möglicherweise auf den hohen Anteil an Patienten zurückführen, die mit TAC behandelt wurden (TAC: 57,7%; CsA: 42,3%). Patienten in der Kontrollgruppe der SCHEDULE-Studie hingegen erhielten ausschließlich eine CsA-basierende immunsuppressive Medikation. In einer randomisiert-kontrollierten Studie von Kobashigawa et al. konnte gezeigt werden, dass eine TAC-basierende Immunsuppression im Vergleich zu einer CsA-basierenden immunsuppressiven Therapie innerhalb des ersten Jahres nach HTx mit einer signifikant geringeren Inzidenz an BPACR einhergeht (Kobashigawa et al., 2006a). Daten des ISHLT-Registers zufolge lag die Inzidenz an BPACR (1R – 3R) bei Patienten, die zwischen 2005 und 2017 herztransplantiert wurden, innerhalb der ersten 12 Monate nach HTx unter einer Therapie mit TAC + MMF bei 23,73% und unter einer Therapie mit CsA + MMF bei 37,27% (Khush et al., 2018). Die im Vergleich dazu weitaus höhere Inzidenz an BPACR sowohl bei unseren Patienten (75%) als auch bei EVL-Patienten der SCHEDULE-Studie (77%) unterstreichen, dass ein frühzeitiger Einsatz von EVL unter CNI-Freiheit mit einem erhöhten Risiko für niedrige BPACR (1R) innerhalb des ersten Jahres nach HTx verbunden ist.

In unserer Studie hatten Patienten mit frühem EVL-Start auch in der Untergruppe mit begleitender CNI-Therapie im Vergleich zu Patienten ohne EVL nach 12 Monaten eine signifikant erhöhte Inzidenz an allen BPACR (1R – 3R) (HG 1: 65,5%, HG 3: 34,6%, $p_{1vs3}=0,02$). Dagegen ergaben sich hinsichtlich der Inzidenz an höheren BPACR ($\geq 2R$) nach 12 Monaten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten dieser beiden Hauptgruppen (HG 1: 6,9%, HG 3: 19,2%; $p_{1vs3}=0,17$).

Passend dazu hatten EVL-Patienten in der A2310-Studie im Vergleich zu CsA-Patienten nach 12 Monaten ebenfalls keinen Unterschied hinsichtlich der Inzidenz an höheren BPACR ($\geq 2R$) (EVL-Gruppe: 22,3%, CsA-Gruppe: 24,7%) (Eisen et al., 2013). Unsere Patienten mit frühem EVL-Start hatten jedoch im Vergleich zu EVL-Patienten der A2310-Studie eine niedrigere Inzidenz an höheren BPACR ($\geq 2R$) nach 12 Monaten (A2310: 22,3%, UHZ: 6,9%). Dieser Unterschied hängt auch hier möglicherweise mit der begleitenden CNI-Therapie in unserem Patientenkollektiv zusammen. Während die Patienten in unserer Studie neben EVL zusätzlich mit TAC (41,4%) oder mit TAC und MMF (3,8%) behandelt wurden, erhielten EVL-Patienten in der A2310-Studie ausschließlich CsA als begleitendes CNI.

Unsere Daten aus dem klinischen Alltag bestätigen somit, dass eine frühe EVL-Gabe mit begleitender CNI-Therapie nach HTx hinsichtlich der Inzidenz an BPACR nach 12 Monaten im Vergleich zu einer CNI-basierenden Therapie ohne EVL nicht unterlegen ist. Dies deckt sich auch mit den Ergebnissen aus anderen randomisiert-kontrollierten Studien (Lehmkuhl et al., 2009, Eisen et al., 2013). Die Wirksamkeit einer Abstoßungsprophylaxe mit EVL wird zudem durch den Einsatz von TAC als begleitendes CNI zusätzlich verbessert.

In der MANDELA-Studie hatten CNI-freie EVL-Patienten zwischen 6 und 18 Monaten eine höhere Inzidenz an BPACR ($\geq 2R$) im Vergleich zu EVL-Patienten mit reduzierter CNI-Therapie (CNI-frei: 21,1%, CNI-reduziert: 6,8%, $p=0,015$) (Barten et al., 2019). Auch in unserer Studie hatten Patienten mit verzögertem EVL-Start und früher CNI-Freiheit im Zeitraum zwischen 6 und 18 Monaten im Vergleich zu Patienten mit begleitender CNI-Therapie eine erhöhte Inzidenz an höheren BPACR ($\geq 2R$) (UG 1: 23,8%, UG 2: 33,3%, $p=0,43$). Im Vergleich zu den Ergebnissen der MANDELA-Studie war die Inzidenz an BPACR ($\geq 2R$) in unserem Patientenkollektiv jedoch leicht höher. Dabei wurden in unserer Studie insgesamt neun Patienten (27,3%) aus der Gruppe mit verzögertem EVL-Start im Rahmen der MANDELA-Studie behandelt, die auch am UHZ durchgeführt wurde (Tabelle 6). Die übrigen Patienten dagegen erhielten eine EVL-Therapie gemäß dem vom UHZ festgelegten Protokoll (Anhang 7).

Mögliche Ursachen für die dennoch erhöhte Inzidenz an BPACR in unserem Patientenkollektiv verglichen mit den Patienten der MANDELA-Studie sind nicht eingehaltene Immunsuppressiva-Zielspiegel sowie ein erhöhter Anteil an HLA-Inkongruenzen. Dies wurde zwar nicht gesondert untersucht, allerdings werden Patienten unter Studienbedingungen im Vergleich zu Patienten im klinischen Alltag hinsichtlich ihrer Medikamentenspiegel sorgfältiger überwacht. Die Therapieadhärenz ist somit höher als im klinischen Alltag (Kugler, 2011). Außerdem werden immunologische Hochrisikopatienten in randomisiert-kontrollierten Studien zumeist nicht eingeschlossen (Aliabadi et al., 2012), weshalb Patienten in klinischen Studien von vornherein ein geringeres Risiko für akute Abstoßungen haben als Patienten unter klinischen Alltagsbedingungen. Auch in der MANDELA-Studie zählten schwere Abstoßungen, ein Wechsel der immunsuppressiven Therapie vor Randomisierung aufgrund von immunologischen Ursachen sowie ein erhöhtes immunologisches Risiko zu Ausschlusskriterien vor Studienbeginn (Barten et al., 2019).

Zwischen 12 und 60 Monaten nach HTx war die Inzidenz an BPACR (1R – 3R) zwischen den Patienten in den jeweiligen Hauptgruppen ausgeglichen. Passend dazu war die Inzidenz an BPACR (1R – 3R) auch in der SCHEDULE-Studie zwischen EVL-Patienten und CsA-Patienten zwischen 12 Monaten und 5-7 Jahren nach HTx nicht unterschiedlich (Gustafsson et al., 2019).

Allerdings hatten Patienten mit frühem EVL-Start (HG 1) unter früher CNI-Freiheit (UG 2) im Vergleich zu Patienten mit begleitender CNI- Therapie sowohl nach 12 als auch zwischen 12 und 60 Monaten nach HTx eine signifikant höhere Inzidenz an höheren BPACR ($\geq 2R$) (12 Monate nach HTx: UG 1: 6,9%, UG 2: 33,3%, $p=0,03$) (12 – 60 Monate nach HTx: UG 1: 0%, UG 2: 22,2%, $p=0,049$) (Tabelle 9).

Unsere Daten zeigen somit, dass bei früher EVL-Gabe eine CNI-freie Therapie im Gegensatz zu einer CNI-haltigen Therapie im Zeitraum zwischen 12 und 60 Monaten nach HTx mit einem signifikant erhöhten Risiko an höheren BPACR ($\geq 2R$) einhergeht.

4.3. Transplantatvaskulopathie

12 Monate nach HTx war die Inzidenz an TVP (CAV 1-3) zwischen den Hauptgruppen ausgeglichen (HG 1: 8,7%, HG 2: 9,1%, HG 3: 0%, $p=0,27$) (Tabelle 10). Jedoch war die Inzidenz an TVP innerhalb der Untergruppe mit begleitender CNI-Therapie bei Patienten mit verzögertem EVL-Start im Vergleich zu Patienten ohne EVL-Therapie nach 12 Monaten signifikant erhöht (HG 2: 14,3%, HG 3: 0%, $p_{2vs3}=0,01$) (Tabelle 10). Eine mögliche Erklärung dafür ist die signifikant erhöhte Inzidenz an BPACR (1R – 3R) innerhalb dieses Zeitraums in der Gruppe mit verzögertem EVL-Start (Tabelle 8). Das Auftreten von BPACR ist ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung einer TVP (Mehra, 2006).

Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen hatten EVL-Patienten der SCHEDULE-Studie nach 12 Monaten im Vergleich zu CNI-Patienten in der Kontrollgruppe eine signifikant niedrigere Inzidenz an TVP (EVL-Gruppe: 50,0%, Kontrollgruppe: 64,6%, $p=0,003$). Auch in der A2310-Studie hatten EVL-Patienten im Vergleich zu Kontrollpatienten 12 Monate nach HTx eine signifikant niedrigere Inzidenz an TVP (CAV 1-3) (EVL-Gruppe: 12,5%, Kontrollgruppe: 26,7%, $p=0,018$). Dieser Unterschied im Vergleich zu unseren Ergebnissen nach 12 Monaten ist wahrscheinlich durch die gewählte Methodik zu erklären. Die Inzidenz an TVP in den genannten Studien wurde durch den Einsatz von intravaskulärem Ultraschall (IVUS) ermittelt. Dabei wurde die TVP als Zunahme der

maximalen Intimabreite („maximal intimal thickness“, MIT) um mindestens 0,5 mm vom Studienbeginn bis zum Zeitpunkt nach 12 Monaten definiert. Im Gegensatz dazu geschah die Erhebung der TVP am UHZ durch eine Koronarangiographie, entsprechend der im Jahr 2010 veröffentlichten Konsensuserklärung der ISHLT (Mehra et al., 2010). Im Vergleich zwischen beiden Verfahren ist der IVUS zur Detektion von TVP sensitiver als die Koronarangiographie (Kobashigawa et al., 2005), wodurch sich in den genannten Studien nach 12 Monaten im Gegensatz zu unserem Patientenkollektiv ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Inzidenz an TVP darstellte. Die Zunahme der Intimabreite im IVUS nach 12 Monaten korreliert zwar mit dem Auftreten von kardialen Ereignissen nach 5 Jahren (Kobashigawa et al., 2005), allerdings empfiehlt die ISHLT zum gegenwärtigen Zeitpunkt für den routinemäßigen klinischen Einsatz nach HTx die weniger invasive Koronarangiographie als Goldstandard zur Detektion von TVP (Mehra et al., 2010).

Nach 60 Monaten war die Inzidenz an TVP (CAV 1-3) zwischen den Patienten der Hauptgruppen ebenfalls ausgeglichen (HG 1: 29,4%, HG 2: 27,8%, HG 3: 24,0%, $p=0,9$) (Tabelle 10). Auch im Vergleich zwischen den Untergruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 11). Somit konnte für Patienten mit frühem EVL-Start im Vergleich zu Patienten mit verzögertem oder spätem EVL-Start (unabhängig von einer begleitenden CNI-Therapie) 60 Monate nach HTx kein Vorteil hinsichtlich der Inzidenz an TVP gezeigt werden.

Im Gegensatz zu unseren Daten hatten EVL-Patienten in der SCHEDULE-Studie im Vergleich zu CsA-Patienten nach 60 Monaten eine signifikant niedrigere Inzidenz an TVP (EVL: 53%, CNI: 74%, $p=0,037$) (Gustafsson et al., 2019). Ein möglicher Grund für diesen Unterschied liegt darin, dass CsA-Patienten der Kontrollgruppe in der SCHEDULE-Studie ohne EVL behandelt wurden, während innerhalb unseres Patientenkollektivs alle Patienten eine Therapie mit EVL erhielten. Ein weiterer Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse ist eine unterschiedliche Pathogenese bei der frühen im Vergleich zu der späten TVP. Dies legen unter anderem die Ergebnisse einer unizentrischen Beobachtungsstudie von Masetti et al. nahe (Masetti et al., 2013). Hier hatten Patienten unter EVL-Therapie im Vergleich zu Patienten der CNI-Gruppe zwar eine signifikant niedrigere Inzidenz an TVP ein Jahr nach HTx (gemessen im IVUS), allerdings zeigte sich fünf Jahre nach HTx kein Unterschied hinsichtlich der Inzidenz an TVP zwischen den Gruppen. Dabei waren metabolische Risikofaktoren mit dem

Fortschreiten einer späten TVP assoziiert (Masetti et al., 2013). Diese Daten stützen die Hypothese, dass bei der frühen TVP vor allem immunologische Faktoren entscheidend sind, während bei der späten TVP überwiegend nicht-immunologische Faktoren (insbesondere metabolische Risikofaktoren) zum Fortschreiten der Erkrankung beitragen. In der SCHEDULE-Studie hatten EVL-Patienten zum einen eine frühe CNI-Freiheit, zum anderen wurden Patienten der Kontrollgruppe mit etwas höheren CsA-Spiegeln als in unserem Patientenkollektiv behandelt (SCHEDULE: <2 Monate: 150-350 ng/mL, 3-6 Monate: 100-250 ng/mL, 7-12 Monate: 60-200 ng/mL, UHZ: <6 Monate: 150-200ng/ml, 6-24 Monate: 100-150 ng/ml, >24 Monate: 75-100 ng/ml). Die Therapie mit CNI ist mit einem erhöhten kardiovaskulärem Risiko assoziiert (Keogh, 2004). Somit hatten EVL-Patienten in der SCHEDULE-Studie sowohl durch eine frühe CNI-Freiheit als auch durch die erhöhten CsA-Spiegel bei Kontrollpatienten möglicherweise ein günstigeres metabolisches Risikoprofil, das in nach fünf Jahren zu einer signifikant niedrigeren Inzidenz an TVP beigetragen hat.

4.4. CMV-Infektionen

Nach 12 Monaten hatten Patienten mit frühem EVL-Start unter begleitender CNI-Therapie im Vergleich zu Patienten ohne EVL-Therapie eine signifikant niedrigere Inzidenz an CMV-Infektionen (HG 1: 10,3%, HG 2: 38,1%, HG 3: 42,9%, $p_{1vs3}=0,006$) (Tabelle 12).

Dieses Ergebnis deckt sich mit den Resultaten der A2310-Studie. Hier hatten EVL-Patienten mit begleitender CNI-Therapie im Vergleich zu Patienten aus der Kontrollgruppe mit standarddosierter CNI-Therapie plus MMF ebenfalls eine signifikant niedrigere Inzidenz an CMV-Infektionen nach 12 Monaten (EVL: 7,2%, 19,4%, $p<0,001$).

Weiterhin hatten in unserer Studie Patienten mit frühem EVL-Start auch bei früher CNI-Freiheit im Vergleich zu Patienten ohne EVL-Therapie eine niedrigere Inzidenz an CMV-Infektionen (HG 1: 8,3%, HG 2: 22,2%, HG 3: 50%, $p_{1vs3}=0,036$). Übereinstimmend damit hatten EVL-Patienten in der SCHEDULE-Studie im Vergleich zu CsA-Patienten eine signifikant niedrigere Inzidenz an CMV-Infektionen nach 12 Monaten (EVL: 5,4%, CsA: 30,5%, $p<0,001$).

Unsere Daten bestätigen somit die Wirksamkeit einer frühen EVL-Therapie hinsichtlich der Reduktion von CMV-Infektionen im Vergleich zu einer Therapie ohne EVL nach 12 Monaten, was auf den virostatistischen Effekt von EVL im CMV-Replikationszyklus zurückzuführen ist (Nashan et al., 2012).

Innerhalb der Gruppe mit verzögertem EVL-Start hatten Patienten mit früher CNI-Freiheit im Vergleich zu Patienten mit begleitender CNI-Medikation eine niedrigere Inzidenz an CMV-Infektionen 12 Monate nach EVL-Start (CNI-frei: 0%, CNI-reduziert: 10,5%), allerdings ohne statistische Signifikanz ($p=0,34$).

Auch in der MANDELA-Studie hatten CNI-freie EVL-Patienten im Vergleich zu EVL-Patienten mit reduzierter CNI-Dosis 12 Monate nach Randomisierung eine niedrigere Inzidenz an CMV-Infektionen (CNI-frei: 6,4%, CNI-reduziert: 13,1%). Diese Ergebnisse sind dabei auf eine geringere Immunsuppression durch die CNI-Freiheit zurückzuführen.

Zwischen 12 und 60 Monaten war die Inzidenz an CMV-Infektionen zwischen den Gruppen ausgeglichen (Tabelle 12). Dies hängt wahrscheinlich damit zusammen, dass die meisten CMV-Infektionen innerhalb des ersten Jahres nach HTx wegen der erhöhten Immunsuppression auftreten (Sanchez-Lazaro et al., 2010).

4.5. Maligne Tumore

Das Auftreten von malignen Tumoren ist eine der häufigsten Indikationen für den Einsatz von EVL bei Patienten im Langzeitverlauf nach HTx (Holdaas et al., 2016). Neben eines positiven Effektes von EVL auf die Inzidenz von malignen Tumoren konnte auch eine dosisabhängige Risikoerhöhung durch den Einsatz von CNI bekannt (Doesch et al., 2010, Rivinius et al., 2015). Allerdings wird EVL zurzeit nicht zur primären Risikoreduktion von malignen Tumoren direkt nach HTx eingesetzt (Zuckermann et al., 2013).

In unserem Patientenkollektiv war die Inzidenz an malignen Ersttumoren nach 60 Monaten zwischen den Hauptgruppen ausgeglichen (HG 1: 5,9%, HG 2: 11,1%, HG 3: 12%, $p=0,68$) (Tabelle 14).

Auch zwischen den Patienten in den jeweiligen Untergruppen ließ sich kein signifikanter Unterschied nachweisen. Ein naheliegender Grund für dieses Ergebnis ist die insgesamt niedrige Inzidenz an malignen Tumoren innerhalb der ersten fünf Jahre nach HTx aufgrund der langen zeitlichen Latenz bis zur Erstdiagnose des Tumors. Diese beträgt im Mittel zwischen 6 und 8 Jahren (Doesch et al., 2010) (Rivinius et al., 2015).

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt gibt es keine klinische Studie, die einen frühen EVL-Start mit einem späten EVL-Start nach 60 Monaten hinsichtlich der Inzidenz an malignen Tumoren vergleicht.

Daten des ISHLT-Registers zufolge hatten durchschnittlich 16,0% der Patienten, die zwischen 1994 und 2016 herztransplantiert wurden nach 60 Monaten einen malignen Tumor entwickelt (Khush et al., 2018). Im Vergleich dazu lag die Inzidenz an malignen Tumoren bei unseren Patienten nach 60 Monaten über alle Gruppen hinweg im Durchschnitt bei 9% (Tabelle 14). Unsere Daten deuten an, dass ein EVL-Einsatz nach HTx im Vergleich zum Durchschnitt aller Herztransplantierten nach 60 Monaten mit einem niedrigeren Risiko für die Entwicklung an malignen Tumoren einhergeht.

4.6. Unerwünschte Ereignisse

60 Monate nach EVL-Start war die Anzahl an vorzeitigen Studienabbrüchen infolge von unerwünschten Ereignissen zwischen den Patienten der Hauptgruppen ausgeglichen ($p=0,41$) (Tabelle 16). Auch hinsichtlich der Mortalität ergaben sich zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede (HG 1: 2,2%, HG 2: 6,1%, HG 3: 3,8%, $p=0,36$).

In der SCHEDULE-Studie verstarben innerhalb von 60 Monaten 8,9% der EVL-Patienten (5/56). In der A2310-Studie verstarben innerhalb von 24 Monaten 10,4% der Patienten in der EVL-Gruppe (29/279). Im Gegensatz dazu verstarb bei uns ein Patient in der Gruppe mit frühem EVL-Start innerhalb von 60 Monaten nach Studienbeginn (2,2%). Allerdings ist der direkte Vergleich nur eingeschränkt möglich, da der Anteil an Patienten mit vorzeitigem Studienende (Ende der Datenerfassung und Lost to Follow-up) in unserem Patientenkollektiv deutlich höher war als bei Patienten in den genannten Studien (UHZ: 17,4; SCHEDULE: 5,4%; A2310: 5,4%).

In der NOCTET-Studie verstarben innerhalb von 60 Monaten nach Studienbeginn 14,3% der Patienten in der EVL-Gruppe (20/140), während in unserer Gruppe mit spätem EVL-Start ein Patient (3,8%) innerhalb von 60 Monaten nach EVL-Start verstarb. Auch hier ist ein unmittelbarer Vergleich erschwert, da der Anteil an Patienten mit vorzeitigem Studienende in unserem Patientenkollektiv höher war als in der NOCTET-Studie (UHZ: 26,7%, NOCTET: 12,9%).

Die Inzidenz an allen unerwünschten Ereignissen war 60 Monate nach EVL-Start zwischen den Gruppen ausgeglichen ($p=0,45$) (Tabelle 18). Jedoch hatten Patienten mit spätem EVL-Start im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen jeweils eine höhere Inzidenz an Harnwegsinfektionen (HG 1: 14,7%, HG 2: 14,7%, HG 3: 50%, $p=0,03$). Dieses Ergebnis ist wahrscheinlich auf den höheren Anteil an Patienten mit begleitender CNI-Therapie in der Gruppe mit spätem EVL-Start zurückzuführen (Abbildung 8). Eine begleitende CNI-Medikation führt über eine verstärkte immunsuppressive Wirkung zu einer erhöhten Inzidenz an Infektionen.

Die Inzidenz an EVL-typischen Nebenwirkungen wie peripheren Ödemen, Pneumonien sowie orale Aphten war zwischen den Patienten der einzelnen Gruppen 60 Monate nach EVL-Start ausgeglichen. Der Vergleich von unseren Daten mit den Daten von randomisiert-kontrollierten Studien hinsichtlich der Inzidenz an unerwünschten Ereignissen ist eingeschränkt, weil Studienpatienten unter EVL-

Therapie stets mit CNI-Patienten verglichen wurden. Hingegen basieren unsere Ergebnisse auf dem Vergleich zwischen unterschiedlichen EVL-Gabezeitpunkten (jeweils mit und ohne CNI-Therapie).

Insgesamt zeigen unsere Daten jedoch keine relevanten Sicherheitsbedenken hinsichtlich einer EVL-Therapie zwischen Patienten mit unterschiedlichen EVL-Gabezeitpunkten bis zu 60 Monate nach EVL-Start.

4.7. Transplantatfunktion

Innerhalb der ersten 36 Monate nach EVL-Start ergaben sich keine relevanten Gruppenunterschiede hinsichtlich des Anteils an Patienten mit eingeschränkter LV-EF (Tabelle 21). Nach 48 Monaten jedoch war in der Gruppe mit frühem EVL-Start ein erhöhter Anteil an Patienten mit leicht eingeschränkter LV-EF als in der Gruppe mit spätem EVL-Start (HG 1: 34,3%, HG 2: 15%, HG 3: 7,1%, $p_{1vs3}=0,052$). Nach 60 Monaten zeigte sich jedoch kein Unterschied zwischen den Gruppen, was möglicherweise durch die Anzahl an zwischenzeitlich ausgeschiedenen Patienten bedingt war (Tabelle 7).

Nahezu alle Patienten mit frühem EVL-Start, die eine eingeschränkte LV-EF zu Monat 48 aufwiesen, hatten zuvor eine BPACR (91,6% [11/12]). Ein Drittel dieser Patienten (33,3% [4/12]) hatte sogar eine höhere BPACR ($\geq 2R$). Daten des ISHLT-Registers zeigen, dass eine erhöhte Inzidenz an BPACR mit einem niedrigeren Langzeitüberleben einhergeht (Hertz, 2012). Im Gegensatz dazu hatten EVL-Patienten in der SCHEDULE-Studie im Vergleich zu Patienten der Kontrollgruppe bis zu fünf Jahre nach Studienbeginn keine signifikant niedrigere echokardiografisch gemessene LV-EF (Andreassen et al., 2014, Gustafsson et al., 2019). Ein möglicher Grund für diesen Unterschied ist die in der SCHEDULE-Studie signifikant niedrigere Inzidenz an TVP bei Patienten in der EVL-Gruppe im Vergleich zu Patienten der CsA-Gruppe nach 5 Jahren. Neben BPACR ist gerade das Auftreten einer TVP ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung einer späten Transplantatdysfunktion (Pham M, 2018). Bei unseren Patienten dagegen war die Inzidenz an TVP nach 60 Monaten zwischen den Gruppen ausgeglichen (Tabelle 10).

4.8. Schlussfolgerung

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass eine frühzeitige EVL-Therapie im Vergleich zu einer späten EVL-Gabe innerhalb der ersten 3 Monate nach HTx einen langanhaltend günstigen Effekt auf die Nierenfunktion bis 96 Monate nach EVL-Start hat. Zudem bestätigen unsere Ergebnisse, dass Patienten mit früher CNI-Freiheit unabhängig vom Beginn einer EVL-Therapie eine bessere Nierenfunktion haben als Patienten mit einer CNI-haltigen Immunsuppression.

In unserem Patientenkollektiv fanden sich 12 Monate nach HTx unabhängig vom Zeitpunkt der EVL-Gabe keine höheren Inzidenzen an höheren BPACR ($\geq 2R$). Zwischen 12 und 60 Monaten hatten CNI-freie Patienten in der Gruppe mit frühem EVL-Start eine erhöhte Inzidenz an höheren BPACR ($\geq 2R$) als Patienten mit begleitender CNI-Therapie. Patienten mit einer erhöhten Inzidenz an BPACR hatten zwar im Verlauf ein erhöhtes Risiko für eine eingeschränkte LV-EF, allerdings war diese in den meisten Fällen leichtgradig. Im Gegensatz zu den in der Literatur veröffentlichten Studien zu EVL konnten wir bei unseren Patienten keinen Unterschied hinsichtlich der Inzidenz an TVP bis 60 Monate nach HTx finden. Patienten mit frühem EVL-Start hatten im Vergleich zu Patienten mit spätem EVL-Start weniger CMV-Infektionen nach 12 Monaten. Dieser Effekt verwischte sich aber nach 60 Monaten. Zwar war auch die Inzidenz an malignen Tumoren zwischen den Gruppen nicht unterschiedlich, jedoch sind hier weitere Untersuchungen mit längerer Studiendauer notwendig.

4.9. Limitationen der Arbeit

Die vorliegende Arbeit basiert auf retrospektiv erhobenen Daten. Somit bietet sie nicht die Vorteile einer prospektiven Studie, wie beispielsweise die gezielte Datenerhebung entsprechend der Fragestellung. Die verschiedenen Ziele der Studie, zu denen vor allem der Einfluss einer frühen EVL-Gabe auf die Nierenfunktion im klinischen Langzeitverlauf gehörte, konnten jedoch erreicht werden.

Die in den letzten Jahren sehr geringe Anzahl an zur Verfügung stehenden Spenderherzen in Deutschland führte zu einer relativ kleinen Studienpopulation. Die einzelnen Patienten wurden zudem abhängig von dem Transplantationszeitpunkt über unterschiedlich lange Zeiträume beobachtet. Dies führte zu einer deutlich höheren Patientenanzahl innerhalb der ersten 24 Monate im Vergleich zu den darauffolgenden Studienzeitpunkten.

5. Zusammenfassung

Klinische Studien zeigen, dass ein frühzeitiger Einsatz von Everolimus (EVL) nach Herztransplantation (HTx) einen günstigen Effekt auf die Nierenfunktion, die Entwicklung einer Transplantatvaskulopathie (TVP) und auf Cytomegalievirus (CMV)-Infektionen hat. Zusätzlich ist ein antineoplastischer Effekt von EVL bekannt. Langzeitdaten außerhalb von klinischen Studien mit EVL hinsichtlich dieser Effekte fehlen jedoch.

In dieser Studie wurden 105 Patienten, die im Universitären Herz- und Gefäßzentrum Hamburg zwischen 2005 und 2015 eine HTx erhielten, entsprechend ihres EVL-Gabezeitpunktes in drei Hauptgruppen (HG) aufgeteilt. Patienten in HG 1 begannen mit EVL ≤ 3 Monate nach HTx (n=46); in HG 2 bekamen die Patienten EVL erstmals im Zeitraum 4-12 Monate nach HTx (n=33) und in HG 3 erfolgte die erste EVL-Gabe später als 12 Monate (n=26).

Des Weiteren wurden Patienten aller drei HG bezüglich einer Calcineurininhibitor (CNI)-Therapie unterteilt in Untergruppen (UG), entweder mit begleitender CNI-Therapie >12 Monate nach EVL-Start (UG 1) oder mit früher CNI-Freiheit ≤ 3 Monate nach EVL-Start (UG 2).

Als primärer Endpunkt der Studie wurde die Änderung der Nierenfunktion anhand der glomerulären Filtrationsrate (Δ GFR) vor EVL-Start (Baseline) und nach Monat 12 und Monat 60 nach EVL-Start definiert. Als sekundäre Endpunkte wurden die Inzidenzen einer Biopsie-gesicherten akuten zellulären Abstoßung (BPACR), einer TVP, an CMV-Infektionen und an malignen Tumoren zu verschiedenen Zeitpunkten bis zu 60 Monaten nach HTx ausgewertet.

Die mittlere Nachbeobachtungszeit in den HG lag bei $78,8 \pm 32,04$ Monaten für HG 1, bei $63,49 \pm 38,61$ Monaten für HG 2 und bei $50,97 \pm 34,76$ Monaten für HG 3. Nach 60 Monaten hatten Patienten mit frühem EVL-Start (HG 1) eine signifikant höhere Δ GFR im Vergleich zu Patienten aus den HG 2 und 3 mit verzögertem bzw. spätem EVL-Start (HG 1: $+1,59$ mL/min, HG 2: $-12,71$ mL/min, HG 3: $-6,26$ mL/min $p_{1vs2}=0,035$, $p_{1vs3}=0,027$). Bei langer CNI-Therapie (UG 1) hatten Patienten mit frühem EVL-Start (HG 1) nach 60 Monaten sowohl eine signifikant höhere Δ GFR im Vergleich zu Patienten mit verzögertem als auch mit spätem EVL-Start (HG 1: $-0,83$ mL/min, HG 2: $-22,12$ mL/min, HG 3: $-6,73$ mL/min, $p_{1vs2}=0,02$; $p_{1vs3}=0,045$). Auch

bei CNI-Freiheit hatten die Patienten aus HG 1 mit frühem EVL-Start nach 60 Monaten eine signifikant höhere Δ GFR im Vergleich zu den Patienten der anderen beiden HG (HG 1: +5,53 mL/min, HG 2: +0,36 mL/min, HG 3: -22,26 mL/min, $p_{1vs2}=0,02$), allerdings war in HG 3 zu diesem Zeitpunkt nur noch ein Patient vorhanden. Allgemein führte eine frühe CNI-Freiheit (UG 2) in allen drei HG zu einer höheren Δ GFR im Vergleich zu einer begleitenden CNI-Therapie (UG 1).

Die Inzidenz an höheren BPACR ($\geq 2R$) 12 Monate nach HTx war zwischen den HG nicht signifikant unterschiedlich (HG 1: 15,2%, HG 2: 19,1%, HG 3: 19,2%, $p=0,75$). Nach 60 Monaten hatten CNI-freie Patienten in der Gruppe mit frühem EVL-Start eine höhere Inzidenz an höheren BPACR ($\geq 2R$) bei erhaltener Transplantatfunktion im Vergleich zu Patienten mit begleitender CNI-Therapie (UG 1: 0%, UG 2: 22,2%, $p=0,049$).

Hinsichtlich der Inzidenz an TVP ergaben sich nach jeweils 12 und 60 Monaten keine Unterschiede zwischen den Studiengruppen. Die Inzidenz an CMV-Infektionen war nur nach 12 Monaten bei Patienten mit frühem EVL-Start signifikant niedriger als bei Patienten mit spätem EVL-Start (HG 1: 15,2%, HG 3: 42,3%, $p_{1vs3}=0,01$). Dagegen war die Inzidenz an malignen Tumoren nach 60 Monaten zwischen den Studiengruppen ausgeglichen verteilt. Auch hinsichtlich der Mortalität ergaben sich 60 Monate nach EVL-Start keine Unterschiede zwischen den Studiengruppen.

Unsere Studienergebnisse bestätigen die Resultate aus randomisierten Studien mit EVL, dass eine frühe EVL-Therapie innerhalb von 3 Monaten nach HTx langanhaltend günstig auf die Nierenfunktion wirkt. Eine frühe CNI-Freiheit verstärkte den nephroprotektiven Effekt zusätzlich unabhängig vom Zeitpunkt der EVL-Gabe nach HTx. Zwar war die Inzidenz an BPACR durch eine frühe CNI-Freiheit erhöht, die Transplantatfunktion war darunter aber nur in einigen Fällen leichtgradig eingeschränkt. Ein Vorteil für eine frühe EVL-Therapie hinsichtlich der Inzidenz einer TVP nach 60 Monaten wurde durch unsere Daten nicht gezeigt.

6. Summary

Clinical studies show that early use of EVL after heart transplantation (HTx) has a beneficial effect on renal function, the development of cardiac allograft vasculopathy (CAV) and cytomegalovirus (CMV) infections. In addition, an antineoplastic effect of EVL is known. However, long-term data outside of clinical studies with EVL on these effects are lacking.

In this study, 105 patients who received HTx at the University Heart and Vascular Center Hamburg between 2005 and 2015 were divided into three main groups according to their EVL administration time with EVL start ≤ 3 months after HTx (HG 1), EVL start 4-12 months after HTx (HG 2) or EVL-Start >12 months after HTx (HG 3). In addition, patients were subdivided on the basis of calcineurin inhibitor (CNI) therapy, either with concomitant CNI therapy >12 months (UG 1) or with early CNI freedom ≤ 3 months (UG 2). The primary endpoint of the study was the change in renal function based on the glomerular filtration rate (Δ GFR) before EVL start (baseline) and after month 12 and month 60 after EVL start. As secondary endpoints, the incidences of biopsy-proven acute cellular rejection (BPACR), TVP, CMV infections and malignant tumors were evaluated at different time points up to 60 months after HTx.

The mean follow-up was 78.8 ± 32.04 months for HG 1, 63.49 ± 38.61 months for HG 2 and 50.97 ± 34.76 months for HG 3. After 60 months, patients with early EVL start (HG 1) had a significantly higher Δ GFR compared to patients in HG 2 and HG 3 with delayed or late EVL start (HG 1: $+1.59$ mL/min vs. HG 2: -12.71 mL/min, HG 3: -6.26 mL/min, $p_{1vs2}=0.035$, $p_{1vs3}=0.027$). With concomitant CNI therapy (UG 1), patients with early EVL start (HG 1) had a significantly higher Δ GFR at 60 months compared to patients with delayed as well as late EVL start (HG 1: -0.83 mL/min, HG 2: -22.12 mL/min, HG 3: -6.73 mL/min, $p_{1vs2}=0.02$, $p_{1vs3}=0.045$). With early CNI freedom, patients in HG 1 with early EVL start had a significantly higher Δ GFR compared to patients in the other two HGs at 60 months (HG 1: $+5.53$ mL/min, HG 2: $+0,36$ mL/min, HG 3: -22.26 mL/min, $p_{1vs2}=0.02$), but only 1 patient was present in HG 3 at this time. In general, early CNI freedom (UG 2) resulted in a higher Δ GFR compared to concomitant CNI therapy (UG 1) in all three HGs.

The incidence of higher BPACR ($\geq 2R$) at 12 months after HTx was not significantly different between the patients (HG 1: 15.2%, HG 2: 19.1%, HG 3: 19.2%, $p=0.75$). After 60 months, CNI-free patients in the early EVL group had a higher incidence of higher BPACR ($\geq 2R$) than patients with concomitant CNI therapy (UG 1: 0%, UG 2: 22.2%, $p=0.049$). However, the graft function was preserved in this group.

Regarding the incidence of CAV there were no differences between the study groups after 12 and 60 months, respectively. The incidence of CMV infections was significantly lower only at 12 months in patients with early EVL start than in patients with late EVL start (HG 1: 15.2%, HG 3: 42.3%, $p_{1vs3}=0.01$). In contrast, the incidence of malignancies after 60 months was evenly distributed between the study groups. There were no differences between the study groups regarding mortality 60 months after EVL had been started.

Our study results confirm the results of randomized trials with EVL that early EVL therapy within 3 months of HTx had a long-term beneficial effect on renal function. An early CNI-freedom further enhanced the nephroprotective effect independent of the time of EVL administration after HTx. While the incidence of BPACR was increased by early CNI-withdrawal, graft function only was mildly impaired in some cases. An advantage of early EVL therapy for TVP after 60 months was not shown by our data.

7. Literaturverzeichnis

- ALIABADI, A., COCHRANE, A. B. & ZUCKERMANN, A. O. 2012. Current strategies and future trends in immunosuppression after heart transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*, 17, 540-5.
- ANDREASSEN, A. K., ANDERSSON, B., GUSTAFSSON, F., EISKJAER, H., RADEGRAN, G., GUDE, E., JANSSON, K., SOLBU, D., KARASON, K., ARORA, S., DELLGREN, G., GULLESTAD, L. & INVESTIGATORS, S. 2016. Everolimus Initiation With Early Calcineurin Inhibitor Withdrawal in De Novo Heart Transplant Recipients: Three-Year Results From the Randomized SCHEDULE Study. *Am J Transplant*, 16, 1238-47.
- ANDREASSEN, A. K., ANDERSSON, B., GUSTAFSSON, F., EISKJAER, H., RADEGRAN, G., GUDE, E., JANSSON, K., SOLBU, D., SIGURDARDOTTIR, V., ARORA, S., DELLGREN, G., GULLESTAD, L. & INVESTIGATORS, S. 2014. Everolimus initiation and early calcineurin inhibitor withdrawal in heart transplant recipients: a randomized trial. *Am J Transplant*, 14, 1828-38.
- ARORA, S., UELAND, T., WENNERBLUM, B., SIGURDADOTTIR, V., EISKJAER, H., BOTKER, H. E., EKMEHAG, B., JANSSON, K., MORTENSEN, S. A., SAUNAMAKI, K., SIMONSEN, S., GUDE, E., BENDZ, B., SOLBU, D., AUKRUST, P. & GULLESTAD, L. 2011. Effect of everolimus introduction on cardiac allograft vasculopathy--results of a randomized, multicenter trial. *Transplantation*, 92, 235-43.
- BARTEN, M. J., HIRT, S. W., GARBADE, J., BARA, C., DOESCH, A. O., KNOSALLA, C., GRINNINGER, C., STYPMANN, J., SIEDER, C., LEHMKUHL, H. B., PORSTNER, M. & SCHULZ, U. 2019. Comparing everolimus-based immunosuppression with reduction or withdrawal of calcineurin inhibitor reduction from six months after heart transplantation: the randomized MANDELA study. *Am J Transplant*.
- BENNETT, W. M., DEMATTOS, A., MEYER, M. M., ANDOH, T. & BARRY, J. M. 1996. Chronic cyclosporine nephropathy: the Achilles' heel of immunosuppressive therapy. *Kidney Int*, 50, 1089-100.
- BILLINGHAM, M. E. 1992. Histopathology of graft coronary disease. *J Heart Lung Transplant*, 11, S38-44.
- BORSCH J. 2016. *Neue Anwendungsgebiete für Afinitor* [Online]. Deutsche Apotheker Zeitung. Available: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2016/06/02/neue-anwendungsgebiete-fur-afinitor> [Accessed Aug 19 2019].
- BUTTON, K. S., IOANNIDIS, J. P. A., MOKRYSZ, C., NOSEK, B. A., FLINT, J., ROBINSON, E. S. J. & MUNAFÒ, M. R. 2013. Power failure: why small sample size undermines the reliability of neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience*, 14, 365.
- CARENCO, C., ASSENAT, E., FAURE, S., DUNY, Y., DANAN, G., BISMUTH, M., HERRERO, A., JUNG, B., URSIC-BEDOYA, J., JABER, S., LARREY, D., NAVARRO, F. & PAGEAUX, G. P. 2015. Tacrolimus and the risk of solid cancers after liver transplant: a dose effect relationship. *Am J Transplant*, 15, 678-86.
- CRESPO-LEIRO, M. G., ALONSO-PULPON, L., VAZQUEZ DE PRADA, J. A., ALMENAR, L., ARIZON, J. M., BROSSA, V., DELGADO, J. F., FERNANDEZ-YANEZ, J., MANITO, N., RABAGO, G., LAGE, E., ROIG, E., DIAZ-MOLINA, B.,

- PASCUAL, D. & MUNIZ, J. 2008. Malignancy after heart transplantation: incidence, prognosis and risk factors. *Am J Transplant*, 8, 1031-9.
- DEUSE, T., BARA, C., BARTEN, M. J., HIRT, S. W., DOESCH, A. O., KNOSALLA, C., GRINNINGER, C., STYPMANN, J., GARBADE, J., WIMMER, P., MAY, C., PORSTNER, M. & SCHULZ, U. 2015. The MANDELA study: A multicenter, randomized, open-label, parallel group trial to refine the use of everolimus after heart transplantation. *Contemp Clin Trials*, 45, 356-363.
- DEUTSCHE APOTHEKER ZEITUNG. 2004, Feb 15. *Immunsuppressivum: Everolimus erhält Zulassung in Deutschland* [Online]. Available: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2004/daz-8-2004/uid-11481> [Accessed Aug 19 2019].
- DOESCH, A. O., MULLER, S., KONSTANDIN, M., CELIK, S., KRISTEN, A., FRANKENSTEIN, L., EHLERMANN, P., SACK, F. U., KATUS, H. A. & DENGLER, T. J. 2010. Malignancies after heart transplantation: incidence, risk factors, and effects of calcineurin inhibitor withdrawal. *Transplant Proc*, 42, 3694-9.
- EISEN, H., KOBASHIGAWA, J., STARLING, R. C., VALANTINE, H. & MANCINI, D. 2005. Improving outcomes in heart transplantation: the potential of proliferation signal inhibitors. *Transplant Proc*, 37, 4S-17S.
- EISEN, H. J., KOBASHIGAWA, J., STARLING, R. C., PAULY, D. F., KFOURY, A., ROSS, H., WANG, S. S., CANTIN, B., VAN BAKEL, A., EWALD, G., HIRT, S., LEHMKUHL, H., KEOGH, A., RINALDI, M., POTENA, L., ZUCKERMANN, A., DONG, G., CORNU-ARTIS, C. & LOPEZ, P. 2013. Everolimus versus mycophenolate mofetil in heart transplantation: a randomized, multicenter trial. *Am J Transplant*, 13, 1203-16.
- EISEN, H. J., TUZCU, E. M., DORENT, R., KOBASHIGAWA, J., MANCINI, D., VALANTINE-VON KAEPLER, H. A., STARLING, R. C., SORENSEN, K., HUMMEL, M., LIND, J. M., ABEYWICKRAMA, K. H., BERNHARDT, P. & GROUP, R. B. S. 2003. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med*, 349, 847-58.
- ENSOR, C. R. & DOLIGALSKI, C. T. 2013. Proliferation signal inhibitor toxicities after thoracic transplantation. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 9, 63-77.
- FINE, N. M. & KUSHWAHA, S. S. 2016. Recent Advances in Mammalian Target of Rapamycin Inhibitor Use in Heart and Lung Transplantation. *Transplantation*, 100, 2558-2568.
- FORTRIE, G., MANINTVELD, O. C., CONSTANTINESCU, A. A., VAN DE WOESTIJNE, P. C. & BETJES, M. G. H. 2017. Renal function at 1 year after cardiac transplantation rather than acute kidney injury is highly associated with long-term patient survival and loss of renal function - a retrospective cohort study. *Transpl Int*, 30, 788-798.
- GOEKLER, J., ZUCKERMANN, A., KAIDER, A., ANGLEITNER, P., OSORIO-JARAMILLO, E., MOAYEDIFAR, R., UYANIK-UENAL, K., KAINZ, F. M., MASETTI, M., LAUFER, G. & ALIABADI-ZUCKERMANN, A. Z. 2018. Diminished impact of cytomegalovirus infection on graft vasculopathy development in the antiviral prophylaxis era - a retrospective study. *Transpl Int*, 31, 909-916.
- GONZALEZ-VILCHEZ, F., VAZQUEZ DE PRADA, J. A., ALMENAR, L., ARIZON DEL PRADO, J. M., MIRABET, S., DIAZ-MOLINA, B., DELGADO, J. F., GOMEZ-BUENO, M., PANIAGUA, M. J., PEREZ-VILLA, F., ROIG, E., MARTINEZ-DOLZ, L., BROSSA, V., LAMBERT, J. L., SEGOVIA, J., CRESPO-LEIRO, M. G. & RUIZ-CANO, M. J. 2012. Withdrawal of proliferation signal inhibitors due

- to adverse events in the maintenance phase of heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 31, 288-95.
- GUDE, E., GULLESTAD, L., ARORA, S., SIMONSEN, S., HOEL, I., HARTMANN, A., HOLDAAS, H., FIANE, A. E., GEIRAN, O. R. & ANDREASSEN, A. K. 2010. Benefit of early conversion from CNI-based to everolimus-based immunosuppression in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 29, 641-7.
- GULLESTAD, L., EISKJAER, H., GUSTAFSSON, F., RIISE, G. C., KARASON, K., DELLGREN, G., RADEGRAN, G., HANSSON, L., GUDE, E., BJORTUFT, O., JANSSON, K., SCHULTZ, H. H., SOLBU, D. & IVERSEN, M. 2016. Long-term outcomes of thoracic transplant recipients following conversion to everolimus with reduced calcineurin inhibitor in a multicenter, open-label, randomized trial. *Transpl Int*, 29, 819-29.
- GULLESTAD, L., IVERSEN, M., MORTENSEN, S. A., EISKJAER, H., RIISE, G. C., MARED, L., BJORTUFT, O., EKMEHAG, B., JANSSON, K., SIMONSEN, S., GUDE, E., RUNDQVIST, B., FAGERTUN, H. E., SOLBU, D. & BERGH, C. H. 2010a. Everolimus with reduced calcineurin inhibitor in thoracic transplant recipients with renal dysfunction: a multicenter, randomized trial. *Transplantation*, 89, 864-72.
- GULLESTAD, L., MORTENSEN, S. A., EISKJAER, H., RIISE, G. C., MARED, L., BJORTUFT, O., EKMEHAG, B., JANSSON, K., SIMONSEN, S., GUDE, E., RUNDQVIST, B., FAGERTUN, H. E., SOLBU, D. & IVERSEN, M. 2010b. Two-year outcomes in thoracic transplant recipients after conversion to everolimus with reduced calcineurin inhibitor within a multicenter, open-label, randomized trial. *Transplantation*, 90, 1581-9.
- GUSTAFSSON, F., ANDREASSEN, A. K., ANDERSSON, B., EISKJAER, H., RADEGRAN, G., GUDE, E., JANSSON, K., SOLBU, D., KARASON, K., ARORA, S., DELLGREN, G., GULLESTAD, L. & INVESTIGATORS, S. 2019. Everolimus Initiation With Early Calcineurin Inhibitor Withdrawal in De Novo Heart Transplant Recipients: Long-term Follow-up From the Randomized SCHEDULE Study. *Transplantation*.
- HARDINGER, K. L., KOCH, M. J. & BRENNAN, D. C. 2004. Current and future immunosuppressive strategies in renal transplantation. *Pharmacotherapy*, 24, 1159-76.
- HERTZ, M. I. 2012. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation--Introduction to the 2012 annual reports: new leadership, same vision. *J Heart Lung Transplant*, 31, 1045-51.
- HOLDAAS, H., DE SIMONE, P. & ZUCKERMANN, A. 2016. Everolimus and Malignancy after Solid Organ Transplantation: A Clinical Update. *J Transplant*, 2016, 4369574.
- HOSENPUD, J. D., BENNETT, L. E., KECK, B. M., BOUCEK, M. M. & NOVICK, R. J. 2001. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: eighteenth Official Report-2001. *J Heart Lung Transplant*, 20, 805-15.
- IWATSUKI, S., ESQUIVEL, C. O., KLINTMALM, G. B., GORDON, R. D., SHAW, B. W., JR. & STARZL, T. E. 1985. Nephrotoxicity of cyclosporine in liver transplantation. *Transplant Proc*, 17, 191-5.
- KEOGH, A. 2004. Calcineurin inhibitors in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 23, S202-6.
- KHUSH, K. K., CHERIKH, W. S., CHAMBERS, D. C., GOLDFARB, S., HAYES, D., JR., KUCHERYAVAYA, A. Y., LEVVEY, B. J., MEISER, B., ROSSANO, J. W.,

- STEHLIK, J., INTERNATIONAL SOCIETY FOR, H. & LUNG, T. 2018. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth Adult Heart Transplantation Report-2018; Focus Theme: Multiorgan Transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 37, 1155-1168.
- KOBASHIGAWA, J. A., MILLER, L. W., RUSSELL, S. D., EWALD, G. A., ZUCKER, M. J., GOLDBERG, L. R., EISEN, H. J., SALM, K., TOLZMAN, D., GAO, J., FITZSIMMONS, W., FIRST, R. & STUDY, I. 2006a. Tacrolimus with mycophenolate mofetil (MMF) or sirolimus vs. cyclosporine with MMF in cardiac transplant patients: 1-year report. *Am J Transplant*, 6, 1377-86.
- KOBASHIGAWA, J. A., STARLING, R. C., MEHRA, M. R., KORMOS, R. L., BHAT, G., BARR, M. L., SIGOUIN, C. S., KOLESAR, J. & FITZSIMMONS, W. 2006b. Multicenter retrospective analysis of cardiovascular risk factors affecting long-term outcome of de novo cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*, 25, 1063-9.
- KOBASHIGAWA, J. A., TOBIS, J. M., STARLING, R. C., TUZCU, E. M., SMITH, A. L., VALANTINE, H. A., YEUNG, A. C., MEHRA, M. R., ANZAI, H., OESER, B. T., ABEYWICKRAMA, K. H., MURPHY, J. & CRETIN, N. 2005. Multicenter intravascular ultrasound validation study among heart transplant recipients: outcomes after five years. *J Am Coll Cardiol*, 45, 1532-7.
- KOTTON, C. N. 2013. CMV: Prevention, Diagnosis and Therapy. *Am J Transplant*, 13 Suppl 3, 24-40; quiz 40.
- KUGLER, C. 2011. Medikamentenbezogene Non-Adherence und Symptombelastungen nach Herztransplantation. *Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie*, 25, 20.
- LANG, R. M., BIERIG, M., DEVEREUX, R. B., FLACHSKAMPF, F. A., FOSTER, E., PELLIKKA, P. A., PICARD, M. H., ROMAN, M. J., SEWARD, J., SHANEWISE, J. S., SOLOMON, S. D., SPENCER, K. T., SUTTON, M. S., STEWART, W. J., CHAMBER QUANTIFICATION WRITING, G., AMERICAN SOCIETY OF ECHOCARDIOGRAPHY'S, G., STANDARDS, C. & EUROPEAN ASSOCIATION OF, E. 2005. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*, 18, 1440-63.
- LEHMKUHL, H. B., ARIZON, J., VIGANO, M., ALMENAR, L., GEROSA, G., MACCHERINI, M., VARNOUS, S., MUSUMECI, F., HEXHAM, J. M., MANGE, K. C., LIVI, U. & STUDY, I. 2009. Everolimus with reduced cyclosporine versus MMF with standard cyclosporine in de novo heart transplant recipients. *Transplantation*, 88, 115-22.
- LINDELOW, B., BERGH, C. H., HERLITZ, H. & WAAGSTEIN, F. 2000. Predictors and evolution of renal function during 9 years following heart transplantation. *J Am Soc Nephrol*, 11, 951-7.
- LJUNGMAN, P., BOECKH, M., HIRSCH, H. H., JOSEPHSON, F., LUNDGREN, J., NICHOLS, G., PIKIS, A., RAZONABLE, R. R., MILLER, V., GRIFFITHS, P. D. & DISEASE DEFINITIONS WORKING GROUP OF THE CYTOMEGALOVIRUS DRUG DEVELOPMENT, F. 2017. Definitions of Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Patients for Use in Clinical Trials. *Clin Infect Dis*, 64, 87-91.

- LUAN, F. L., HOJO, M., MALUCCIO, M., YAMAJI, K. & SUTHANTHIRAN, M. 2002. Rapamycin blocks tumor progression: unlinking immunosuppression from antitumor efficacy. *Transplantation*, 73, 1565-72.
- LUND, L. H., EDWARDS, L. B., KUCHERYAVAYA, A. Y., BENDEN, C., CHRISTIE, J. D., DIPCHAND, A. I., DOBBELS, F., GOLDFARB, S. B., LEVVEY, B. J., MEISER, B., YUSEN, R. D., STEHLIK, J., INTERNATIONAL SOCIETY OF, H. & LUNG, T. 2014. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first official adult heart transplant report--2014; focus theme: retransplantation. *J Heart Lung Transplant*, 33, 996-1008.
- LUND, L. H., KHUSH, K. K., CHERIKH, W. S., GOLDFARB, S., KUCHERYAVAYA, A. Y., LEVVEY, B. J., MEISER, B., ROSSANO, J. W., CHAMBERS, D. C., YUSEN, R. D., STEHLIK, J., INTERNATIONAL SOCIETY FOR, H. & LUNG, T. 2017. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Heart Transplantation Report-2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant*, 36, 1037-1046.
- MAJEWSKI, M., KORECKA, M., JOERGENSEN, J., FIELDS, L., KOSSEV, P., SCHULER, W., SHAW, L. & WASIK, M. A. 2003. Immunosuppressive TOR kinase inhibitor everolimus (RAD) suppresses growth of cells derived from posttransplant lymphoproliferative disorder at allograft-protecting doses. *Transplantation*, 75, 1710-7.
- MASETTI, M., POTENA, L., NARDOZZA, M., PRESTINENZI, P., TAGLIERI, N., SAIA, F., PECE, V., MAGNANI, G., FALLANI, F., COCCOLO, F., RUSSO, A., RAPEZZI, C., GRIGIONI, F. & BRANZI, A. 2013. Differential effect of everolimus on progression of early and late cardiac allograft vasculopathy in current clinical practice. *Am J Transplant*, 13, 1217-26.
- MEHRA, M. R. 2006. Contemporary concepts in prevention and treatment of cardiac allograft vasculopathy. *Am J Transplant*, 6, 1248-56.
- MEHRA, M. R., CRESPO-LEIRO, M. G., DIPCHAND, A., ENSMINGER, S. M., HIEMANN, N. E., KOBASHIGAWA, J. A., MADSEN, J., PARAMESHWAR, J., STARLING, R. C. & UBER, P. A. 2010. International Society for Heart and Lung Transplantation working formulation of a standardized nomenclature for cardiac allograft vasculopathy-2010. *J Heart Lung Transplant*, 29, 717-27.
- MYERS, B. D. 1986. Cyclosporine nephrotoxicity. *Kidney Int*, 30, 964-74.
- NASHAN, B., GASTON, R., EMERY, V., SAEMANN, M. D., MUELLER, N. J., COUZI, L., DANTAL, J., SHIHAB, F., MULGAONKAR, S., SEUN KIM, Y. & BRENNAN, D. C. 2012. Review of cytomegalovirus infection findings with mammalian target of rapamycin inhibitor-based immunosuppressive therapy in de novo renal transplant recipients. *Transplantation*, 93, 1075-85.
- NOVARTIS PHARMA. 2018. *Fachinformationen: Certican Tabletten* [Online]. Available: <https://klinischeforschung.novartis.de/fachinformationen-certican-tabletten/> [Accessed Sept 03 2018].
- PENDON-RUIZ DE MIER, V., NAVARRO CABELLO, M. D., MARTINEZ VAQUERA, S., LOPEZ-ANDREU, M., AGUERA MORALES, M. L., RODRIGUEZ-BENOT, A. & ALJAMA GARCIA, P. 2015. Incidence and Long-Term Prognosis of Cancer After Kidney Transplantation. *Transplant Proc*, 47, 2618-21.
- PHAM M. 2018. *Graft dysfunction after orthotopic cardiac transplantation* [Online]. uptodate. Available: <https://www.uptodate.com/contents/graft-dysfunction-after-orthotopic-cardiac-transplantation> [Accessed Aug 19 2019].
- PHAM M. 2019. *Induction and maintenance of immunosuppressive therapy in cardiac transplantation in adults* [Online]. Available: <https://www.uptodate.com/contents/induction-and-maintenance-of->

- [immunosuppressive-therapy-in-cardiac-transplantation-in-adults?search=Maintenance%20immunosuppressive%20therapy%20in%20heart%20transplantation&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](#) [Accessed Aug 21 2019].
- POTENA, L., BIANCHI, I. G., MAGNANI, G., MASETTI, M., COCCOLO, F., FALLANI, F., RUSSO, A., GRIGIONI, F., BRANZI, A. & PONTICELLI, C. 2010. Cyclosporine lowering with everolimus or mycophenolate to preserve renal function in heart recipients: a randomized study. *Transplantation*, 89, 263-5.
- POTENA, L., HOLWEG, C. T., CHIN, C., LUIKART, H., WEISSHAAR, D., NARASIMHAN, B., FEARON, W. F., LEWIS, D. B., COOKE, J. P., MOCARSKI, E. S. & VALANTINE, H. A. 2006. Acute rejection and cardiac allograft vascular disease is reduced by suppression of subclinical cytomegalovirus infection. *Transplantation*, 82, 398-405.
- POTENA, L., PRESTINENZI, P., BIANCHI, I. G., MASETTI, M., ROMANI, P., MAGNANI, G., FALLANI, F., COCCOLO, F., RUSSO, A., PONTICELLI, C., RAPEZZI, C., GRIGIONI, F. & BRANZI, A. 2012. Cyclosporine lowering with everolimus versus mycophenolate mofetil in heart transplant recipients: long-term follow-up of the SHIRAKISS randomized, prospective study. *J Heart Lung Transplant*, 31, 565-70.
- REICHART, D., REICHENSPURNER, H. & BARTEN, M. J. 2018. Renal protection strategies after heart transplantation. *Clin Transplant*, 32.
- RIDER, A. K., COPELAND, J. G., HUNT, S. A., MASON, J., SPECTER, M. J., WINKLE, R. A., BIEBER, C. P., BILLINGHAM, M. E., DONG, E., JR., GRIEPP, R. B., SCHROEDER, J. S., STINSON, E. B., HARRISON, D. C. & SHUMWAY, N. E. 1975. The status of cardiac transplantation, 1975. *Circulation*, 52, 531-9.
- RIVINIUS, R., HELMSCHROTT, M., RUHPARWAR, A., SCHMACK, B., KLEIN, B., ERBEL, C., GLEISSNER, C. A., AKHAVANPOOR, M., FRANKENSTEIN, L., DARCHE, F. F., THOMAS, D., EHLERMANN, P., BRUCKNER, T., KATUS, H. A. & DOESCH, A. O. 2015. Analysis of malignancies in patients after heart transplantation with subsequent immunosuppressive therapy. *Drug Des Devel Ther*, 9, 93-102.
- ROCHE. 2018. *Fachinformationen: CellCept® 500 mg Filmtabletten* [Online]. Available: <file:///C:/Users/001835~2.DES/AppData/Local/Temp/Fachinformation-CellCept-Filmtabletten-032018.pdf> [Accessed Aug 21 2019].
- SANCHEZ-LAZARO, I. J., ALMENAR, L., BLANES, M., MARTINEZ-DOLZ, L., PORTOLES, M., ROSELLO, E., RIVERA, M. & SALVADOR, A. 2010. Timing, etiology, and location of first infection in first year after heart transplantation. *Transplant Proc*, 42, 3017-9.
- SCHAFFER, S. A. & ROSS, H. J. 2010. Everolimus: efficacy and safety in cardiac transplantation. *Expert Opin Drug Saf*, 9, 843-54.
- SEHGAL, S. N. 1998. Rapamune (RAPA, rapamycin, sirolimus): mechanism of action immunosuppressive effect results from blockade of signal transduction and inhibition of cell cycle progression. *Clin Biochem*, 31, 335-40.
- STEWART, S., WINTERS, G. L., FISHBEIN, M. C., TAZELAAR, H. D., KOBASHIGAWA, J., ABRAMS, J., ANDERSEN, C. B., ANGELINI, A., BERRY, G. J., BURKE, M. M., DEMETRIS, A. J., HAMMOND, E., ITESCU, S., MARBOE, C. C., MCMANUS, B., REED, E. F., REINSMOEN, N. L., RODRIGUEZ, E. R., ROSE, A. G., ROSE, M., SUCIU-FOCIA, N., ZEEVI, A. & BILLINGHAM, M. E. 2005. Revision of the 1990 working formulation for the

- standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant*, 24, 1710-20.
- TSUTSUI, H., ZIADA, K. M., SCHOENHAGEN, P., IYISOY, A., MAGYAR, W. A., CROWE, T. D., KLINGENSMITH, J. D., VINCE, D. G., RINCON, G., HOBBS, R. E., YAMAGISHI, M., NISSEN, S. E. & TUZCU, E. M. 2001. Lumen loss in transplant coronary artery disease is a biphasic process involving early intimal thickening and late constrictive remodeling: results from a 5-year serial intravascular ultrasound study. *Circulation*, 104, 653-7.
- UBER, P. A. & MEHRA, M. R. 2007. Induction therapy in heart transplantation: is there a role? *J Heart Lung Transplant*, 26, 205-9.
- VALANTINE, H., RICKENBACKER, P., KEMNA, M., HUNT, S., CHEN, Y. D., REAVEN, G. & STINSON, E. B. 2001. Metabolic abnormalities characteristic of dysmetabolic syndrome predict the development of transplant coronary artery disease: a prospective study. *Circulation*, 103, 2144-52.
- WIKIPEDIA. 2019. *Everolimus* [Online]. Available: <https://de.wikipedia.org/wiki/Everolimus#/media/File:Everolimus.svg> [Accessed Jan 18 2019].
- WILHELM, M. J. 2015. Long-term outcome following heart transplantation: current perspective. *J Thorac Dis*, 7, 549-51.
- YANG, H., RUDGE, D. G., KOOS, J. D., VAIDIALINGAM, B., YANG, H. J. & PAVLETICH, N. P. 2013. mTOR kinase structure, mechanism and regulation. *Nature*, 497, 217-223.
- ZUCKERMANN, A., MANITO, N., EPAILLY, E., FIANE, A., BARA, C., DELGADO, J. F., LEHMKUHL, H., ROSS, H., EISEN, H., CHAPMAN, J. & VALANTINE, H. 2008. Multidisciplinary insights on clinical guidance for the use of proliferation signal inhibitors in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 27, 141-9.
- ZUCKERMANN, A., OSORIO-JARAMILLO, E. & ALIABADI-ZUCKERMANN, A. Z. 2018. mTOR Inhibition and Clinical Transplantation: Heart. *Transplantation*, 102, S27-S29.
- ZUCKERMANN, A., WANG, S. S., EPAILLY, E., BARTEN, M. J., SIGURDARDOTTIR, V., SEGOVIA, J., VARNOUS, S., TURAZZA, F. M., POTENA, L. & LEHMKUHL, H. B. 2013. Everolimus immunosuppression in de novo heart transplant recipients: what does the evidence tell us now? *Transplant Rev (Orlando)*, 27, 76-84.
- ZUCKERMANN, A., WANG, S. S., ROSS, H., FRIGERIO, M., EISEN, H. J., BARA, C., HOEFER, D., COTRUFO, M., DONG, G., JUNGE, G. & KEOGH, A. M. 2011. Efficacy and Safety of Low-Dose Cyclosporine with Everolimus and Steroids in de novo Heart Transplant Patients: A Multicentre, Randomized Trial. *J Transplant*, 2011, 535983.

8. Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| <i>Abbildung 1: Kaplan-Meier-Überleben nach Ära bei erwachsenen Herztransplantierten nach (Khush et al., 2018). NV= nicht vorhanden</i> | 10 |
| <i>Abbildung 2: Immunsuppressive Erhaltungstherapie 1 Jahr nach HTx nach (Khush et al., 2018). CsA=Cyclosporin A, SRL=Sirolimus, EVL=Everolimus, MMF=Mycolphenolat Mofetil, AZA= Azathioprin, TAC=Tacrolimus</i> | 11 |
| <i>Abbildung 3: Kaplan-Meier Überleben nach Ära bei Überleben nach 1 Jahr zwischen Januar 1982 und Juni 2016 nach (Khush et al., 2018). NV= nicht vorhanden</i> | 12 |
| <i>Abbildung 4: Relative Inzidenzen der Haupttodesursachen nach HTx zwischen Januar 1994 - Juni 2017 nach (Khush et al., 2018). TVP: Transplantatvaskulopathie.</i> | 13 |
| <i>Abbildung 5: Pathogenese der Transplantatvaskulopathie nach (Mehra, 2006)</i> | 15 |
| <i>Abbildung 6: Strukturformel von Everolimus aus (Wikipedia, 2019).</i> | 17 |
| <i>Abbildung 7: Verschiedene Signalwege, die durch mTOR-Inhibitoren (RAPA) gehemmt werden nach (Sehgal, 1998).</i> | 18 |
| <i>Abbildung 8: Untergruppeneinteilung. UG=Untergruppe, CNI=Calcineurininhibitor, Mo=Monate</i> | 32 |
| <i>Abbildung 9: ΔGF_R in mL/min (CKD-EPI) im Hauptgruppenvergleich. Mo=Monate.</i> | 39 |
| <i>Abbildung 10: ΔGF_R in mL/min (CKD-EPI) im Hauptgruppenvergleich zwischen Patienten in UG1 (>12 Monate CNI-haltig). CNI=Calcineurininhibitor, Mo=Monate.</i> | 40 |
| <i>Abbildung 11: ΔGF_R in mL/min (CKD-EPI) im Hauptgruppenvergleich zwischen Patienten in UG2 (\leq 3 Monaten CNI-frei). CNI=Calcineurininhibitor, Mo=Monate.</i> | 41 |
| <i>Abbildung 12: ΔGF_R in mL/min im Untergruppenvergleich zwischen Patienten mit frühem EVL-Start. CNI=Calcineurininhibitor, Mo=Monate.</i> | 42 |
| <i>Abbildung 13: ΔGF_R in mL/min im Untergruppenvergleich zwischen Patienten mit verzögertem EVL-Start. CNI=Calcineurininhibitor, Mo=Monate.</i> | 43 |
| <i>Abbildung 14: ΔGF_R in mL/min im Untergruppenvergleich zwischen Patienten mit spätem EVL-Start. CNI=Calcineurininhibitor, Mo=Monate.</i> | 43 |

9. Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| <i>Tabelle 1: Nebenwirkungen unter der Therapie mit EVL nach (Novartis Pharma, 2018).</i> | 19 |
| <i>Tabelle 2: Überblick über randomisierte Studien zu EVL nach HTx modifiziert nach (Deuse et al. 2015).</i> | 22 |
| <i>Tabelle 3: Einteilung von akuten zellulären Abstoßungen nach (Stewart et al., 2005).</i> | 27 |
| <i>Tabelle 4: Einteilung der Transplantatvaskulopathie nach (Mehra et al., 2010).</i> | 28 |
| <i>Tabelle 5: Klassifikation der LV-EF nach Schweregraden nach (Lang et al., 2005).</i> | 29 |
| <i>Tabelle 6: Baseline-Daten vor EVL-Start in den Hauptgruppen.</i> | 34 |
| <i>Tabelle 7: Anzahl der Patienten zu unterschiedlichen Studienzeitpunkten.</i> | 36 |
| <i>Tabelle 8: BPACR 12 und 60 Monate nach HTx.</i> | 45 |
| <i>Tabelle 9: BPACR nach 12 und 60 Monaten nach HTx im Untergruppenvergleich.</i> | 46 |
| <i>Tabelle 10: TVP nach 12 und 60 Monaten nach HTx.</i> | 48 |
| <i>Tabelle 11: Transplantatvaskulopathie nach 12 und 60 Monaten nach HTx im Untergruppenvergleich</i> | 49 |
| <i>Tabelle 12: CMV-Infektionen 12 und 60 Monate nach HTx.</i> | 50 |
| <i>Tabelle 13: CMV-Infektionen nach 12 und 60 Monaten nach HTx im Untergruppenvergleich</i> | 51 |
| <i>Tabelle 14: Maligne Tumore 60 Monate nach HTx.</i> | 52 |
| <i>Tabelle 15: Maligne Tumore 60 Monate nach HTx im Untergruppenvergleich.</i> | 52 |
| <i>Tabelle 16: Gründe für vorzeitigen Abbruch von Everolimus.</i> | 53 |
| <i>Tabelle 17: EVL-Pause in den Hauptgruppen.</i> | 54 |
| <i>Tabelle 18: Unerwünschte Ereignisse 60 Monate nach EVL-Start</i> | 55 |
| <i>Tabelle 19: Virale Infektionen nach Everolimus-Start.</i> | 56 |
| <i>Tabelle 20: Pilzinfektionen nach Erregern.</i> | 56 |
| <i>Tabelle 21: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF) nach Everolimus -Start.</i> | 57 |

10. Anhang

Anhang 1: Δ GFR in den Hauptgruppen

| Nierenfunktion | Hauptgruppen | | | | | | | | | | | | Gesamt | | | | |
|---------------------|----------------------|--------------|---------|-------|------------------|---------|--------|--------------|-----------------|-------|--------------|---------|--------------|--------------|--------------|-----|--------------|
| | ≤ 3 Mo nach HTx | | | | 4-12 Mo nach HTx | | | | >12 Mo nach HTx | | | | p-Werte | | | | |
| | N | GFR | 95 % KI | N | GFR | 95 % KI | N | GFR | 95 % KI | N | GFR | 95 % KI | 1 vs 2 | 1 vs 3 | 2 vs 3 | N | P-wert |
| GFR vor HTx | 46 | 56,64 | 50,86 | 63,41 | 33 | 61,69 | 52,07 | 72,34 | 26 | 56,34 | 49,99 | 63,67 | 0,33 | 0,95 | 0,40 | 105 | 0,56 |
| GFR vor EVL-Start | 46 | 57,14 | 48,93 | 64,41 | 33 | 52,79 | 43,49 | 66,04 | 26 | 55,22 | 46,14 | 63,28 | 0,52 | 0,72 | 0,75 | 105 | 0,76 |
| Zeit nach EVL-Start | N | Δ GFR | 95 % KI | N | Δ GFR | 95 % KI | N | Δ GFR | 95 % KI | N | Δ GFR | 95 % KI | 1 vs 2 | 1 vs 3 | 2 vs 3 | N | P-wert |
| 3 Monate | 46 | -6,58 | -11,98 | -1,41 | 33 | 5,39 | -0,51 | 10,72 | 26 | -2,04 | -6,46 | 2,85 | 0,005 | 0,214 | 0,045 | 105 | 0,019 |
| 6 Monate | 46 | 1,91 | -3,57 | 7,57 | 33 | 5,93 | -3,08 | 12,78 | 26 | -1,28 | -6,12 | 3,79 | 0,358 | 0,383 | 0,104 | 105 | 0,326 |
| 12 Monate | 46 | 1,28 | -5,02 | 6,43 | 32 | 3,98 | -1,86 | 9,86 | 25 | -4,98 | -10,47 | 0,31 | 0,512 | 0,129 | 0,040 | 103 | 0,185 |
| 24 Monate | 46 | 1,81 | -5,6 | 8,42 | 30 | 5,05 | -2,88 | 14,3 | 22 | -4,79 | -8,68 | -0,51 | 0,572 | 0,119 | 0,035 | 98 | 0,164 |
| 36 Monate | 39 | 1,25 | -5,46 | 8,85 | 27 | 4,37 | -3,39 | 13,16 | 19 | -7,24 | -14,59 | 0,45 | 0,642 | 0,080 | 0,040 | 85 | 0,105 |
| 48 Monate | 35 | 1,4 | -5,86 | 9,32 | 20 | -6,79 | -12,99 | -0,92 | 14 | -8,39 | -15,12 | -0,86 | 0,100 | 0,050 | 0,731 | 69 | 0,138 |
| 60 Monate | 34 | 1,59 | -6,97 | 9,99 | 14 | -12,71 | -22,19 | -3,17 | 12 | -6,26 | -16,85 | 5,04 | 0,035 | 0,269 | 0,294 | 60 | 0,044 |
| 72 Monate | 29 | 0,02 | -9,69 | 8,78 | 13 | -9,65 | -19,42 | 1,62 | 8 | -17,5 | -30,47 | -1,76 | 0,174 | 0,030 | 0,328 | 50 | 0,038 |
| 84 Monate | 23 | -1,17 | -12,36 | 9,31 | 12 | -14,21 | -25,35 | 0,002 | 6 | -14,5 | -27,06 | -3,37 | 0,104 | 0,104 | 0,965 | 41 | 0,081 |
| 96 Monate | 15 | -0,66 | -13,83 | 11,07 | 11 | -17,84 | -26,64 | -9,01 | 2 | -12,8 | -28,9 | 2,41 | 0,025 | 0,367 | 0,780 | 28 | 0,063 |

UG=Untergruppe, EVL=Everolimus, CNl=Calcineurininhibitor.

Anhang 2: Δ GFR in Untergruppe 1

| Nierenfunktion | <u>Untergruppe 1: >12 Monaten CNI-haltig</u> | | | | | | | | | | | | Gesamt | | | | |
|---------------------|---|--------------|---------|-------|------------------|---------|--------|--------------|-----------------|--------|--------------|---------|--------------|--------|--------------|--------|-------------|
| | ≤ 3 Mo nach HTx | | | | 4-12 Mo nach HTx | | | | >12 Mo nach HTx | | | | p-Werte | | N | p-wert | |
| GFR (mL/min) | N | Δ GFR | 95 % KI | N | Δ GFR | 95 % KI | N | Δ GFR | 95 % KI | N | Δ GFR | 95 % KI | 1 vs 2 | 1 vs 3 | | | 2 vs 3 |
| GFR vor HTx | 29 | 59,56 | 49,74 | 66,69 | 21 | 56,34 | 44,38 | 70,77 | 21 | 57,88 | 50,09 | 66,82 | 0,67 | 0,81 | 0,81 | 71 | 0,88 |
| GFR vor EVL-Start | 29 | 57,55 | 48,58 | 69,33 | 21 | 49,47 | 37,21 | 60,70 | 21 | 57,99 | 51,20 | 68,39 | 0,28 | 0,98 | 0,24 | 71 | 0,47 |
| Zeit nach EVL-Start | N | Δ GFR | 95 % KI | N | Δ GFR | 95 % KI | N | Δ GFR | 95 % KI | N | Δ GFR | 95 % KI | 1 vs 2 | 1 vs 3 | 2 vs 3 | N | p-wert |
| 3 Monate | 29 | -7,11 | -12,65 | -0,56 | 21 | 4,36 | -4,76 | 12,80 | 21 | -3,20 | -8,45 | 2,52 | 0,02 | 0,34 | 0,13 | 71 | 0,13 |
| 6 Monate | 29 | -2,23 | -7,78 | 3,55 | 21 | 4,70 | -7,43 | 14,48 | 21 | -4,66 | -9,49 | -0,01 | 0,25 | 0,50 | 0,11 | 71 | 0,27 |
| 12 Monate | 29 | -1,93 | -10,73 | 7,09 | 20 | 2,58 | -5,71 | 11,86 | 20 | -7,46 | -13,39 | -0,52 | 0,42 | 0,27 | 0,09 | 69 | 0,27 |
| 24 Monate | 23 | -1,94 | -11,34 | 7,26 | 18 | 0,06 | -8,47 | 12,47 | 16 | -6,99 | -11,43 | -1,88 | 0,82 | 0,32 | 0,20 | 57 | 0,54 |
| 36 Monate | 17 | -0,84 | -11,85 | 10,20 | 15 | -2,20 | -13,46 | 9,36 | 13 | -10,51 | -18,70 | -2,52 | 0,84 | 0,15 | 0,21 | 45 | 0,30 |
| 48 Monate | 15 | -0,71 | -10,42 | 9,75 | 10 | -13,39 | -19,10 | -7,08 | 8 | -10,78 | -19,01 | -0,29 | 0,03 | 0,09 | 0,66 | 33 | 0,15 |
| 60 Monate | 15 | -0,83 | -13,52 | 10,54 | 7 | -22,12 | -36,48 | -6,73 | 8 | -5,31 | -18,15 | 8,00 | 0,02 | 0,62 | 0,045 | 30 | 0,03 |
| 72 Monate | 11 | -4,20 | -17,25 | 7,71 | 7 | -18,51 | -31,74 | -1,32 | 7 | -17,91 | -30,73 | -3,14 | 0,13 | 0,13 | 0,96 | 25 | 0,12 |
| 84 Monate | 9 | -4,11 | -18,10 | 8,14 | 7 | -18,87 | -34,48 | 1,77 | 5 | -14,61 | -27,46 | -3,63 | 0,15 | 0,22 | 0,68 | 21 | 0,19 |
| 96 Monate | 5 | -0,51 | -18,73 | 19,76 | 6 | -22,36 | -33,53 | -8,79 | 1 | -12,69 | -27,94 | 1,53 | 0,045 | 0,40 | 0,51 | 12 | 0,09 |

UG=Untergruppe, EVL=Everolimus, CNI=Calcineurininhibitor.

Anhang 3: Δ GFR in Untergruppe 2

| Nierenfunktion | <u>Untergruppe 2: \leq 3 Monaten CNI-frei</u> | | | | | | | | | | | | Gesamt | | | | |
|---------------------|--|--------------|---------|-------|------------------|---------|--------|--------------|-----------------|--------|--------------|---------|-------------|-------------|-------------|---------|--------|
| | \leq 3 Mo nach HTx | | | | 4-12 Mo nach HTx | | | | >12 Mo nach HTx | | | | | | | p-Werte | |
| GFR (mL/min) | N | Δ GFR | 95 % KI | N | Δ GFR | 95 % KI | N | Δ GFR | 95 % KI | N | Δ GFR | 95 % KI | 1 vs 2 | 1 vs 3 | 2 vs 3 | N | P-wert |
| GFR vor HTx | 12 | 54,21 | 45,98 | 64,11 | 9 | 78,19 | 61,51 | 98,48 | 4 | 52,95 | 36,60 | 63,23 | 0,06 | 0,93 | 0,03 | 12 | 0,06 |
| GFR vor EVL-Start | 12 | 57,38 | 44,89 | 69,67 | 9 | 63,28 | 35,91 | 89,53 | 4 | 46,37 | 31,44 | 57,36 | 0,66 | 0,13 | 0,25 | 12 | 0,63 |
| Zeit nach EVL-Start | N | Δ GFR | 95 % KI | N | Δ GFR | 95 % KI | N | Δ GFR | 95 % KI | N | Δ GFR | 95 % KI | 1 vs 2 | 1 vs 3 | 2 vs 3 | N | P-wert |
| 3 Monate | 12 | -2,48 | -11,93 | 5,66 | 9 | 7,93 | -2,68 | 15,65 | 4 | 6,90 | -6,99 | 23,68 | 0,13 | 0,34 | 0,93 | 12 | 0,26 |
| 6 Monate | 12 | 11,41 | -3,97 | 20,15 | 9 | 8,89 | 0,13 | 14,99 | 4 | 14,05 | 9,13 | 18,77 | 0,76 | 0,67 | 0,23 | 12 | 0,85 |
| 12 Monate | 12 | 7,61 | -2,29 | 14,90 | 9 | 7,53 | -3,63 | 19,83 | 4 | 3,24 | -8,69 | 12,38 | 0,99 | 0,54 | 0,62 | 12 | 0,88 |
| 24 Monate | 12 | 9,27 | 0,83 | 20,64 | 8 | 17,52 | 7,83 | 30,60 | 4 | 3,70 | -0,38 | 10,25 | 0,23 | 0,28 | 0,04 | 12 | 0,29 |
| 36 Monate | 12 | 3,58 | -7,72 | 11,07 | 7 | 19,04 | 6,02 | 34,88 | 3 | 6,64 | -6,27 | 17,44 | 0,10 | 0,68 | 0,16 | 12 | 0,11 |
| 48 Monate | 10 | 2,39 | -14,62 | 21,09 | 5 | 5,21 | -8,14 | 19,71 | 3 | -3,01 | -14,22 | 3,26 | 0,83 | 0,57 | 0,29 | 10 | 0,76 |
| 60 Monate | 9 | 5,53 | -11,74 | 18,46 | 4 | 0,36 | -8,15 | 12,75 | 1 | -22,26 | -24,80 | -20,0 | 0,61 | 0,01 | 0,02 | 9 | 0,23 |
| 72 Monate | 8 | 13,04 | 0,35 | 23,71 | 3 | -1,67 | -8,28 | 5,49 | 0 | | | | 0,03 | | | 8 | 0,16 |
| 84 Monate | 5 | 14,09 | -4,50 | 26,82 | 2 | -4,69 | -11,10 | -0,23 | 0 | | | | 0,02 | | | 5 | 0,15 |
| 96 Monate | 3 | 12,91 | 2,50 | 23,22 | 2 | -4,79 | -8,37 | 2,70 | 0 | | | | 0,01 | | | 3 | 0,21 |

UG=Untergruppe, EVL=Everolimus, CNI=Calcineurininhibitor.

Anhang 4: Untergruppenvergleich bei Patienten mit frühem EVL-Start

| Nieren- funktion | ≤ 3 Monate nach HTx | | | | | | | | Gesamt | |
|------------------------|---------------------|-------|---------|-------|------|-------|---------|-------|--------|-------------|
| | UG 1 | | | | UG 1 | | | | | |
| Zeit nach EVL-Start | N | ΔGFR | 95 % KI | | N | ΔGFR | 95 % KI | | N | p-wert |
| 3 Monate | 22 | -7,51 | -13,70 | -0,40 | 10 | -2,56 | -15,07 | 5,63 | 10 | 0,32 |
| 6 Monate | 22 | -2,63 | -7,92 | 3,18 | 10 | 11,33 | 0,41 | 20,80 | 10 | 0,03 |
| 12 Monate | 22 | -2,32 | -10,64 | 8,69 | 10 | 7,53 | -1,07 | 14,88 | 10 | 0,11 |
| 24 Monate | 22 | -2,33 | -10,19 | 8,27 | 10 | 9,19 | 0,34 | 18,61 | 10 | 0,06 |
| 36 Monate | 22 | -0,99 | -10,51 | 8,16 | 10 | 3,49 | -4,65 | 9,54 | 10 | 0,42 |
| 48 Monate | 22 | -0,93 | -10,63 | 10,59 | 10 | 2,38 | -11,20 | 18,62 | 10 | 0,66 |
| 60 Monate | 22 | -1,05 | -13,44 | 10,90 | 9 | 4,25 | -7,57 | 18,94 | 9 | 0,49 |
| 72 Monate | 18 | -4,20 | -17,57 | 7,41 | 8 | 10,51 | -0,16 | 22,02 | 8 | 0,08 |
| 84 Monate | 15 | -4,53 | -17,90 | 10,66 | 5 | 11,65 | -4,81 | 27,59 | 5 | 0,08 |
| 96 Monate | 9 | -2,50 | -16,77 | 11,99 | 3 | 8,74 | 2,02 | 15,47 | 3 | 0,14 |

UG=Untergruppe, EVL=Everolimus.

Anhang 5: Untergruppenvergleich bei Patienten mit verzögertem EVL-Start

| Nieren- funktion | 4-12 Monate nach HTx | | | | | | | | Gesamt | |
|------------------------|----------------------|--------|---------|--------|------|-------|---------|-------|--------|-------------|
| | UG 1 | | | | UG 1 | | | | | |
| Zeit nach EVL-Start | N | ΔGFR | 95 % KI | | N | ΔGFR | 95 % KI | | N | p-wert |
| 3 Monate | 14 | 5,79 | -2,16 | 14,27 | 5 | 7,53 | -0,54 | 15,08 | 19 | 0,72 |
| 6 Monate | 14 | 6,14 | -3,27 | 16,42 | 5 | 8,49 | -2,08 | 16,26 | 19 | 0,69 |
| 12 Monate | 13 | 3,56 | -5,62 | 12,64 | 5 | 7,12 | -4,15 | 19,74 | 18 | 0,63 |
| 24 Monate | 13 | 0,61 | -9,79 | 11,58 | 5 | 16,79 | 5,43 | 26,85 | 18 | 0,04 |
| 36 Monate | 13 | -1,13 | -12,91 | 12,95 | 5 | 18,90 | 6,88 | 30,28 | 18 | 0,01 |
| 48 Monate | 12 | -12,63 | -19,17 | -4,07 | 5 | 5,63 | -4,97 | 17,33 | 17 | 0,01 |
| 60 Monate | 8 | -22,59 | -34,79 | -6,92 | 4 | 0,59 | -3,85 | 5,53 | 12 | 0,01 |
| 72 Monate | 8 | -18,98 | -29,60 | -5,13 | 3 | -2,47 | -11,30 | 7,65 | 11 | 0,06 |
| 84 Monate | 8 | -19,33 | -34,73 | 4,47 | 2 | -6,49 | -16,64 | 1,00 | 10 | 0,21 |
| 96 Monate | 7 | -23,63 | -33,52 | -10,89 | 2 | -6,60 | -13,78 | -2,84 | 9 | 0,01 |

UG=Untergruppe, EVL=Everolimus.

Anhang 6: Untergruppenvergleich bei Patienten mit spätem EVL-Start

| Nieren- funktion | >12 Monate nach HTx | | | | | | | | Gesamt | |
|------------------------|---------------------|--------------|---------|-------|------|--------------|---------|--------|--------|-------------|
| | UG 1 | | | | UG 1 | | | | | |
| Zeit nach EVL-Start | N | Δ GFR | 95 % KI | | N | Δ GFR | 95 % KI | | N | p-wert |
| 3 Monate | 10 | -3,24 | -7,77 | 1,57 | 3 | 7,88 | -5,53 | 26,47 | 13 | 0,20 |
| 6 Monate | 10 | -4,69 | -10,78 | -0,10 | 3 | 15,04 | 10,69 | 19,99 | 13 | 0,01 |
| 12 Monate | 10 | -7,30 | -12,84 | -1,37 | 3 | 4,23 | -4,75 | 12,70 | 13 | 0,03 |
| 24 Monate | 10 | -6,48 | -11,51 | -1,55 | 3 | 4,68 | 1,36 | 10,48 | 13 | 0,01 |
| 36 Monate | 10 | -9,83 | -18,46 | -0,45 | 3 | 7,82 | -4,39 | 18,33 | 13 | 0,03 |
| 48 Monate | 10 | -9,65 | -19,59 | -1,58 | 3 | -1,83 | -11,35 | 3,91 | 13 | 0,16 |
| 60 Monate | 10 | -4,18 | -13,74 | 5,50 | 1 | -20,51 | -22,64 | -17,90 | 11 | 0,02 |
| 72 Monate | 8 | -17,09 | -28,61 | -5,29 | | | | | 8 | |
| 84 Monate | 6 | -14,95 | -30,24 | -1,50 | | | | | 6 | |
| 96 Monate | 2 | -13,62 | -34,56 | 5,53 | | | | | 2 | |

UG=Untergruppe, EVL=Everolimus.

Anhang 7: Zielspiegel der Immunsuppressiva am UHZ

| | EVL | TAC | CsA | MMF |
|----------|---|----------|----------|--|
| EVL | - | 3-8 µg/L | 3-8 µg/L | 5-10 µg/L |
| TAC | <6M: 8-10ng/ml 6-24M: 6-8ng/ml >24M: 4-6ng/ml | - | - | <6M: 8-10 ng/ml 6-24M: 6-8 ng/ml >24M: 4-6 ng/ml |
| CsA | <6M: 150-200ng/ml 6-24M: 100-150 ng/ml >24M: 75-100 ng/ml | - | - | <6M: 150-200 ng/ml 6-24M: 100-150 ng/ml >24M: 75-100 ng/ml |
| MMF | 2000 mg/d | | | |
| Cortison | Ziel: nach 3 Monaten Erhaltungsdosis von 5mg/Tag Beginn: nach Erreichen von therapeutischen Spiegel n alle 3 Tage um 5mg reduzieren Schema: <ul style="list-style-type: none"> • Woche 1. nach HTx: Tagesdosis 35mg (17,5mg – 0mg – 17,5mg) • Woche 5. nach HTx: Tagesdosis 25mg (12,5mg – 0mg – 12,5mg) • Woche 9. nach HTx: Tagesdosis 15mg (7,5mg – 0mg – 7,5mg) • Woche 13. nach HTx: Tagesdosis 5mg (5mg – 0mg – 0mg) | | | |

Anhang 8: Bakterielle Infektionen

| Bakterielle Infektionen | Hauptgruppen 60 Monate nach EVL-Start | | | p-Wert |
|-------------------------|--|---------------------------|--------------------------|-------------|
| | ≤ 3 Mo nach HTx, n (%) | 4-12 Mo nach HTx n (%) | >12 Mo nach HTx n (%) | |
| n | 34 | 14 | 12 | |
| Alle | 18 (52,9) | 9 (64,3) | 5 (41,7) | 0,51 |
| E.coli | 5 (14,7) | 0 | 0 | 0,12 |
| Klebsiella spp. | 2 (5,9) | 1 (7,1) | 0 | 0,66 |
| Staphylococcus spp. | 6 (17,6) | 2 (14,3) | 3 (25,0) | 0,77 |
| Streptococcus spp. | 2 (5,9) | 5 (35,7) | 0 | 0,01 |
| Legionella spp. | 0 | 0 | 1 (8,3) | 0,13 |
| Campylobacter jejuni | 1 (2,9) | 1 (7,1) | 0 | 0,59 |
| Citrobacter spp. | 2 (5,9) | 0 | 0 | 0,45 |
| Proteus spp. | 0 | 0 | 1 (8,3) | 0,13 |

Spp.=species pluralis, NTM = Nicht-tuberkulöse Mykobakterien, EVL=Everolimus, Mo=Monate.

11. Danksagung

Die Erstellung dieser Arbeit wurde mir erst durch die Unterstützung und die Hilfe mehrerer Personen ermöglicht, denen ich an dieser Stelle herzlich danken möchte.

Prof. Dr. med. Markus Johannes Barten, Oberarzt und Chirurgischer Leiter der Herzinsuffizienz- und Transplantationsambulanz des UHZ, danke ich für die Überlassung des Themas, die hervorragende Betreuung und die vielen hilfreichen Gespräche bei Fragen und Problemen bezüglich der Dissertation.

Prof. Dr. med. Hermann Reichenspurner, Ph. D., Direktor der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie des UHZ, möchte ich für die Möglichkeit zur Anfertigung dieser Arbeit danken.

Luise Marie Rust, Paul Lee, Kevin Sames, Carolin Neumaier und **Julia Grundmann** danke ich für das Korrekturlesen meiner Arbeit.

Meinen Eltern danke ich für Ihre liebevolle Unterstützung während der Dissertation und dafür, dass sie mir das Medizinstudium ermöglichten.

12. Lebenslauf

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt

13. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: _____