

Herztransplantation und mechanische Kreislaufunterstützung

Aktueller Stand und Perspektiven (Teil 1)

Paul Mohacsi^a, Mario Stalder^b, Michele Martinelli^a, Thierry Carrel^b

Schweizer Herz- und Gefäßzentrum, Inselspital, Bern

^a Universitätsklinik für Kardiologie

^b Universitätsklinik für Herz- und Gefäßchirurgie

Quintessenz

● Die Herztransplantation ist eine etablierte therapeutische Option für Patienten mit terminaler Herzerkrankung, die bezüglich Lebensqualität und/oder Lebenserwartung massiv beeinträchtigt sind. Die Indikationen zur Herztransplantation (HTx) und das Profil der Empfänger haben sich in den letzten zehn Jahren in vieler Hinsicht geändert: Die Empfänger sind zunehmend älter und weisen mehr Risikofaktoren auf, der Anteil an Empfängern mit präformierten Antikörpern nimmt konstant zu und beträgt gegenwärtig mehr als 10%, linksventrikuläre Herzunterstützungssysteme werden vor einer Transplantation häufiger verwendet. Der Morpholinoester der Mycophenolsäure (MMF) ist das am häufigsten verschriebene Immunsuppressivum. Verglichen mit Ciclosporin A resultiert der Einsatz von Tacrolimus als primärem Immunsuppressivum in einem vergleichbaren Überleben sowie einer signifikanten Reduktion von akuten Abstoßungsreaktionen.


● Die Todesursachen nach Herztransplantation ändern sich im Verlauf der Zeit nach Transplantation. Während das Versagen des Transplantats in den ersten 30 Tagen die häufigste Todesursache darstellt, spielen sowohl die Transplantat-Vaskulopathie als auch maligne Tumoren bereits nach einem Jahr eine zunehmende Rolle. Nicht CMV-bedingte Infekte können im 1. und 2. Jahr nach HTx zum Tod führen, während letale Abstoßungen sehr selten sind.



Einleitung

Die Herztransplantation ist eine etablierte therapeutische Option für Patienten mit terminaler Herzerkrankung, die bezüglich Lebensqualität und/oder Lebenserwartung massiv beeinträchtigt sind. Im Register der internationalen Gesellschaft für Herz- und Lungtransplantation (*International Society of Heart and Lung Transplantation, ISHLT*) wurden seit 1983 beinahe 125 000 Herz-, Lungen- und Herz-Lungen-Transplantationen aufgenommen. Das Register verfügt über sehr viele Details, ist jedoch bei weitem nicht vollständig, fehlen doch die Daten aus vielen Ländern (u.a. Frankreich, Italien, Polen und teilweise auch aus der Schweiz). Bei vielen Ländern muss angenommen werden, dass die Daten nicht vollständig verfügbar sind [1]. Trotzdem liefert der Jahresbericht interessante Informationen – vor allem über den perioperativen und langfristigen Verlauf nach Herztransplantation –, die auf der Webseite der Gesellschaft (www.isHLT.org/registries) angeschaut werden können.

Einige Kernaussagen aus dem Jahresbericht 2010:

– Die Anzahl der jährlich durchgeführten Herztransplantationen erreichte in der Mitte der 1990er Jahre mit 4000 Eingriffen ein Maximum; in den letzten zehn Jahren nahm die Zahl ab und stabilisierte sich um

3000 Eingriffe im Jahr (Abb. 1 ). Die Gesellschaft geht jedoch davon aus, dass mindestens 1000 Eingriffe pro Jahr dem Register nicht mitgeteilt wurden [2].

- Die Indikationen zur Herztransplantation und das Profil der Empfänger haben sich in den letzten zehn Jahren in vieler Hinsicht geändert. 1. Das Durchschnittsalter der Spender hat deutlich zugenommen (ca. um 12 Jahre seit 1983, Abb. 2 ); 2. 10,5% der Empfänger waren zwischen 2002 und 2009 älter als 65 Jahre zum Zeitpunkt der Transplantation; 3. Empfänger weisen zunehmend mehr Risikofaktoren auf: 22% leiden an Diabetes mellitus, 41% an einer arteriellen Hypertonie, 42% sind voroperiert, und 47% haben in der Vorgeschichte geraucht; 4. die Ischämiezeit zwischen Entnahme und Implantation hat deutlich zugenommen; 5. der Anteil an Empfängern mit präformierten Antikörpern nimmt konstant zu und beträgt gegenwärtig mehr als 10%; und 6. werden vor einer Transplantation häufiger linksventrikuläre Herzunterstützungssysteme verwendet.
- Die Überlebensrate in den ersten zwölf Monaten hat sich deutlich verbessert. Der Bericht beziffert die Zeit, nach der die Hälfte der transplantierten Patienten noch am Leben ist, auf 10 Jahre (und auf 13 Jahre für diejenigen Patienten, die das erste Jahr nach der HTx überlebt haben) (Abb. 3 ). Risikofaktoren für eine erhöhte Sterblichkeit im ersten Jahr sind u.a. die Notwendigkeit einer präoperativen Kreislaufunterstützung, angeborene Herzfehler als Indikation zur Transplantation, Dialysepflichtigkeit oder mechanische Beatmung zum Zeitpunkt der Transplantation sowie zunehmendes Alter des Spenders und Empfänger.
- Für Patienten, die zwischen 2000 und 2003 transplantiert wurden und die das erste Jahr überlebten, wurden folgende Risikofaktoren für die 5-Jahres-Sterblichkeit identifiziert: Auftreten einer Transplantat-Vaskulopathie im ersten Jahr nach Verpflanzung, vorbestehender Diabetes mellitus, Anzahl der behandlungsbedürftigen Abstoßungsepisoden innerhalb des ersten Jahres sowie Verpflanzung eines weiblichen Organs in einen männlichen Empfänger, Hirnschlag beim Empfänger und Austragen einer Schwangerschaft bei einer Empfängerin.
- Im Bereich der Immunsuppression ist der Morpholinoester der Mycophenolsäure (MMF) das am häufigsten verschriebene Immunsuppressivum. Verglichen mit Ciclosporin A resultiert der Einsatz von Tacrolimus als primärem Immunsuppressivum in einem vergleichbaren Überleben sowie in einer signifikanten Reduktion von akuten Abstoßungsreaktionen.



Paul Mohacsi

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag haben.

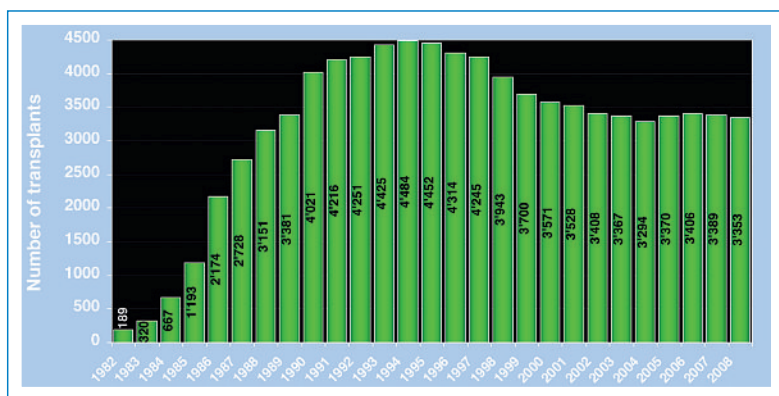


Abbildung 1
Anzahl der Herztransplantationen im Register der ISHLT. Diese und alle folgenden Abbildungen stammen aus dem Jahresbericht, J Heart Lung Transplant. 2010;29:1083–141. Mit freundlicher Genehmigung von Elsevier, USA, Copyright © 2010.

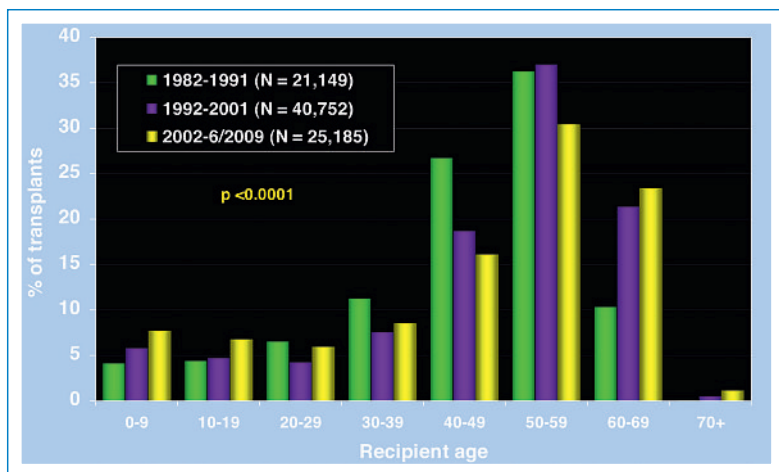


Abbildung 2
Durchschnittliches Alter der Empfänger einer Herztransplantation.

- Die Todesursachen nach Herztransplantation ändern sich im Verlauf der Zeit nach Transplantation (Abb. 4). Während das Versagen des Transplantats in den ersten 30 Tagen die häufigste Todesursache darstellt, spielen sowohl die Transplantat-Vaskulopathie als auch maligne Tumoren bereits nach einem Jahr eine zunehmende Rolle (Abb. 5 und 6). Abstossungen können vorwiegend im 1. und 2. Jahr nach Transplantation zum Tod führen, genauso wie nicht Zytomegalie-bedingte Infekte.
- Bei Patienten unter 16 Jahren sind angeborene Herzfehler (63%) und die dilatative Kardiomyopathie (31%) die häufigsten Gründe für eine Transplantation [3]. Das mediane Überleben (die Zeit, nach der noch 50% der Empfänger am Leben sind) beträgt gegenwärtig 18 Jahre für kleine Patienten, die eine HTx vor 6 Jahren erhielten, gegenüber 11 Jahre für Adoleszente.

Allgemeines zur Herztransplantation

Die angeblich erste HTx am Menschen gelang Christiaan Barnard und seinem Team in Kapstadt am 3. Dezember 1967. Es folgte weltweit eine enthusiastische Welle, auch in Europa, aber es war die eigentliche Pio-

niergruppe in Stanford unter Norman Shumway, die mit Änderungen wichtiger Einzelschritte und in 10-jähriger Beständigkeit den endgültigen Erfolg der Methode sicherte. Die Einführung des Immunsuppressivums Ciclosporin A half nach 1980, diesen Weg zu ebnet. Gemäss internationalen Beobachtungen wurde im Jahr 1995 ein Maximum an Herztransplantationen mit weltweit über 4500 Eingriffen durchgeführt. Seither sind die Zahlen tendenziell auf der ganzen Welt fallend. Eine ähnliche Entwicklung ist auch bei Eurotransplant, in Deutschland und in der Schweiz, zu beobachten. Im Sinne der Konzentration von hochspezialisierten medizinischen Leistungen haben deshalb vor einigen Jahren die Universitätsspitäler Genf und Lausanne sowie Basel und Bern ihre HTx-Aktivitäten zusammengelegt. In der Schweiz werden pro Jahr ca. 30–35 Herzen transplantiert. Die HTx hat verglichen mit anderen Organtransplantationen einen oft nicht nachvollziehbaren emotionalen Stellenwert. HTx hat nichts mit Reputation, sondern vielmehr mit jahrelanger engagierter Arbeit für Patienten und Patientinnen zu tun (Tab. 1).

Herzinsuffizienz und Zeitpunkt einer Herztransplantation

Seit Jahren ist weltweit ein Anstieg der Inzidenz und Prävalenz der Herzinsuffizienz zu beobachten. Es wird geschätzt, dass zurzeit ungefähr 10 Mio. Patienten in Europa daran leiden. In der Schweiz gibt es nach Schätzungen 150000 Patienten mit Herzinsuffizienz, davon befinden sich ca. 6–7% (entspricht etwa 10000 Patienten) im Stadium der fortgeschrittenen Insuffizienz (funktionelle Klasse IV).

Prävalenz und Inzidenz sind altersabhängig; in der Altersgruppe der 65- bis 70-jährigen Menschen entwickeln 2 bis 5% eine Herzinsuffizienz, bei über 75-Jährigen wird geschätzt, dass etwa 10% betroffen sind [4]. Durch die zunehmende Alterung der Gesellschaft handelt es sich um ein wachsendes Problem, das nicht nur eine medizinische Herausforderung darstellt, sondern auch sozioökonomische Belastungen umfasst. Ein angepasster Lebensstil und moderne medikamentöse Behandlungsmethoden erlauben eine höhere Lebenserwartung und auch eine verbesserte Lebensqualität von Patienten mit Herzinsuffizienz [5].

Weil die Zahl der Patienten, die sich grundsätzlich für eine Transplantation qualifizieren, ununterbrochen wächst, werden alternative Behandlungsmethoden immer wichtiger, noch sind sie aber kein echter Ersatz für die Transplantation. Chirurgische Standardtherapien – z.B. koronare Bypassoperation bei nachgewiesener Ischämie oder Herzklappenersatzoperationen – können in Einzelfällen auch bei schwersteingeschränkter linksventrikulärer Funktion (Auswurfleistung unter 25%) eine deutliche Verbesserung durch funktionelle Reaktivierung von lebensfähigem Myokard oder durch Korrektur einer schwer pathologischen Druck- oder Volumenbelastung der linken Kammer bewirken. Es handelt sich aber bei diesen Patienten um Eingriffe mit einem hohen perioperativen Risiko. Deshalb muss schon vor dem Eingriff über Möglichkeiten eines Herzersatzver-

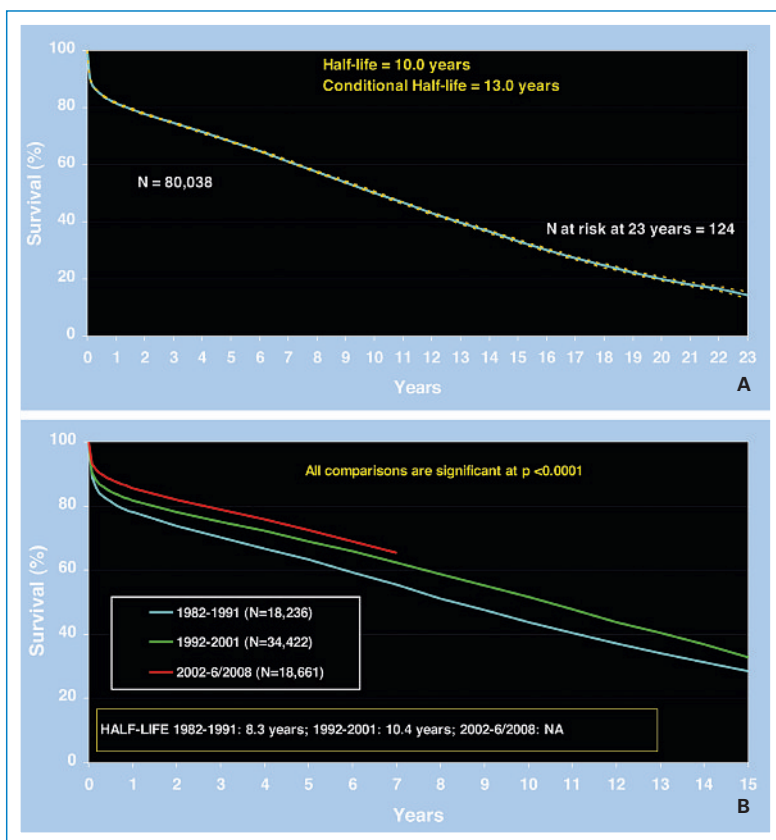


Abbildung 3 Kumulative Überlebensrate (A) nach Herztransplantation und unterteilt nach Zeitperiode (B).

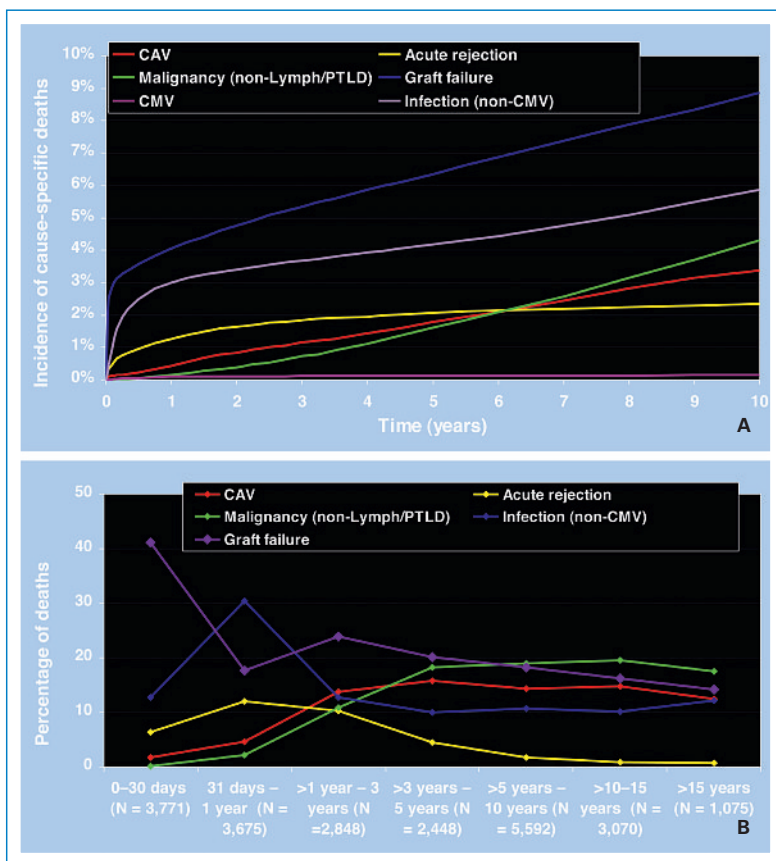


Abbildung 4 Kumulative Todesursachen nach Herztransplantation (A) und unterteilt nach dem zeitlichen Auftreten nach Transplantation (B).

fahrens gesprochen werden, falls ein ungünstiger postoperativer Verlauf auftreten würde.

Die Fortschritte bei der medikamentösen Therapie, bei den elektrophysiologischen Behandlungsmöglichkeiten (implantierbarer Kardiofrequenzschrittmacher zum Schutz vor gefährlichen Rhythmusstörungen oder Einlage von Schrittmachern zur kardialen Resynchronisation) und schliesslich bei den mechanischen Herzpumpen (*Ventricular Assist Device, VAD*) ermöglichen heute glücklicherweise vermehrt Alternativen für Patienten, so dass die Herztransplantation oft vermieden oder hinausgezögert werden kann. Diese Konzepte entschärfen auch den akuten Mangel an Spenderorganen. Da mechanische Herzpumpen jedoch vorderhand das Problem nur zeitlich hinauszögern, bleibt vor allem bei der Therapie jüngerer Patienten oft keine andere Wahl als die Herztransplantation.

Zur Optimierung der medikamentösen Behandlung und zur wirksamen Einleitung von sogenannten Lifestyle-Anpassungen (strenge Blutdruckeinstellung, Einschränkung der Trinkmenge und der Salzzufuhr) braucht es Zeit. Vor der Aufnahme eines Patienten auf die Warteliste ist ein sorgfältiger Evaluationsprozess notwendig, bei welchem allfällige Kontraindikationen für eine HTx ausgeschlossen werden müssen (Tab. 2), der Aufbau eines Vertrauensverhältnisses zwischen Arzt und Patient sowie eine vollständige Information über Vor- und Nachteile der Transplantation notwendig sind. Eine «Notfall-HTx» ist nur schon aus diesen Gründen nicht sinnvoll. Allein schon die psychische Verarbeitung einer geplanten Transplantation benötigt mehrere Stunden an Informationsgesprächen. Der Hausarzt wie auch vor allem die Angehörigen spielen dabei eine wesentliche Rolle. Zur Analyse, ob «herzerhaltende» Massnahmen angezeigt sind oder ein Herzersatzverfahren evaluiert werden muss, sollte der Patient möglichst frühzeitig zugewiesen werden.

In Abhängigkeit der Blutgruppe und des Körpergewichts muss mit einer unterschiedlichen Wartezeit gerechnet werden. Zum Beispiel für Patienten der Blutgruppe O und B oder solche mit einem Gewicht über 90–100 kg dauert es erfahrungsgemäss deutlich länger, um ein passendes Organ zu erhalten. Diese Patienten müssen unter Umständen (zum Beispiel bei Auftreten von zusätzlichen schweren, aber potentiell reversiblen Organschäden an Leber, Nieren und Lungen) zuerst mit einem mechanischen Herzunterstützungssystem stabilisiert und bis zur Herztransplantation überbrückt werden (*bridge-to-transplant*), was mit einem zusätzlichen Operationsrisiko verbunden ist, denn ein solches Verfahren bedeutet eine zusätzliche Herzoperation. Der zunehmende Einsatz von Herzunterstützungspumpen führt – sofern die Implantation erfolgreich ist – zwar zu einer Entschärfung der akuten Situationen, ist jedoch je nach klinischer Ausgangssituation mit einer Mortalitätsrate von 10 bis 20% verbunden.

Herztransplantation im Kindesalter

Ein terminales Herzversagen, das bereits im Kindesalter eine Transplantation notwendig macht, beruht

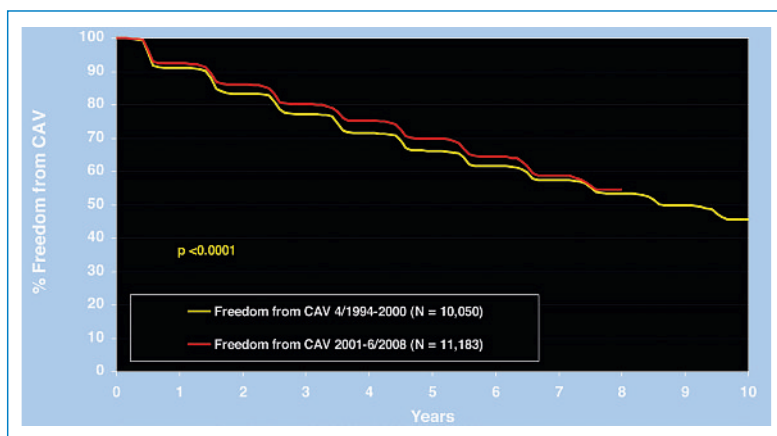


Abbildung 5

Kumulative Überlebensrate frei von akzelerierter Atherosklerose des Transplantats (allograft vasculopathy), nach Kaplan-Meier.



Abbildung 6

Kumulative Überlebensrate frei von malignen Tumoren, nach Kaplan-Meier.

meistens auf einer primären dilatativen Kardiomyopathie, einer Herzmuskelentzündung (z.B. virale Myokarditis) oder einem schweren angeborenen Herzfehler [3]. Bei Zustand nach Korrektur einer Transposition der grossen Arterien im Sinne der atrialen Umkehroperation nach Senning oder Mustard stellt die zunehmende Abschwächung der rechten Kammer, die als Kammer des grossen Kreislaufs funktionieren muss, oder die Abschwächung der linken Kammer, infolge Myokardinfarkts z.B. wegen Fehlabbang der linken Koronararterie aus der Pulmonalarterie, die Indikation für eine HTx. Eine weitere Indikation stellt die univentrikuläre Zirkulation dar. Diese kleinen Patienten haben in der Regel eine dominierende Herzkammer (die linke oder die rechte), während die zweite viel zu klein entwickelt ist. Diese sehr komplexe Gruppe von Herzfehlern umfasst eine Vielzahl von Diagnosen (z.B. die Trikuspidalatresie, das *double inlet left ventricle*- und das Linksherz-Hypoplasie-Syndrom).

Pro Jahr werden in der Schweiz nur wenige Kinder herztransplantiert. Eine HTx im Kindesalter stellt eine besondere Herausforderung dar, vor allem für die Eltern. Trotz europaweiter Zusammenarbeit bei der Spenderallokation müssen Kinder oft lange auf ein

Spenderherz warten. Eine ABO-inkompatible HTx kommt nur bei Kindern im Alter <math>< 14</math> Monaten in Frage.

Abstossungsdiagnostik

Auch wenn die Herzmuskelbiopsie zur Diagnose einer Abstossung nach wie vor als «Goldstandard» betrachtet wird, so gibt es auf diesem Gebiet zunehmend Fortschritte. Die immunsuppressive Einstellung der Patienten erfolgt gegenwärtig noch mittels pharmakokinetischer Daten, indem die entsprechenden Immunsuppressiva-Blutspiegel gemessen werden. Ein hoher Spiegel wird mit einem hohen Grad der Immunsuppression gleichgesetzt. Dieser Analogieschluss mag zwar im Alltag einermassen stimmen, bietet jedoch keine Garantie, denn auch bei hohen Spiegeln kann durchaus eine Abstossung auftreten. Nicht weniger wichtig sind Immunsuppressiva-Spiegel zur Vermeidung der mit der Immunsuppression verbundenen Toxizität. Bezüglich Spiegeldiagnostik gibt es verschiedene Details zu beachten, wie z.B. die ausgeprägte Volatilität der Mycophenolat-, Everolimus- oder Sirolimuspiegel, besonders, wenn sie mittels eines Immunoassays gemessen werden. Viel genauer ist bei den erwähnten Medikamenten die HPLC-MS-Technik (*high pressure liquid chromatography-mass spectroscopy*). Die unterschiedlichen Immunoassays und die Qualität des bestimmenden Labors sind deshalb bei der Betreuung solcher Patienten zu beachten.

Neuerdings gibt es Anstrengungen, mittels pharmakodynamischer Parameter den Grad der Immunsuppression zu beurteilen. So wird seit kurzem die Abstossungsüberwachung mit der Bestimmung eines Gen-Expressions-Profiles diskutiert. Das Gen-Expressions-Profil kann im peripheren Blut bestimmt werden. Gemäss zwei publizierten Studien (CARGO I und IMAGE-Studie) können sehr gute Rückschlüsse auf den Abstossungsgrad gezogen werden [6, 7]. Ob diese neue Technik gegenüber der Herzmuskelbiopsie eine echte Alternative wird, kann derzeit noch nicht mit Sicherheit beurteilt werden. Die Daten einer entsprechenden europäischen Studie (CARGO II) werden gegenwärtig ausgewertet. Das in den erwähnten Studien angewendete Produkt «AlloMap®» ist in den USA auf dem Markt erhältlich. Ähnliche Gen-Expressionsprofil-Tests werden auch in Vancouver und Heidelberg evaluiert.

Eine weitere Möglichkeit der Immunüberwachung wird durch das Produkt «ImmuKnow®» der Firma Cylex angeboten. Dieser Test misst das abgegebene Adenosin-Triphosphat (ATP) von aktivierten Lymphozyten, was möglicherweise Informationen über den Zustand des Immunsystems wiedergibt. In einer monozentrischen Studie wurden zwischen 2005 und 2008 knapp 300 herztransplantierte Patienten 2 Wochen bis 10 Jahre nach Transplantation mit diesem Test untersucht und die Korrelation zu den Abstossungen und Infektionen untersucht. Es bestand eine signifikante Korrelation zu Infektionen, nicht jedoch zu Abstossungen. Drei der acht erwähnten Abstossungsepisoden waren indes antikörpervermittelt (mit hämodynamischer Auswirkung); es bestand diesbezüglich eine signifi-

kante Korrelation, allerdings war die Anzahl der Ereignisse sehr klein.

Antikörpervermittelte Abstossung

Die ISHLT-Abstossungskriterien in der Herzmuskelbiopsie basieren primär auf zellulären Abstossungsmechanismen. Ob es überhaupt antikörpervermittelte Abstossungen gibt, war bereits 1994 am ISHLT-Kongress in Venedig Gegenstand einer engagierten Pro- und Contra-Diskussion zwischen Elisabeth Hammond (Utah) und Margreth Billingham (Stanford). Zwischenzeitlich gibt es immer mehr Hinweise, dass es antikörpervermittelte Abstossungen tatsächlich gibt, auch wenn die Diagnostik immer noch umstritten ist. Antikörpervermittelte Abstossungen können im Rahmen von präformierten Antikörpern (z.B. Anti-Blutgruppen-Antikörper) auftreten oder auch im Rahmen von *donor-specific antibody*-(DSA-) oder von *non-donor-derived-antibody-mediated*-Abstossungen [8, 9].

Entwicklungen auf dem Gebiet der Immunsuppression

Die immunsuppressive Therapie ist nach HTx trotz grosser Fortschritte in den letzten 35 Jahren immer noch mit pharmakologischen Nebenwirkungen, Interaktionen und Komplikationen (Infekte, arterielle Hypertonie, Niereninsuffizienz, Neurotoxizität, Tumoren und anderem) verbunden. Bis Anfang der 1990er Jahre bestand die standardisierte 3fach-Immunsuppression nach HTx aus Ciclosporin A, Azathioprin und Prednison. Viele Zentren führen zusätzlich eine sogenannte Induktionstherapie unter Verwendung von Antikörperpräparaten wie den polyklonalen Antithymozytenglobulinen oder gegen Interleukin-2-Rezeptoren durch.

Die langfristige Immunsuppression basiert an vielen Orten nach wie vor hauptsächlich auf Calcineurininhibitoren. Ihre wesentliche Wirkung besteht in der Hemmung der Produktion von Interleukin-2 in der frühen Phase der Aktivierung von T-Zellen, womit deren Proliferation verhindert wird. Neben dem schon erwähnten Ciclosporin A wird in den letzten Jahren immer häufiger Tacrolimus verwendet. Der Grund liegt in einer das Tacrolimus unterstützenden Studie [10]. In die gleiche Richtung gehen auch die Resultate der ELITE-Symphony-Studie [11], obwohl es sich dabei um Nierentransplantierte handelt, die zudem einen Interleukin-2-Rezeptor-Antikörper (Daclizumab) als Induktion erhielten. Ernüchternd sind indes die soeben publizierten Toxizitätsprofile der Symphony-Studie, geltend für Ciclosporin, Tacrolimus und Sirolimus [12].

Die sogenannten Antimetaboliten stellen einen weiteren wichtigen Baustein der langfristigen Immunsuppression dar. Das seit sehr langer Zeit verwendete Azathioprin wurde inzwischen weitgehend durch MMF abgelöst. Letzteres hemmt selektiv die Inosinmonophosphat-Dehydrogenase, ein Schlüsselenzym der *de novo*-Purinsynthese.

Die neueste Gruppe vielversprechender Immunsuppressiva umfasst die sogenannten mTOR-Inhibitoren (*mammalian Target Of Rapamycin*). Es handelt sich dabei um lipophile Makrolidantibiotika, die eine Progression aus der G1- in die S-Phase des Zellzyklus verhindern, ohne einen speziellen Einfluss auf die Interleukin-2-Synthese zu haben. Dieser Effekt ist allerdings nicht spezifisch für die Lymphozyten, sondern betrifft alle proliferierenden Zellen (deshalb wird diese Gruppe auch Proliferations-signal-Inhibitoren [PSI] genannt), was z.B. zu Wundheilungsstörungen führen kann. Auf dem Markt erhältlich sind zwei Präparate: Sirolimus (vorwiegend in den USA und Kanada verwendet) und das Analog Everolimus (vorwiegend in Europa verwendet), welches sich durch eine erheblich kürzere Halbwertszeit unterscheidet. Erwähnt sei insbesondere die für Herztransplantierte relevante Everolimus-Studie [13]. Diese Medikamentengruppe ist nicht frei von Nebenwirkungen, auch wenn sie bezüglich Allograft-Vaskulopathie (sich an den Koronararterien manifestierende «chronische Abstossung») und Tumorenhäufigkeit Vorteile aufzuweisen scheint [14].

Aufgrund der potenten Kombinationsmöglichkeiten der neuen Substanzen kann bei vielen Patienten heute auf die Gabe von Kortikosteroiden bereits etwa 6–12 Monate nach der Transplantation verzichtet werden. Es ist jedoch nicht erwiesen, dass Steroidfreiheit das Hauptziel der Immunsuppression nach HTx darstellt (siehe unten *tailored immunosuppression*). Es bestehen heute aber generelle Bestrebungen, das langfristige Protokoll nach Transplantation frei von Calcineurin-Inhibitoren (Ciclosporin und Tacrolimus) zu gestalten. Zu gross sind die damit verbundenen Nebenwirkungen, wie Nephro- und Neurotoxizität, Hypertonie oder Hirsutismus (letzterer speziell unter Ciclosporin). Der Einsatz von PSI (Everolimus oder Sirolimus) ist ohne Nephrotoxizität verbunden, hat jedoch andere Nebenwirkungen, wie z.B. Hyperlipidämie, Neigung zu Ödemen, Wundheilungsstörungen, Thrombopenien und Blutungen. Auch der Einsatz von MMF zeigt weniger Nebenwirkungen (Hepatotoxizität)

Tabelle 1. Anzahl der Herztransplantationen (während der letzten 10 Jahre), aufgeschlüsselt nach dem Konzept «Kooperation durch Konzentration» (aus: 2000–2009 Jahresberichte Swisstransplant. 2009).

Bern-Basel	150
Lausanne-Genf	113
Zürich	85

Tabelle 2. Absolute und relative Kontraindikationen zur Herztransplantation.

Absolute Kontraindikationen	Pulmonale Hypertonie >6 Wood-Einheiten ohne Reversibilität
	Chronische, nicht kontrollierbare Infektionen
	Maligne Neoplasien ohne rezidivfreies Intervall
	Fortgeschrittene Leberinsuffizienz und chronische Lungenerkrankung
	Fortgeschrittene zerebrale bzw. periphere arterielle Verschlusskrankheit
	Anhaltende schwere Suchterkrankung
Relative Kontraindikationen	Niereninsuffizienz
	Diabetes mellitus mit Endorganschädigung
	Ausgeprägte Osteoporose
	Alter
	Fragliche Patient compliance

und scheint eine günstige Wirkung zur Verhinderung der Transplantatvaskulopathie auszuüben. Es können jedoch gastrointestinale Nebenwirkungen auftreten.

Die Entwicklung von JAK/STAT-Inhibitoren (z.B. Taso-citinib, CP-690,550) oder dem CD-28-Co-Stimulationsblocker Belatacept könnte ein weiterer Fortschritt sein. Wie üblich werden solche interessante Medikamente wegen der grösseren Fallzahl in der klinischen Testung erst bei nierentransplantierten Patienten angewandt, weshalb die diesbezüglichen ersten klinischen Daten zuerst abgewartet werden müssen.

Zusammengefasst gibt es heute keine standardisierte Immunsuppression mehr. Vielmehr wird individuell, im Sinne einer *tailored therapy*, basierend auf dem Alter und den Vorerkrankungen des Patienten sowie dem Zeitraum nach der Transplantation entschieden, welche Kombination den höchsten Nutzen und die geringsten Nebenwirkungen hat [15]. Die Nebenwirkungen der Immunsuppressiva bleiben nach wie vor eine grosse klinische Herausforderung.

Nach einer HTx müssen zudem Medikamente zur Infektprophylaxe, zur Abschwächung von Nebenwirkungen und zur Behandlung von vorbestehenden Erkrankungen verabreicht werden. Zur Vorbeugung von Pilzinfektionen im Gastrointestinaltrakt wird häufig ein lokal wirksames Antimykotikum gegeben. Darüber hinaus erhalten praktisch alle transplantierten Patienten eine Cotrimoxazol-Prophylaxe gegen den opportunistischen Pneumocystis-Keim. Bei Zytomegalie-positiver Spender-versus-negativen-Empfänger-Konstellation wird in den ersten Monaten nach HTx Ganciclovir verabreicht. Zur medikamentösen Langzeittherapie gehören auch die Statine (HMG-CoA-Reduktase-Hemmer), die den Spiegel des Gesamt-Cholesterins und des LDL-Anteils senken und gleichzeitig zu einer Cytochrom-P450-Enzyminduktion führen (wodurch die Dosis der Calcineurin-Inhibitoren reduziert und somit Kosten eingespart werden können) [16, 17].

Generika und Immunsuppressiva

Die ärztliche Entscheidung bezüglich medikamentöser Therapie, speziell was die Behandlung von Organempfängern betrifft, muss von Entscheidungsabläufen allfälliger involvierter Organisationen (ob Behörden oder Nichtregierungs-Organisationen) unabhängig und frei bleiben. Hinsichtlich Generika als Immunsuppressiva sind ernsthafte fachliche Bedenken anzumelden:

Generika müssen gemäss Definition zwar bezüglich Wirkstoff, Darreichungsform und -weg, Dosierung und Indikation mit dem Originalpräparat austauschbar, die Hilfsstoffe jedoch nicht identisch sein (Gefahr von Allergien bzw. Interaktionen, bei Immunsuppressiva besonders heikel). Dazu sind kleine Unterschiede beim Wirkstoff erlaubt (z.B. unterschiedliche Salze).

Für Generika muss grundsätzlich der Nachweis der therapeutischen Äquivalenz (= identisches Wirksamkeits- und Nebenwirkungsprofil) erbracht werden. Sollte die therapeutische Äquivalenz nicht erreicht werden (z.B. Unter-Immunsuppression, was zu einer Abstossung führen kann), so muss berücksichtigt werden, dass bei thorakalen Organtransplantationen (Herz, Lunge) eine ma-

schinelle Überbrückungsmöglichkeit (im Gegensatz zur Niere mit der Dialysemöglichkeit) nicht ohne weiteres möglich ist. Bei Über-Immunsuppression besteht das Problem von Infektionen, Tumoren oder Nebenwirkungen. Die therapeutische Äquivalenz (Wirksamkeit, Nebenwirkungen und Interaktionen) ist bei Immunsuppressiva von entscheidender Bedeutung. Grosse randomisierte kontrollierte Studien dazu fehlen. Die Durchführung solcher Studien kann zu erheblichen Preisdifferenzen führen, was zumindest teilweise die Preisdifferenz zu den Originalpräparaten erklärt. Die Austauschbarkeit der Nachfolgepräparate implementiert auch eine Verunsicherung der Patienten. Wie von anderen Generika bekannt ist, läuft der Patient Gefahr, eine Über- oder Unterdosierung zu erleiden durch Verwechslung oder doppelte Einnahme bei verschiedenen Präparatenamen.

Üblicherweise fehlen sorgfältige Bioäquivalenzstudien bei der Behandlung von transplantierten Patienten. Das Konfidenzintervall (gemäss Swissmedic 80–125%) war bei Arzneimitteln mit enger therapeutischer Breite bis vor kurzem zu breit festgelegt, wie z.B. bei den Immunsuppressiva (= *narrow therapeutic index [NTI] drugs* = *critical-dose drugs [CDD]* = steile Dosis-Wirkungskurve), bei denen Blut- bzw. ein Plasmaspiegelmonitoring der Wirksubstanz nötig ist. Es besteht bei Immunsuppressiva eine breite inter- und intraindividuelle pharmakokinetische Variabilität mit schwerwiegenden Konsequenzen bei Über- oder Unterdosierung. EMEA und Health Canada benützen deshalb ein Konfidenzintervall von 90 bis 112%. Gemäss N.C. Board of Pharmacy, N.C. Medical Board und dem State Health Director (N.C. Register, 23 [17]: 2. März 2009) sowie «Dispense As Written (DAW) code 7» wurde deshalb bei obgenannten *critical-dose drugs* (wie Tacrolimus oder Ciclosporin) eine Substitution verboten und die Abgabe der Originalsubstanz zwingend vorgeschrieben. Die nationale Zulassungsbehörde Swissmedic hat in diesem Sinn am 12. Oktober 2010 folgende neue Verordnung erlassen: Neu müssen bei NTI-Medikamenten auch in der Schweiz strengere Konfidenzintervalle (nämlich 90 bis 111% für die AUC und C_{max}) erfüllt werden [18].

Korrespondenz:

Prof. P. Mohacsi
Schweizer Herz- und Gefässzentrum
Inselspital
CH-3010 Bern
paul.mohacsi@insel.ch
thierry.carrel@insel.ch

Empfohlene Literatur

- Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Aurora P, Christie JD, Kirk R, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult heart transplant report – 2010. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29:1089–104.
- Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, Johnson JA, Yeatman L, Wang XM, et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med.* 1995;333:621–7.
- Kobashigawa JA, Miller LW, Russell SD, Ewald GA, Zucker MJ, Goldberg LR, et al. Tacrolimus with mycophenolate mofetil (MMF) or sirolimus vs. Cyclosporine with MMF in cardiac transplant patients: 1-year report. *Am J Transplant.* 2006;6:1377–86.
- Pham MX, Teuteberg JK, Kfoury AG, Starling RC, Deng M, Cappola TP, et al. for the IMAGE Study Group. Gene-Expression Profiling for Rejection Surveillance after Cardiac Transplantation. *N Engl J Med.* 2010;362:1890–900.

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.

Herztransplantation und mechanische Kreislaufunterstützung

Aktueller Stand und Perspektiven (Teil 1) /

Transplantation cardiaque et assistance circulatoire mécanique

Situation actuelle et perspectives (1^{ère} partie)

Weiterführende Literatur (Online-Version) / Références complémentaires (online version)

- 1 Hertz MI, Aurora P, Christie JD, Dobbels F, Edwards LB, Kirk R, et al. Scientific registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: introduction to the 2010 annual reports. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29:1083–8.
- 2 Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Aurora P, Christie JD, Kirk R, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult heart transplant report – 2010. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29:1089–104.
- 3 Kirk R, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Aurora P, Christie JD, Dobbels F, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirteenth official pediatric heart transplantation report – 2010. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29:1119–28.
- 4 Mohacsi P, Moschovitis G, Tanner H. Prevalence, increase and costs of heart failure. *Heart and Metabolism*. 2001;14:9–16.
- 5 Mohacsi P, Carrel T. Therapierefraktäre Herzinsuffizienz: etablierte und neue Behandlungsmöglichkeiten. *Schweiz Med Forum*. 2003;50:1224–36.
- 6 Deng MC, Eisen HJ, Mehra MR, Mehra MR, Billingham M, Marboe CC, et al for the CARGO Investigators. Noninvasive Discrimination of Rejection in Cardiac Allograft Recipients Using Gene Expression Profiling. *Am J Transplant*. 2006;6:150–60.
- 7 Pham MX, Teuteberg JK, Kfoury AG, Starling RC, Deng M, Cappola TP, et al. for the IMAGE Study Group. Gene-Expression Profiling for Rejection Surveillance after Cardiac Transplantation. *N Engl J Med*. 2010;362:1890–900.
- 8 Kobashigawa J, Crespo-Leiro MG, Ensminger SM, et al. Report from a Consensus Conference on Antibody-Mediated Rejection in Heart Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2010, in press.
- 9 Kauke T, Kaczmarek I, Dick A, Schmoeckel M, Deutsch MA, Berias-Fernandez A, et al. Anti-MICA antibodies are related to adverse outcome in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28:305–11.
- 10 Kobashigawa JA, Miller LW, Russell SD, Ewald GA, Zucker MJ, Goldberg LR, et al. Tacrolimus with mycophenolate mofetil (MMF) or sirolimus vs. Cyclosporine with MMF in cardiac transplant patients: 1-year report. *Am J Transplant*. 2006;6:1377–86.
- 11 Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gürkan A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med*. 2007;357:2562–75.
- 12 Ekberg H, Bernasconi C, Nöldeke J, Yussim A, Mjörnstedt L, Erken U, et al. Cyclosporine, tacrolimus and sirolimus retain their distinct toxicity profiles despite low doses in the Symphony study. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:2004–10.
- 13 Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, Kobashigawa J, Mancini D, Valantine HA, et al. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med*. 2003;349:847–58.
- 14 Signorell J, Hunziker T, Martinelli M. Recurrent non-melanoma skin cancer: remission of field cancerization after conversion from CNI- to PSI-based immunosuppression in a cardiac transplant recipient: case report and review of the literature. *Transplant Proc* 2010 in press.
- 15 Mohacsi P, Schmidli J, Hullin R, Stalder M, Carrel T. Tailored immunosuppression: the way we should follow? *Transplant Proc*. 2002;34:2944–7.
- 16 Kobashigawa JA. Potential immunosuppressive effects of statins. *Pediatr Transplant*. 2008;12:381–4.
- 17 Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, Johnson JA, Yeatman L, Wang XM, et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med*. 1995;333:621–7.
- 18 Guidelines on the Investigation of Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1, Abschnitt 4.1.8 Evaluation.