

Diplomarbeit

Metabolisches Syndrom nach Herztransplantation

Eingereicht von

Christian Asel

MatrNr.: 0312939

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Chirurgie / Klinische Abteilung für

Transplantationschirurgie Graz

unter Anleitung von Betreuerin

Ass. Dr. Judith Kahn

Graz, am 15. Dezember 2010

Unterschrift:.....

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 15. Dezember 2010

Unterschrift:.....

Danksagung

Einen besonderen Dank möchte ich meiner Betreuerin Ass.- Dr. Judith Kahn aussprechen, die mir trotz Babypause immer hilfreich und aufopferungsvoll zur Seite gestanden ist. Des Weiteren bedanke ich mich bei meinen Eltern, Großeltern und meiner Tante für die liebevolle Unterstützung während meines Studiums.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis.....	7
Grafikverzeichnis.....	7
Kurzbeschreibung auf Deutsch	8
Abstract in English.....	10
1 Einleitung.....	12
1.1 Herztransplantation	12
1.1.1 Geschichte.....	12
1.1.2 Indikationen zur Transplantation.....	17
1.1.3 Techniken	21
1.1.4 Nachbehandlung.....	23
1.1.5 Immunsuppression	24
1.1.6 Induktionstherapie	25
1.1.7 Erhaltungstherapie.....	27
1.1.8 Wartelistendynamik	30
1.2 Metabolisches Syndrom	32
1.2.1 Einleitung.....	32
1.2.2 Geschichte.....	33
1.2.3 Definitionen.....	35
1.3 Metabolisches Syndrom nach Herztransplantation Spezielle metabolische Risikofaktoren bei transplantierten Patienten	39

2	Patienten und Methoden.....	40
2.1	Die Studiengruppe.....	40
2.2	Methodik der Datenerhebung.....	41
2.3	Fragebogen- Lebensstil.....	43
2.4	Statistische Analysen	48
3	Ergebnisse.....	49
4	Diskussion	63
	Literaturverzeichnis	66

Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body Mass Index
Chol	Cholesterin
cm	Zentimeter
CRP	C- reaktives Protein
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
Hast	Harnstoff
HDL	High density lipoprotein
ICD	implantierbarer Cardioverter Defibrillator
IDF	International Diabetes Federation
IFG	gestörte Nüchtern glukose
IGT	gestörte Glukosetoleranz
ISHLT	The International Society of Heart and Lung Transplantation
i.v.	intravenös
Krea	Kreatinin
LDL	low density lipoprotein
MDRD- Formel	Modification of Diet Renal Disease- Formel; zur Berechnung der GFR
mg	Milligramm
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
mmHG	Millimeter Quecksilbersäule
mmol/l	Millimol pro Liter
NCEP- ATP- III	National Cholesterol Education Programm- Adult Treatment Panel III
NGT	normale Glukosetoleranz
NYHA	New York Heart Association
OGTT	oraler Glukosetoleranztest

PTCA	perkutane transluminale coronare Angioplastie
p.o.	per os
usw.	und so weiter
vgl.	vergleiche
VO ₂ max	maximale Sauerstoffaufnahme
WHO	World Health Organisation
WHR	Waist to Hip Ratio
z.B.	zum Beispiel

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Allgemeine Indikationen zur Herztransplantation	18
Tabelle 2: Kontraindikationen zur Herztransplantation	20
Tabelle 3: Immunsuppressiva zur Erhaltungstherapie	27
Tabelle 4: Definition des Metabolischen Syndroms nach WHO	36
Tabelle 5: Definition des Metabolischen Syndroms nach „National Cholesterol Education Program- Adult treatment panel III“	37
Tabelle 6: Definition des metabolischen Syndroms nach „International Diabetes Federation“	38
Tabelle 7: Auswertung der Ernährungsgewohnheiten aus unserem Fragebogen	57

Grafikverzeichnis

Grafik 1: Diagramm - Allgemeine Zufriedenheit	56
Grafik 2: Diagramm- Ernährungsbewusstsein	58
Grafik 3: Diagramm- Zufriedenheit im Sexualleben	59
Grafik 4: Diagramm- Veränderung nach Herztransplantation	61

Kurzbeschreibung auf Deutsch

Hintergrund: Die Herztransplantation stellt für Menschen mit terminalem Herzversagen in der Regel die letzte Möglichkeit dar, ein Leben mit relativ guter Lebensqualität aufrecht zu erhalten. Seit der ersten humanen Herztransplantation 1967 haben sich im Laufe der Jahre die Überlebenszeit und auch die Lebensqualität ständig verbessert. Durch das längere Überleben treten zunehmend Langzeitkomplikationen wie zum Beispiel Übergewicht, Diabetes Mellitus, Hypertonie und Dyslipidämie in den Vordergrund, die als Metabolisches Syndrom zusammengefasst werden. Nun ist es aber so, dass Patienten/ innen mit Metabolischem Syndrom im Vergleich zur Normalbevölkerung an sich schon eine erhöhte Morbidität und Mortalität aufweisen, was bei Menschen nach Herztransplantation, welche eine Hochrisikogruppe für kardiovaskuläre Events darstellen, umso kritischer verlaufen kann. Das Ziel unserer Studie war es, die Prävalenz eines Metabolischen Syndroms nach NCEP- ATP- III- Kriterien bei Patienten mit einem transplantierten Herzen zu evaluieren und zu eruieren, welche Faktoren einen maßgeblichen Einfluss auf dessen Entstehung haben.

Methodik: Es wurden insgesamt 53 Patienten, 11 Frauen und 42 Männer im Alter zwischen 30 und 81 Jahren nach erfolgter Herztransplantation (in den Jahren zwischen 1988 bis 2008) in unsere Studie eingeschlossen. Es wurden Laborwerte und physikalische Messwerte bestimmt und eine Umfrage mittels Fragebogen bezüglich des Lebensstils durchgeführt. Außerdem wurde die Komorbidität einbezogen und eine Medikamentenanamnese erhoben, mit Hauptaugenmerk auf die Immunsuppression.

Ergebnisse: Unter Berücksichtigung der NCEP- ATP- III- Kriterien wiesen 47,2% unseres Patientenkollektivs laut Definition ein Metabolischen Syndroms auf. 49,1% der Probanden hatten einen Triglyzeridwert von über 150 mg/dl, 17% einen erniedrigten HDL- Wert und bei 41,3% wurde ein Hypertonus festgestellt. Patienten mit bekanntem Diabetes Mellitus entwickelten zu 68,4% und Patienten mit erhöhter Nüchternplasmaglukose zu 80% ein Metabolisches Syndrom, während 72,4% der Patienten mit normalem Zuckerstoffwechsel kein Metabolisches Syndrom entwickelten (Unterschied signifikant, $p < 0,007$). Von den

Personen, die ein Metabolisches Syndrom aufwiesen, hatten signifikant mehr einen erhöhten Bauchumfang gemäß NCEP- ATP- III- Kriterien, nämlich 92% ($p < 0,001$). Für keines der Immunsuppressiva konnte ein signifikanter Einfluss auf das Entstehen eines Metabolischen Syndroms beobachtet werden.

Schlussfolgerung: Ein Metabolisches Syndrom tritt bei Patienten nach Herztransplantation mehr als doppelt so häufig auf wie in der Allgemeinbevölkerung (47,2 % versus 19,8%) und stellt eine besondere Risikosituation dar. Deshalb sollte schon im Vorfeld darauf geachtet werden, dass dieses frühest möglich erkannt und therapiert wird, oder besser noch, schon von vorne herein durch gezielte Maßnahmen, in erster Linie durch Lebensstiloptimierung, vermieden wird. Denn dadurch ist es möglich, spätere irreversible Störungen im Stoffwechsel der Patienten zu verhindern.

Abstract in English

Background: For end stage heart failure patients, heart transplantation is considered the treatment of choice. It is not only a life-saving procedure, but allows patients a good quality of life afterward. The first human heart transplant was performed in 1967 and since then, life expectancy and the quality of life after transplantation has steadily improved. However, long- term complications, such as obesity, Type II Diabetes, hypertension and dyslipidemia are also becoming more obvious over time. This combination of symptoms has been termed “Metabolic Syndrome”. The patient experiencing Metabolic Syndrome has, compared to an average person, a higher morbidity and mortality rate. For heart transplant patients, who are considered a high-risk group for cardiovascular incidents, this syndrome can be critical.

The aim of this study was to determine the prevalence of the Metabolic Syndrome, using the definition set forth by the NCEP- ATP- III Criteria, in patients who have undergone a heart transplantation procedure. Furthermore, we studied the extent to which concomitant diseases, immunosuppressive therapy, and lifestyle affect the development of the syndrome.

Methodology: The subjects for this study consisted of 53 patients: 11 women and 42 men aged 30-80, who received a heart transplant between 1988 and 2008. Data was collected to identify symptoms associated with the Metabolic Syndrome, including laboratory tests, physical statistics, medical and medication history with a special focus on immunosuppressive therapy, and results from face- to- face interviews on lifestyle.

Results: It was concluded that 47,2% of the patients were suffering from the Metabolic Syndrome. The study showed that 49,1% of the patients had a triglyceride count of over 150 mg/dl, 17% experienced low HDL- levels and 49,3% tested positively for hypertonicity. 68,4% of patients with known Type II Diabetes and 80% of patients with heightened fasting plasma glucose developed the Metabolic Syndrome, whereas 72,4% of patients with a normal glucose

metabolism did not develop the Syndrome ($p < 0,007$). From those who had the Metabolic Syndrome, 92% had an above- average waist circumference ($p < 0,001$) according to the NCEP- ATP- III- Criteria. Immunosuppressive regimen had no significant effect on the development of the Metabolic Syndrome.

Conclusion: The Metabolic Syndrome is more than twice as likely to develop in a patient after a heart transplant than in an average individual, with occurrence rates of 47,2 % in the former and 19,8% in the latter. Therefore, heart transplant patients were found to be at a higher level of risk than their average counterparts.

We consequently recommend that one should make every effort to identify the Metabolic Syndrome as early as possible and begin treatment immediately or better yet, to use preventative measures from the beginning, especially through lifestyle modification. Doing so helps to avoid later, possibly irreversible, complications.

1 Einleitung

1.1 Herztransplantation

1.1.1 Geschichte

Schon am Anfang des 20. Jahrhunderts beschrieben die ihrer Zeit um Jahre voraus denkenden genialen Wissenschaftler Alexis Carrel und Charles Guthrie die erste heterotrope Herztransplantation. Carrel erhielt für diese bahnbrechenden Erkenntnisse 1912 den Nobelpreis für Medizin und Physiologie und wird als Begründer der Gefäß- und Transplantationschirurgie angesehen. Fairerweise sollte angemerkt werden, dass obwohl eine durchdachte Methodik der Herztransplantation erarbeitet wurde, es zwar zu einer Perfusion der Koronarien kam, aber das Herz keine Unterstützung für das Kreislaufsystem leisten konnte.

Nach diesen Entdeckungen lag das Thema über kardiale Transplantation über Jahre brach, bis 1933 Mann und Co zwei neue Techniken der heterotropen Herztransplantation publizierten. Sie beobachteten und beschrieben die Abstoßungsreaktion und kamen zur Erkenntnis, dass im Gegensatz zur Autotransplantation, es bei einer Homotransplantation ungeachtet des verpflanzten Gewebes oder Organs, weitaus häufiger zu Problemen kam. Bei ihren Operationen konnten sie einen sofort einsetzenden und überraschend konstanten Pulsschlag erreichen, welcher aber in der Folge von Tag zu Tag abnahm, sodass es ihnen nur für maximal acht Tagen möglich war, das Herz am Leben zu erhalten.(1)

Die wohl zukunftsweisensten Fortschritte erreichte aber Vladimir Demikhov, ein weiterer Chirurg, der sich mit der experimentellen Herztransplantation beschäftigte. Demikhov wurde 1916 in Russland geboren und um 1940 arbeitete er als Assistent in dem Institut für Humanphysiologie an der M. V. Lomonosov Moskauer Staats- Universität. Zu dieser Zeit hat er bereits ein künstliches Herz entwickelt, das obwohl es zu groß war, um komplett in einen Hundebrostkorb zu passen, es das Hundeherz für 5.5 Stunden ersetzen konnte. (2)

Bis 1955 konnte Demikhov mehrere Erfolge verzeichnen. So war er der erste, der eine Herztransplantation in Huckepack- Technik durchführte und nach einigen Versuchen ein postoperatives Überleben der Hunde von bis zu 32 Tagen bewerkstelligte. Zudem forschte er an der kombinierten Herz- Lungen- Transplantation und er schaffte es auch als erster, erfolgreich ein Hundeherz orthotop zu transplantieren. Das waren wohl die weitreichendsten Errungenschaften dieser Zeit, bedenkt man, dass damals weder das Hypothermieverfahren noch ein Herz- Lungen- Bypass angewandt wurden. Seine Arbeit war der Beweis dafür, dass ein Allograft die Pumpfunktion des Herzen in einem Empfängertier übernehmen kann. (3)

Weil aber seine Arbeit bis 1962 nicht in Englisch publiziert wurde, blieben seine Errungenschaften bis dahin unbekannt. Die amerikanischen Forscher Marcus, Wong und Luisada, (4) von der Chicago Medical School berichteten 1951 ihrerseits von den Erfahrungen über heterotope Herztransplantationen bei Hunden und erkannten auch das großartige Potential, sei es als Ersatz oder als Forschungsobjekt für zukünftige Studien.

Parallel dazu kam es in den nächsten Jahren immer schneller zu neuen Fortschritten in der Herzchirurgie, welche von der Einführung des Hypothermieverfahrens und dem Herz- Lungen- Bypass profitierte. So konnten 1953 Nepton und Co vom Hahnemann Medical College in Philadelphia über den ersten Einsatz von Hypothermie bei einer Herztransplantation berichten. (5)

Geschichte schrieben Murray, Merrill und Harrison (6) am 23. Dezember 1954 am Peter Bent Hospital in Boston, als sie die erste humane Nierentransplantation an eineiigen Zwillingen durchführten. Und obwohl das postoperative Management aufgrund der Tatsache, dass es sich um eineiige Zwillinge handelte um einiges vereinfachte, war es ein Meilenstein der Medizin und ein großer Ansporn die Forschungen auf diesem Gebiet zu intensivieren.

Bis 1964 forschten verschiedenste Arbeitsgruppen an Verbesserungen der Transplantationsmethoden und erreichten auch immer längere Überlebenszeiten. Webb und Howard etablierten den Pump- Oxygenator (7) und Shumway und Co konzentrierten sich auf die Erhaltung des Spenderherzens, indem sie es in einer isotonischen Salzlösung bei 4°C konservierten. (8)

Dies hatte aber ein Problem zur Folge: Im Gegensatz zu früheren Experimenten, bei denen Versuchstiere nur eine kurze Zeit nach der Operation überlebten, traten

bei immer längerer Akzeptanz Abstoßungsreaktionen in Erscheinung. Aus den Erfahrungen und Publikationen der Abstoßungstherapie bei Nierentransplantation übernahmen Reemtsma und Co (9) 1962 die Immunsuppressionstherapie mittels Methotraxtat in der heterotropen Herztransplantation an Hunden und konnten so zeigen, dass es zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit von vorher 10 ohne, auf immerhin 26 Tagen mit Abstoßungstherapie kam. Leider mussten mit dieser medikamentösen Therapie ein erhöhtes Infektionsrisiko und auch ein nicht unwesentliches Nebenwirkungsprofil in Kauf genommen werden. (1)

Durch die viel versprechenden tierexperimentellen Errungenschaften begann man über Herztransplantationen bei Menschen nachzudenken. Als erstes trainierte ein Team der Universität von Mississippi die Vorgehensweise am Menschen. (10) Zuvor hatten sie sich aber mit ernsthaften ethischen Fragestellungen auseinander zu setzen. Sie hielten fest, dass die Wahrscheinlichkeit relativ gering sei, dass ein potentieller Spender genau dann sterben würde, wenn ein potentieller Empfänger das Herz gerade benötigen würde, außer jemand würde die künstliche Beatmung eines möglichen Spenders unterbinden. Nach langen Diskussionen entschieden sie, dass keiner dazu berechtigt sei die Beatmungsgeräte auszuschalten und dass, wenn nicht der Zufall ein Spenderherz bereitstelle, man immerhin noch die Möglichkeit hätte, ein Schimpansenherz zu verwenden. Am 23. Jänner 1964 fand sich das Team in genau dieser Lage wieder. Ein sterbenskranker Mensch benötigte dringend Ersatz für sein geschädigtes Herz. Zu diesem Zweck wurde einem Schimpansen das Herz entnommen und mittels maschineller Koronarperfusion am Leben erhalten. Die Freude war groß, als das transplantierte Herz konstant zu schlagen begann, sollte aber nur für kurze Zeit andauern. Der venöse Rückfluss eines menschlichen Körpers war einfach zu groß für ein Schimpansenherz und so starb der Patient eine Stunde nach Entwöhnung des cardiopulmonalen Bypasses, da auch weitere lebensverlängernde Maßnahmen abgelehnt wurden. Und obwohl das Outcome hierbei als nicht erfolgreich zu werten war, konnten neue Erfahrungen gesammelt, Erkenntnisse gewonnen und Schlussfolgerungen gezogen werden. (1)

Am 3. Dezember 1967 gelang es Dr. Christiaan Barnard (11) die Welt zu überraschen, als er einem 54-jährigen Patienten ein humanes Spenderherz im Groote Schuur Hospital in Kapstadt transplantierte. Die Spenderin war ein Unfallopfer mit massiven cerebralen Verletzungen und nachdem sie für tot erklärt

wurde, wurde ihr das Herz mittels Shumwaytechnik entnommen und maschinell perfundiert bis die Vorbereitungen am Empfänger abgeschlossen waren. Barnard wandte eine Kombination von lokaler Bestrahlung, Azothiopin, Prednisolon und Actinomycin C zur Abstoßungsprophylaxe an. Er versuchte das Bestmögliche seinen Patienten in einer sterilen Umgebung zu betreuen und in der Tat sah der postoperative Verlauf viel versprechend aus. Nichts desto trotz verstarb dieser Patient am 18. postoperativen Tag an den Folgen einer Pseudomonaspneumonie. Schon drei Tage später wurde die zweite humane Herztransplantation im Maimonides Medical Center in Brooklyn, New York durchgeführt. Dr. Adrian Kantrowitz und sein Team forschten schon zuvor an Transplantationen mit kleinen Hundewelpen, da sie dachten ein nicht ausgereiftes Immunsystem würde weniger Probleme im Bezug auf die Abstoßung bereiten. Also führten sie eine Herztransplantation an einem drei Wochen alten Baby mit angeborenem Herzfehler durch. Als Spender diente ein anencephales Baby. Trotz entmutigender Aussichten wegen der geringen Größe des Organs schafften sie es unter Hypothermie und unter Kreislaufstillstand, dass das Herz mit einem spontanen Sinusrhythmus zu schlagen begann. Leider entwickelte der junge Patient noch am selben Tag eine letale metabolische und respiratorische Azidose. (12)

In den darauf folgenden Monaten wurden von den führenden Herz- Thorax-Chirurgen immer bessere Methoden und Vorgehensweisen angewandt, wie zum Beispiel verbesserte Abstoßungstherapien, Erkenntnisse aus Blutgruppenkompatibilität und Lymphozyten- Crossmatch oder ein Matching Grade System, welches versuchte die Erfolgchancen des Transplantates zu eruieren. So konnte die Überlebenszeit auf 4,5 Monate nach Transplantation hinaufgesetzt werden. (13) Diese Forschungserfolge spiegelten aber nur die eine Seite der neuen Transplantationschirurgie wider. Denn allein im ersten Jahr nach Barnards erster humanen Herztransplantation wurden in verschiedensten Institutionen 102 Herzen transplantiert, mit einem Misserfolg nach dem anderen. Daraufhin wurde das Augenmerk vermehrt darauf gelegt, Indikationen zur Transplantation strenger zu stellen und sich intensiver mit der Therapie bei Abstoßung zu beschäftigen. In der Folge kam es bis 1973 zu einem massiven Anstieg der Überlebenszeit. Shumway und Co berichteten über die Resultate, welche sie von 29 transplantierten Patienten erhoben: 49 % überlebten 6 Monate, 37 % 18 Monate und 30 % lebten noch nach zwei Jahren. (14)

Zur selben Zeit etablierte die Stanford- Group ein neues Verfahren, welches die Herztransplantation auf ein neues Level hob. Sie führten als erstes eine perkutane transvenöse Endomyokard- Biopsie durch. Diese hat den Vorteil mit geringem Risiko für den Patienten einen sehr genauen histologischen Befund vom Myokard zu erhalten und Abstoßungsreaktionen definitiv zu erkennen. Zuvor musste man sich anhand der klinischen Symptome und Veränderungen des Elektrokardiogramms ein Bild derer Schwere machen, wobei es häufig unnötig zu einer Erhöhung der Immunsuppressiva und damit auch Risiken für Patienten kam. (15)

Als nächster wichtiger Meilenstein wird die Einführung von Cyclosporin A gesehen, das nach jahrelangen vielversprechenden Forschungen in vitro und an Tieren schlussendlich auch am Menschen eingesetzt wurde. Und wiederum war es Shumway, der nachdem er drei verschiedene Dosierungsschemata ausprobierte und das effektivste davon anwandte, bis 1985 eine 3- Jahres Überlebensrate von erstaunlichen 70 % erreichte. (16)

Das weltweite Interesse an der Herztransplantation als Behandlung der Herzerkrankungen im Endstadium wurde ob dieser Erfolge wieder neu belebt sodass zwischen 1980 und 1988 an die 9200 Transplantationen durchgeführt wurden. Dieser Trend würde wohl auch noch anhalten, gäbe es nicht das Problem des Spendermangels. (1)

Bis Juni 2007 wurden laut ISHLT- Register angesichts immer neu anzutreffender Problemstellungen 80 106 Herztransplantationen durchgeführt (17). Heutzutage beträgt die Ein- Jahres- Überlebensrate weltweit gesehen zirka 87% und fünf Jahre nach Transplantation leben noch etwa 72% aller Herztransplantierten. (18)

1.1.2 Indikationen zur Transplantation

Die häufigsten Gründe für eine Transplantation stellen die dilatative beziehungsweise die ischämische Cardiomyopathie dar. Etwa 45% der Patienten weisen eine dilatative Cardiomyopathie auf und in etwa 44% liegt eine ischämische Genese zu Grunde. Weit weniger oft müssen sich Patienten mit angeborenen Herzerkrankungen und Klappenfehlern, toxischen Herzfehlern oder auch gutartigen Herztumoren, welche nicht mit anderen chirurgischen Methoden behandelt werden konnten, einer Transplantation unterziehen. Retransplantationen werden in zirka 2% der Fälle durchgeführt. (20)

Im Allgemeinen sollten zur Herztransplantation ausgewählte Patienten unter optimaler medizinischer Therapie ein erwartetes Ein- Jahres- Überleben von weniger als 50 % und zusätzlich eine schwerwiegende durch die Herzinsuffizienz bedingte Reduktion der Lebensqualität aufweisen, welche nur durch Transplantation verbessert werden kann. (19)

In diesem Endstadium der Myokardinsuffizienz leiden die Patienten unter anhaltender Ruhedyspnoe, die es ihnen unmöglich oder nur unter größter Anstrengung ermöglicht sich körperlich zu betätigen. Oft kann nur mehr in sitzender Stellung geschlafen werden, begleitet von ständigem trockenem Husten, der sich nachts darüber hinaus noch aggraviert. Als Folgen des Blutrückstaus vor dem rechten Herzen treten Leber- und Niereninsuffizienz auf und durch die verringerte Ausscheidung kombiniert mit erhöhtem Kapillardruck entstehen generalisierte Ödeme. Eine chronische Stauungsgastritis bewirkt häufig eine durch reduzierten Appetit ausgelöste kardiale Kachexie. In der Regel stellen Herzrhythmusstörungen, wie Kammerflimmern oder Asystolie, Thrombosen oder Embolien mit all ihren Auswirkungen auf den Organismus die Komplikationen dar, die den Endpunkt dieser Erkrankung bewirken. (20)

Wegen dem Problem der Organknappheit muss die Indikation für eine Herztransplantation sehr streng und nach objektiv festgelegten und allgemein gültigen Richtlinien (vgl. ISHLT- Guidelines (72)) gestellt und während der Zeit auf der Warteliste regelmäßig nachkontrolliert werden. Tabelle 1 zeigt eine Zusammenfassung.

Tabelle 1: Allgemeine Indikationen zur Herztransplantation (21)

Kriterien zur Erwägung einer Herztransplantation bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz

- Signifikante funktionelle Einschränkung (NYHA Klasse III – IV Herzversagen) trotz maximaler medizinischer Therapie
- Refraktäre Angina oder refraktäre lebensbedrohende Arrhythmie
- Ausschluss aller chirurgischen Alternativen zur Transplantation, wie:
 - Revaskularisation bei signifikanter reversibler Ischämie
 - Klappenersatz bei schwerer Aortenklappenerkrankung
 - Klappenersatz oder Wiederherstellung bei schwerem mitralem Rückfluss
 - Adäquate Vorgehensweisen zum ventrikulärem Remodeling

Indikationen zur Herztransplantation in Abhängigkeit von der Schwere der Herzinsuffizienz trotz optimaler Therapie

Eindeutige Indikationen:

- VO_2 max < 10ml/kg/min
- NYHA Klasse IV
- Rezidivierende Krankenhausaufenthalte wegen Stauungsinsuffizienz
- Refraktäre Ischämie mit inoperabler koronarer Herzkrankheit und Ejektionsfraktion < 20%
- Wiederkehrende symptomatische ventrikuläre Arrhythmien trotz medikamentöser, ICD und chirurgischer Behandlung

Relative Indikationen:

- VO_2 max < 14 mg/kg/min (oder höher bei multiplen anderen Risikofaktoren)
- NYHA Klasse III – IV
- Hospitalisation wegen Stauungsinsuffizienz in jüngster Vergangenheit
- Instabile Angina mit Ejektionsfraktion < 25%, welche für eine koronare Bypassoperation oder einer PTCA nicht zugänglich ist

Zur Evaluation und somit zur weiteren Abschätzung der Prognose gehört laut ISHLT- Richtlinien (72) eine Reihe von Untersuchungen und Tests. So werden zum Beispiel wichtige Laborparameter des Blutes gemessen um Rückschlüsse auf die Funktion von Organen wie Leber oder Nieren zu erhalten. Weiters werden Blutbild, Gerinnungsstatus, Serumelektrolyte, ein Lipidprofil und die Kreatininclearance bestimmt. Eine besondere Wichtigkeit stellt der Ausschluss von Malignomen dar. Dazu wird ein Ultraschall der abdominalen Organe wie Leber, Nieren, Pankreas und Gallenblase durchgeführt. Außerdem wird nach Blut im Stuhl gesucht, bei Verdacht oder Indikation bei Frauen eine Mammografie gemacht und bei Männern noch der PSA- Wert bestimmt. Die Lunge kann mittels Funktionstestung oder Ventilations- Perfusions- Scan untersucht werden, ein Carotidultraschall gibt Aufschluss über Gefäßverschlüsse und Ablagerungen und die Kontrolle des Zahnstatus verhindert die Komplikation eines streuenden Entzündungsherdes. Es hat sich auch gezeigt, dass es für das Outcome von Bedeutung ist, eine psychosoziale Anamnese und eine neurokognitive Evaluation zu erheben.

Zur Prognoseabschätzung des Herzens werden ein Elektrokardiogramm, ein Thoraxröntgen in p.a. und seitlich, ein Echokardiogramm mit Dopplermessung und ein Rechtsherzkatheter mit genauer hämodynamischer Evaluation erarbeitet. Bei speziellen Konstellationen ist es angezeigt einen Linksherzkatheter, eine Myokardbiopsie oder eine Herzsintigrafie anzuordnen.

Zur Bestimmung des Immunstatus und der Histokompatibilität werden die Patienten auf Blutgruppe und Antikörper im ABO- System, auf panelreaktive Antikörper und ihre Merkmale im HLA- System hin getestet.

Bei keiner Evaluation sollte auf ein Screening von Infektionskrankheiten verzichtet werden. Dazu bestimmt man die Serologien von Hepatitis A, B und C, Herpes Virus, HIV, Cytomegalievirus, Toxoplasmose, Epstein- Barr- Virus um die wichtigsten zu nennen und einige mehr. (21)

Diese oben genannten Faktoren dienen allein der statistischen Risikoprädiktion und ihnen allen gemeinsam ist naturgemäß, dass je weiter einer dieser Parameter im ungünstigen Bereich liegt, desto schlechter ist die Prognose einzustufen. Trotzdem ist das individuelle Risiko eines Patienten nicht mit hundertprozentiger Sicherheit abzuschätzen unter anderem wegen einer bis dato fehlenden genauen Vorhersagewahrscheinlichkeit eines plötzlichen Herztodes. (22)

Die absoluten und relativen Kontraindikationen für eine Herztransplantation stützen sich auf die Komorbiditäten eines potentiellen Empfängers, die ihrerseits schon alleine gesehen die Lebenserwartung verkürzen oder das Risiko massiv erhöhen, postoperativ an der Abstoßungsreaktion oder an Komplikationen infolge der Immunsuppression zu versterben. Ablehnungsgründe zur Transplantation, unter anderem im Bezug zu den ISHLT- Richtlinien (72), können schwere organische Erkrankungen sein, wie zum Beispiel ein weit fortgeschrittener Diabetes Mellitus, aktive Malignome, floride Infektionen aber auch psychische und soziale Faktoren. Einen Überblick hierzu gibt Tabelle 2.

Und obwohl Indikationen und Kontraindikationen sehr streng gestellt werden, um ein Optimum aus dem vorhandenen, aber begrenzten Spendergut erzielen zu können, sterben schätzungsweise leider an die 10% der auf der Transplantationsliste gereihten Patienten, bevor ihnen eine geeignetes Organ angeboten werden kann.

Tabelle 2: Kontraindikationen zur Herztransplantation (23;72)

Absolute Kontraindikationen:

- Alter über 65 Jahre (biologisches Alter entscheidend)
- Irreversibler pulmonaler Hypertonus (pulmonaler Gefäßwiderstand über 6 Wood-Einheiten)
- Signifikante chronische Niereninsuffizienz (Kreatinin > 2 mg/dl oder Kreatininclearance < 50 ml/min)
- Signifikante chronische Leberinsuffizienz (Bilirubin > 2,5 mg/dl oder Transaminasen mehr als 2 fach über der Norm)
- Aktive systemische Infektion, HIV, AIDS
- Schwere peripher-vaskuläre oder cerebral-vaskuläre Erkrankung
- Schwerer Diabetes mellitus mit Endorganschäden
- Aktives oder in jüngerer Vergangenheit aufgetretenes Malignom
- Systemische Krankheiten wie Amyloidose, Kollagen- vaskulären Erkrankungen oder Sarkoidose

Relative Kontraindikationen

- Akute pulmonale Thrombembolie oder Infarzierung
- Aktives Ulcusleiden
- Aktive Divertikulitis
- Extreme Fettleibigkeit (mehr als 140% über dem Idealgewicht)
- Schwere Osteoporose
- Psychische Instabilität trotz Expertenintervention
- Wiederkehrender Alkohol- oder Drogenmissbrauch
- Beobachtete frühere Non- Compliance bei der medikamentösen Nachsorge

1.1.3 Techniken

Die Standardtechnik der Herztransplantation wurde von Lower und Shumway entwickelt und beruht auf der Anastomose der Umschläge von Spender- und Empfängervorhöfen und blieb die Methode der Wahl für annähernd 30 Jahre. (24) Doch bei dieser biatrialen Cuff- Technik wurden nach der Transplantation mehrere Probleme beobachtet. So bewirkte eine Dyssynchronität von Spender- und Empfängervorhöfen nicht selten einen trikuspiden und mitralen Rückfluss, was wiederum die rechtsventrikuläre Füllung reduzierte. Darüber hinaus führte eine gesteigerte Traumatisierung des Sinusknoten häufig zu einer geringeren postoperativen Rate für die Entwicklung eines normalen Sinusrhythmus. Technische Schwierigkeiten nach dieser lange angewandten Operationstechnik gab es auch bei Kontrolluntersuchungen, wie zum Beispiel der Myokardbiopsie über eine Rechtsherzkatheterisierung. (25) Diese und mit der Zeit immer neuere Erkenntnisse führten zu einer immer besseren Technik, um optimale Ergebnisse zu erhalten. Die Transplantation gliedert sich in zwei Operationen, wobei ein Team die Herzentnahme und das zweite Team die Neuverpflanzung vornimmt. Bei der Herzentnahme wird mittels einer medianen Sternotomie ein Zugang zum Spenderherz geschaffen und dieses durch eine Perikardiotomie freigelegt. Obere

und untere Hohlvene werden je nach anatomischer Lage noch weiter nach distal präpariert und anschließend angeschlungen. Die Aorta wird gleichermaßen weit nach proximal bis über die Perikardumschlagfalte hinaus freigelegt und angeschlungen. Im Falle, dass es sich um einen Multiorganspender handelt, werden zuerst alle in Frage kommenden Spenderorgane freipräpariert und für die Entnahme vorbereitet. Dann erst wird die obere Hohlvene doppelt ligiert und die untere Hohlvene unmittelbar oberhalb des Zwerchfelles abgeklemmt. Um die Entleerung des rechten Ventrikels zu gewährleisten werden etwa drei Herzschläge abgewartet. Dann wird die Aorta ascendens knapp vor dem Abgang des ersten supraaortalen Astes abgeklemmt und die Kardioplegie über die Aorta ascendens in die Wege geleitet. Anschließend werden die linke untere Lungenvene und die untere Hohlvene durchtrennt, was der Dekompression von linker und rechter Herzkammer dient. Zeitgleich wird, um eine rasche Abkühlung des Herzens zu erreichen, der Herzbeutel mit 4° C kühler Ringerlösung gespült. Nach Fertigstellung der Kardioplegie wird das Herz nach Dissektion der übrigen Gefäße gelöst. Kreuzweises Verbinden der Einmündungsstellen der Lungenvenen erlaubt die Schaffung eines gemeinsamen Orifiziums. Die obere Hohlvene bleibt ligiert, die untere Hohlvene wird in Richtung Herzohrspitze hakenförmig verlängert, sodass das neue Orifizium für den rechten Vorhof entstehen kann. (26)

Bei der Empfängerherzoperation wird der Patient an die Herz- Lungenmaschine angeschlossen und kontrolliert auf eine Körpertemperatur von 30° C abgekühlt. Nach Abklemmung der Aorta wird das Herz auf Vorhofebene ventrikelnah abgetrennt. Auch die weiteren großen Gefäße werden nahe dem Ventrikel, unmittelbar über der Klappenebene durchtrennt. Beginnend an der Hinterseite des linken Vorhofes wird das Spenderherz, welches zuvor schon durch das Einbringen einer Iceline im Perikard ständig gekühlt wurde, mit monofilem Nahtmaterial der Stärke 3/0 fortlaufend eingenäht. So wird auf diese Art erst der Boden und dann das Dach des linken Atriums bis hin zum intraatrialen Septum adaptiert. Der rechte Vorhof wird mit der selben Vorgehensweise genäht. Nach diesem Schritt wird die lokale Kühlung des Spenderherzens ausgesetzt und der Patient über die Herz- Lungenmaschine langsam wieder in Richtung normaler Körpertemperatur aufgewärmt. In dieser Aufwärmphase werden Aorta und Arteria pulmonalis mit einer Fortlaufnaht versorgt und nach gründlicher Entlüftung kann danach die Klemme an der Aorta gelöst werden. Nun ist die Perfusion des transplantierten

Herzens wieder hergestellt. Kam es zu einer längerfristigen Ischämiedauer, kann nach der Naht des linken Vorhofes und der Aorta das Herz sofort reperfundiert werden und daraufhin der rechte Vorhof und die Arteria pulmonalis am schlagenden Herzen genäht werden. Wegen der besonderen Situation direkt nach der Operation werden am Herzen externe Schrittmacherdrähte aufgenäht, um besser auf eventuell auftretende Komplikationen reagieren zu können. In manchen Zentren ist es üblich primär einen permanenten Schrittmacher zu verpflanzen, unter anderem auch wegen der Möglichkeit eines nicht invasiven Abstoßungsmonitorings. Nach dem Legen der bei Herztransplantationen üblichen Drainagen und dem Verschluss der Wunden ist die Operation soweit abgeschlossen. (26)

1.1.4 Nachbehandlung

Im postoperativen Verlauf treten in der Regel nach gewissen Zeitabständen gehäuft typische Komplikationen auf. So kann man in den ersten 24 bis 48 Stunden in erster Linie mit chirurgisch hämodynamischen Problemen rechnen. Zum Beispiel low cardiac output wegen primärem Graftversagen, verringerte Oxigenation, typische Nachblutungen oder aber auch eine postoperative Anurie. Bis zu zwei bis drei Wochen nach dem Operationstermin kann man mittels Sonografie eine Dilatation des rechten Ventrikels und eine als hochpathologisch einzustufende Troponin- T- Erhöhung als Befund einer rechtsventrikulären Gefügedilatation beobachten. Eine diastolische Relaxationsstörung ist sogar bis über drei Monate als ein weiteres Zeichen einer Rechtsherzschädigung nachzuweisen. Ist der Patient hämodynamisch ausreichend stabil, gilt es dem wichtigsten Aspekt in der postoperativen Nachsorge Folge zu tragen, nämlich der frühen Diagnose und möglichst aggressiven Therapie von Infektionen. Hierbei richtet sich das Augenmerk auf ein konsequentes Screening auf Bakterien, Viren, Pilze und Protozoen. Vor allem Untersuchungen zum Nachweis von Herpes, Legionellen, Toxoplasmose und Zytomegalie werden routinemäßig veranlasst. Indem man tägliche Inspektionen von Mundhöhle und Rachen durchführt, können Ulcerationen, Herpes simplex oder Candidabeläge frühzeitig erkannt werden.

Mehrmals täglich angeordnetes Gurgeln mit Antiseptika und Antimykotika dient dem Patienten als Prophylaxe vor Infektionen. (27)

Von äußerster Wichtigkeit in den ersten Stunden nach der Operation ist auch die Einleitung von physikalischen Therapiemaßnahmen, vor allem von Atemübungen. Hierbei werden die Lungen schon kurze Zeit nach dem Eingriff manuell aufgebläht und nach Extubation wird die Behandlung intensiv alle vier Stunden für zirka eine Woche unter Zuhilfenahme von Atemhilfen, die einen positiven endexpiratorischen Druck erzeugen und durch unterstützende vibrierende Massagen, fortgesetzt. (27)

1.1.5 Immunsuppression

Da der Körper versucht alles was fremd ist, in diesem Fall das lebenswichtige Organ Herz abzuwehren, liegt eine weitere Schwierigkeit in der richtig dosierten immunsuppressiven Therapie, um einer Abstoßung entgegen zu wirken. In den letzten Jahren konnte das Überleben und die Lebensqualität, durch verbesserte Anwendungsschemata von Immunsuppressiva, besserem Verständnis der Transplantationsabstoßungsreaktion, Medikamenteninteraktionen und begleitenden Komorbiditäten, deutlich gesteigert werden. Das Ziel eines jeden immunsuppressiven Regimes ist es den optimalen Kompromiss zwischen Über- und Unterbehandlung mit immunsuppressiven Medikamenten zu finden. Das Hauptziel besteht in der Verhinderung beziehungsweise Kontrolle der Abstoßung eines Transplantates. (28)

Die Regime der Immunsuppression werden im Allgemeinen in eine Induktions-, Erhaltungs- und Abstoßungstherapie eingeteilt.

1.1.6 Induktionstherapie

Die Induktionstherapie ist eine starke perioperative immunsuppressive Therapie, welche darauf abzielt, eine Toleranz gegenüber dem Transplantat herbei zu führen. Reaktionen auf das Spenderorgan sind typischerweise kurz nach der Transplantation am heftigsten. Denn gewisse Auslösefaktoren, wie der Hirntod des Spenders, Ischämie und Reperfusion und das chirurgische Trauma steigern die Spender- Antigen- Expression, was eine verstärkte Immunantwort des Empfängers zur Folge hat. Der Nutzen einer Induktionstherapie ist eine merkliche Reduktion von Abstoßungsreaktionen in der frühen postoperativen Phase, gerade weil in diesem Zeitabschnitt ein Transplantatversagen oder ein Nierenversagen ein ernsthaftes Problem darstellen können. Einen weiteren Vorteil bietet die Induktionstherapie durch die Möglichkeit Calcineurin- Inhibitoren erst zu einem späteren Zeitpunkt einsetzen zu können, was eine Verschärfung einer Niereninsuffizienz verhindern kann. Auf der anderen Seite gibt es Nachteile, wie zum Beispiel höheres Infektionsrisiko, bösartige Tumore oder beides zusammen und ein hoher Kostenfaktor. (29)

Die Immunsuppressiva, die bei einer Induktionstherapie eingesetzt werden sind polyklonale Anti- Lymphozyten- Präparate wie ATGAM (antithymocyte gamma-globulin) und ATG (antithymocyte globulin), monoklonale Anti- Lymphozyten- Präparate wie Muromonab CD3 und Interleukin- 2- Rezeptor Antagonisten wie Daclizumab und Basiliximab. (29) Der Einsatz von Anti- Lymphozyten- Präparaten ist aber begrenzt, weil es zum gehäuften Auftreten von schweren allergischen und potentiell lebensbedrohenden Reaktionen, wie der Serumkrankheit oder dem Cytokine- Release- Syndrome, bei dem der massive Zellzerfall Unmengen an Zytokinen freisetzt. Beim Einsatz des monoklonalen Antikörper OKT 3 besteht ein höheres Risiko einer nachfolgenden humoralen Abstoßung. (23) Die Verwendung von Anti- Lymphozyten Medikamenten wird in letzter Zeit immer stärker von den neueren und wahrscheinlich nebenwirkungsärmeren Interleukin- 2- Rezeptor Antagonisten mit den zwei Hauptvertretern Daclizumab und Basiliximab beeinflusst. Beide Medikamente sind synthetische, humanisierte monoklonale Antikörper, welche an die α - Untereinheit des Interleukin- 2- Rezeptors von aktivierten T- Lymphozyten binden und die Immunsuppression durch kompetitive

Inhibierung der Interleukin- 2- Bindung bewerkstelligen. (28) Diese zwei Präparate sind auch von der Food and Drug Administration für die Induktionstherapie bei Herztransplantationen anerkannt und bisweilen gab es keine Berichte über schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei deren Einsatz. Eine von Carlsen et al. (30) veröffentlichte randomisierte Studie zeigte keine signifikanten Unterschiede im Auftreten von akuten Abstoßungsreaktionen zwischen Daclizumab und Thymoglobulin. Es konnte sogar nachgewiesen werden, dass bei Thymoglobulin mehr Nebenwirkungen, wie zum Beispiel Cytomegalie- Infektionen auftreten. Die Ergebnisse von Kobashigawa et al. (31) zeigten keinen Anstieg der Sterblichkeit, Infektionen oder Mortalität bei Verwendung von Daclizumab. Basiliximab hat in punkto Effektivität und Sicherheit bei Herztransplantationen ein ähnlich gutes Profil wie Daclizumab. (32)

Aus dem Report des Registry of The International Society for Heart and Lung Transplantation 2008 geht hervor, dass Interleukin- 2- Rezeptor Antagonisten im Gegensatz zu den immer unbeliebter werdenden monoklonalen Anti-Lymphozyten- Präparaten einen stetigen Zuwachs erleben. Der Einsatz von polyklonalen Anti- Lymphozyten– Präparaten hingegen ist nach wie vor von gleichem Ausmaß. Außerdem geht der Trend mehrerer Zentren in Richtung einer Behandlung ohne Induktionstherapie, sodass in etwa die Hälfte aller Patienten in den letzten sieben Jahren keine Induktionstherapie erhielten. Statistisch gesehen gibt es für die 5- Jahres Überlebensrate keinen signifikanten Unterschied, ganz gleich ob ein Patient eine Induktionstherapie erhalten hat, oder nicht. (17;23)

1.1.7 Erhaltungstherapie

Solange das perfekte Einzelpräparat für die Erhaltungstherapie nicht gefunden ist, muss für eine adäquate Immunsuppression eine Kombination von mehreren Medikamenten angestrebt werden. Dabei sind die Kombinationen so gewählt, dass die Nebenwirkungen einzelner Präparate auf ein Mindestmaß reduziert werden können und dabei trotzdem eine ausreichende Abstoßungstherapie erreicht wird. Im Allgemeinen werden diese Immunsuppressiva in ihre vier Hauptgruppen Kortikosteroide, Calcineurin- Inhibitoren, antiproliferativ wirkende Substanzen und TOR- (target of rapamycin) Inhibitoren eingeteilt. Eine Auflistung ist in Tabelle 3 zu sehen.

Tabelle 3: Immunsuppressiva zur Erhaltungstherapie (23)

Hauptgruppe	Vertreter	Handelsname	Nebenwirkungen
Kortikosteroide	Prednison Predisolon Methylpredisolon		Cushing Syndrom, Hypertonie, Hyperglykämie, Dyslipidämie, peptisches Magengeschwür, Pancreatitis, psychische Veränderungen, Katarakt, Osteoporose
Calcineurin-Inhibitoren	Cyclosporin (CSA) Tacrolimus (TAC, FK 506)	Gengraf Sandimmun-neoral Prograf	Nephrotoxizität, Hypertonie, Hyperglykämie, Hyperurikämie, Dyslipidämie, Tremor, Parästhesien, Gingivahyperplasie, Hypertrichose Hypertonie, Hyperlipidämie, Hirsutismus und Gingivahyperplasie (geringer als CSA)
Antiproliferativ wirkende Substanzen	Azathioprin Mycophenolat Mofetil (MMF)	Imuran CellCept	Knochenmarksdepression, Hepatotoxizität, Gastrointestinale Störungen Knochenmarksdepression (geringer als Azathioprin)
TOR- Inhibitoren	Sirolimus Everolimus	Rapamune Certican	postoperative Wundheilungsstörungen, Pleura- und Perikardergüsse, Leukopenie, Thrombozytopenie, männlicher Hypogonadismus

Für die Erhaltungstherapie wird im Allgemeinen eine Triple- Therapie als Kombination eines Calcineurin- Inhibitor, mit einem antiproliferativem Medikament und mit einem Kortikosteroid verwendet. In den letzten Jahren wurde in vielen Kliniken Azathioprin als Standardtherapie von Mycophenolat Mofetil abgelöst. (23) Eine Studie von Kobashigawa et al. (33), welcher Mycophenolat Mofetil und Azathioprin in Kombination mit Cyclosporin und Steroiden verglich, zeigte, dass die Ein- Jahres- Sterblichkeit unter Mycophenolat Mofetil reduziert werden konnte. (6,2 % im Vergleich zu 11, 4%, $p=0,031$) Auch war eine niedrigere Häufigkeit von behandlungswürdigen Abstoßungsreaktionen zu beobachten. Von Hosenpud et al. (34) stammen Daten, dass Patienten mit Mycophenolat Mofetil behandelt, einen Überlebensvorteil gegenüber Patienten die Azathioprin erhielten, haben. Zusammengefasst ist zu sagen, dass Mycophenolat Mofetil potenter und vorteilhafter als Azathioprin ist. Bei der Nachbehandlung von Herztransplantierten verursacht es seltener eine Myelosuppression , ist renal besser verträglich und ob dieser guten Eigenschaften ist es zum tonangebenden antiproliferativen Medikament im ersten Jahr nach Transplantation geworden.(23)

Lange Zeit war Cyclosporin bei Herztransplantationen die Therapie der Wahl und Tacrolimus war im Allgemeinen jenen Patienten vorbehalten, die ein hohes Abstoßungsrisiko oder eine schon bestehende Niereninsuffizienz aufwiesen. Viele Studien wurden durchgeführt und Taylor et al. (35) verglich Tacrolimus mit Cyclosporin in Kombination mit Azathioprin und Steroiden und kam zu dem Ergebnis, dass zwar das Patienten- und Transplantat- Überleben und das Risiko für Diabetes annähernd gleich waren, aber die Blutfettwerte wie Cholesterin, low-density Lipoprotein, high- density Lipoprotein und Triglyceride bei der mit Cyclosporin behandelten Gruppe signifikant höher waren. Es gab daher in der Cyclosporin-Gruppe mehr Patienten, die aufgrund von Hypercholesterinämie und auch wegen neu aufgetretenem Bluthochdruck behandelt werden mussten. Nichts desto trotz gab es bei beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied im Auftreten von akuten Abstoßungsreaktionen. (23) Auch eine andere groß angelegte europäische Multicenterstudie (36) verglich Tacrolimus mit Cyclosporin in Verbindung mit Azathioprin und Steroiden. Auch hier zeigte sich, dass bei den über 300 Transplantatempfängern das Patienten- beziehungsweise Transplantat-Überleben nach 18 Monaten keine signifikanten Unterschiede aufwies und auch die Nieren betreffende Störungen traten in keiner Gruppe häufiger auf. Signifikante

klinische Unterschiede waren in der Cyclosporin- Gruppe eine höhere Inzidenz für arteriellen Hypertonus und Dyslipidämie nach Transplantation, bei Tacrolimus entwickelte sich häufiger Diabetes mellitus neu. Nach sechs Monaten war in der Gruppe mit Tacrolimus auch weniger oft eine leichte durch Biopsie verifizierte Abstoßungsreaktion beobachtbar, was bewies, dass eine auf Tacrolimus basierende Immunsuppression potenter in der Prävention einer mittel- bis hochgradigen akuten oder wiederkehrenden akuten Abstoßung ist als Cyclosporin.(36,23)

Weitere Kombinationstherapien von Immunsuppressiva wurden untersucht. So stellte sich in einer Arbeit von Kobashigawa et al. (37), der Kombinationen von Steroiden mit entweder Tacrolimus und Sirolimus, Tacrolimus und Mycophenolat Mofetil oder Cyclosporin und Mycophenolat Mofetil evaluierte, heraus, dass nach sechs Monaten keine signifikanten Unterschiede betreffend Abstoßung biopsietechnisch nachweisbar waren. Aber in der darauf folgenden Zeit waren diesbezüglich bedeutende Differenzen auszumachen. In punkto behandlungswürdiger Abstoßungsreaktionen schnitt Tacrolimus mit Sirolimus deutlich besser als Tacrolimus mit Mycophenolat Mofetil und Cyclosporin mit Mycophenolat Mofetil ab, wobei letztgenannte die höchste Rate an Ereignissen verursachte. Cyclosporin trat mit der Zeit immer weiter in den Hintergrund und Tacrolimus löste es als meist verbreiteten Calcineurin- Inhibitor bei Herztransplantationen ab. (23)

Heutzutage werden neue Therapieschemata angewandt, welche Calcineurin-Inhibitoren oder ein Antiproliferatives Medikament anstelle von TOR- Inhibitoren, wie Sirolimus oder Everolimus verwenden, weil es bei diesen Arzneimitteln häufiger zu Schwierigkeiten, wie postoperativen Wundheilungsstörungen oder Ergüssen in Pleura oder Herzbeutel kam. Deswegen wird diese Wirkstoffklasse nicht als Therapie der Wahl unmittelbar nach der Transplantation angesehen. (38;23)

1.1.8 Wartelistendynamik

Laut Annual Report 2009 der Eurotransplant International Foundation (58) wurden im Jahr 2009 in Eurotransplant- Mitgliedsländern genau 2009 Organe gespendet, die für eine Transplantation auch verwendet wurden. Und obwohl es bei der Gesamtzahl der Spenderorgane zu einem leichten Zuwachs von 3,5% verglichen mit 2008 kam, gab es bei den Herzspenden einen leichten Rückgang zu den Jahren davor. So konnten 2007 noch 598 Spenderherzen den Patienten auf der Warteliste angeboten werden, 2009 waren es jedoch um 18 weniger. Nichts desto trotz kann man in Österreich einen Zuwachs von 26, 2% an allen zur Verfügung gestellten Organen im Zeitraum von 2008 bis 2009 beobachten, das entspricht in etwa 25 Organspenden pro einer Million Einwohnern und dieser Wert wird nur noch geringfügig von Belgien übertroffen. Im Durchschnitt wurden zirka 16 Spenden pro eine Million Einwohner in der Eurotransplantzone statistisch berechnet. So wurden allein in Österreich 81 von den insgesamt 580 Herzen für die Vermittlung durch Eurotransplant verzeichnet.

Aus den demographischen Daten der Spender, die die wesentlichen Kriterien für potentielle Empfänger darstellen, geht hervor, dass die Mehrzahl zwischen 16 und 55 Jahren ist, überwiegend männlich ist und die Blutgruppe A oder 0 besitzen. In den letzten zehn Jahren zeichnet sich auch ein Trend zu einem immer höheren mittleren Spenderalter ab. So lag das mittlere Alter von Herzspendern im Jahr 1990 bei unter 30 Jahren und stieg bis 2009 kontinuierlich auf über 43 Jahre.

Angesichts der stagnierenden bis fallenden Zahlen an Herzspenden ist die Situation für Patienten, die auf der Eurotransplant- Warteliste gereiht sind, an sich schon zugespitzt. Nichts desto trotz stieg die Anzahl der Kandidaten für eine Herztransplantation von 864 im Jahr 2005 auf 1121 im Jahr 2009 und allein von 2008 auf 2009 um über 13%. In Österreich warteten im vergangenen Jahr 102 potentielle Empfänger auf ein Herz, 100 davon wurden erstmals gelistet und zwei erneut registriert.

Schlussendlich konnten 2009 73 Herzen in Österreich transplantiert werden. Da leider nicht jeder potentielle Empfänger ein Organ erhalten kann, sterben in etwa 220 Patienten jährlich in der Eurotransplantzone, während sie auf ein neues Herz warten, allein im Vorjahr waren dies sechs Personen in Österreich. Statistisch gesehen betrug die mittlere Wartezeit für ein Herz bis zur Transplantation im Jahr 2009 etwas über fünf Monate, wobei die Wartezeit bei High-Urgency- Patienten in der Regel um einiges kürzer ist.

1.2 Metabolisches Syndrom

1.2.1 Einleitung

Das Metabolische Syndrom hat weltweit im klinischen Alltag in den letzten Jahren enorm an Bedeutung zugenommen. Im Bereich der Inneren Medizin und besonders in der Endokrinologie und Kardiologie vergeht kein Tag, an dem nicht der Begriff „Metabolisches Syndrom“ verwendet wird. Auch als „Wohlstandssyndrom“ bezeichnet, das sich im Allgemeinen aus zentraler (stammbetonter, abdomineller) Adipositas, Hyperglykämie, essentieller Hypertonie und einer Dyslipidämie (Hypertriglyzeridämie und niedrigem HDL- Cholesterin) zusammensetzt, steigen die Inzidenzen rapide an. Wobei man beobachten kann, dass dies vor allem in den westlichen, reichen Ländern wie Europa, Nordamerika aber auch in aufstrebenden Gebieten Asiens der Fall ist. Der rasche weltweite Anstieg dieses Symptomenkomplexes fußt auch auf der Tatsache, dass große Bevölkerungsgruppen in einem relativ kurzen Zeitabschnitt eine gewaltige Umstellung ihres Lebensstiles vollzogen. Die Rede ist von der Wohlstandsgesellschaft, die quasi auf nichts verzichten muss und keinen Hunger leidet. Als Konsequenz vom Leben im Überfluss in Kombination mit Bewegungsarmut kommt es immer häufiger zum Auftreten von Übergewicht und dessen Komorbiditäten. Die globale Tragweite dieser Millionen Menschen betreffenden Erkrankung wird auch dadurch ersichtlich, dass es tausende Arbeiten über dieses Thema gibt. Das schafft eine solide Ausgangsbasis, um neue Diagnostikverfahren und Therapieschemata zu entwickeln. (39;40) In einer deutschlandweiten Studie von Moebus et al. (59) wurden über 35 000 Personen über dem 18. Lebensjahr auf das Vorhandensein eines Metabolischen Syndroms hin untersucht. Hierbei konnte eine Prävalenz von insgesamt 19,8% festgestellt werden. Männer sind zu 23,2% und Frauen zu 17,7% betroffen. Außerdem konnte beobachtet werden, dass bis zum 59. Lebensjahr die Prävalenz bei Männern häufiger ist und dass Frauen erst ab dem 80. Lebensjahr die Mehrzahl der am Metabolischen Syndrom Erkrankten ausmachen.

1.2.2 Geschichte

Erste historische, das Metabolische Syndrom betreffende, Andeutungen finden sich schon in Grabstätten antiker Hochkulturen. Auf bildlichen Darstellungen und Beschreibungen kann man Rückschlüsse ziehen, dass dieses Krankheitsbild schon in dieser Zeit bei Menschen der Oberschicht, die ein Leben in Überfluss und ohne größere körperliche Anstrengung leben konnten, aufgetreten sein muss. Mitte des 17. Jahrhunderts beschrieben Nicolas Tulp und G. B. Morgagni als erste Wissenschaftler den Zusammenhang von Adipositas und mit dem Metabolischen Syndrom einhergehende Erkrankungen wie Gicht, Hypertonie und hochgradigen Gefäßveränderungen. Erst 1922 konnte G. Maranon in einem Artikel (41) erstmalig beweisen, dass es bei Diabetikern vermehrt zu gewissen Veränderungen im Stoffwechsel kommt. Verschiedene Forscher wie E. Kylin(42) (1923), G. Heidelmann und P. Thiele (1973)(43) verwiesen auf das Auftreten von Gicht beziehungsweise Hyperurikämie bei diesem Syndrom und fügten ihre Erkenntnisse der damaligen Definition des Metabolischen Syndroms hinzu. Die Insulinresistenz als Ausgangspunkt für Diabetes Typ 2 und Metabolisches Syndrom wurde schon viel früher, nämlich 1936, von H. P. Himsworth (44) wissenschaftlich bearbeitet.

Infolge des rapiden Wirtschaftsaufschwungs in der Mitte des 20. Jahrhunderts kam es zum Entstehen des westlichen Lebensstils mit Nahrungsüberfluss und immer weniger körperlichen Anstrengungen. Das hatte wiederum zur Folge, dass mit dem gehäuften Auftreten dieses Krankheitsbildes auch die Publikationen auf diesem Gebiet enorm anstiegen. Die Kombination von metabolischen und vaskulären Erkrankungen im Rahmen der dieser Zeit üblichen Definition des Metabolischen Syndroms haben größtenteils heute noch ihre Gültigkeit, besonders in punkto Dyslipidämie und die differenzierte Betrachtung der Adipositas. Die Aussagekraft der Fettverteilung, speziell der des androgenen Typus und der hormonellen Situation bei Übergewichtigen im Kontext mit dem Metabolischen Syndrom wurde von J. Vague (45) und später von Jahnke und Gries (46) beschrieben. Weitere wichtige Meilensteine hin zur heutigen Definition des Metabolischen Syndroms legten gegen Ende der 60-er Jahre Randle et al. (47) mit ihrer Arbeit über den Glukose- Fettsäure- Zyklus als Motor der

Insulinresistenz und Fettstoffwechselstörung, P. Avogaro und G. Crepaldi mit der Beschreibung des „Plurimetabolic Syndrome“ und M. Hanefeld, der die Stellung der Fettleber in Assoziation mit diesem Syndrom evaluierte. (48)

In der Publikation „ Das metabolische Syndrom“ von Hanefeld und Leonhardt 1981(49) wurde ein umfassendes Konzept als Basis für eine ganzheitliche Diagnostik und Therapie dieses Konglomerates von Krankheiten präsentiert.(39)

Zitat: „Wir verstehen darunter das gemeinsame Vorkommen von Fettsucht, Hyper- und Dyslipoproteinämien, maturity onset Diabetes (Typ 2), Gicht und Hypertonie, verbunden mit erhöhter Inzidenz von arteriosklerotischen Gefäßerkrankungen, Fettleber und Cholelithiasis, das bei Überernährung und Bewegungsmangel auf dem Boden einer genetischen Disposition auftritt.“ (49)

G. Reaven (50) wies in seiner Arbeit 1988, aufbauend auf der direkten Messung der Insulinresistenz mittels CLAMP- Technik, auf ein Syndrom X, auch Insulinresistenzsyndrom genannt, hin, welches sich durch das Zusammentreffen von Insulinresistenz, Glukoseintoleranz, Dyslipidämie und Hypertonie definiert.

Einen weiteren epidemiologischen Anstieg erlebte das Metabolische Syndrom um die Jahrtausendwende, als sich durch die Globalisierung auch den unteren Gesellschaftsschichten die Möglichkeit zum westlichen Lebensstil mit Nahrung im Überfluss auftat. (39)

1.2.3 Definitionen

Im Laufe der Jahre hat sich die Definition des Metabolischen Syndroms einem ständigen Wechsel unterziehen müssen. Neue Parameter und sich laufend ändernde Toleranzen für bereits bestehende Größen wurden nach und nach eingeführt.

Doch bis zum heutigen Tag gibt es keine einheitliche Definition. Verschiedene Fachgesellschaften bevorzugen die für sie selbst am besten geeignete Definition. Im Allgemeinen werden die drei gängigsten, nämlich die der „World Health Organization“ (WHO), die der „National Cholesterol Education Program- Adult treatment panel III“ (NCEP III ATP) und die der „International Diabetes Federation“ (IDF) verwendet, welche in den nachfolgenden Tabellen aufgelistet sind.

Die „WHO Working Group on Diabetes“ hat 1998 für die einzelnen Komponenten des Metabolischen Syndroms genau bezeichnete Grenzwerte eingeführt. (51) Mit dieser weltweit gültigen Standardisierung war es endlich möglich, epidemiologische Studien zu verfassen und Ergebnisse international zu vergleichen. Doch die Resonanz dieser Festlegungen war nicht bei allen Experten positiv, da eine Insulinbestimmung bei Menschen mit normaler Glukosetoleranz ermittelt werden muss, die Normwerte für Blutdruck und HDL- Cholesterin nicht mehr den allgemeinen Leitlinien entsprechen und auch die Insulinresistenz per se nicht eindeutig beschrieben wird, da weder gestörte Glukosetoleranz (IGT) noch Diabetes Typ II definitionsgemäß der Insulinresistenz entsprechen. Darüber hinaus ist die Bestimmung des Homeostasis Model Assessment, kurz HOMA- Index für einzelne Bevölkerungsgruppen eigens zu veranlassen, da diese Berechnung zum Beispiel bei asiatischen Menschen falsche Werte liefert. Wohl wegen dieser Unstimmigkeiten wird diese Definition in den meisten Fällen nur bei wissenschaftlichen Arbeiten und kaum im Praxisgeschehen angewandt. (39)

Tabelle 4: Definition des Metabolischen Syndroms nach WHO (übernommen aus 39)

WHO- Definition 1999	
NGT: 2 der folgenden Kriterien + Insulinresistenz (höchste Quartile des HOMA- IR Index)	
IFG/IGT: 2 der Kriterien	
<ul style="list-style-type: none"> • Dyslipidämie: 	<ul style="list-style-type: none"> • Triglyzeride: > 150 mg/dl und/oder • HDL- Cholesterin: ♂ < 35 mg/dl (0,9 mmol/l) ♀ < 39 mg/dl (1,0 mmol/l)
<ul style="list-style-type: none"> • Hypertonie: 	<ul style="list-style-type: none"> • $\geq 140/90$ mmHg
<ul style="list-style-type: none"> • Zentrale Adipositas: 	<ul style="list-style-type: none"> • BMI: > 30 kg/m² oder • WHR: ♂: $> 0,9$ ♀: $> 0,85$
<ul style="list-style-type: none"> • Mikroalbuminämie: 	<ul style="list-style-type: none"> • $\geq 20\mu\text{g}/\text{min}$ bzw. ≥ 30 mg/g Kreatinin (Albumin-Kreatinin Ratio)
NGT (normale Glukosetoleranz), IFG (gestörte Nüchternglukose), IGT (gestörte Glukosetoleranz), BMI (Body Mass Index), WHR (waist- to- hip ratio)	

Eine weit bessere, weil praxisorientiertere Definition wurde 2002 in den USA von der „National Cholesterol Education Program- Adult treatment panel III“ vorgestellt (52) und 2005 verbessert. (53) Bei dieser Definition wird besonderes Augenmerk auf die Rolle des erhöhten Gefäßrisikos gelegt, eine strengere Obergrenze für die Nüchternplasmaglukose eingeführt und Hypertonie, Hyperglykämie und Dyslipidämie, auch unter entsprechender pharmakologischer Therapie mit normalen Werten, werden als pathologisch angesehen. Als Kritikpunkt werden

aber oft die großzügigen Grenzwerte für den Taillenumfang genannt, die bei Asiaten und Europäern schon mit einem erhöhten Krankheitsrisiko verbunden sind. (39)

Tabelle 5: Definition des metabolischen Syndroms nach „National Cholesterol Education Program- Adult treatment panel III“ (übernommen aus 39)

NCEP III – Definition 2005	
3 oder mehr der folgenden Kriterien:	
• Hypertriglyzeridämie:	• ≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/l)
• Erniedrigtes HDL- Cholesterin:	• $\text{♂} < 40$ mg/dl (1,04 mmol/l) • $\text{♀} < 50$ mg/dl (1,29 mmol/l)
• Hypertonie:	• $\geq 130/85$ mmHg
• Zentrale Adipositas:	• BMI > 30 kg/m ² oder • Taille: $\text{♂} \geq 102$ cm $\text{♀} \geq 88$ cm
• Erhöhte Nüchternplasmaglukose:	• ≥ 110 mg/dl (5,6 mmol/l)

Die International Diabetes Federation (IDF) präsentierte 2005 am „ First World Congress on Prediabetes and the Metabolic Syndrome“(54) in Berlin ihre Definition, mit der international vergleichbare Aussagen bezüglich des Metabolischen Syndroms und des damit verbunden Diabetes und Gefäßrisikos getroffen werden können. Es wurden neue Richtlinien für die zentrale Adipositas geschaffen und die Grenzen für Nüchternplasmaglukose gesenkt. Außerdem wurden die Toleranzen für Taillenumfang stark herabgesetzt und für bestimmte Bevölkerungsgruppen neu definiert. Zu sagen wäre aber, dass die Senkung des Bauchumfanges und der Nüchternplasmaglukose im Bezug auf das

kardiovaskuläre Risiko nicht wissenschaftlich belegt sind und diese beiden Kriterien deshalb in einigen Zentren nach NCEP ^{III} – Definition gehandhabt werden. (39)

Tabelle 6: Definition des metabolischen Syndroms nach „International Diabetes Federation“ (übernommen aus 39)

IDF- Definition 2005	
Zentrale Adipositas definiert als:	<ul style="list-style-type: none"> • Taille: ♂ ≥ 94 cm ♀ ≥ 80 cm
Plus 2 der folgenden Kriterien:	
<ul style="list-style-type: none"> • Hypertriglyzeridämie: 	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/l) oder entsprechende Therapie
<ul style="list-style-type: none"> • Erniedrigtes HDL- Cholesterin: 	<ul style="list-style-type: none"> • ♂ < 40 mg/dl (1,04 mmol/l) • ♀ < 50 mg/dl (1,29 mmol/l) • Oder entsprechende Therapie
<ul style="list-style-type: none"> • Hypertonie: 	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 130/85 mmHg • Oder entsprechende Therapie
<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhte Nüchternplasmaglukose: 	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 100 mg/dl (5,6 mmol/l) oder • Typ-2- Diabetes → oraler Glukosetoleranztest (OGTT) empfohlen

Heute stützt sich das wissenschaftliche Interesse im Wesentlichen auf vier Säulen(39). Als erster Punkt wird die Auswirkung der regionalen Adipositas mit abnormer Sekretion von Fettzellhormonen und Lipiden als Steuersubstanzen gesehen. Als zweites die subklinische chronische Inflammation, bei der Makrophagen eine zentrale Rolle bei dem Entstehen und der Progression von

arteriosklerotischen Plaques spielen was in der Folge zu Thrombusbildung führen kann. (55,56) Der dritte Aspekt ist die Rolle des psychosozialen Umfeldes auch in Bezug auf damit auftretenden neuroendokrinen Störungen und als viertes die Implementierung einer rationellen Diagnostik und Therapie. (39)

1.3 Metabolisches Syndrom nach Herztransplantation | Spezielle metabolische Risikofaktoren bei transplantierten Patienten

Schwere Verläufe von Diabetes Mellitus mit Endorganschäden stellen an sich schon eine absolute Kontraindikation zur Herztransplantation dar. Daher ist man darauf bedacht, den Blutzuckerspiegel genauestens und regelmäßig zu kontrollieren und im Falle eines Auftretens der Erkrankung diese frühest möglich effizient zu therapieren. Dies soll verhindern, dass gerade bei transplantierten Patienten eine Kaskade von sich gegenseitig negativ beeinflussenden oder sich sogar triggernden Erkrankungen losgetreten wird. Diabetes Mellitus, Übergewicht, Hyperlipidämie, arterieller Hypertonus und chronische Niereninsuffizienz sind neben anderen auch typische Langzeitkomplikationen von immunsuppressiven Medikamenten. Nach dem ISHLT Register (57) entwickeln Patienten innerhalb von zehn Jahren nach Transplantation zu 38,6 % Diabetes Mellitus, zu 93,3 % Hyperlipidämie, zu 97,4 % Hypertonie und zu 38,3 % eine renale Dysfunktion. Diese Komorbiditäten steigern das Risiko für kardiovaskuläre Events und in der Folge führen sie zu einer gesteigerten Mortalität bei diesem Patientenkollektiv. Deshalb soll besonderes Augenmerk darauf gelegt werden, die immunsuppressive Therapie in richtiger Dosierung anzuwenden, bei schon vorhandenen Erkrankungen gezielt medikamentös als auch durch Lebensstiländerung entgegen zu wirken und schon im Vorfeld mögliche Risiken zu erkennen und durch prophylaktische Maßnahmen zu vermeiden oder zumindest hinauszuzögern.

2 Patienten und Methoden

2.1 Die Studiengruppe

Die Patienten/innen, die in unserer Studie eingeschlossen wurden, befanden sich in ambulanter oder stationärer Behandlung an der Klinischen Abteilung für Transplantationschirurgie der Medizinischen Universitätsklinik Graz. Das Patientenkollektiv setzt sich aus insgesamt 53 Patienten nach Herztransplantation zusammen, 11 Frauen und 42 Männer. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung war die älteste Patientin 81 Jahre alt, der jüngste Patient befand sich im 30. Lebensjahr. Transplantiert wurden sie in der Zeitspanne von Oktober 1988 bis Juli 2008.

Alle Patienten/innen erhielten eine Induktionstherapie mit Anti-Thymozytenglobulin (Lymphoglobulin[®], Fresenius Medical Care AG, Bad Homburg, Deutschland). Die immunsuppressive Erhaltungstherapie bestand aus einer Kombination von zumindest zwei Immunsuppressiva und Kortison.

Das Standardvorgehen an der Abteilung für Transplantationschirurgie in Graz bestand ursprünglich in der Gabe von Cyclosporin A (Sandimmun[®], Novartis Pharma, Wien), Mycophenolatmofetil (CellCept[®], Roche Registration, Herfordshire, UK) und Kortison als Dauertherapie. Zunehmend kamen auch andere Immunsuppressiva zum Einsatz, wie Tacrolimus (Prograf[®], Astellas Pharma, Wien) und in den letzten Jahren vor allem Everolimus (Certican[®], Novartis Pharma, Wien) und in seltenen Fällen Sirolimus (Rapamune[®], Wyeth Europa, Berkshire, UK).

Nach der Entlassung wurden die Patienten/innen in regelmäßigen, normalerweise einmonatigen, Abständen zu Kontrollen, vor allem zur Einstellung der immunsuppressiven Therapie und für Untersuchungen des routinemäßigen Nachsorgeprogramms nach Herztransplantation in die Ambulanz der Klinischen Abteilung für Transplantationschirurgie wiederbestellt.

Zum Abstoßungsmonitoring wurden weiters Endomyokardbiopsien in regelmäßigen Abständen nach Transplantation durchgeführt.

2.2 Methodik der Datenerhebung

Um die Inzidenz des Metabolischen Syndroms bei Patienten nach Herztransplantation nach NCEP- ATP- III- Kriterien zu evaluieren, und zu eruieren, welche Faktoren im Bereich Komorbiditäten, Immunsuppressiva und Lebensstil maßgeblichen Einfluss auf die Entwicklung eines Metabolischen Syndroms haben, wurden folgende Daten erhoben: Laborwerte, physikalische Messwerte, Informationen aus der Krankengeschichte, und Auswertung eines Fragebogens von einer Umfrage bezüglich Lebensstil.

Die physikalischen Messungen umfassten aktuelles Körpergewicht, Körpergewicht vor der Transplantation, Größe, Bauchumfang und Blutdruck.

Folgende Laborwerte wurden unter anderem für die Definition des Metabolischen Syndroms mittels NCEP- ATP- III- Kriterien herangezogen:

- Nüchternplasmaglukose
- Triglyceride
- HDL

Weitere erhobene Laborwerte:

- Krea
- Hast
- GFR
- Chol/HDL
- Chol
- LDL
- CRP

Darüberhinaus wurde die immunsuppressive Therapie und deren Tagesdosierung erhoben. Zur Anwendung kamen CellCept® (Mycophenolat Mofetil), Prograf® (Tacrolimus), Rapamune® (Sirolimus), Sandimmun® (Cyclosporin A) und Certican® (Everolimus).

Auch sonstige Begleitmedikation wie Antihypertensiva, orale Antidiabetika, Insulin und Statine wurden in die statistischen Analysen einbezogen.

Es wurden bei diesen Patienten/ -innen auch Komorbiditäten wie Diabetes Mellitus, Niereninsuffizienz, Dialysepflichtigkeit, stattgefundene Nierentransplantation, cardiovaskuläre Events und Abstoßungsreaktionen untersucht. Diese Daten stammen aus der Krankengeschichte, dem Therapieplan und aus Medocs (EDV- System innerhalb der KAGES- Spitäler).

Des Weiteren wurden die Patienten/innen mittels eines Fragebogens bezüglich Lebensqualität durch zwei ärztliche Mitarbeiter des Transplantationsteams interviewt. Die persönliche Befragung der Patienten/innen erstreckte sich über einen Zeitraum von vier Monaten (Oktober 2007 bis Jänner 2008). In dieser Umfrage ging es um die soziale Situation, Ernährungsgewohnheiten und Bewegung, Raucheranamnese, Zufriedenheit im Sexualleben, Gesundheitsbewusstsein und Lebensstiländerung, verglichen mit der Zeit vor der Transplantation.

Der Fragebogen war folgendermaßen zusammengestellt:

2.3 Fragebogen- Lebensstil

Was ist Ihre höchste abgeschlossene Schulbildung?

- Pflichtschule ohne Lehre
- Pflichtschule mit Lehre
- Berufsbildende mittlere Schule
- Allgemeinbildende höhere Schule (Matura)
- Akademie
- Universität, Fachhochschule

Derzeitige berufliche Situation

- arbeitstätig
- pensioniert

Wie zufrieden sind Sie mit verschiedenen Bereichen Ihres Lebens im Allgemeinen?

	Sehr zufrieden	Zufrieden	Eher unzufrieden	Gar nicht zufrieden
Selbstwertgefühl				
Körperliche Leistungsfähigkeit				
Gesundheitliche Verfassung				
Selbstständigkeit im Alltag				
Familienleben				
Sexualleben				
Freundschaften/ Bekanntschaften				
Berufliche Situation				
Finanzielle Situation				

Ernährungsgewohnheiten und Bewegung

Diese Aussage trifft für mich	voll und ganz zu	ziemlich zu	eher nicht zu	gar nicht zu
Ich nehme mir genügend Zeit für die Mahlzeiten und esse langsam.				
Alkohol konsumiere ich nur selten und in kleinen Mengen.				
Ich weiß von den meisten Nahrungsmitteln, die ich esse, wie hoch ihr Fettgehalt ungefähr ist.				
Es kommt selten vor, dass ich mich überesse und ein Völlegefühl habe.				
Ich verwende in meiner Küche wenig Salz und Suppenwürfel, dafür viele verschiedene Gewürze und Kräuter.				
Ich mache jede Woche mindestens 2-mal eine halbe Stunde Sport.				
Ich meide Getränke mit hohem Zuckergehalt (z.B. Limonaden, Fruchtsäfte, usw.)				
Ich achte beim Einkaufen auf die Angaben über Energie und Nährstoffe auf der Packung.				
Ich kaufe selten Fertigprodukte.				
Ich vermeide frittierte Gerichte (Pommes Frites, panierte Schnitzel,...)				
Ich versuche so oft wie möglich, Bewegung zu machen (Treppe nehmen anstatt Lift, mit dem Fahrrad fahren anstatt mit dem Auto)				

Essen Sie folgende Nahrungsmittel fast täglich, mehrmals pro Woche, seltener oder nie?

	(fast) täglich	mehrmals pro Woche	seltener	(fast) nie
Fisch				
Fleisch, Wurstwaren				
Gemüse, Salat				
Frisches Obst				
Mehlspeisen, Kuchen, Kekse				

Süßwaren				
Vollkorn- bzw. Knäckebrot				
Weißbrot, Semmeln				
Eier				
Käse, Milchprodukte				

Rauchen Sie?

	ja	nein
Nein, nie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ja, gelegentlich	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
regelmäßig	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Wieviele Zigaretten rauchen Sie im Durchschnitt pro Tag?

Sexualleben- Wie zufrieden sind Sie mit folgenden Bereichen?

	Sehr zufrieden	Zufrieden	Eher unzufrieden	Gar nicht zufrieden
Sexuelle Aktivität				
Sexuelles Interesse				
Häufigkeit von Geschlechtsverkehr				
Erreichen eines Orgasmus				

Bei Männern

	ja	manchmal	nein
Potenzstörung/Erektile Dysfunktion	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ejakulationsstörung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Verwendung von potenzfördernden Medikamenten (z.B. Viagra)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Wunsch, potenzfördernde Medikamente (z.B. Viagra) zu nehmen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Bei Frauen

	ja	manchmal	nein
Sexuelle Probleme	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Wenn ja, welche?

--

Allgemeine Daten

	ja	nein
Diabetes	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Diabetes vor TX	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dialyse	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Wunsch nach Gewichtsreduktion	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Teilnahme Ernährungsberatung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Bei Patienten/ -innen nach Organtransplantation:

Aus jetziger Sicht, haben Sie Ihren Lebensstil- verglichen mit der Zeit vor Transplantation- verändert?

	verbessert	gleich	verschlechtert
Ernährungsgewohnheiten/ gesunde Ernährung			
Körperliche Bewegung/ Sport			
Rauchen			
Alkoholkonsum			
Sexualleben/ sexuelle Aktivität			

Haben sich folgende Bereiche- verglichen mit der Zeit vor der Transplantation- verändert?

	verbessert	gleich	verschlechtert
Selbstwertgefühl			
Gesundheitliche Verfassung			
Körperliche Leistungsfähigkeit			
Selbstständigkeit im Alltag			
Familienleben			
Freundschaften / Bekanntschaften			
Berufliche Situation			
Finanzielle Situation			

2.4 Statistische Analysen

Die Ergebnisse der Statistiken wurden mit Hilfe des Statistikprogrammes SPSS (Version 17.0) berechnet. Die Ergebnisdarstellung wurde im Rahmen der deskriptiven statistischen Auswertung mit Häufigkeitsanalysen und Grafiken durchgeführt. Zur Prüfung von Häufigkeitsunterschieden wurde der Chi- Quadrat-Test herangezogen. Für die Berechnung von Mittelwertunterschieden zwischen zwei Gruppen wurde der T- Test für unabhängige Stichproben angewandt. Bivariate Korrelationen wurden nach Pearson bzw. Spearman berechnet.

3 Ergebnisse

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung lag das durchschnittliche Patientenalter unserer Studiengruppe bei 56,3 Jahren \pm 12,6 und die durchschnittliche Zeit nach der Herztransplantation betrug 8,2 Jahre \pm 4,1.

Unter Berücksichtigung der NCEP- ATP- III- Kriterien ergaben die statistischen Berechnungen, dass 47,2 % der von uns laborchemisch und physikalisch untersuchten Patienten/-innen definitionsgemäß an einem Metabolischen Syndrom litten. Patienten/innen, die eine dilatative Cardiomyopathie in der Vorgeschichte aufwiesen, erkrankten etwas häufiger daran, als diejenigen mit ischämischer Genese (48.9% versus 37,5%).

Von den insgesamt 53 Untersuchten benötigten zu diesem Zeitpunkt 86,8% ein Medikament wegen eines erhöhten Blutdrucks oder zu dessen Stabilisierung. Kollektiv betrachtet hatten 41,3% einen Hypertonus von größer gleich 135/80 mmHg. 9,4% hatten eine erhöhte Nüchternplasmagluose (\geq 110 mg/dl) und insgesamt erhielten 35,8% eine antidiabetische Therapie. Bis zum Datum der Datenerhebung waren von der Gesamtzahl 32,1 % insulinpflichtig und 54,7 % der Patienten wiesen keinen Diabetes Mellitus auf. Das bedeutet, dass 68,4% unserer Studienteilnehmer mit der Diagnose Diabetes mellitus, beziehungsweise 80% mit erhöhter Nüchternblutplasmagluose an einem Metabolischen Syndrom litten. Umgekehrt bedeutet das auch, dass 72,4% der Patienten/ innen mit normalem Zuckerstoffwechsel auch nicht an einem Metabolischen Syndrom erkrankt waren. Die asymptotische Signifikanz (2- seitig) nach Chi- Quadrat nach Pearson beträgt 0,007 und ist somit hoch signifikant.

Statine zur Behandlung einer Hyperlipidämie wurden bei 76,1 % des Patientenkollektives eingesetzt. Den Zielwert nach NCEP- ATP- III- Kriterien von HDL > 40 mg/dl bei Männern erreichten 3 Patienten nicht, von HDL > 50mg/dl bei Frauen erreichten 6 Patientinnen nicht. Von allen 53 Patienten/innen überschritten 26 einen Triglyzeridwert von \geq 150 mg/dl.

Laut NCEP- ATP- III- Kriterien gibt es für Männer und Frauen gewisse Grenzwerte für die abdominale Fettverteilung: Der an der Taille gemessene Bauchumfang von Männern darf 102 Zentimeter, der von Frauen 88 Zentimeter nicht übersteigen. In unserer Studiengruppe überschritten 56,6 % diese Richtwerte. Von den Patienten/ innen mit Metabolischem Syndrom hatten 92% einen erhöhten Bauchumfang und Patienten/ innen mit normalem Bauchumfang hatten zu 91,3% kein Metabolisches Syndrom ($p < 0,001$).

In unserer Studie wurde auch das Körpergewicht vor und nach der Herztransplantation einbezogen. Der Mittelwert stieg um 5,01 Kilogramm von 74,92 Kilogramm vor der Transplantation auf 79,93 Kilogramm Körpergewicht nach der erfolgten Transplantation.

Des weiteren zeigte die Auswertung der Studie, dass 48 Patienten/ innen, das sind 90,6%, an einer chronischen Niereninsuffizienz litten. Laut National Kidney Foundation (73) entspricht das Stadium 4 der chronischen Niereninsuffizienz der „severe renal dysfunction“ mit einer GFR von 15-29 ml/min (GFR nach MDRD Formel berechnet). Außerdem befanden sich 13,2% in Dialysebehandlung und bereits 2 Patienten, beide männlich, hatten eine Nierentransplantation hinter sich. Von den Studienteilnehmern/ innen mit Niereninsuffizienz hatten 50% ein Metabolisches Syndrom. Ebenso konnte diese Diagnose bei 42,9% der Dialysepatienten/ innen beziehungsweise 50% der Nierentransplantierten gestellt werden.

Ein besonderes Augenmerk wurde auf die immunsuppressive Erhaltungstherapie gelegt. Die Immunsuppressiva wurden in unterschiedlichen Kombinationen verabreicht.

Aus unserem Patientenkollektiv bekamen 56,6% Mycophenolat Mofetil (CellCept®) in einer Tagesdosierung von 500 mg (2,2%), 1000 mg (26,1%) und 2000 mg (28,3%).

Tacrolimus (Prograf®) wurde in 17,4% der Fälle in den Tagesdosierungen von 2 mg (4,3%), 3 mg (6,5%), 4 mg (4,3%) und 5 mg (2,2%) verabreicht.

8,7 % hatten Sirolimus (Rapamune®) in den Dosierungen 0,5 mg (2,2%) und 1 mg (6,5%) pro Tag als Immunsuppressivum am Therapieplan stehen.

Zu 58,7 % wurde Cyclosporin A (Sandimmun®) eingesetzt und in Tagesdosen von 50 mg (10,9 %), 100 mg (28,3%), 150 mg (15,2%) und 250 mg (4,3 %) verwendet.

Als fünftestes Therapeutikum kam zu 54,3% Everolimus (Certican®) zum Einsatz. Die Dosierungen pro Tag reichten von 0,5 mg bis 4 mg. [0,5 mg (4,3 %), 1 mg (8,7%), 1,5 mg (17,4%), 2 mg (13,0%), 2,5 mg (4,3%), 3 mg (2,2%), 3,5 mg (2,2%) und 4 mg (2,2%)]

Von den Personen die Mycophenolat Mofetil (CellCept®) zur Therapie erhielten, wurde in 46,2% der Fälle die Diagnose Metabolisches Syndrom gestellt. Bei den Patienten mit Tacrolimus (Prograf®) hatten 75% ein Metabolisches Syndrom, bei Sirolimus (Rapamune®) waren es 50%, bei Cyclosporin A (Sandimmun®) 44,4% und bei Everolimus (Certican®) waren es 52%. Es ergab sich hier kein signifikanter Zusammenhang mit dem Auftreten eines Metabolischen Syndroms (geringe Patientenzahl).

Außer den laborchemischen und physikalischen Messparametern wurde auch untersucht, in wie vielen Fällen es im Laufe der Nachbetreuung zu einer Abstoßungsreaktion mit stationärem Krankenhausaufenthalt kam. 47,2 % der Patienten/ innen mussten sich wegen, zum größten Teil geringgradigen Abstoßungsreaktionen in stationären Aufenthalt begeben. 44% von den Patienten/ innen mit Metabolischem Syndrom, beziehungsweise 50% von den Patienten/ innen ohne Metabolischem Syndrom hatten derartige Events, jedoch ergab sich daraus keine Signifikanz.

Die Auswertung der Fragebögen ergab, dass 38,2 % an Diabetes Mellitus erkrankt waren, 6,7 % schon vor der Transplantation an dieser Stoffwechselerkrankung litten und 17,9% eine Dialysebehandlung benötigten.

Laut Patientenangaben lag der Nichtraucheranteil bei 80%, wobei 40,9% angaben, dass sich nichts zu ihren Rauchgewohnheiten von vor der Transplantation geändert hat, bei 50% hat sich die Situation verbessert und nur bei 9,1% verschlechtert. 55,6% der Raucher/ innen hatten kein, beziehungsweise 44,4% ein Metabolisches Syndrom.

56,8% der Befragten hegten den Wunsch nach einer Gewichtsreduktion, wobei auch schon 29,7 % an einer Ernährungsberatung teilgenommen haben.

Um die sozioökonomischen Einflussfaktoren im Hinblick auf das Auftreten eines Metabolischen Syndroms zu bestimmen, haben wir die Schulbildung und die Arbeitstätigkeit als repräsentative Beispiele herangezogen. 20,8% besuchten eine Pflichtschule ohne, beziehungsweise 47,9% eine Pflichtschule mit Lehre, 16,7% besuchten eine berufsbildende mittlere Schule und 6,3% absolvierten eine allgemeinbildende höhere Schule. 2,1% waren an einer Akademie und 6,3% studierten an einer Fachhochschule oder Universität. Zum Zeitpunkt der Befragung befanden sich bereits 86,4% in Pension oder waren nicht arbeitstätig. Statistisch konnten aber keine signifikanten Zusammenhänge zwischen sozioökonomischem Hintergrund und dem Bestehen eines Metabolischen Syndroms nachgewiesen werden.

Für die weitere Auswertung der Fragebögen wurden die Fragen folgenden drei Teilbereichen zugeordnet:

- A Allgemeine Zufriedenheit**
- B Gesundheitsbewusstsein**
- C Zufriedenheit im Sexualleben**

Da die Fragebögen nicht von allen Patienten in unserer Studie vollständig ausgefüllt wurden, gab es in den einzelnen Teilbereichen verschieden hohe verwertbare Datensätze: Allgemeine Zufriedenheit: 25 gültige Datensätze, Gesundheitsbewusstsein: 34 und Zufriedenheit im Sexualleben: 37 von 53.

Ad A) Allgemeine Zufriedenheit

Die zur Bewertung herangezogen Kriterien für die allgemeine Zufriedenheit der Patienten/innen bestand in unserer Umfrage aus den Kategorien Selbstwertgefühl, körperliche Leistungsfähigkeit, gesundheitliche Verfassung, Selbstständigkeit im Alltag, Familienleben, Sexualleben, Freundschaften und Bekanntschaften, berufliche Situation und finanzielle Situation.

Betrachten wir die Patientenzufriedenheit in diesen Bereichen und vergleichen diese Aussagen mit der Situation nach erfolgter Transplantation, kommen wir zu folgendem Ergebnis:

Selbstwertgefühl:

In puncto Selbstwertgefühl sind 40% der Befragten sehr zufrieden, 58 % zufrieden, 2% eher unzufrieden und niemand ist gar nicht zufrieden. Im Vergleich zu vor der Herztransplantation empfinden es 52,6% als unverändert, 34,2% als besser als zuvor und 13,2 % gaben an, dass sich ihr Selbstwertgefühl verschlechtert hat.

Körperliche Leistungsfähigkeit:

Mit ihrer körperlichen Leistungsfähigkeit sind 7,8% gar nicht zufrieden, 25,5% eher zufrieden, 52,9% zufrieden und 13,7 % sehr zufrieden. 53,7% denken, dass sich ihre Leistungsfähigkeit gesteigert hat, für 34,1% ist sie gleich geblieben und bei 12,2% hat sie abgenommen.

Gesundheitliche Verfassung:

Bei der Zufriedenheit mit ihrer gesundheitlichen Verfassung antworteten 63,3% dass sie zufrieden sind und 29,4% seien sogar sehr zufrieden. 4,1 bzw. 12,2 Prozent der Befragten sind gar nicht bzw. eher nicht mit der Gesundheit zufrieden. Die gesundheitliche Situation hat sich für 42,5% verbessert, für 32,5% verschlechtert und für 25% ist sie gleich geblieben.

Selbstständigkeit:

2 beziehungsweise 12% sind im Bereich Selbstständigkeit im Alltag gar nicht oder eher nicht zufrieden, die Hälfte der Studienteilnehmer ist zufrieden und 36% sind sehr zufrieden. Für 62,5% ist damit alles wie vor der Transplantation, 32,5% sprechen von einer Verbesserung und nur 5% gaben an, dass sie in der Selbstständigkeit eingeeengter als zuvor leben.

Familienleben:

Mit ihrem Familienleben sind 45,8% zufrieden und 54,2% sogar sehr zufrieden. Keiner der Patienten/ innen ist im Allgemeinen mit seiner/ ihrer familiären Situation unzufrieden. Im Vergleich zu vor der Herztransplantation gab es dahingehend bei 62,5% keine Veränderung, bei 30 % kam es zu einem besseren Familienleben und nur bei 7,5% hat sich die Situation verschlechtert.

Freundschaften/ Bekanntschaften:

Keiner unserer Patienten/ innen ist mit der allgemeinen Situation im Bereich Freundschaften oder Bekanntschaften völlig unzufrieden, lediglich 6,1 % fühlten sich eher unzufrieden, aber die Mehrzahl war zufrieden (55,1%) beziehungsweise sehr zufrieden (38,8%). So fiel auch der Unterschied zum Zustand von zuvor in 80% der Fälle unverändert aus, 17,5% spürten eine Verbesserung und nur 2,5% eine Verschlechterung.

Berufliche Situation:

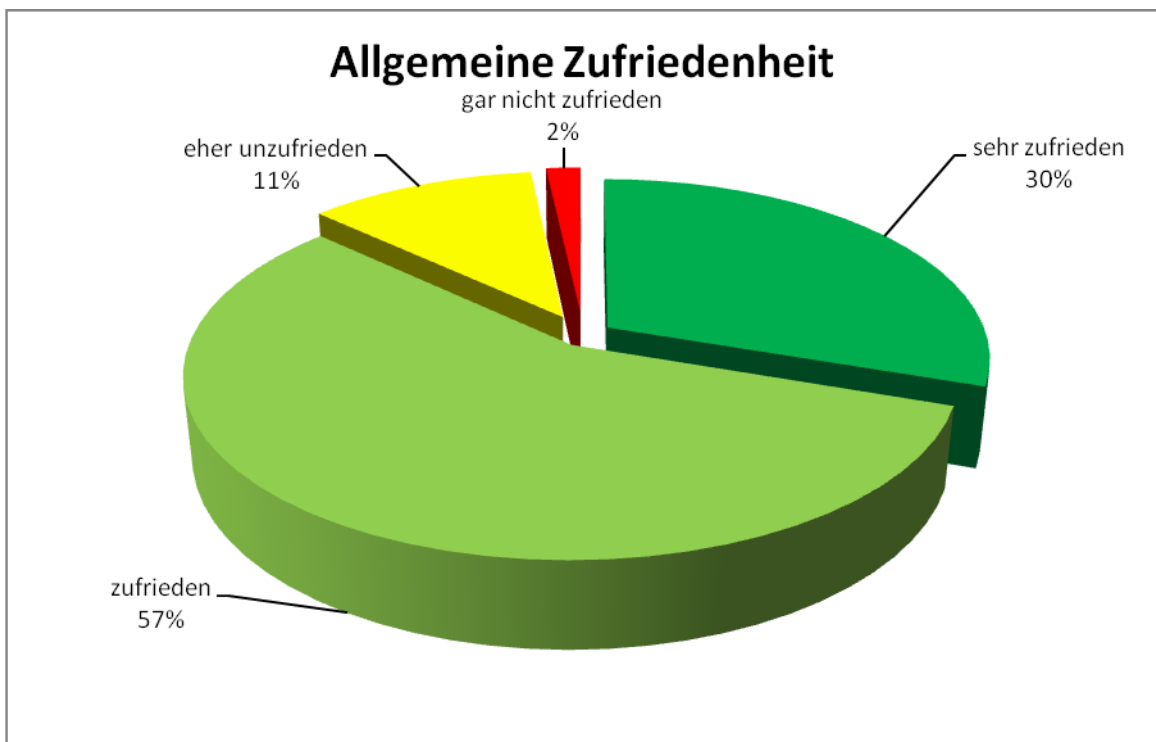
Von den Patienten/ innen in unserer Studie befanden sich 13,6% aktiv im Arbeitsleben, die restlichen waren in Pension. Auf die Frage nach der Zufriedenheit mit der beruflichen Situation antworteten 18,8%, dass sie sehr zufrieden seien, 71,9% dass sie zufrieden seien und die übrigen 9,4 % dass sie eher unzufrieden seien. Und obwohl keiner gar nicht zufrieden mit der Arbeitssituation war, empfanden 37,9% eine Verschlechterung, 48,3% sahen sich in der gleichen Lage und 13,8% gaben an, eine Verbesserung erlebt zu haben.

Finanzielle Situation:

Mit der finanziellen Situation waren 24% eher nicht zufrieden, 56% zufrieden und 20% sehr zufrieden. Mit früher verglichen blieb der Stand der Dinge bei 50% unverändert, nur bei 2,6% trat eine Verbesserung auf, doch bei 47,4% verschlimmerte sich die finanzielle Lage doch in irgendeiner Weise.

Fassen wir die einzelnen Teilbereiche zusammen und werten sie nach der allgemeinen Zufriedenheit aus, kommen wir zu folgendem Ergebnis:

30,23% gaben an, sehr zufrieden zu sein, mehr als die Hälfte, nämlich 56,63% waren im Allgemeinen zufrieden, 11,4 % waren eher unzufrieden und einige wenige (1,74%) empfanden ihre Allgemeinsituation als nicht zufriedenstellend.



Grafik 1: Diagramm - Allgemeine Zufriedenheit

Ad B) Gesundheitsbewusstsein

Zu den Ernährungsgewohnheiten unserer Testgruppe und deren sportliche Betätigungen gab es 9 beziehungsweise 2 Fragen.

Ernährung:

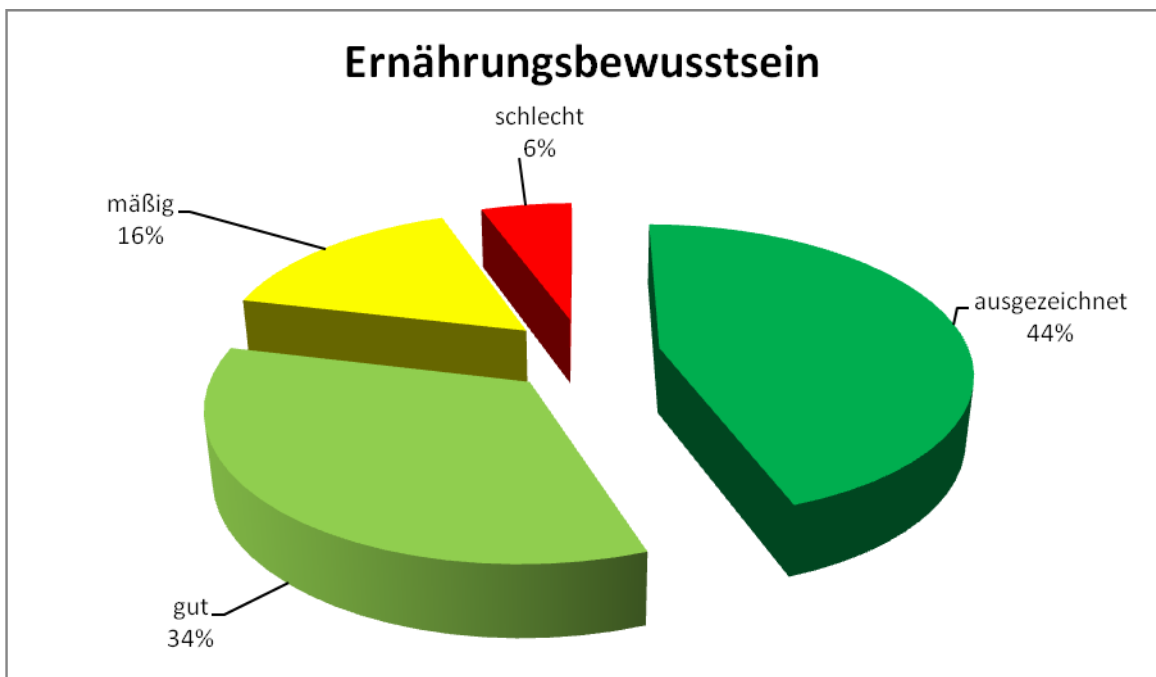
Die Ergebnisse für das Ernährungsbewusstsein im Überblick:

Tabelle 7: Auswertung der Ernährungsgewohnheiten aus unserem Fragebogen

Diese Aussage trifft für mich	voll und ganz zu	ziemlich zu	eher nicht zu	gar nicht zu
Ich nehme mir genügend Zeit für die Mahlzeiten und esse langsam.	43,8%	50%	6,3%	0%
Alkohol konsumiere ich nur selten und in kleinen Mengen.	63,6%	9,1%	18,2%	9,1%
Ich weiß von den meisten Nahrungsmitteln, die ich esse, wie hoch ihr Fettgehalt ungefähr ist.	43,2%	43,2%	11,4%	2,3%
Es kommt selten vor, dass ich mich überesse und ein Völlegefühl habe.	40%	32,5%	25%	2,5%
Ich verwende in meiner Küche wenig Salz und Suppenwürfel, dafür viele verschiedene Gewürze und Kräuter.	54,5%	34,1%	11,4%	0%
Ich meide Getränke mit hohem Zuckergehalt (z.B. Limonaden, Fruchtsäfte, usw.)	41,9%	34,9%	14%	9,3%
Ich achte beim Einkaufen auf die Angaben über Energie und Nährstoffe auf der Packung.	31,7%	41,5%	22%	4,9%
Ich kaufe selten Fertigprodukte.	48,9%	24,4%	13,3%	13,3%
Ich vermeide frittierte Gerichte (Pommes Frites, panierte Schnitzel,...)	33,3%	37,8%	20%	8,9%
Summe der Teilbereiche	44,53%	34,16%	15,73%	5,59%

Betrachten wir das Ernährungsbewusstsein im Allgemeinen, so zeigt sich, dass die Mehrzahl der Patienten/ innen ein ausgezeichnetes (44,53%) beziehungsweise gut ausgeprägtes (34,16%) Bewusstsein über gesunde und ausgewogene Ernährung besitzen. 15,73% haben eher mäßige Ernährungsgewohnheiten und 5,59% sogar schlechte.

41,9% der Befragten glauben von sich, dass sich ihre Ernährungsgewohnheiten im Vergleich zu vor der Transplantation verbessert haben, für 51,2% ist alles beim Alten und 7% behaupten, dass sie sogar weniger auf gesunde Ernährung achten. Beim Alkoholkonsum haben sich die Trinkgewohnheiten bei 55,6% verbessert, bei 40,7% sind sie gleich geblieben und bei 3,7% kam es zu einer Verschlechterung.



Grafik 2: Diagramm- Ernährungsbewusstsein

Bewegung:

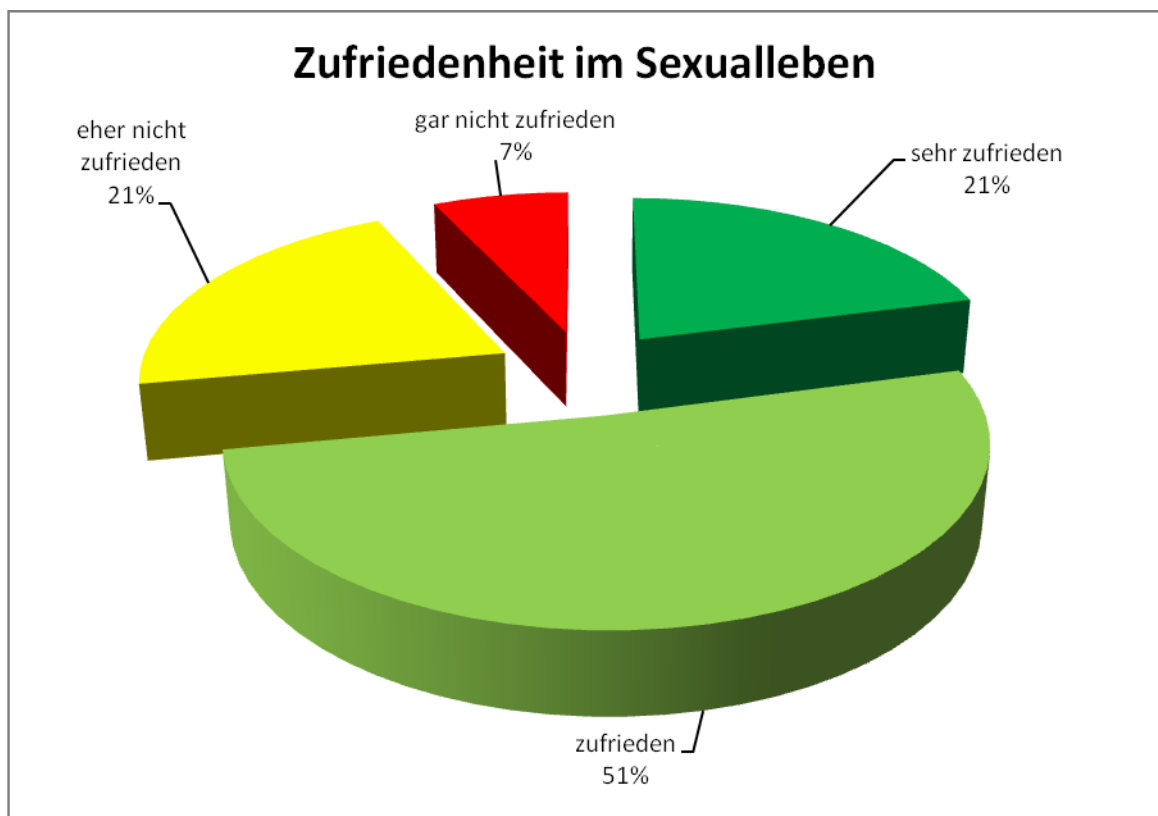
Wenn wir die sportlichen Aktivitäten unseres Patientenkollektives evaluieren, zeigt sich, dass laut eigenen Angaben 22,7% konsequent, beziehungsweise 34,1% mit gewisser Unregelmäßigkeit mindestens zwei Mal pro Woche für eine halbe Stunde Sport betreiben. Für 31,8% trifft das eher nicht zu und 11,4% gehen keinen regelmäßigen sportlichen Aktivitäten nach.

Auf die Frage nach regelmäßiger alltäglicher Bewegung, zum Beispiel ob man Treppen eher zu Fuß geht oder doch den Lift nimmt oder kurze Strecken mit dem Rad anstatt dem Auto absolviert, antworteten 44,4%, dass das völlig zutrifft, für 37,8 % trifft das ziemlich, für 13,3% eher nicht und für 4,4% gar nicht zu.

Mit früher verglichen sind bei 65,1% der Befragten die sportlichen Aktivitäten gleich geblieben, bei 16,3% haben sie zugenommen und bei 18,6% haben sie sich verschlechtert.

Ad C) Zufriedenheit im Sexualleben

Im Allgemeinen sind 20,9% der Menschen in unserer Studie mit ihrem Sexualleben sehr zufrieden, 51,2% sind zufrieden, 20,9% sind eher nicht zufrieden und 7% sind gar nicht zufrieden.



Grafik 3: Diagramm- Zufriedenheit im Sexualleben

Sexualleben:

Weiters befragten wir sie bezüglich ihrer Zufriedenheit mit ihrer Sexuellen Aktivität (12,5% sehr zufrieden, 22,5% zufrieden, 55% eher unzufrieden, 10% gar nicht zufrieden), sexuellem Interesse (10% sehr zufrieden, 20% zufrieden, 55% eher unzufrieden, 25% gar nicht zufrieden), Häufigkeit von Geschlechtsverkehr (18,4% sehr zufrieden, 26,3% zufrieden, 42,1% eher unzufrieden, 13,2% gar nicht zufrieden) und Erreichen eines Orgasmus (15,8% sehr zufrieden, 23,7% zufrieden, 39,5% eher unzufrieden, 21,1% gar nicht zufrieden).

Sexuelle Probleme:

23,8% der befragten Männer gaben an, dass sie dauerhaft entweder an erektile Dysfunktion oder Ejakulationsstörungen leiden, bei 31,7% treten diese Probleme manchmal und bei 44,6% in der Regel überhaupt nicht auf. Trotzdem lehnen es 96,8% der Männer ab ein potenzförderndes Medikament zu verwenden, obwohl bei 6,5% der Wunsch dazu besteht oder zumindest manchmal (12,9%) auftritt.

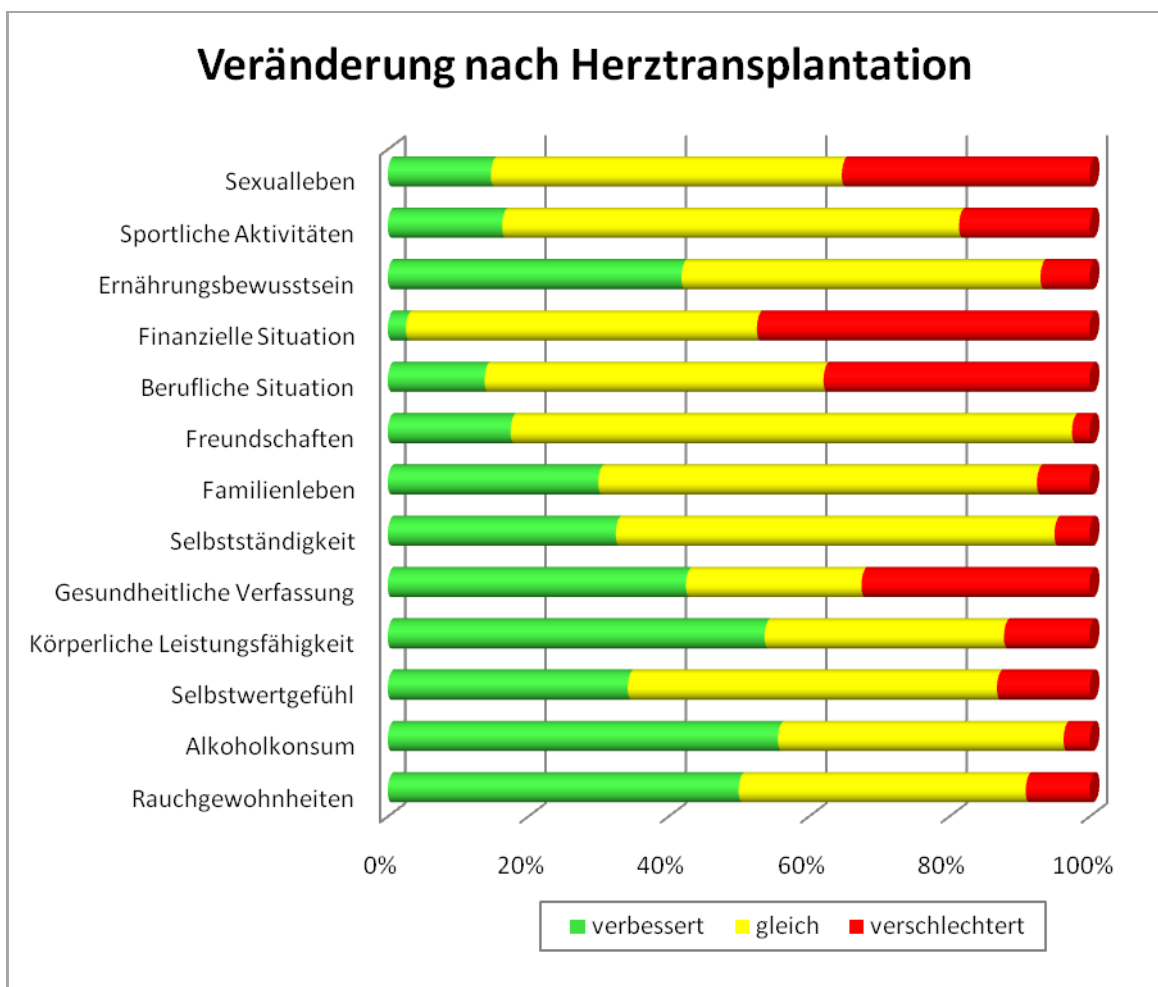
Frauen gaben zu 40% an, dass sie mit sexuellen Problemen zu kämpfen haben, 60% haben keine Beschwerden dahingehend.

Für genau die Hälfte des untersuchten Kollektivs hat sich das Sexualleben verglichen mit von vor der Herztransplantation nicht verändert, für 14,7% hat es sich verbessert aber für 35,3% verschlechtert.

Veränderungen nach Herztransplantation:

Vergleicht man die Veränderungen in den einzelnen Teilbereichen nach stattgefundener Herztransplantation zu der Situation vor derselben, so stellt sich heraus, dass es durchaus zu größeren Abweichungen kam.

Deutliche Verbesserungen traten bei Ernährungsbewusstsein, Alkoholkonsum, Rauchgewohnheiten und körperlicher Leistungsfähigkeit auf. Verschlechterungen hingegen fanden sich im Sexualleben, finanzieller- bzw. beruflicher Situation und in der gesundheitlichen Verfassung.



Grafik 4: Diagramm- Veränderung nach Herztransplantation

Die Ergebnisse des Fragebogens wurden unter anderem auch zum Nachweis einer möglichen Korrelation eines Metabolischen Syndroms mit der allgemeinen Zufriedenheit, dem Gesundheitsbewusstsein und dem Sexualleben herangezogen, doch es zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge im Patientenkollektiv.

4 Diskussion

Eine Herztransplantation ist für Patienten/ innen mit terminalem Organversagen oft die letzte Möglichkeit, um ihr Leben in relativ guter Qualität fortsetzen zu können. Dadurch, dass im Laufe der Zeit rege an diesem Thema geforscht wurde, kam es zu immer neuen Erkenntnissen, die die Überlebenszeiten ständig nach oben anheben konnten. Seit der ersten humanen Herztransplantation von Christiaan Barnard 1967 wurden neue Operationstechniken angewandt, unter anderem durch Zuhilfenahme von ausgeklügelten Apparaturen, Spender und Empfänger wurden besser aufeinander abgestimmt, die Immunsuppression wurde maßgeschneidert und vieles mehr.

Einerseits konnte man nun gewährleisten, dass die körperfremden Organe funktionell besser arbeiteten und es gelang die Abstoßungsreaktionen im Generellen besser unter Kontrolle zu bringen, aber auf der anderen Seite traten Spätkomplikationen auf, mit denen man sich in früherer Zeit, wo die Überlebenszeiten nur einige wenige Monate betragen, nicht konfrontiert sah.

Diabetes Mellitus beziehungsweise eine erhöhte Nüchternplasmaglukose, Hypertonus, Hyperlipidämie und zentrale Adipositas waren Komorbiditäten mit denen man sich nun unter anderem zu beschäftigen hatte. Dieser Symptomenkomplex wird als Metabolisches Syndrom bezeichnet. Die Prävalenz liegt in der Allgemeinbevölkerung in Deutschland bei 19,8% (59) und in den USA zwischen 22 und 24% (60). Es ist schon lange bekannt, dass Menschen, die am Metabolischen Syndrom erkrankt sind, eine höhere Morbidität und Mortalität aufweisen. In einer Metaanalyse von Salvator M. et al. (61) konnte gezeigt werden, dass das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen inklusive des kardiovaskulären Todes und das Risiko für einen Insult doppelt so häufig ist, wie in der Allgemeinbevölkerung. Das Risiko aufgrund einer anderen Ursache zu sterben, ist 1,5- mal höher.

Da Patienten/innen die ein Herztransplantat erhielten, eine besondere Risikogruppe darstellen, insbesondere für Erkrankungen, die das Herz und die Gefäße betreffen, war es uns ein Anliegen, festzustellen wie häufig das Metabolische Syndrom in diesem Patientenkollektiv vorzufinden ist. Bis dato gibt es nur eine spanische Studie von Cordero Fort et al. (62), welche eine Prävalenz

des Metabolischen Syndroms bei Herztransplantierten von 42,3% beschreibt. Im Vergleich dazu erfüllten 47,2% der Untersuchten in unserer Studie die Kriterien eines Metabolischen Syndroms.

Auch bei anderen Transplantationen ist das Auftreten dieser Summe an Stoffwechselstörungen höher als in den Kontrollgruppen. So leiden nach verschiedenen Studien zwischen 44,5% (63) und 58% (64) der Lebertransplantierten und zwischen 37,7% (65) und 63% (66) der Nierentransplantierten an einem Metabolischen Syndrom.

Was nun genau dafür verantwortlich ist, dass es bei organtransplantierten Patienten/innen vermehrt zum Auftreten eines Metabolischen Syndroms kommt, ist bis heute noch nicht gänzlich geklärt. Man geht davon aus, dass es das Zusammenwirken der einzelnen Umstände ist: Eine große Rolle spielt wohl der Lebensstil, in erster Linie Adipositas und mangelnde körperliche Aktivität, wobei natürlich auch die notwendige immunsuppressive Dauertherapie eine Schlüsselrolle spielen dürfte.

Entsprechend dem ISHLT- Register 2010 (67) entwickelten zwischen 73,2% und 97,4% (1 bzw. 10 Jahre nach Transplantation) eine Hypertonie, 58,1% bzw. 93,3% eine Dyslipidämie und 27,4% bzw. 38,5% Diabetes Mellitus. Von einer abdominiellen Adipositas sind 47,7% (62) nach einer Herztransplantation betroffen. Verglichen mit unserer Studie sind die Ergebnisse weitgehend in diesen Intervallen angesiedelt. So erhielten 86,8% der Untersuchten ein Blutdruckmedikament (41,3% wiesen dennoch einen erhöhten Blutdruck auf) und 76,1% wurden wegen einer Hyperlipidämie medikamentös behandelt (49,1% haben erhöhte Triglyceridwerte und 17% zu niedrige HDL- Werte). 45,3% der von uns evaluierten Kandidaten litten an Diabetes Mellitus oder hatten eine erhöhte Nüchternplasmagluucose und 56,6% hatten einen erhöhten Bauchumfang.

In verschiedenen Studien wurden Immunsuppressiva auf ihre metabolischen Veränderungen hin untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten/innen, die nach der Transplantation Cyclosporin erhielten häufiger an arterieller Hypertonie und Hyperlipidämie erkrankten (35), Patienten/innen in der mit Tacrolimus behandelten Gruppe öfters an Diabetes Mellitus (36). Für Mycophenolate Mofetil sind keine diabetogenen Eigenschaften, Störungen im Fettstoffwechsel oder Auswirkungen auf den Blutdruck nachgewiesen worden (68). Bei Everolimus wie auch bei Sirolimus kann arterieller Bluthochdruck und

Hyperlipidämie (ernsthafte Steigerungen bei Sirolimus) beobachtet werden und in hohen Dosierungen ist es möglich, dass es zum Auftreten von Diabetes Mellitus kommt (68). In unserer Studie fassten wir die Stoffwechselstörungen im Metabolischen Syndrom zusammen, konnten jedoch keine signifikanten Zusammenhänge mit einzelnen Immunsuppressiva nachweisen.

Um einen etwaigen Zusammenhang zwischen Lebensstil und dem Auftreten eines Metabolischen Syndroms zu knüpfen, wurde eine Umfrage bezüglich sozialer Situation, Ernährungsgewohnheiten und Bewegung, Raucheranamnese, Zufriedenheit im Sexualleben, Gesundheitsbewusstheit und Lebensstiländerung nach der Transplantation durchgeführt. Wie auch in anderen Studien (69,70) sind weit mehr als die Hälfte der Befragten mit der Lebensqualität im Allgemeinen sehr zufrieden oder zufrieden, hingegen weniger oft mit ihrem Sexualleben (86,86% versus 72,1%). Die sportliche Aktivität und das Ernährungsverhalten, die auch einen maßgeblichen Einfluss auf den Stoffwechsel haben, waren in unserem Patientenkollektiv sehr gut ausgeprägt.

Doch bei all den Bereichen, die wir untersucht haben, konnten wir keinen eindeutigen Zusammenhang mit dem Entstehen eines Metabolischen Syndroms sehen.

Es ist uns ein besonderes Anliegen, dass bei Patienten/innen nach Transplantation Störungen im Stoffwechsel möglichst rasch erkannt werden, noch bevor irreversible Veränderungen eintreten. Denn gerade in einer frühen Phase der Erkrankung ist die Therapie einfacher durchzuführen, sei es lediglich durch Modifikation des Lebensstils mit gesunder Ernährung und regelmäßiger Bewegung. Ist das nicht mehr möglich, sollten metabolische Entgleisungen konsequent und adäquat behandelt werden, wie es schon die Richtlinien der ISHLT für die Nachsorge bei Herztransplantierten (71) vorgeben.

Literaturverzeichnis

- (1) Daniel J. DiBardino, The History and development of cardiac transplantation. Texas Heart Institute Journal, Volume 26, Number 3, 1999
- (2) Shumacker HB Jr. A surgeon to remember: notes about Vladimir Demikhov. Ann Thorac Surg 1994; 58: 1196-8.
- (3) Daniel J. DiBardino, The History and development of cardiac transplantation. Texas Heart Institute Journal, Volume 26, Number 3, 1999)
- (4) Marcus E, Wong SN, Luisada AA. Homologous heart grafts: transplantations of the heart in dogs. Surg Forum 1951;2:212-7.
- (5) Neptune WB, Cookson BA, Bailey CP, Appler R, Rajkovski F. Complete homologous heart transplantation. Arch Surg 1953; 66:174- 8
- (6) Murray JE, Merrill JP, Harrison JH. Renal homotransplantation in identical twins. Surg Forum 1955;6:432-6.
- (7) Webb WR, Howard HS. Cardio-pulmonary transplantation.Surg Forum 1957;8:313-7.
- (8) Lower RR, Stofer RC, Shumway NE. Homovital transplantation of the heart. J Thorac Cardiovasc Surg 1961;41:196-204.
- (9) Reemtsma K, Williamson WE Jr, Iglesias F, Pena E, Sayegh SF, Creech O Jr. Studies in homologous canine heart transplantation: prolongation of survival with a folic acid antagonist. Surgery 1962;52:127-33.
- (10)Hardy JD, Chavez CM, Kurrus FD, Neely WA, Eraslan S, Turner MD, et al. Heart transplantation in man. Developmental studies and report of a case. JAMA 1964; 188:1132-40.
- (11)Barnard CN. The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. S Afr Med J 1967; 41:1271-4.
- (12) Kantrowitz A, Haller JD, Joos H, Cerruti MM, Cartensen HE. Transplantation of the heart in an infant and an adult. Am J Cardiol 1968;22:782-90.
- (13) Cooley DA, Hallman GL, Bloodwell RD, Nora JJ, Leachman RD. Human heart transplantation. Experience with twelve cases. Am J Cardiol 1968; 22:804-10.

- (14) Clark DA, Schroeder JS, Griep, RB, Stinson EB, Dong E, Shumway NE, et al. Cardiac transplantation in man. Review of first three years' experience. *Am J Med* 1973;54: 563-76.
- (15) Caves PK, Stinson EB, Graham AF, Billingham ME, Grehl TM, Shumway NE. Percutaneous transvenous endomyocardial biopsy. *JAMA* 1973;225:288-91.
- (16) McGregor CG, Oyer PE, Shumway NE. Heart and heartlung transplantation. *Prog Allergy* 1986;38:346-65.
- (17) Taylor DO, Edwards LB, Aurora P, Christie JD, Dobbles F, Kirk R, et al. Registry of the international Society of Heart and Lung Transplantation: twenty-fifth official heart transplant report- 2008. *J Heart Lung Transplant* 2008; 27: 943-56
- (18) vgl. Tscheliessnigg KH, Uranüs S, Pierer G,. Lehrbuch der allgemeinen und speziellen Chirurgie: Wien- München- Bern , Verlag Wilhelm Maudrich, 3. Auflage 2005 S. 329 ff.
- (19) Kirklin JK, McGiffin DC, Pinderski LJ, Tallaj J. Selection of patients and techniques of heart transplantation. *Surg Clin North Am* 2004; 84: 257- 87
- (20) vgl. Tscheliessnigg KH, Uranüs S, Pierer G,. Lehrbuch der allgemeinen und speziellen Chirurgie: Wien- München- Bern , Verlag Wilhelm Maudrich, 3. Auflage 2005 S. 327 ff.
- (21) vgl. Kirklin JK, McGiffin DC, Pinderski LJ, Tallaj J. Selection of patients and techniques of heart transplantation. *Surg Clin North Am* 2004; 84: 257- 87; Copyright 2004 by Elsevier
- (22) Meister B.M., et al. Herztransplantation- State of the Art Today. *Herz* 1997; 22: 237- 52
- (23) vgl. Erbasan O, Kemaloglu C, Bayezid Ö,.Heart transplantation. *Anadolu Kardiyol Derg* 2008: Özel Sayı 2; 131-47
- (24) Lower RR, Stofer RC, Shumway NE. Homovital transplantation of the heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1961; 41: 196- 204
- (25) Poston RS, Griffith BP. Heart transplantation. *J Intensive Care Med* 2004; 19: 3- 12
- (26) vgl. Tscheliessnigg KH, Uranüs S, Pierer G,. Lehrbuch der allgemeinen und speziellen Chirurgie: Wien- München- Bern , Verlag Wilhelm Maudrich, 3. Auflage 2005 S. 328 ff.

- (27) vgl. Tscheliessnigg KH, Uranüs S, Pierer G,. Lehrbuch der allgemeinen und speziellen Chirurgie: Wien- München- Bern , Verlag Wilhelm Maudrich, 3. Auflage 2005 S. 328- 29.
- (28) Sulemanjee NZ, Merla R, Lick SD, Aunon SM, Taylor M, Manson M, et al. The first year post- heart transplantation: use of immunosuppressive drugs and early complications. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2008; 13: 13- 31
- (29) Lindenfeld J, Miller GG, Shakar SF, Zolty R, Lowes BD, Wolfel EE, et al. Drug therapy in the heart transplantant recipient: part 1: cardiac rejection and immunosuppressive drugs. Circulation 2004; 110: 3734- 40
- (30) Carlsen J, Johansen M, Boesgaard S, Andersen CB, Arendrup H, Aldershvilet J, et al. Induction therapy after cardiac transplantation: a comparison of anti-thymocyte globulin and daclizumab in the prevention of acute rejection. J Heart Lung Transplant 2005; 24: 296- 302
- (31) Kobashigawa J, David K, Morris J, Chu AH, Steffen BJ, Gotz VP, et al. Daclizumab is associated with decreased rejection and no increased mortality in cardiac transplant patients receiving MMF, cyclosporine, and corticosteroids. Transplant Proc 2005; 37: 1333-9
- (32) Mehra MR, Zucker MJ, Wagoner L, Michler R, Boehmer J, Kovarik J, et al. A multicenter, prospective, randomized, double- blind trial of basiliximab in heart transplantation. J Heart Lung Transplant 2005; 24: 1297- 304
- (33) Kobashigawa J, Miller L, Renlund D, Mentzer R, Alderman E, Bourge R, et al. A randomized active- controlled trial of mycophenolate mofetil in heart transplant recipients. Mycophenolate Mofetil Investigators. Transplantation 1998; 66: 507-15
- (34) Hosenpud JD, Bennett LE. Mycophenolate mofetil versus azathioprine in patients surviving the initial cardiac transplant hospitalization: an analysis off he Joint UNOS/ISHLT Thoracic Registry. Transplantation. 2001; 72: 1662-5
- (35) Taylor DO, Barr ML, Radovancevic B, Renlund DG, Mentzer RM Jr, Smart FW, et al. A randomized, multicenter comparison of tacrolimus and cyclosporine immunosuppressive regiments in cardiac transplantation: decreased hyperlipidemia and hypertension with tacrolimus. J Heart Lung Transplant 1999; 18: 336- 45

- (36) Grimm M, Rinaldi M, Yonan NA, Arpesella G, Arizon Del Prado JM, Pulpon LA, et al. Superior prevention of acute rejection by tacrolimus vs. cyclosporine in heart transplant recipients- a large European trial. *Am J Transplant* 2006; 6: 1387-97
- (37) Kobashigawa JA, Miller LW, Russel 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: 1243-5
- (38) Kuppahally S, Al- Khaldi A, Weisshaar D, Valantine HA, Oyer P, Robbins RC, et al. Wound healing complications with de novo sirolimus versus mycophenolate mofetil- based regimen in cardiac transplant recipients. *Am J Transplant* 2006; 6: 986- 92
- (39) Hanefeld M, Schaber F. Definition(en) des metabolischen Syndroms. *Diabetologie* 2008; 4: 173-81
- (40) vgl. Herold G et al. *Innere Medizin*. Köln: Gerd Herold; 2007. S. 636ff
- (41) Maranon G; 1922. Über Hypertonie und Zuckerkrankheit. *Zentralbl Inn Med* 43: 169- 76
- (42) Kylin E; 1923. Studien über das Hypertonie- Hyperglykämie- Hyperurikämie- Syndrom. *Zentralbl Inn Med* 44: 105- 127
- (43) Heidelmann G, Thiele P; 1923. *Das Gicht Syndrom*. Steinkopf, Dresden
- (44) Himsworth HP; 1936. Diabetes Mellitus. A differentiation into insulin- sensitive and insulin- insensitive types. *Lancet* 1: 127- 130
- (45) Vague J; 1956. The degree of masculine differentiation of obesities. A factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr* 4: 20-34
- (46) Jahnke K, Daweke H, Liebmeister H et al. 1969. Hormonal and metabolic aspects of obesity in humans. In: Östman J (ed) *Proceedings of the 6th Congress of the International Diabetes Federation*. Excerpta Medica, Amsterdam, pp 1595-1607
- (47) Randle PJ, Garland PB, Newsholme EA, Hales CN; 1965. The glucose fatty acid cycle in obesity and maturity onset diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci* 131: 324- 333

- (48) Hanefeld M; 1973. Untersuchungen über Wechselwirkungen zwischen Lipidstoffwechsel und Leberkrankheiten. Habilitation. Medizinische Akademie Dresden
- (49) Hanefeld M, Leonhard W; 1981. Das meatabolische Syndrom. Dtsch Gesundh Wesen 36: 545-551
- (50) Reaven GM; 1988. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 37: 1595- 1607
- (51) Alberti KG, Zimmet PZ; 1998. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and it's complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. Diabet Med 15: 539-553
- (52) Expert Panel on on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults; 2001. Executive summery of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 285: 2486- 2497
- (53) Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR et al. 2005. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/ National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation 112: 2735-2752
- (54) Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group; 2005. The metabolic syndrome- a new worldwide definition. Lancet 366: 1059- 1062
- (55) Lippy P; 2000. Coronary artery injury and the biology of artherosclerosis: inflammation, thrombosis, and stabilization. Am J Cardiol 86 (8b): 3J- 8J; discussion 8J- 9J
- (56) Ridker PM, Hennekens CH, Burning JE, Rifai N; 2000. C- reaktive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. N Engl J Med 342: 836- 843
- (57) Daten vom ISHLT Register, aufzurufen unter <http://www.isHLT.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry>; Folien 53 ff
- (58) Daten von http://www.eurotransplant.org/?id=annual_report; Stand September 2010

- (59) Moebus S, Hanisch J, Neuhäuser M, Aidelsburger P, Wasem J, Jöckel KH. Prävalenz des Metabolischen Syndroms in einer deutschlandweiten Querschnittsstudie in 1511 hausärztlichen Praxen. *GMDS* 2006
- (60) Ford E, et al. Prevalence of the Metabolic Syndrome Among US Adults. Findings From the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002; 287:356-359.
- (61) Salvatore M, et al. The Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. Volume 56, Issue 14, 28 September 2010, Pages 1113-1132
- (62) Cordero Fort A. et al. Prevalence of metabolic syndrome in heart transplant patients: role of previous cardiopathy and years since the procedure--the TRACA study. *J Heart Lung Transplant*. 2006 Oct;25(10):1192-8.
- (63) Bianchi G, Marchesini G, Marzocchi R, Pinna AD, Zoli M. Metabolic syndrome in liver transplantation: relation to etiology and immunosuppression. *Liver Transpl*. 2008 Nov;14(11):1648-54.
- (64) Laryea M et al. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence and association with major vascular events. *Liver Transpl*. 2007 Aug;13(8):1109-14.
- (65) Porrini E et al. Impact of metabolic syndrome on graft function and survival after cadaveric renal transplantation. *Am J Kidney Dis*. 2006 Jul;48(1):134-42.
- (66) de Vries AP et al. Metabolic syndrome is associated with impaired long-term renal allograft function; not all component criteria contribute equally. *Am J Transplant*. 2004 Oct;4(10):1675-83.
- (67) Daten vom ISHLT Register, aufzurufen unter <http://www.isHLT.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry>; Folien 66 ff
- (68) M. Dandel et al. Impact of different long-term maintenance immunosuppressive therapy strategies on patients' outcome after heart transplantation. *Transpl Immunol*. 2010 Jul;23(3):93-103. Epub 2010 Apr 29.
- (69) Aguiar MI, Farias DR, Pinheiro ML, Chaves ES, Rolim IL, Almeida PC. Quality of life of patients that had a heart transplant: application of Whoqol-Bref scale. *Arq Bras Cardiol*. 2010 Oct 1
- (70) Phan A, Ishak WW, Shen BJ, Fuess J, Philip K, Bresee C, Czer L, Schwarz ER. Persistent Sexual Dysfunction Impairs Quality of Life after Cardiac Transplantation. *J Sex Med*. 2010 May 19.

(71) Costanzo MR, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients J Heart Lung Transplant. 2010 Aug;29(8):914-56.

(72) Gary S. Francis et al. ACCF/AHA/ACP/HFSA/ISHLT 2010 Clinical Competence Statement on Management of Patients With Advanced Heart Failure and Cardiac Transplant. J Am Coll Cardiol, 2010; 56:424-453

(73) Andrew S. Levey et al. National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. Ann Intern Med. 2003;139:137-147.