

Aus der Abteilung Kinderkardiologie und pädiatrische Intensivmedizin
Universitätsklinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München Campus Großhadern
Vorstand: Prof. Dr. med. Nikolaus Haas

**„Vergleich von Tacrolimus zweimal täglich
mit retardiertem Tacrolimus einmal täglich bei einem
pädiatrischen Patientenkollektiv im Verlauf nach
Herztransplantation“**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Patricia Maria Paintner
aus
Immenstadt im Allgäu

2022

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Rainer Kozlik-Feldmann

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Jan-Michael Abicht
apl. Prof. Dr. med. Paolo Brenner

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Sarah Ulrich

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 23.06.2022

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	7
Tabellenverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	9
1 Einleitung	11
2 Grundlagen	14
2.1 Herztransplantation.....	14
2.2 Immunsuppression.....	15
2.2.1 Calcineurininhibitoren.....	16
2.2.2 Antimetabolite.....	18
2.2.3 mTOR-Inhibitoren.....	20
2.2.4 Glukokortikoide	21
2.3 Abstoßungsreaktionen	22
2.3.1 Hyperakute Abstoßungsreaktion	22
2.3.2 Akute Abstoßungsreaktion.....	22
2.3.3 Chronische Abstoßungsreaktion	24
2.4 Adhärenz.....	25
3 Patienten und Methoden	27
3.1 Patienten	27
3.1.1 Gesamtgruppe.....	27
3.1.2 Gruppeneinteilungen	30
3.2 Methoden.....	32

3.2.1	Fragebögen	32
3.2.2	Untersuchungen	33
3.3	Statistik	35
4	Ergebnisse	36
4.1	Abstoßungsreaktionen	36
4.2	Auswertung der Fragebögen mit Betrachtung der Adhärenz	36
4.2.1	Fragebogen Prograf®	37
4.2.2	Fragebogen Advagraf®	42
4.3	Dosierung und Spiegelstabilität im Verlauf	47
4.3.1	Tacrolimus-Talspiegel im Verlauf	48
4.3.2	Tacrolimus-Tagesgesamtdosierung im Verlauf	49
4.3.3	Spiegelstabilität bzw. Dosisänderungen pro Monat	51
4.3.4	Patientenvergleich in Abhängigkeit der Spiegelstabilität	53
4.3.5	Entwicklung der Tacrolimus-Talspiegel und der Tacrolimus- Tagesgesamtdosierung in Abhängigkeit des Geschlechts	55
4.3.6	Entwicklung der Talspiegel und der Tagesgesamtdosierung in Abhängigkeit des Alters bei Transplantation	56
4.3.7	Entwicklung der Talspiegel und der Tagesgesamtdosierung in Abhängigkeit des Alters bei Umstellung	57
4.3.8	Entwicklung der Talspiegel und der Tagesgesamtdosierung in Abhängigkeit des Abstands zwischen Transplantation und Umstellung	58
4.4	Nierenfunktion	59
4.4.1	Ergebnisse der gesamten Gruppe	59
4.4.2	Ergebnisse in Abhängigkeit der Nierenfunktion	60
4.4.3	Ergebnisse in Abhängigkeit des Geschlechts	61
4.4.4	Ergebnisse in Abhängigkeit des Alters bei Herztransplantation	62
4.4.5	Ergebnisse in Abhängigkeit des Alters bei Umstellung	62

4.4.6	Ergebnisse in Abhängigkeit des Abstands zwischen Transplantation und Umstellung	62
4.5	Glukosestoffwechsel.....	63
4.5.1	Ergebnisse der gesamten Gruppe	63
4.5.2	Ergebnisse in Abhängigkeit des HbA1c-Wertes	64
4.5.3	Ergebnisse in Abhängigkeit des Geschlechts.....	65
4.5.4	Ergebnisse in Abhängigkeit des Alters bei Transplantation	65
4.5.5	Ergebnisse in Abhängigkeit des Alters bei Umstellung.....	65
4.5.6	Ergebnisse in Abhängigkeit des Abstands zwischen Transplantation und Umstellung	66
4.6	Fettstoffwechsel.....	66
4.6.1	Ergebnisse der gesamten Gruppe	66
4.6.2	Ergebnisse in Abhängigkeit des Geschlechts.....	68
4.6.3	Ergebnisse in Abhängigkeit des Alters bei Transplantation	69
4.6.4	Ergebnisse in Abhängigkeit des Alters bei Umstellung.....	70
4.6.5	Ergebnisse in Abhängigkeit des Abstands zwischen Transplantation und Umstellung	71
5	Diskussion	73
5.1	Ist Advagraf® genauso sicher wie Prograf®?.....	74
5.2	Kommt es durch die Umstellung von Prograf® auf Advagraf® zu einer Verbesserung der Patientenzufriedenheit und der Adhärenz?.....	75
5.3	Führt die Umstellung von Prograf® auf Advagraf® zu einer höheren Spiegelstabilität von Tacrolimus?	81
5.4	Kann durch die Umstellung von Prograf® auf Advagraf® die Nephrotoxizität von Tacrolimus vermindert werden?	84
5.5	Wird durch die Umstellung von Prograf® auf Advagraf® die diabetogene Wirkung von Tacrolimus gesenkt?	86

5.6	Ist durch die Umstellung von Prograf® auf Advagraf® eine positive Beeinflussung der Fettstoffwechselfparameter zu erreichen?	88
5.7	Stärken und Schwächen der Arbeit	91
6	Zusammenfassung.....	94
	Literaturverzeichnis.....	96
	Anhang	106
	Danksagung.....	135
	Affidavit.....	136

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Ursachen einer Herztransplantation im Säuglings- bzw. Kindesalter (in Anlehnung an Dipchand et al., 2014 (11))	15
Abb. 2:	Vereinfachte schematische Darstellung der Wirkmechanismen der Immunsuppressiva (43)	21
Abb. 3:	Nebenwirkungen unter Prograf®	41
Abb. 4:	Nebenwirkungen unter Advagraf®	46
Abb. 5:	Tacrolimus-Talspiegel im Verlauf.....	48
Abb. 6:	Tacrolimus-Tagesgesamtdosierung im Verlauf.....	49
Abb. 7:	Tacrolimus-Tagesgesamtdosis vor und sechs Monate nach Umstellung auf Advagraf®.....	51
Abb. 8:	Geschlechtsbezogene Entwicklung der Tacrolimus-Tagesgesamtdosierung im Verlauf.....	55
Abb. 9:	Tacrolimus-Tagesgesamtdosis im Verlauf in Abhängigkeit des Alters bei Umstellung	58
Abb. 10:	Kreatinin-Clearance unter Prograf® und Advagraf® im Vergleich.....	60
Abb. 11:	Fettstoffwechselfparameter unter Prograf® und Advagraf® im Vergleich.....	68
Abb. 12:	Auswertung der Antworten der Fragebögen in Bezug auf die Tacrolimus-Einnahme	76
Abb. 13:	Auswertung der Antworten der Fragebögen in Bezug auf die Gefühlslage und Zufriedenheit der Patienten unter Therapie mit Tacrolimus.....	78
Abb. 14:	Auswertung der Antworten der Fragebögen in Bezug auf die Intensität der Nebenwirkungen und wie stark sich die Patienten durch die Nebenwirkungen gestört fühlen	79
Abb. 15:	Auswertung der Antworten der Fragebögen in Bezug auf die Spiegelstabilität unter Tacrolimus	83

Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Grading-System zur Einteilung der akuten Abstoßungsreaktionen (in Anlehnung an Stewart <i>et al.</i> , 2005 (47) und Baba <i>et al.</i> , 2011 (48))	23
Tab. 2:	Patienteninformationen	28
Tab. 3:	Übersicht der Immunsuppressiva mit mittlerer Dosierung	29
Tab. 4:	Übersicht der Auswertung des Prograf®-Fragebogens (siehe Fragebogen im Anhang)	37
Tab. 5:	Übersicht der Auswertung des Advagraf®-Fragebogens (siehe Fragebogen im Anhang)	42
Tab. 6:	Übersicht der mittleren Tacrolimus-Tagesgesamtdosierung in (mg) im Verlauf..	47
Tab. 7:	Dosisänderungen unter Prograf® und Advagraf®	52
Tab. 8:	Übersicht der Entwicklung der HbA1c-Werte nach Umstellung von Prograf® auf Advagraf® bei Patienten mit antidiabetischer Therapie.....	63

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AMR	Antibody-Mediated Rejection
ARCM	arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie
AT	Angiotensin
ATG	Antithymozytenglobulin
AUC	area under the curve
bzw.	beziehungsweise
C _{max}	maximale Blutkonzentration
CMP	Kardiomyopathie
CMV	Cytomegalievirus
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
DNA	desoxyribonucleic acid
FKBP	FK506 binding protein
ggf.	gegebenenfalls
GK	Glukokortikoidrezeptor
hATG	horse Antithymozytenglobulin
HbA1c	Hämoglobin A1c
HDL	High-density lipoprotein
HLA	Human Leukocyte Antigen
HLHS	Hypoplastisches Linksherzsyndrom
HTx	Herztransplantation
IFN- γ	Interferon-gamma
IL	Interleukin
IMEG	intramyokardiales Elektrogramm
IMPDH	Inosinmonophosphat-dehydrogenase

IVUS	intravaskulärer Ultraschall
KS	Kawasaki-Syndrom
LAD	Left Anterior Descending coronary artery
LDL	low-density lipoprotein
MMF	Mycophenolat-Mofetil
MPA	mycophenolic acid
mTOR	mammalian target of rapamycin
NFAT	nuclear factor of activated T cells
OCT	Optische Kohärenztomographie
PTLD	post-transplant lymphoproliferative disorder
RCMP	restriktive Kardiomyopathie
RNA	ribonucleic acid
Tab.	Tabelle
TPMT	Thiopurinmethyltransferase
TVP	Transplantatvaskulopathie

1 Einleitung

Bis zum 30. Juni 2017 wurden 14.606 Herztransplantationen bei Kindern- und Jugendlichen von der Internationalen Gesellschaft für Herz- und Lungentransplantation registriert. Das Langzeitüberleben von herztransplantierten Kindern und Jugendlichen konnte im Laufe der Zeit stark verbessert werden. Besonders die frühe Sterblichkeit nach Transplantation konnte deutlich reduziert werden. In den Jahren 1982-1989 lag das 1-Jahres-Überleben gerade bei ca. 65 %, in den Jahren 2009-2016 dagegen stieg das 1-Jahres-Überleben auf ca. 85 % (1, 2) an.

Zur Verbesserung der Langzeitprognose bei Zustand nach Herztransplantation hat wesentlich die Entwicklung wirksamer und möglichst spezifischer Immunsuppressiva beigetragen. Von entscheidender Bedeutung für den Langzeitverlauf ist die richtige Balance zwischen Verhinderung einer akuten und chronischen Abstoßungsreaktion des transplantierten Organs einerseits und der Intensität der Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie auf der anderen Seite. Dieses individuelle Gleichgewicht zu erreichen und zu erhalten ist eine schwierige Aufgabe, sowohl für die betreuenden Ärzte, als auch für die transplantierten Patienten bzw. deren Eltern. Eine gute und vertrauensvolle Zusammenarbeit zwischen Arzt und Patient ist daher essentiell.

Durch den Erhalt eines fremden Organs kann einem schwer herzkranken Patienten das Leben gerettet werden. Aber durch die Herztransplantation wird der gewohnte Alltag der Betroffenen auch für immer verändert: lebenslang müssen immunsuppressive Medikamente täglich eingenommen werden, regelmäßige Kontrolluntersuchungen mit Blutabnahmen und apparativen Bildgebungen sind notwendig und durch die Immunsuppression entwickeln die Patienten eine erhöhte Infektanfälligkeit und ein größeres Malignomrisiko. Häufig ist die Einnahme weiterer Medikamente zur Einstellung des Blutdrucks, des Zucker- und Fettstoffwechsels nötig, um die Langzeitprognose für das Transplantat zu verbessern.

Um den Patienten das Leben mit Transplantat zu erleichtern und die Nebenwirkungen der Immunsuppressiva zu minimieren, wird stetig an der Verbesserung der immunsuppressiven Therapie gearbeitet. Seit circa zehn Jahren steht von dem Immunsuppressivum Tacrolimus ein retardiertes Präparat mit dem Handelsnamen Advagraf® zur Verfügung. Im Vergleich zu dem bisher verwendeten Tacrolimus in Form von Prograf®, muss Advagraf® nicht mehr zweimal täglich im Abstand von zwölf Stunden eingenommen werden, sondern eine einmalige, morgendliche Einnahme ist ausreichend.

Es wird angenommen, dass durch den Wegfall der Abendmedikation, der Alltag der Patienten erleichtert und die Patientenzufriedenheit durch höhere Flexibilität am Abend gefördert werden kann. Des Weiteren könnte gegebenenfalls durch die einmal tägliche Gabe des Immunsuppressivums eine regelmäßige und zuverlässigere Medikamenteneinnahme ermöglicht werden. Dies zeigten bereits Kuypers et al. in einer randomisierten Studie bei Patienten mit Zustand nach Nierentransplantation (3) und Beckebaum et al. in einer prospektiven Studie bei Lebertransplantierten (4). Eine Steigerung der Adhärenz ist dringend erforderlich um die Langzeitprognose der Transplantierten zu verbessern. In einer Metaanalyse von Butler et al. wurde berichtet, dass 36 % der Transplantatverluste auf mangelnde Adhärenz zurückzuführen sind (5).

In einigen Fällen konnte Advagraf® auch zur Stabilisierung der Spiegel im Tagesverlauf und zur Stabilisierung der Zielspiegel führen. Diese Beobachtung machten zum Beispiel Sańko-Resmer et al. im Rahmen einer Multicenter Studie bei Patienten mit Zustand nach Lebertransplantation (6). Ferner wird davon ausgegangen, dass die kontinuierliche Resorption von Advagraf® über 24 Stunden einen positiven Effekt auf das Nebenwirkungsprofil von Tacrolimus bewirkt. In Studien bei Erwachsenen konnten derartige Ergebnisse bezüglich der Nierenfunktion und des Glukosestoffwechsels bereits gezeigt werden (7-9).

Bei einem pädiatrischen Patientenkollektiv nach Herztransplantation (HTx) gibt es bislang keine ausreichenden Daten zu diesen Annahmen. Diese wissenschaftliche Arbeit wurde daher monozentrisch zum Vergleich der beiden Tacrolimusformulierungen Prograf® und Advagraf® in der Abteilung für Kinderkardiologie und pädiatrische Intensivmedizin im Klinikum Großhadern bei herztransplantierten Kindern und Jugendlichen durchgeführt. Im Rahmen einer retrospektiven Studie mit 38 Patienten mit Z.n. Herztransplantation wurden die beiden Präparate hinsichtlich folgender Fragestellungen einander gegenüber gestellt:

- 1.) Ist Advagraf® genauso sicher wie Prograf®?
- 2.) Kommt es durch die Umstellung von Prograf® auf Advagraf® zur Verbesserung der Patientenzufriedenheit und der Adhärenz?
- 3.) Führt die Umstellung von Prograf® auf Advagraf® zu einer höheren Spiegelstabilität von Tacrolimus?
- 4.) Kann durch die Umstellung von Prograf® auf Advagraf® die Nephrotoxizität von Tacrolimus vermindert werden?
- 5.) Wird durch die Umstellung von Prograf® auf Advagraf® die diabetogene Wirkung von Tacrolimus abgemildert?

- 6.) Ist durch die Umstellung von Prograf® auf Advagraf® eine positive Beeinflussung der Fettstoffwechselfparameter zu erreichen?

2 Grundlagen

2.1 Herztransplantation

Im Dezember 1967 wurde im Groote-Schuur-Hospital in Kapstadt durch Christiaan Barnard die erste Herztransplantation bei einem Menschen durchgeführt. Obwohl die Transplantation aus chirurgischer Sicht gut verlaufen war, starb der Patient nach nur 18 Tagen auf Grund einer Infektion der oberen Atemwege. Auch bei den darauf folgenden Transplantationen war das Patientenüberleben aufgrund akuter Abstoßungsreaktionen auf wenige Monate begrenzt. Erst durch die Entwicklung wirksamer immunsuppressiver Substanzen konnten Abstoßungsreaktionen reduziert und damit das Patientenüberleben verbessert werden. Auf diese Weise konnte sich die orthotope Herztransplantation zu einem etablierten Therapieverfahren bei refraktärer, medikamentös, interventionell und chirurgisch nicht therapierbarer Herzinsuffizienz entwickeln.

Auch im Säuglings- und Kindesalter stellt die Herztransplantation eine wertvolle Therapieoption dar. Auf Grund einer Trikuspidalatresie wurde bei einem drei Wochen alten Kind, ebenfalls 1967 in New York, die erste Herztransplantation bei einem Säugling durchgeführt. Mitte der 1980er Jahre etablierte die Arbeitsgruppe um Dr. Bailey in Loma Linda die Herztransplantation zu einer Therapieform des hypoplastischen Linksherzsyndroms. Bei Betrachtung der mittleren Überlebensraten zeigen sich besonders positive Ergebnisse bei der Transplantation von Neugeborenen. Laut Bericht der Internationalen Gesellschaft für Herz- und Lungentransplantation von 2014 liegt die mittlere Überlebenswahrscheinlichkeit bei Säuglingen bei 20,6 Jahren, 17,3 Jahre bei Kindern mit einem Transplantationsalter zwischen 1 und 5 Jahren und 12,9 Jahre für Kinder mit einem Transplantationsalter von 6 bis 10 Jahren. Diese bessere Überlebenswahrscheinlichkeit der Herztransplantation im Säuglingsalter kann möglicherweise auf das unreife Immunsystem der Neugeborenen und die vermutlich damit verbundene höhere Toleranz gegenüber fremden Organen zurückgeführt werden (10).

Grunderkrankungen, die zur Indikation einer Herztransplantation führen, sind vielfältig: Im Säuglings- und Kindesalter können sowohl angeborene als auch erworbene Herzerkrankungen eine Transplantation notwendig machen. Dazu zählen die Kardiomyopathien, therapieresistente Herzrhythmusstörungen, Koronararterienanomalien, das hypoplastische Linksherz sowie weitere komplexe, kongenitale Herzfehler. Abbildung 1 zeigt die Häufigkeitsverteilungen

verschiedener Ursachen der Herztransplantation im Säuglings- bzw. Kindesalter im Jahr 2014.

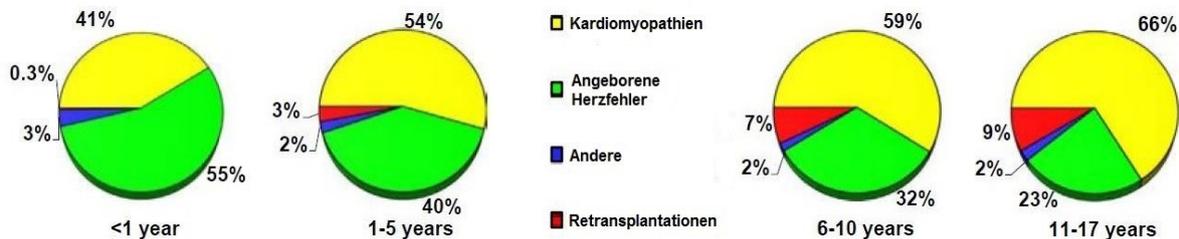


Abb. 1: Ursachen einer Herztransplantation im Säuglings- bzw. Kindesalter (in Anlehnung an Dipchand et al., 2014 (11))

Trotz verbesserter perioperativer Behandlung, effizienter immunsuppressiver Medikamente und steigenden Überlebenswahrscheinlichkeiten nach Herztransplantation steht das Therapieverfahren der Organverpflanzung nicht grenzenlos zur Verfügung. Lange Wartezeiten auf ein passendes Organ aufgrund der limitierten Spendebereitschaft bedingen eine hohe präoperative Sterblichkeit. Bei Säuglingen unter einem Jahr ist die Sterberate am höchsten (12). Laut Eurotransplant warten in Deutschland ca. 700 Menschen pro Jahr auf ein Spenderherz, wobei 2018 nur ca. 300 Organe zur Verfügung standen (13). Auf Grund dieser enormen Diskrepanz werden immer häufiger mechanische Überbrückungssysteme eingesetzt, die die Pumpfunktion des Herzens unterstützen bzw. ersetzen. Diese können angewandt werden als „Bridge to Recovery“, z.B. zur kardialen Erholung bei einer schweren Myokarditis, „Bridge to Transplant“, also im Sinne einer Überbrückung bis zur Transplantation, oder als „Destination-System“, bei dem das System bis zum Lebensende verbleibt.

2.2 Immunsuppression

Um die Akzeptanz des transplantierten Organs und somit die Überlebenszeit des Patienten zu verlängern, ist eine adäquate und lebenslange immunsuppressive Therapie essentiell. Seit Mitte der 1980er Jahre stehen erfolgreiche Immunsuppressiva zur Unterdrückung der Abstoßungsreaktion zur Verfügung, welche die Ergebnisse der Herztransplantationen deutlich verbessern.

Einige Transplantationszentren führen perioperativ und in den ersten Tagen nach Transplantation eine sogenannte Induktionstherapie durch, die sowohl Inzidenz als auch Schweregrad einer akuten Abstoßungsreaktion reduzieren soll. Verwendet werden hierfür vor allem das Antithymozytenglobulin (ATG) und der Interleukin-2-Rezeptorantagonist Basiliximab.

Die lebenslange Erhaltungstherapie setzt sich aus einem primären Immunsuppressivum der Gruppe der Calcineurininhibitoren und einem sekundären Immunsuppressivum der Gruppe der Antimetaboliten oder mTOR-Inhibitoren sowie in der Anfangsphase einem Glukokortikoid zusammen. Da die Abstoßungsinzidenz unmittelbar nach Transplantation am größten ist, werden in der Frühphase nach Operation die höchsten Dosierungen der Immunsuppressiva benötigt. Im weiteren Verlauf können diese schrittweise reduziert und eine Steroidgabe gegebenenfalls beendet werden. Die Kombination mehrerer Substanzen mit unterschiedlichem Wirkungsprofil gewährleistet ein möglichst geringes Risiko für eine Abstoßungsreaktion und ermöglicht durch niedrige Dosierungen zweier oder dreier Medikamente eine Minimierung der Einzeldosen und der jeweiligen Toxizität.

Immunsuppressiva verfügen über einen unspezifischen Wirkmechanismus. Das heißt, durch Einnahme dieser Medikamente wird nicht nur die Immunantwort gegen das Spenderorgan unterdrückt, sondern auch die Infekt-Abwehr und die normale Zellproliferation behindert (14, 15). Auch das Auftreten von Malignomen und lymphoproliferativen Erkrankungen ist unter immunsuppressiver Therapie begünstigt (16, 17).

Im Folgenden werden die unterschiedlichen Wirkweisen der Immunsuppressiva beschrieben. Zusammenfassend sind in Abbildung 2 die verschiedenen Wirkmechanismen der Immunsuppressiva vereinfacht, schematisch dargestellt.

2.2.1 Calcineurininhibitoren

Das lipophile zyklische Polypeptid Ciclosporin A und das Makrolid-Lacton Tacrolimus bilden die Gruppe der Calcineurininhibitoren. Trotz ihrer unterschiedlichen chemischen Struktur entfalten beide ihre Wirkung durch Hemmung der Calcium- und Calmodulin-abhängigen Proteinphosphatase Calcineurin, welche für die Aktivierung von NFAT (Nuclear factor of activated T cells) und die Regulation der Transkription unterschiedlicher Zytokin-Gene verantwortlich ist. Auf diese Weise blockieren Calcineurininhibitoren unter anderem das IL-2 abhängige Wachstum von T-Zellen und deren Differenzierung.

2.2.1.1 *Ciclosporin A*

Die Entdeckung des Calcineurininhibitors Ciclosporin A zur Rejektionsprophylaxe ebnete den Weg zum weltweiten Durchbruch der Transplantationsmedizin. Ciclosporin A bindet an das Immunophilin „Cyclophilin“ und inhibiert durch diese Komplexbildung die katalytische Wirkung der Phosphatase Calcineurin. Probleme unter Ciclosporin-Therapie stellen einerseits die ausgedehnten Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, zum Beispiel Antibiotika oder Antimykotika, als auch die geringe therapeutische Breite dar. Wesentliche Nebenwirkungen von Ciclosporin A sind die dosislimitierende Nephrotoxizität, die arterielle Hypertonie, die Hyperlipidämie und die Neurotoxizität. Des Weiteren sind auch Hirsutismus, Gingivahyperplasie und ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von posttransplantationslymphoproliferativen Erkrankungen (PTLD) sowie Hauttumoren häufig beschriebene Probleme.

2.2.1.2 *Tacrolimus*

Über das Bindungsprotein FK 506 führt auch Tacrolimus zur Hemmung der Phosphatase Calcineurin und somit zur Inhibition der Produktion von Interleukin-2 und der Interleukin-2 vermittelten T-Zell-Proliferation. Zusätzlich bewirkt Tacrolimus durch Bindung an das Immunophilin FKBP-52 eine Verstärkung der Glucocorticoid-Wirkung (18).

Bei vergleichbarem Risikoprofil zeigt Tacrolimus gegenüber Ciclosporin A eine bessere Wirksamkeit in der Prophylaxe von Abstoßungsreaktionen und eignet sich als „Rescue-Therapie“ bei therapierefraktärer Rejektion unter Ciclosporin A (19, 20). Das Nebenwirkungsprofil von Tacrolimus ist überwiegend dosisabhängig und beinhaltet die Nephrotoxizität, die arterielle Hypertonie, infektiöse Komplikationen und die Neurotoxizität, die sich häufig in Form von Kopfschmerzen, Zittern und Schlaflosigkeit äußert. Besonders ausgeprägt ist der diabetogene Effekt von Tacrolimus. Das durchschnittliche kardiovaskuläre Risiko ist insgesamt im Vergleich zu Ciclosporin A günstiger. Einige Studien beschrieben unter Tacrolimus ein höheres Risiko für die Entwicklung einer PTLD gegenüber Ciclosporin A, wobei Gao et al. und Manlihot et al. dies nicht zeigen konnten (21-26). Nebenwirkungsbedingte Therapieabbrüche unter Tacrolimus sind jedoch tendenziell häufiger (27). Insbesondere die Nephro- und Neurotoxizität führten in Studien zum Abbruch der Tacrolimus-Therapie (28, 29).

2.2.1.3 Tacrolimuspräparate Prograf® und Advagraf® im Vergleich

Um medikamentös eine bessere Compliance zu ermöglichen, wurde eine retardierte Tacrolimus-Formulierung entwickelt. Durch Änderung der Galenik mittels Ethylcellulose in Kombination mit Hypromellose und Lactose-Monohydrat, kommt es bei Advagraf® im Vergleich zu Prograf® zu einem verlängerten Resorptionsprofil (30). Dies erlaubt eine Umstellung der Einnahme von Tacrolimus zweimal täglich in Form von Prograf® auf eine einmal tägliche Medikation mit Advagraf®. Bezogen auf die Tagesgesamtdosis erfolgt die Umstellung im Verhältnis 1:1 [mg:mg], wobei sich unter Advagraf® eine niedrigere maximale Blutkonzentration C_{\max} und eine um etwa 10 % geringere systemische Exposition (AUC_{0-24}) von Tacrolimus zeigt. Daher ist nach Umstellung von Prograf® auf Advagraf® eine engmaschige Kontrolle der Tacrolimus Talspiegel mit einer gegebenenfalls notwendigen Dosissteigerung obligat, um eine ausreichende systemische Exposition des Immunsuppressivums zu gewährleisten (31).

Da unter Advagraf® nur einmal täglich ein Spitzenspiegel erreicht wird und dieser niedriger liegt als die Konzentrationsmaxima unter Prograf®, ist ein besseres Nebenwirkungsprofil unter Advagraf® zu erwarten. Die Hyperglykämie und Hyperlipidämie betreffend konnte Meçule et al. diese Vermutung bestätigen und eine Reduktion der Ausgangswerte nach Umstellung von Prograf® auf Advagraf® feststellen (32). Auch die Nierenfunktion könnte laut Giannelli et al. durchaus von der Umstellung von Tacrolimus zweimal täglich auf Tacrolimus einmal täglich profitieren (33).

2.2.2 Antimetabolite

Azathioprin und Mycophenolat sind Purinantagonisten und zählen zusammen mit den Pyrimidinantagonisten zu den Antimetaboliten. Durch ihre chemische Ähnlichkeit zu Verbindungen, die für die DNA- und RNA-Biosynthese essentiell sind, hemmen sie die Zellzyklusprogression in der S-Phase und unterdrücken somit die Zellproliferation. Neben ihrem Einsatz in der Transplantationsmedizin finden sie unter anderem Anwendung bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, Vaskulitiden und Lupus erythematodes.

2.2.2.1 Azathioprin

Das Prodrug Azathioprin, das im Körper zu der aktiven Form 6-Mercaptopurin metabolisiert wird, war eines der ersten Immunsuppressiva und war über 25 Jahre hinweg eine Säule der

Immunsuppression. Als Purinanalogon und Antimetabolit wird es in die DNA sich aktiv replizierender Zellen eingebaut und blockiert dadurch die Purinbiosynthese, sowohl im Salvage-Pathway, als auch im De-novo- Pathway. In Folge dessen kommt es zur Hemmung der Proliferation und Differenzierung unreifer T- und B-Lymphozyten. Azathioprin wird über die Thiopurinmethyltransferase (TPMT) metabolisiert. Ein Mangel oder eine sehr niedrige Enzymaktivität kann zu erhöhten Azathioprin-Metabolitenkonzentrationen führen, die mit ausgeprägten Leukopenien einhergehen. Daher ist es wichtig zu Beginn der Therapie mit Azathioprin die Enzymaktivität der TPMT bzw. den Genotyp des Enzyms zu bestimmen und ggf. eine Dosisreduktion durchzuführen. Neben der dosisabhängigen Knochenmarksdepression zählen Funktionsstörungen der Leber und Hypersensitivitätsreaktionen zu den wichtigsten Nebenwirkungen des zytotoxischen Immunsuppressivums (34). Außerdem erhöht sich unter Azathioprin das Risiko von Hauttumoren deutlich (35-37).

2.2.2.2 Mycophenolat

Auch Mycophenolatmofetil (MMF) und Mycophenolat-Natrium, die beiden Vorstufen der aktiven Substanz Mycophenolsäure (MPA), führen durch die Inhibition der Inosin-Monophosphat-dehydrogenase (IMPDH), dem Schlüsselenzym der De-novo-Synthese von Guanosinnukleotiden, zur Blockade der DNA-Synthese und somit zur Hemmung der Lymphozytenproliferation und der antigenspezifischen Antikörperbildung. Es handelt sich hierbei um eine relativ selektive Proliferationshemmung der T und B- Lymphozyten, da die meisten Zelltypen im Gegensatz zu den Lymphozyten die Möglichkeit besitzen, Guanosin-nukleotide über den Salvage Pathway zu synthetisieren (38). Des Weiteren inhibiert MPA die Einwanderung von Monozyten in inflammatorisches Gewebe, induziert die Monozyten-Apoptose und unterdrückt die Antigenpräsentation von dendritischen Zellen. Zu den häufigsten durch MPA hervorgerufenen Nebenwirkungen gehören gastrointestinale Beschwerden, wie Übelkeit, Bauchschmerzen, Diarrhoe und Gastritis. Es treten auch gehäuft Neutropenien und opportunistische Infektionen auf, wobei ein erhöhtes Auftreten von malignen Erkrankungen für MPA nicht beschrieben ist (39).

Bezüglich des Kurzzeit- als auch des Langzeit-Outcomes nach Herztransplantation, konnten Hosenpud et al. eine Überlegenheit von MMF gegenüber einer Therapie mit Azathioprin zeigen (40).

2.2.3 mTOR-Inhibitoren

Die Immunsuppressiva Sirolimus (älterer Name: Rapamycin) und Everolimus gehören zur Klasse der mammalian target of rapamycin (m-TOR)-Inhibitoren. m-TOR-Proteine spielen eine entscheidende Rolle in der Regulation der Zellproliferation. Durch deren Blockade wird das Proliferationssignal unterdrückt und somit die Zellproliferation von der G1 in die S Phase verhindert.

2.2.3.1 Sirolimus

Sirolimus wurde Mitte der siebziger Jahre entdeckt und aus dem Aktinomyzeten *Streptomyces hygroscopicus* gewonnen. Seine lange Halbwertszeit von circa 60 Stunden macht es schwer steuerbar. Der Wirkungsmechanismus, Wirkungen und das Nebenwirkungsspektrum sind entsprechend denen von Everolimus und werden im folgenden Abschnitt beschrieben.

2.2.3.2 Everolimus

Der m-TOR-Inhibitor Everolimus ist ein synthetisches Derivat von Sirolimus. Durch den Einbau einer Hydroxylgruppe am C40 konnte die Halbwertszeit verringert und eine bessere orale Bioverfügbarkeit bei Everolimus erreicht werden.

Wie der Calcineurininhibitor Tacrolimus binden auch die m-TOR-Inhibitoren an das Immophilin FK 506-bindendes Protein, wobei der daraus resultierende Komplex zur Inhibition der Serin-/Threonin-Kinase mTOR führt. Durch die Hemmung von mTOR wird die Signaltransduktion von Interleukin-2 unterbunden und damit die T-Zell-Aktivierung verhindert. Da sich die Effekte von mTOR Inhibitoren nicht nur auf Immunzellen, sondern auf alle proliferierenden Zellen auswirken, wird durch beide Medikamente ebenso die Proliferation von Endothel und mesenchymalen Zellen unterdrückt. Diese Wirkung ist gerade nach Herztransplantationen zum Aufhalten der Transplantatvaskulopathie von großer Bedeutung. Ein weiterer günstiger Effekt ist die antineoplastische Wirkung, die zu einer Reduktion der enorm erhöhten Malignomrate bei Transplantierten führen könnte (41). Andererseits ist der antiproliferative Mechanismus auch für die häufigen Wundheilungsstörungen verantwortlich. Weitere Nebenwirkungen unter mTOR Inhibitoren sind Hyperlipidämie, Panzytopenie, Schleimhautulcera und die Entwicklung von Lymphozelen (34). Was das Infektionsrisiko betrifft, zeigten Studien eine verminderte Inzidenz von CMV-Infektionen bei Transplantierten unter m-TOR-

inhibierender Therapie im Vergleich zu Therapieschemata mit Azathioprin oder Mycophenolat (42).

2.2.4 Glukokortikoide

Die Substanzklasse der Glukokortikoide gehört zu den wichtigsten Immunsuppressiva zur Behandlung der akuten Abstoßungsreaktion. Durch Bindung an intrazelluläre GK-Rezeptoren können Glukokortikoide zahlreiche anti-inflammatorische und immunmodulatorische Wirkungen entfalten. Zum Beispiel werden die Prostaglandinsynthese und die Freisetzung von Histamin und Bradykinin gehemmt, die Einwanderung von Entzündungszellen blockiert und die Apoptose von Leukozyten induziert. Die Produktion zahlreicher entzündungs-fördernder Zytokine, wie IL-1, IL-2, IL-6 und IFN- γ kann durch Steroide unterdrückt werden. Neben der akuten Abstoßungsreaktion werden Glukokortikoide in der Transplantationsmedizin auch eingesetzt bei der Entwicklung einer chronischen Transplantatdysfunktion. Mit einem Glukokortikoid wird direkt nach Transplantation die Dauerimmunsuppression begonnen. Es wird zunächst eine sehr hohe Steroiddosierung gewählt, die im weiteren Verlauf kontinuierlich reduziert und nach ca. 3-6 Monaten beendet wird. Zu den zahlreichen Nebenwirkungen unter Steroid-Therapie gehören Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Stammfettsucht, Osteoporose, Beeinträchtigung des Knochenwachstums und Niereninsuffizienz (34).

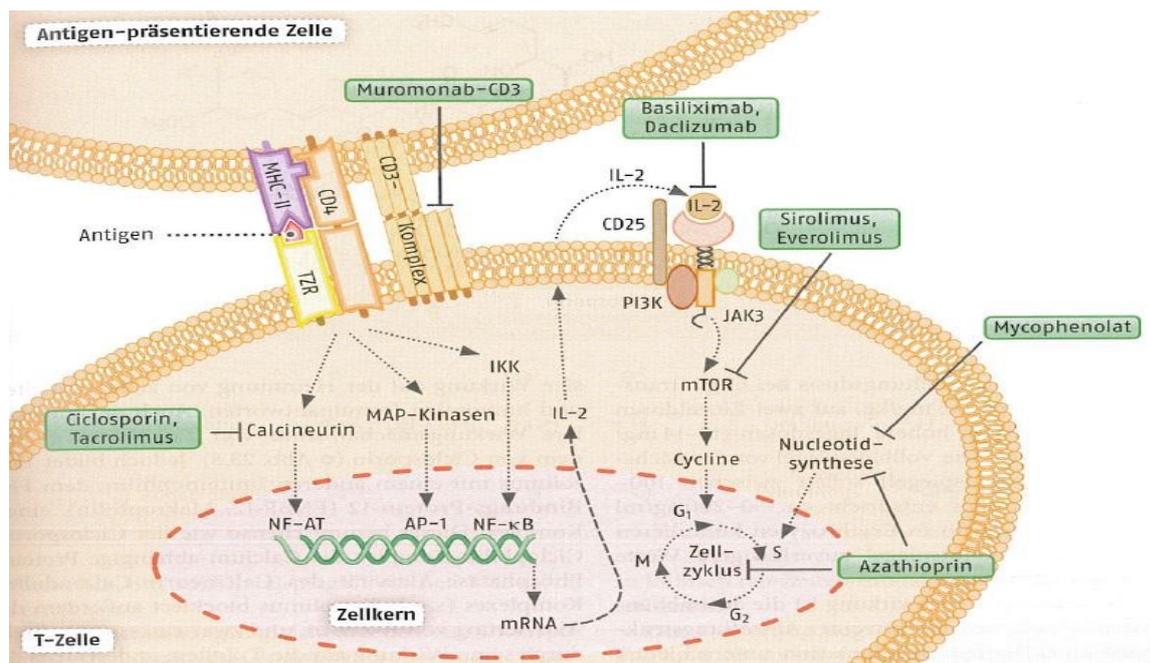


Abb. 2: Vereinfachte schematische Darstellung der Wirkmechanismen der Immunsuppressiva (43)

2.3 Abstoßungsreaktionen

Die Immunantwort des Empfängers auf das als körperfremd erkannte Transplantat wird als Abstoßungsreaktion bezeichnet. Je nach Art, zeitlichem Verlauf und Ausmaß des immunologischen Geschehens können verschiedene Abstoßungsreaktionen differenziert werden, die unterschiedliche Behandlungsmaßnahmen nötig machen. Bei Ausbleiben einer Therapie oder ungenügender Wirksamkeit führen die immunologischen Reaktionen zu pathologischen Veränderungen des Transplantats und letztendlich zum Funktionsverlust.

2.3.1 Hyperakute Abstoßungsreaktion

Präformierte, spenderspezifische Antikörper, die sich gegen Antigene auf dem Gefäßendothel des Transplantats richten, sind für die hyperakute Abstoßungsreaktion verantwortlich. Zu den häufigsten Zielantigenen gehören die Blutgruppenmerkmale und die HLA-Antigene der Klasse I. Spontan oder durch eine Schwangerschaft, Bluttransfusion und Transplantation kann beim Empfänger eine serologische Sensibilisierung erfolgen. Wenige Minuten nach Reperfusion des transplantierten Organs binden die präformierten Antikörper an das Transplantatendothel und aktivieren das Komplementsystem. In der Folge kommt es zur vaskulären Konstriktion, Thrombozytenadhäsion und -aggregation und letztendlich zum thrombotischen Gefäßverschluss im Transplantat. Durch ABO-identische bzw. -kompatible Transplantationen und Antikörper-Screeningtests konnte das Risiko für hyperakute Abstoßungsreaktionen minimiert werden. Kommt es dennoch zu einer humoralen Abstoßungsreaktion, werden therapeutisch neben den Basisimmunsuppressiva mediatoreliminierende Verfahren eingesetzt, wie zum Beispiel Immunadsorption und Plasmapharese (44).

2.3.2 Akute Abstoßungsreaktion

Bei der Einteilung der akuten Rejektion lässt sich die humorale Abstoßungsreaktion von der zellulären Abstoßungsreaktion abgrenzen. Die humorale Abstoßung ist Antikörper vermittelt und führt zur Endothelschwellung mit interstitiellem Ödem und vaskulären Ablagerungen von Immunglobulinen und Komplement (45). Bei einer Prävalenz von 10 – 40 % erreicht sie eine Mortalitätsrate von ca. 21 % (46).

Die zelluläre Abstoßungsreaktion ist für ca. 70 % der akuten Rejektionen verantwortlich. Makrophagen und zytotoxische Lymphozyten infiltrieren das Transplantat, führen zum Untergang von Myozyten und somit zum Funktionsverlust des transplantierten Organs.

Innerhalb der ersten sechs Monate besteht das größte Risiko für eine akute Rejektion. Sie kann komplett asymptomatisch verlaufen oder sich mit uncharakteristischen Symptomen wie allgemeines Krankheitsgefühl, innere Unruhe, Müdigkeit, Gereiztheit, Spannungsgefühl im Bauch, Gewichtszunahme oder Luftnot präsentieren. Um auch in diesen Fällen eine adäquate Therapie zu induzieren, ist eine regelmäßige Abstoßungsdiagnostik mit früher und sicherer Erkennung einer Rejektion dringend erforderlich. Neben dem klinischen Verlauf, der Bestimmung von Laborparametern und der echokardiographischen Funktionsbeurteilung, zählt die Endomyokardbiopsie zum diagnostischen Goldstandard. Bei diesem Verfahren werden dem rechten Ventrikel über einen transjugulären oder transfemorale Katheter Gewebeproben entnommen und histologisch untersucht. Anschließend folgt mit Hilfe der aktualisierten Klassifikation der Internationalen Gesellschaft für Herz- und Lungentransplantation die Graduierung (siehe Tabelle 1). Um die Anzahl von falsch negativen Ergebnissen zu reduzieren, sollten mehrere und genügend große Biopsien entnommen werden. Auf diese Weise kann ein Stichprobenfehler („sampling error“) von bis zu 10-15% auf ca. 3-5 % gesenkt werden (44).

Tab. 1: Grading-System zur Einteilung der akuten Abstoßungsreaktionen (in Anlehnung an Stewart *et al.*, 2005 (47) und Baba *et al.*, 2011 (48))

ISHLT-Grading-System der akuten Abstoßungsreaktionen	
zelluläre Abstoßung	antikörpervermittelte Abstoßung (AMR)
Grad 0 Keine Abstoßung	AMR 0 Negativ für akute AMR Keine histologischen oder immunhistochemischen Hinweise auf eine AMR
Grad 1R, mild interstitielle und/oder perivaskuläre Infiltrate; höchstens ein Fokus mit Myozytenschaden	AMR 1 Positiv für AMR Histologische Kennzeichen für AMR Immunhistochemischer Nachweis für AMR (positiv für CD68, C4d)
Grad 2R, moderat zwei oder mehr Infiltrate mit begleitendem Myozytenschaden	
Grad 3R, schwer diffuses Infiltrat mit Myozytenschaden ±Ödem, ±Einblutung, ±Vaskulitis	

Die Therapie einer akuten Rejektion wird nach einem abgestuften Behandlungsprotokoll durchgeführt und richtet sich nach dem Schweregrad der Abstoßungsreaktion und dem klinischen Befinden des Patienten. Bei hämodynamisch stabilen Patienten kann bei einem Abstoßungsgrad 1R in der Regel auf eine zusätzliche Therapie verzichtet werden. In gewissen Situationen wird eine Dosissteigerung der Basisimmunsuppressiva diskutiert. Bei höheren Abstoßungsgraden und hämodynamischer Relevanz wird eine intravenöse Steroid-Stoßtherapie durchgeführt. Bei Ausbleiben einer klinischen Besserung kann diese wiederholt werden. Bei refraktärer Rejektion und gleichzeitigem Nachweis von donorspezifischen Antikörpern im Empfängerserum, sowie Komplementaktivierung im Biopsat, kann ein intravenöser Therapieversuch mit hATG, CD20-Antikörper oder weiteren Antikörpern durchgeführt werden. Bei ausbleibendem Erfolg kann zusätzlich die Immunadsorption, die Plasmapherese oder die Photophorese zur Behandlung der Abstoßungsreaktion zum Einsatz kommen (48).

2.3.3 Chronische Abstoßungsreaktion

Durch den Prozess der chronischen Abstoßung entsteht die Transplantatvaskulopathie, die im Langzeitverlauf nach Herztransplantation bei ca. 33 % zum Transplantatverlust führt (49). Der histopathologische Befund der Transplantatvaskulopathie ähnelt zwar der Arteriosklerose, geht jedoch auf ein antigenabhängiges immunologisches Geschehen zurück. Es zeigt sich das Bild einer geringen Entzündungsreaktion mit progressiver Stenosierung des koronaren Gefäßsystems bei begleitenden atherosklerotischen Veränderungen und Hyperplasie der Intima (44). Die Transplantatvaskulopathie tritt bei allen herztransplantierten Patienten auf und im Gegensatz zur Arteriosklerose sind auch Kinder betroffen.

Da bei der Durchführung einer Herztransplantation eine kardiale Denervierung erfolgt, ist die frühe Diagnostik der Transplantatvaskulopathie durch Ausbleiben von Angina-Pectoris Beschwerden deutlich erschwert. Bisher zählt die Koronarangiographie als diagnostischer Goldstandard. Ergänzend kann ggf. ein intravaskulärer Ultraschall (IVUS) oder eine optischer Kohärenztomographie (OCT) durchgeführt werden. Um bereits eine mikrovaskuläre Transplantatvaskulopathie zu detektieren, ist eine Endomyokardbiopsie nötig.

Umstellungen der Basisimmunsuppression ergaben bisher keine zufriedenstellenden Therapieoptionen in der Behandlung der Transplantatvaskulopathie. Studien zeigen jedoch eine Reduktion von Inzidenz und Ausmaß der Transplantatvaskulopathie durch den Einsatz von Statinen und dem mTOR-Inhibitor Everolimus. Gewisse Patienten profitieren von kardiolo-

gisch-interventionellen Verfahren. Letztlich stellt jedoch die Retransplantation die einzige definitive Therapiemöglichkeit der fortgeschrittenen Transplantatvaskulopathie dar (44).

2.4 Adhärenz

Der Begriff Adhärenz wird zunehmend anstelle der Bezeichnung Compliance verwendet und beschreibt die langfristige Einhaltung von therapeutischen Anordnungen. Dazu zählen unter anderem Veränderungen des Lebensstils, Einhaltung eines Ernährungsplans und eine gewissenhafte Arzneimitteleinnahme. In wie weit ein Patient medizinische Empfehlungen befolgt, kann durch den Ausdruck Adhärenz dargelegt werden. Um einen großen Therapieerfolg zu erzielen, ist eine hohe Adhärenz unbedingt erforderlich.

Non-Adhärenz, also das Nichteinhalten von medizinischen Anweisungen bzw. die ungenügende Durchführung einer Therapieempfehlung, hat verschiedene Gründe: fehlende Überzeugung vom Nutzen der Anordnung, Angst vor auftretenden Nebenwirkungen, Vergesslichkeit, Missverständnisse oder eine angespannte Arzt-Patienten-Beziehung (50).

Auf Grund der vielen Wechselwirkungen, der teilweise geringen therapeutischen Breite und der unterschiedlichen Resorption der einzelnen Immunsuppressiva, müssen bei der Medikamenteneinnahme der immunsuppressiven Substanzen einige Regeln beachtet werden. Um die entsprechenden Wirkungsspiegel zu erzielen, müssen die Immunsuppressiva zweimal täglich in einem Abstand von zwölf Stunden eingenommen werden. Des Weiteren müssen einige Medikamente 30 Minuten vor der Mahlzeit bzw. vor der Einnahme anderer Medikamente zu sich genommen werden oder die Einnahme muss zwei Stunden nach dem Essen bzw. dem Schlucken der anderen Medikamente erfolgen.

Die Patienten können diese Vorgaben als starke Einschränkungen in ihrem Tagesablauf empfinden. Das Einhalten dieser festen Strukturen ist daher gerade in der Phase der Pubertät stark gefährdet und kann zu einer erheblichen Abnahme der Adhärenz führen. Dies wiederum birgt ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Abstoßungsreaktion. Hsiao et al. zeigten, dass in 4,6 – 13 % der Fälle Non-Adhärenz bei jugendlichen Patienten nach Nierentransplantation für eine akute Abstoßungsreaktion bzw. ein Transplantatversagen ursächlich war (51).

Neben der Pubertät wird die Adhärenz der Patienten auch durch den Bildungsstand, das Bewusstsein über die Erkrankung, die soziale Unterstützung, die auftretenden Nebenwirkungen

und die Frequenz der Medikamenteneinnahme beeinflusst (52-54). Auch die Reife der heranwachsenden Patienten spielt eine Rolle bei der Einhaltung der Therapieanweisungen (55).

Die Beurteilung der Adhärenz birgt ebenfalls Schwierigkeiten, da es hierfür bisher keinen etablierten Goldstandard gibt. Eine direkte Messung in Form einer beobachteten Medikamenteneinnahme ist in der klinischen Routine nicht möglich. Indirekte Methoden wie zum Beispiel das Tablettenzählen („Pill-Count“) bzw. das Prüfen der eingelösten Rezepte oder das elektronische Monitoring („Medication event monitoring system – Mems“) können die tatsächliche Therapietreue nur abschätzen. Patienteninterviews in Form von Fragebögen gelten als subjektiv. Selbst die laborchemischen Bestimmungen entsprechender Medikamentenspiegel oder anderer Biomarker in Blut oder Urin sind durch eine Vielzahl anderer Faktoren (Metabolismus, Medikamentenwechselwirkungen, Nahrungsbedingte Wechselwirkungen) beeinflusst. Aus diesem Grund sollten mehrere Methoden miteinander kombiniert werden, um eine möglichst valide Aussage über die tatsächliche Therapietreue der Patienten zu erhalten (52, 56, 57).

3 Patienten und Methoden

3.1 Patienten

3.1.1 Gesamtgruppe

Das Patientenkollektiv bestand aus insgesamt 38 herztransplantierten Patienten (21 männlich, 17 weiblich) aus der Abteilung Kinderkardiologie und pädiatrische Intensivmedizin im Klinikum Großhadern (Kinderklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München), deren immunsuppressive Therapie nach gestellter Indikation (mangelnde Adhärenz, Spiegelinstabilität, gastrointestinale Beschwerden, Blutzuckerschwankungen, Niereninsuffizienz) von Tacrolimus zweimal täglich in Form von Prograf® auf Tacrolimus einmal täglich in Form von Advagraf® umgestellt worden ist. Die Patienten und ihre Eltern wurden darüber aufgeklärt, dass es sich bei Tacrolimus einmal täglich um eine off-label-Therapie handelt. Die Ethikkommission sprach ihre Zustimmung für die retrospektive Studie aus. Eingeschlossen wurden alle Patienten deren Umstellung zwischen Mai 2013 und August 2014 erfolgte. Alle Patienten oder stellvertretend ihre Eltern gaben ihr schriftliches Einverständnis an der Studie teilzunehmen. Ausschlusskriterien waren die Einnahme von Tacrolimus einmal täglich unter sechs Monaten und eine immunsupprimierende Monotherapie mit Everolimus vor Umstellung auf Tacrolimus einmal täglich.

Das Durchschnittsalter bei Transplantation lag bei $8,8 \pm 5,8$ Jahren (0,1 – 18,6), das mittlere Alter bei Umstellung betrug $15,3 \pm 5,5$ Jahre (4,9 – 27,6). Der zeitliche Abstand zwischen Transplantation und Umstellung der immunsuppressiven Therapie von Prograf® auf Advagraf® lag im Mittel bei $6,8 \pm 4,6$ Jahren (0,2 – 18,2).

Ursächlich für die Herztransplantation war in 23 Fällen eine dilatative Kardiomyopathie, in fünf Fällen ein angeborener Herzfehler in Form eines Hypoplastischen Linksherzsyndroms, in sechs Fällen eine restriktive Kardiomyopathie und in jeweils einem Fall ein Kawasaki-Syndrom, eine arrhythmogene Kardiomyopathie, eine Kardiomyopathie nach Anthrazyklin-Therapie und eine Myokarditis. Patientin Nr. 1 erlitt bei progredienter Transplantatvaskulopathie einen Herzinfarkt durch Verschluss der LAD und musste nach 11,7 Jahren retransplantiert werden.

Tab. 2: Patienteninformationen

Nr.	Geschlecht	Diagnose	Alter bei Transplantation	Alter bei Umstellung	Alter Fragebogen Prograf®	Alter Fragebogen Advagraf®
1	W	HLHS	0,3			
		TVP	12,2	15,6	15,6	17,1
2	M	RCMP	15,2	15,6	15,7	16,3
3	W	DCM	14,9	20,6	20,6	21,3
4	W	DCM	0,8	14,0	12,7	15,3
5	W	DCM	3,5	14,1	14,2	14,8
6	M	DCM	14,8	23,0	22,3	24,3
7	W	DCM	9,5	18,3	17,5	19,0
8	M	DCM	16,9	22,6	22,3	22,9
9	W	RCMP	6,5	10,7	10,1	11,5
10	M	HLHS	0,3	10,9	11,1	11,8
11	M	HLHS	0,2	8,5	8,5	9,3
12	M	RCMP	1,0	12,6	x	13,4
13	W	RCMP	10,2	10,8	11,3	11,8
14	M	DCM	11,2	11,3	11,6	12,2
15	W	DCM	11,6	17,8	17,3	18,8
16	W	DCM	18,6	23,6	23,5	24,5
17	W	DCM	6,2	6,5	x	7,0
18	M	DCM	14,6	15,8	15,6	16,0
19	M	DCM	0,8	13,2	13,0	13,9
20	M	DCM	9,4	10,3	10,6	11,3
21	M	DCM	7,0	15,3	14,5	16,1
22	W	DCM	4,6	11,6	11,2	12,1
23	W	DCM	1,2	4,9	5,1	6,0
24	W	RCMP	16,7	17,6	16,9	19,1
25	M	ARVC	17,4	19,1	18,4	20,0
26	M	CMP nach Chemo	15,9	18,3	18,6	19,5
27	M	HLHS	0,7	6,6	x	7,4
28	M	HLHS	0,1	17,5	17,5	18,2
29	M	DCM	10,1	16,7	16,6	18,1
30	W	DCM	1,7	10,3	10,4	11,6
31	M	DCM	13,8	20,8	21,3	21,8
32	W	DCM	14,0	25,8	25,8	27,7
33	M	Myokarditis	9,3	11,8	11,6	12,3
34	W	DCM	10,3	13,6	13,5	14,9
35	W	DCM	12,1	18,6	17,9	20,1
36	M	RCMP	3,6	8,0	8,3	9,3
37	M	DCM	8,5	20,3	19,8	21,3
38	M	KS	9,3	27,6	27,3	28,9

m: männlich, w: weiblich, x: kein Fragebogen abgegeben, CMP: Kardiomyopathie, DCM: dilatative Kardiomyopathie, RCMP: restriktive Kardiomyopathie, ARVC: arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie, HLHS: Hypoplastisches Linksherzsyndrom, KS: Kawasaki-Syndrom, TVP: Transplantatvaskulopathie

Zur Beurteilung der Adhärenz wurden sowohl vor als auch nach Therapieumstellung Fragebögen an die Patienten und ihre Eltern ausgehändigt. Nach deren Bearbeitung wurden die

Antworten systematisch ausgewertet. 35 Patienten bzw. stellvertretend ihre Eltern bearbeiteten einen Fragebogen, der die Einnahmезuverlässigkeit und die Patientenzufriedenheit in Bezug auf das Immunsuppressivum Tacrolimus in Form von Prograf® beurteilt.

Das mittlere Alter der Patienten bei Beantwortung des Fragebogens betrug $15,7 \pm 5,2$ Jahre ($5,1 - 27,3$), der Abstand zur Transplantation lag bei $6,7 \pm 4,5$ Jahren ($0,3 - 17,9$). Fragebögen zur Beurteilung des Umgangs mit Advagraf® bearbeiteten 38 Patienten bzw. stellvertretend ihre Eltern. Bei diesem Fragebogen war das Durchschnittsalter der Patienten $16,2 \pm 5,6$ Jahre ($6,0 - 28,9$), der mittlere Abstand zur Transplantation betrug $7,8 \pm 4,7$ Jahre ($0,8 - 19,5$). Tabelle 2 fasst die wichtigsten Informationen der einzelnen Patienten zusammen.

Eine Zusammenschau der zur immunsuppressiven Therapie verwendeten Medikamente mit mittlerer Dosierung liefert Tabelle 3.

Tab. 3: Übersicht der Immunsuppressiva mit mittlerer Dosierung

Immunsuppressivum	Zeitpunkt Prograf® Fragebogen	direkt vor Umstellung	direkt nach Umstellung	Zeitpunkt Advagraf® Fragebogen
Tacrolimus	$3,47 \pm 2,32$ mg (n = 35)	$3,27 \pm 2,03$ mg (n = 38)	$3,30 \pm 2,00$ mg (n = 38)	$3,49 \pm 1,50$ mg (n = 38)
Everolimus	$2,25 \pm 1,02$ mg (n = 21)	$2,17 \pm 0,88$ mg (n = 24)	$1,93 \pm 0,90$ mg (n = 37)	$2,57 \pm 1,08$ mg (n = 35)
Mycophenolsäure	$961,23 \pm 645,45$ mg (n = 13)	$903,85 \pm 675,15$ mg (n = 13)	540 mg (n = 1)	$600,00 \pm 207,85$ mg (n = 3)

Vor der Umstellung von Prograf® auf Advagraf® erhielten 22 Patienten Everolimus und 13 Patienten Mycophenolsäure als Zweitimmunsuppressivum. Zwei Patienten waren unter Prograf® bereits von Mycophenolsäure auf Everolimus als Begleitimmunsuppressivum umgestellt worden. Ein Patient (Nr. 18) war während der letzten sechs Monate der Prograf®-Medikation unter Tacrolimus-Monotherapie. Bei der Umstellung auf Advagraf® wurden zwölf Patienten von Mycophenolsäure auf Everolimus umgestellt. Patientin Nr. 17 behielt vorerst Mycophenolsäure als Zusatzimmunsuppressivum bei. Der Patient mit Prograf®-Monotherapie wurde nach Umstellung auf Advagraf zusätzlich mit Everolimus behandelt.

Das heißt nach Umstellung auf Advagraf® wurden 37 Patienten mit Everolimus und eine Patientin mit Mycophenolsäure als Zweitimmunsuppressivum therapiert. Während des Beobachtungszeitraums unter Advagraf®-Medikation wurde Patientin Nr. 17 von Mycophenolsäure auf Everolimus umgestellt. Zwei Patienten wurden auf Grund von Nebenwirkungen von Everolimus auf Mycophenolsäure zurück umgestellt. So sind am Ende des Beobachtungszeitraums 36 Patienten mit Tacrolimus in Kombination mit Everolimus und 2 Patienten mit Tacrolimus und Mycophenolsäure therapiert worden.

3.1.2 Gruppeneinteilungen

Zur Analyse von möglichen Unterschieden wurden die Patienten bei Betrachtung der einzelnen Parameter zudem in verschiedene Gruppen eingeteilt, die dann miteinander verglichen wurden. Die Gruppeneinteilungen erfolgten in Abhängigkeit von Geschlecht, Alter bei Transplantation, Alter bei Umstellung sowie Abstand zwischen Transplantation und Umstellung.

Die weibliche Patientengruppe setzte sich aus 17 Patientinnen mit einem mittleren Alter von $9,1 \pm 5,5$ Jahren (0,8 – 16,8) bei Herztransplantation zusammen. Die Mädchen und jungen Frauen waren im Durchschnitt $5,9 \pm 3,8$ Jahre (0,3 – 13,2) nach Transplantation umgestellt worden. Ihr Durchschnittsalter bei Umstellung betrug $15,0 \pm 5,6$ Jahre (4,9 – 25,8). Das männliche Patientenkollektiv bestand aus 21 Patienten mit einem Durchschnittsalter bei Herztransplantation von $8,6 \pm 6,2$ Jahren (0,1 – 17,4). Die Jungen und jungen Männer waren bei Umstellung im mittleren Alter von $15,5 \pm 5,5$ Jahren (6,6 – 27,6). Die Herztransplantation erfolgte im Mittel $7,6 \pm 5,1$ Jahre (0,2 – 18,2) vor Umstellung auf Advagraf®.

In Abhängigkeit des Alters bei Herztransplantation erfolgte folgende Gruppeneinteilung:

- Gruppe A: Patienten, die im Alter von 0 – 11 Jahren transplantiert wurden
- Gruppe B: Patienten, die ab einem Alter von 12 Jahren transplantiert wurden

Gruppe A bestand aus elf weiblichen und 14 männlichen Patienten: Nr. 4, 5, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 27, 28, 29, 30, 33, 34, 36, 37 und 38. Die Patienten wurden im Durchschnitt mit $5,5 \pm 4,2$ Jahren (0,1 – 11,6) transplantiert. Ihr mittleres Alter bei Umstellung betrug $12,9 \pm 5,0$ Jahre (4,9 – 27,6). Die Umstellung auf Advagraf® erfolgte im Mittel $7,8 \pm 5,0$ Jahre (0,2 – 18,2) nach Transplantation. Zur Gruppe B zählten 13 Patienten: Nr. 1, 2, 3, 6, 8, 16, 18, 24, 25, 26, 31, 32, 35. Dieses Patientenkollektiv setzte sich aus sechs

weiblichen und sieben männlichen Patienten zusammen. Die Herztransplantation erfolgte im Durchschnittsalter von $15,2 \pm 1,9$ Jahren (12,1 – 18,6). Nach im Mittel $5,0 \pm 3,1$ Jahren (0,8 – 11,8) wurden die Patienten von Tacrolimus zweimal täglich auf Tacrolimus einmal täglich umgestellt. Das mittlere Alter bei Umstellung betrug $19,8 \pm 3,3$ Jahre (15,6 – 25,8).

Je nach Alter bei Umstellung, wurden die Patienten in folgende Gruppen eingeteilt:

- Gruppe 1: Patienten, die im Alter von 4 – 11 Jahren umgestellt wurden
- Gruppe 2: Patienten, die im Alter von 12 – 17 Jahren umgestellt wurden
- Gruppe 3: Patienten, die im Alter von 18 Jahren und älter umgestellt wurden

Gruppe 1 umfasste die 13 Patienten Nr. 9, 10, 11, 13, 14, 17, 20, 22, 23, 27, 30, 33, 36. Das mittlere Alter der sechs weiblichen und sieben männlichen Patienten bei Umstellung lag bei $9,4 \pm 2,3$ Jahren (4,9 – 11,8). Der durchschnittliche Abstand zwischen Transplantation und Umstellung betrug $5,1 \pm 4,1$ Jahre (0,2 – 12,4). Die 13 Patienten wurden im Mittel mit $5,0 \pm 4,1$ Jahren (0,2 – 11,2) transplantiert. Gruppe 2 bestand aus den Patienten Nr. 1, 2, 4, 5, 12, 15, 18, 19, 21, 24, 28, 29, 34, hiervon waren sechs Patienten weiblich und sieben Patienten männlich. Die 13 Patienten waren bei Umstellung im Mittel $15,3 \pm 1,7$ Jahre (12,6 – 17,8), bei Transplantation $8,0 \pm 6,1$ Jahre (0,1 – 16,7). Der durchschnittliche Abstand zwischen Transplantation und Umstellung lag bei $7,6 \pm 5,0$ Jahren (0,8 – 17,3). Gruppe 3 zählte fünf weibliche (Nr. 3, 7, 16, 32, 35) und sieben männliche Patienten (Nr. 6, 8, 25, 26, 31, 37, 38). Bei Transplantation war diese Patientengruppe im Durchschnitt $13,8 \pm 3,3$ Jahre (8,5 – 18,6) alt. Ihr mittleres Alter bei Umstellung betrug $21,6 \pm 3,0$ Jahre (18,3 – 27,6), der mittlere Abstand von Transplantation und Umstellung $7,7 \pm 4,6$ Jahre (1,7 – 18,2).

Die Gruppeneinteilung in Abhängigkeit des zeitlichen Abstands zwischen Herztransplantation und Umstellung von Prograf® auf Advagraf® wurde wie folgt durchgeführt:

- Gruppe I: Herztransplantation erfolgte nicht mehr als fünf Jahre vor Umstellung
- Gruppe II: Herztransplantation erfolgte zwischen fünf bis zehn Jahre vor Umstellung
- Gruppe III: Herztransplantation erfolgte mehr als zehn Jahre vor Umstellung

In Gruppe I waren acht weibliche (Nr. 1, 9, 13, 16, 17, 23, 24, 34) und sieben (Nr. 2, 14, 18, 20, 25, 26, 36) männliche Patienten. Die 15 Patienten wurden im Mittel $2,4 \pm 1,7$ (0,2 – 4,9) Jahre nach Transplantation von Prograf® auf Advagraf® umgestellt. Das durchschnittliche Alter bei Umstellung betrug $13,5 \pm 5,1$ Jahre (4,9 – 23,6). Die Patienten wurden im Durch-

schnitt mit $11,3 \pm 5,2$ Jahren (1,2 – 18,6) transplantiert. Gruppe II bildeten 13 Patienten: Nr. 3, 6, 7, 8, 11, 15, 21, 22, 27, 29, 30, 31, 35. Bei Umstellung auf Advagraf® lag das mittlere Alter dieser Gruppe bei $16,2 \pm 5,4$ Jahren (6,6 – 23,0). Das Durchschnittsalter bei Transplantation betrug $9,1 \pm 5,7$ Jahre (0,2 – 16,9). Die sechs weiblichen und sieben männlichen Patienten wurden im Mittel $7,1 \pm 1,2$ Jahre (5,6 – 8,8) nach Transplantation umgestellt. Gruppe III bestand aus drei weiblichen Patienten (Nr. 4, 5, 32) und sieben männlichen Patienten (10, 12, 19, 28, 33, 37, 38). Die Transplantierten wurden im mittleren Alter von $16,8 \pm 5,9$ Jahren (10,9 – 27,6) von Prograf® auf Advagraf® umgestellt. Die Umstellung erfolgte im Mittel $13,0 \pm 2,7$ Jahre (10,5 – 18,2) nach Transplantation. Mit durchschnittlich $4,8 \pm 5,0$ Jahren (0,1 – 14,0) wurde diese Patientengruppe transplantiert.

3.2 Methoden

3.2.1 Fragebögen

Um die Patientenzufriedenheit und die Einnahmезuverlässigkeit der Patienten in Bezug auf das Immunsuppressivum Tacrolimus abzuschätzen, erhalten die Transplantierten und ggf. ihre Eltern bei den routinemäßigen Kontrolluntersuchungen in der Ambulanz der Kinderkardiologie Großhadern seit April 2013 einen Fragebogen (siehe Anhang). Dieser existiert in verschiedenen Versionen. Eine Ausführung des Fragebogens bezieht sich auf den Umgang mit Prograf®, eine zweite Fassung beurteilt den Umgang mit Advagraf®. Des Weiteren gibt es für beide Ausführungen eine Patienten- bzw. Eltern Version. Zu Beginn der Fragebögen werden die Patienten gebeten, Angaben zu Alter, Geschlecht, Art der Transplantation, Alter bei Transplantation und der aktuellen immunsuppressiven Therapie zu machen. Anschließend folgt die Befragung zur Einnahmезuverlässigkeit und Patientenzufriedenheit. Der Prograf®-Fragebogen besteht aus insgesamt 31 Fragen, die Advagraf®-Version aus 30 Fragen. Auf Grund der einmal täglichen Einnahme von Advagraf® entfällt in dieser Fassung die Frage, welche Medikamenteneinnahme vergessen wurde, die morgendliche oder die abendliche Einnahme. Die Fragen eins bis sechzehn (bzw. fünfzehn in der Advagraf®-Ausführung) beziehen sich auf die Regelmäßigkeit der Medikamenteneinnahme, die folgenden Fragen beschäftigen sich mit dem Wohlbefinden der Patienten und den auftretenden Nebenwirkungen unter Prograf® bzw. Advagraf®.

Wenn vorhanden wurde für die Auswertung der Fragebögen die Patientenantwort verwendet. Bei den Patienten, bei denen ausschließlich die Eltern den Fragebogen bearbeitet hatten, wurden die Antworten der Eltern stellvertretend gewertet. Als ungültig galten fehlende oder doppelte Antworten.

3.2.2 Untersuchungen

Bei den routinemäßigen Kontrolluntersuchungen in der kinderkardiologischen Ambulanz in Großhadern werden regelmäßig die Talspiegel der Immunsuppressiva, Nieren- und Fettstoffwechselfparameter, Blutzuckerwerte und weitere Laborparameter bestimmt. Des Weiteren erfolgen standardmäßig eine EKG-Ableitung, Blutdruckmessungen und eine Echokardiographie. Diese erhobenen Befunde wurden verwendet, um Unterschiede zwischen den beiden Tacrolimusformen Prograf® und Advagraf® in Bezug auf Spiegelstabilität und Nebenwirkungsprofil zu detektieren. Sofern bei den Transplantierten während des Beobachtungszeitraums eine Koronarangiographie mit ggf. Myokardbiopsie erfolgt war, wurden die entsprechenden Resultate gesammelt, um Rückschlüsse auf die Sicherheit der beiden Tacrolimusformen in Bezug auf Abstoßungsreaktionen ziehen zu können.

Aus der Krankenakte wurden ebenso die Medikation der Immunsuppressiva und der Begleitmedikamente für Blutdruckeinstellung und Metabolismus erfasst, um die Dosierungen und die gegebenenfalls durchgeführten Dosisänderungen zwischen Prograf® und Advagraf® vergleichen zu können. Um eine möglichst einheitliche Aussage machen zu können, wurden bei allen Parametern wenn möglich Mittelwerte aus den Daten von etwa sechs bis zehn Monaten vor bzw. sechs bis zehn Monaten nach Umstellung errechnet. In der Folge wurden die Mittelwerte unter Prograf®-Einnahme mit den entsprechenden Mittelwerten unter Advagraf®-Medikation miteinander verglichen.

Bei 14 Patienten erfolgte parallel zur Umstellung von Prograf® auf Advagraf® eine Umstellung des Begleitimmunsuppressivums von Mycophenolsäure auf Everolimus. Da sich hierdurch Veränderungen des Tacrolimus-Zielspiegels ergaben, wurden zur Beurteilung der Entwicklung der Tacrolimus-Talspiegel sowie der Tacrolimus-Tagesgesamtdosis lediglich die 22 Patienten eingeschlossen, bei denen keine Umstellung des Begleitimmunsuppressivums und damit keine Änderung des Tacrolimus-Zielspiegels erfolgte. Der Tacrolimus-Talspiegel sowie die Tagesgesamtdosis von Tacrolimus zweimal täglich wurden mit Tacrolimus einmal täglich zu den Zeitpunkten ein Monat, drei Monate und sechs Monate nach Umstellung verglichen.

Als Parameter für die Spiegelstabilität des Immunsuppressivums Tacrolimus wurde die Anzahl der notwendigen Dosisänderungen innerhalb von fünf Monaten verwendet. Musste die Dosierung mehr als dreimal angepasst werden, galt der Tacrolimus-Spiegel als instabil.

Zur Beurteilung der Nierenfunktion wurde die mittlere Kreatinin-Clearance vor bzw. nach Umstellung auf Tacrolimus einmal täglich ermittelt: bei Kindern und Jugendlichen mittels der Schwartz-Formel, bei Patienten ab einem Alter von 18 Jahren mit Hilfe der Cockcroft-Gault-Formel. Die beiden Formeln setzen sich folgendermaßen zusammen:

Schwartz-Formel (58):

$$\text{Kreatinin - Clearance} = \frac{\text{Größe [cm]}}{\text{Serumkreatinin} \left[\frac{\text{mg}}{\text{dl}} \right]} * \text{Faktor}$$

Faktor: 0,33 bei Frühgeborenen (bis zum eigentlichen Geburtstermin)

0,45 bei Neugeborenen (1. Lebensjahr)

0,55 bei Kindern und weiblichen Jugendlichen

0,7 bei männlichen Jugendlichen ab 12 Jahren

Cockcroft-Gault-Formel (59):

$$\text{Kreatinin - Clearance} \left[\frac{\text{ml}}{\text{min}} \right] = \frac{(140 - \text{Alter (Jahren)}) * \text{Körpergewicht [kg]} * (0,85 \text{ falls weiblich})}{72 * \text{Serum-Kreatinin} \left[\frac{\text{mg}}{\text{dl}} \right]}$$

Um Aussagen bezüglich des Glukosestoffwechsels machen zu können, wurden die durchschnittlichen HbA1c-Werte unter Prograf®-Medikation mit den gemittelten HbA1c-Werten unter Advagraf®-Einnahme verglichen.

Mit Hilfe der Parameter Gesamtcholesterin, Triglyceride, LDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin wurden die beiden Tacrolimus-Formulierungen hinsichtlich ihres Einflusses auf den Fettstoffwechsel untersucht. Auch bei diesen Vergleichen wurden die Mittelwerte unter Prograf® den Durchschnittswerten unter Advagraf® gegenübergestellt.

3.3 Statistik

Die Datenauswertung erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS (Version 22 und 23) für Windows. Zur Detektion von Unterschieden wurde bei metrischen und normalverteilten Variablen ein T-Test herangezogen. Wurden mehr als zwei Gruppen einander gegenübergestellt, wurde eine ANOVA durchgeführt. Bei nicht metrischen oder nicht normal verteilten Variablen wurde für den Vergleich von abhängigen Stichproben der nicht-parametrische Wilcoxon-Test verwendet. Zur Differenzierung von Alternativmerkmalen bei verbundenen Stichproben wurde der McNemar-Test angewendet. Bei Vergleich von unabhängigen Stichproben wurde der Mann-Whitney-U-Test bzw. bei mehr als zwei Stichproben der Kruskal-Wallis-Test durchgeführt. Als statistisch signifikant wurde ein p-Wert $< 0,05$ angenommen.

4 Ergebnisse

4.1 Abstoßungsreaktionen

In den letzten Monaten unter Prograf®-Therapie wurde bei fünf Patienten eine kardiale Abstoßungsreaktion bioptisch nachgewiesen: bei Patientin Nr. 13 sieben Monate vor Umstellung (Grad IR), bei Patientin Nr. 3 fünf Monate vor Umstellung (Grad IR), bei Patient Nr. 20 vier Monate vor Umstellung (Grad IR) und bei Patient Nr. 14 einen Monat vor Umstellung. Patientin Nr. 24 hatte sowohl zehn Monate vor Umstellung, als auch neun Monate nach Umstellung auf Advagraf® kardiale Abstoßungsreaktionen (Grad IIR unter Prograf®, Grad IR unter Advagraf®). Bei Patient Nr. 28 kam es ca. zehn Monate nach Umstellung auf Tacrolimus einmal täglich zu einer zellulären Abstoßungsreaktion Grad IR. Ein sinnvoller Vergleich bezüglich chronischer Abstoßungsreaktionen im Sinne einer Transplantatvaskulopathie war aufgrund des hierfür zu kurzen Beobachtungszeitraums und unzureichender Befundlage nicht möglich. Weder unter Tacrolimus zweimal täglich noch unter Tacrolimus einmal täglich kam es zu einer humoralen Abstoßung.

4.2 Auswertung der Fragebögen mit Betrachtung der Adhärenz

Den Prograf®-Fragebogen beantworteten 19 männliche und 16 weibliche Patienten bzw. stellvertretend ihre Eltern. Das mittlere Alter bei Bearbeitung des Prograf®-Fragebogens betrug $15,7 \pm 5,2$ Jahre (5,1 – 27,3). Im Durchschnitt lag die Herztransplantation bei den Patienten $6,7 \pm 4,5$ Jahre (0,3 – 17,9) zurück. 21 Jungen und 17 Mädchen bzw. stellvertretend deren Eltern bearbeiteten den Advagraf®-Fragebogen. Das Durchschnittsalter lag im Mittel bei $16,2 \pm 5,6$ Jahren (6,0 – 28,9). Der durchschnittliche Abstand zur Herztransplantation bei Beantwortung des Advagraf®-Fragebogens betrug $7,8 \pm 4,7$ Jahre (1,0 – 19,5).

4.2.1 Fragebogen Prograf®

Eine Übersicht über die Auswertung des Prograf®-Fragebogens gibt Tabelle 4.

Tab. 4: Übersicht der Auswertung des Prograf®-Fragebogens (siehe Fragebogen im Anhang)

	Anzahl der Befragten	ungültige Antworten	Antwort A	Antwort B	Antwort C	Antwort D	Antwort E	Antwort F	Antwort G
<u>Fragen bezüglich der Medikamenteneinnahme</u>									
Frage 1	35	1	11	8	2	7	6		
Frage 2	35		5	30					
Frage 3	5		0	2	3				
Frage 4	5		4	1	0	0	0	0	0
Frage 5	5		0	5					
Frage 6	0 ^{b)}								
Frage 7	35		14	21					
Frage 8	14		4	3	0	1	2	3	1
Frage 9	35		1	34					
Frage 10	1		1	0	0				
Frage 11	1		1	0	0	0	0	0	0
Frage 12	35		6	29					
Frage 13	6		0	4	2				
Frage 14	6		3	3	0	0	0	0	0
Frage 15	6		0	6					
Frage 16	0								
<u>Fragen bezüglich der Patientenzufriedenheit bzw. des Befindens unter Prograf®</u>									
Frage 17	35		0	0	8	8	19		
Frage 18	35		24	9	1	1	0		
Frage 19	35		17	12	6	0	0		

	Anzahl der Befragten	ungültige Antworten	Antwort A	Antwort B	Antwort C	Antwort D	Antwort E	Antwort F	Antwort G
Frage 20	35		17	10	7	1	0		
Frage 21	35		21	10	4	0	0		
Frage 22	35		1	4	7	6	17		
Frage 23	35	1	1	3	7	6	17		
Frage 24 ^{a)}	35		28	3	12	5	4	8	12
<u>Frage bezüglich der Spiegelstabilität unter Prograf®</u>									
Frage 25	35	2	27	6					
<u>Fragen über mögliche Nebenwirkungen unter Prograf®</u>									
Frage 26	35		20	15					
Frage 27	20		Durchfall (5), Zittern (5), Kopfschmerzen (4), Haarausfall (4), Konzentrations-schwierigkeiten (3), Müdigkeit (2), Gliederschmerzen (2), Verwirrtheit (2), Ausschlag/Neurodermitis (2), Warzen an den Füßen, trockene Lippen/wunde Mundwinkel, Übelkeit, Bauchschmerzen, Bluthochdruck, Stimmungsschwankungen, Depressionen, Schwindel, Zahnfleischschwellung, Diabetes, vermehrtes Schwitzen, Lymphstau, Angst, Schwäche, Magnesiummangel						
Frage 28	20	1	1	5	8	5	0		
Frage 29	20	1	2	4	9	2	2		
Frage 30	20	1	3	0	0	0	16		
<u>Frage nach Faktoren, die die Patienten an der Prograf®-Einnahme stören</u>									
Frage 31	35		Einnahme 2x/Tag (5), Nebenwirkungen (2), Medikamenteneinnahme, strenge Einnahmezeiten, Spiegelkontrollen, Preis, keine Antwort (16), Nein						

a) Mehrfachantworten möglich

b) Da alle Befragten Frage 5 mit „nein“ beantworteten, ist Frage 6 für alle entfallen.

Insgesamt bearbeiteten 35 Patienten bzw. stellvertretend deren Eltern den Fragebogen. Bei 29 Fragebögen konnte die Patientenantwort gewertet werden, bei 6 Fragebögen wurde stellvertretend die Antwort der Eltern zur Auswertung verwendet.

4.2.1.1 Medikamenteneinnahme

Elf Patienten gaben an Tacrolimus immer vor dem Essen einzunehmen. Acht Patienten nahmen Tacrolimus immer nach dem Essen ein und zwei Patienten mit dem Essen. Bei sieben Patienten war die Tacrolimus-Einnahme im Verhältnis zum Essen morgens anders als abends und sechs Patienten wählten die Antwort „von Tag zu Tag unterschiedlich“ aus (Frage 1).

14 % der Befragten ($n = 5$) gaben an, die Prograf®-Einnahme in den letzten drei Monaten mindestens einmal vergessen zu haben (Frage 2). In drei Fällen traten Unregelmäßigkeiten der Einnahme sowohl morgens als auch abends auf (Frage 3) und in zwei Fällen wurde vor allem die Abendmedikation vergessen. Bezüglich der Häufigkeit (Frage 4) gab ein Patient an, die Prograf®-Medikation einmal pro Monat zu vergessen, die anderen vergaßen die Einnahme von Tacrolimus zweimal täglich weniger als einmal pro Monat. Aufeinanderfolgende Einnahmen von Prograf® wurden nicht vergessen (Frage 5). Die Patienten, die die Prograf®-Einnahme vergessen hatten, unterschieden sich weder hinsichtlich des Alters bei Transplantation noch bezüglich des Alters bei Beantwortung des Fragebogens signifikant von den übrigen Transplantierten (p -Wert = 0,159 bzw. p -Wert = 0,086).

Eine Abweichung des Einnahmezeitpunkts von Prograf® von mehr als zwei Stunden in Bezug auf die übliche Zeit (Frage 7) trat bei 40 % ($n = 14$) aller Befragten auf. Der Einnahmezeitpunkt wich bei vier Patienten weniger als einmal pro Monat ab, bei drei Patienten einmal pro Monat, bei einem Patient jede zweite Woche, bei zwei Patienten jede Woche, bei drei Patienten mehr als einmal pro Woche und bei einem Patient jeden Tag (Frage 8).

Die 14 Patienten mit den unregelmäßigen Einnahmezeitpunkten von Prograf® waren bei Herztransplantation im Mittel $9,6 \pm 6,5$ Jahre (0,1 – 18,6) alt, bei Beantwortung des Prograf®-Fragebogens $18,5 \pm 5,1$ Jahre (11,1 – 27,3). Das mittlere Alter der Patienten ohne Abweichungen des Einnahmezeitpunktes von Prograf® betrug bei Herztransplantation durchschnittlich $9,2 \pm 5,3$ Jahre (0,2 – 17,4) und bei Beantwortung des Fragebogens $13,8 \pm 4,4$ Jahre. Sie waren also bei Beantwortung der Fragebögen ca. 4,7 Jahre jünger als die Transplantierten mit den unregelmäßigen Einnahmezeiten. Dieser Unterschied war bei einem p -Wert von 0,012 statistisch signifikant. Bei Gegenüberstellung des Alters bei Herztransplantation ist bei einem p -Wert von 0,803 von keiner signifikanten Differenz auszugehen.

Die Dosierung von Prograf® ohne Rücksprache mit dem Arzt zu verändern, wurde von einem Transplantierten bei der Befragung angegeben (Frage 9). Die Dosis wurde dabei eher verringert (Frage 10) und die Anpassung erfolgte seltener als einmal pro Monat (Frage 11).

Andere Medikamente (Antihypertensiva, Diuretika, etc.) wurden mindestens einmal in den letzten drei Monaten von sechs der Befragten vergessen (Frage 12). Hierbei wurde überwiegend (n=4) die abendliche Medikation vergessen (Frage 13). Drei Patienten vergaßen die Einnahme anderer Medikamente weniger als einmal pro Monat und drei Patienten einmal pro Monat (Frage 14). Aufeinanderfolgende Einnahmen der anderen Medikamente wurden nicht vergessen (Frage 15).

4.2.1.2 Patientenzufriedenheit bzw. Befinden unter Prograf®

54 % aller Befragten (n = 19) stimmten der Aussage „durch die derzeitigen Einnahmezeitpunkte von Prograf® fühle ich mich im Tagesablauf stark eingeschränkt“ überhaupt nicht zu, 23 % (n = 8) stimmten eher nicht zu und weitere 23 % stimmten teilweise zu (Frage 17). Im Umgang mit Prograf® fühlten sich 94,3 % (n = 33) der Befragten sicher (Frage 18). Jeweils ein Befragter gab an teilweise bzw. eher nicht sicher zu sein im Umgang mit Prograf®.

27 Patienten stimmten der Aussage „Insgesamt fühle ich mich aktuell körperlich sehr fit“ zu, sieben Patienten stimmten der Aussage teilweise zu und ein Patient stimmte eher nicht zu (Frage 20). 29 Befragte gaben an, ihren normalen Tagesablauf gut bewältigen zu können (Frage 21). Der Aussage „Durch meine körperliche Gesundheit ist mein soziales Leben (Besuch bei Freunden, Unternehmungen mit der Familie) eingeschränkt“ stimmten fünf Patienten zu (Frage 22). Dem Statement „Durch meine seelischen Probleme ist mein soziales Leben (Besuch bei Freunden, Unternehmungen mit der Familie) eingeschränkt“ gaben vier Patienten ihre Zustimmung (Frage 23). Auf die Frage „Ich fühle mich meist“ mit Mehrfachantwortmöglichkeit antworteten 28 Patienten mit glücklich, drei Patienten mit traurig, zwölf Patienten mit müde, fünf Patienten mit ängstlich und acht Patienten mit angespannt (Frage 24).

Die Patientenzufriedenheit bezüglich Prograf® als Immunsuppressivum ergab 83 % (n = 29). Die übrigen 17 % (n = 6) äußerten eine partielle Zufriedenheit mit Prograf® als Immunsuppressivum (Frage 19).

4.2.1.3 Spiegelstabilität unter Prograf®

Unter Prograf® wurden von 77 % der Befragten (n = 27) die Talspiegel von Tacrolimus als stabil bezeichnet, 17 % (n = 6) verneinten die Spiegelstabilität (Frage 25).

4.2.1.4 Nebenwirkungen unter Prograf®

Nebenwirkungen unter Prograf® traten laut Fragebogen bei 57 % (n = 20) der Patienten auf (Frage 26). Am häufigsten wurden Durchfälle, Zittern, Kopfschmerzen und Haarausfall genannt (Frage 27). Abbildung 3 stellt die am häufigsten genannten Nebenwirkungen dar. Ein Patient klassifizierte die Nebenwirkungen als sehr stark, fünf Patienten als stark, acht Patienten als mittel und fünf Patienten als leicht (Frage 28). Als sehr stark störend wurden die Nebenwirkungen von zwei Patienten empfunden, als stark störend von vier Patienten, von neun Patienten als mittel und von vier Patienten als leicht bis sehr leicht störend (Frage 29). 16 Patienten stufen die Nebenwirkungen als permanent ein (Frage 30).

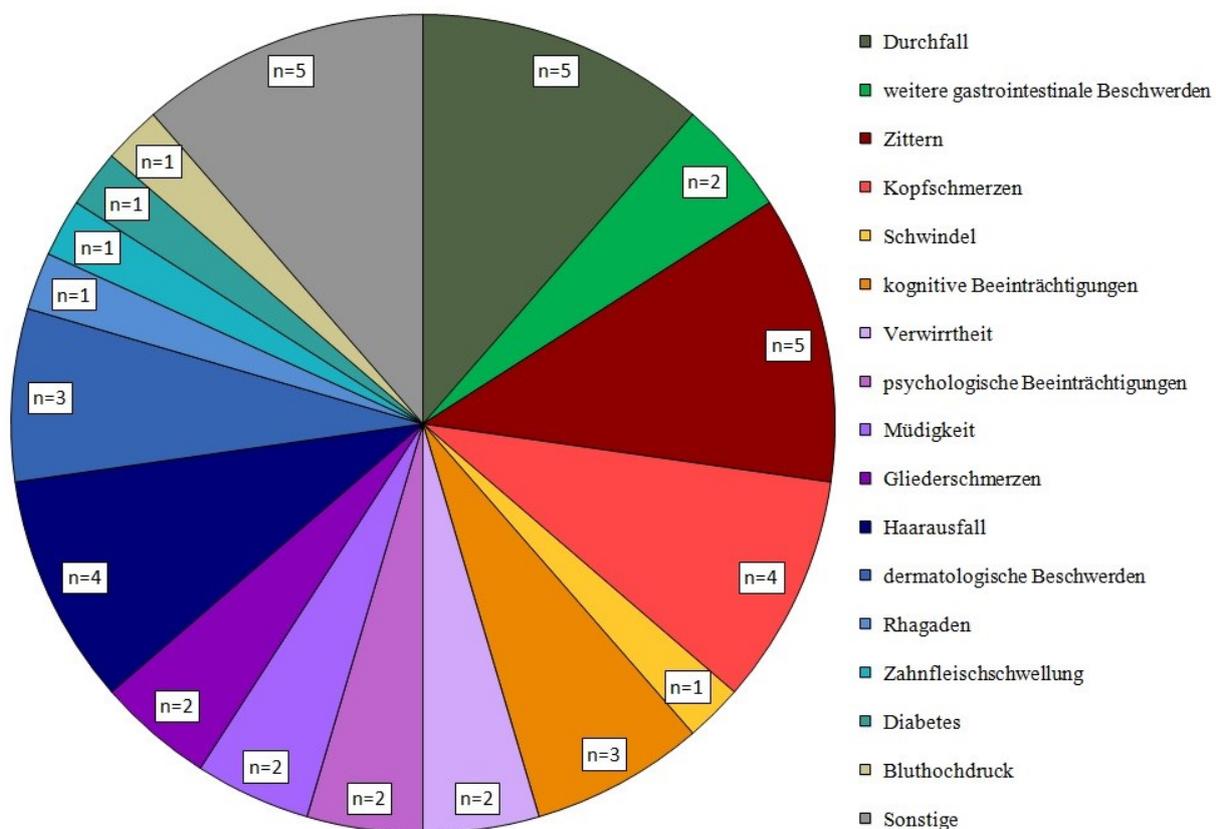


Abb. 3: Nebenwirkungen unter Prograf®

4.2.1.5 Faktoren, die die Patienten an der Prograf®-Einnahme stören

Die zweimal tägliche Einnahme, die auftretenden Nebenwirkungen, die strengen Einnahmezeiten, die Medikamenteneinnahme an sich, die Spiegelkontrollen und der Preis des Immunsuppressivums wurden als störende Faktoren unter Prograf®-Therapie genannt (Frage 31).

4.2.2 Fragebogen Advagraf®

Tabelle 5 gibt eine Übersicht der ausgewerteten Patienten- bzw. Elternantworten des Advagraf®-Fragebogens.

Tab. 5: Übersicht der Auswertung des Advagraf®-Fragebogens (siehe Fragebogen im Anhang)

	Anzahl der Befragten	ungültige Antworten	Antwort A	Antwort B	Antwort C	Antwort D	Antwort E	Antwort F	Antwort G
<u>Fragen bezüglich der Medikamenteneinnahme</u>									
Frage 1	38		20	9	2	7			
Frage 2	38		5	33					
Frage 3	5		3	2	0	0	0	0	0
Frage 4	5		0	5					
Frage 5	0 ^{b)}								
Frage 6	38		14	24					
Frage 7	14		4	3	0	1	5	1	0
Frage 8	38		0	38					
Frage 9	0 ^{c)}								
Frage 10	0 ^{c)}								
Frage 11	38		6	32					
Frage 12	6		1	4	1				
Frage 13	6		5	0	0	1	0	0	0
Frage 14	6		1	5					
Frage 15	1		0	0	1	0	0	0	0
<u>Fragen bezüglich der Patientenzufriedenheit bzw. des Befindens unter Advagraf®</u>									
Frage 16	38	1	0	3	3	9	22		
Frage 17	38		27	11	0	0	0		
Frage 18	38		23	12	3	0	0		

	Anzahl der Befragten	ungültige Antworten	Antwort A	Antwort B	Antwort C	Antwort D	Antwort E	Antwort F	Antwort G
Frage 19	38	1	18	13	5	1	0		
Frage 20	38		21	14	3	0	0		
Frage 21	38		1	0	8	7	22		
Frage 22	38		0	2	6	10	20		
Frage 23 ^{a)}	38		29	9	18	8	4	9	19
<u>Frage bezüglich der Spiegelstabilität unter Advagraf®</u>									
Frage 24	38	1	34	3					
<u>Fragen bezüglich möglicher Nebenwirkungen unter Advagraf®</u>									
Frage 25	38	1	11	26					
Frage 26	12		schmerzende Beine (2), Kopfschmerzen (2), Durchfall (2), Beeinträchtigung des Blutzuckers (2), Konzentrationsstörungen (2), depressive Stimmung (2), Neurodermitis, Kopfschuppen, Akne, Warzen an den Füßen, Aphthen an Lippen, erhöhte Herzfrequenz, Herzrhythmusstörungen, Müdigkeit, Zittern, Colitis Ulcerosa, Hungergefühl, schlechte Wundheilung, Zahnfleischblutungen, Infektanfälligkeit						
Frage 27	12	2	0	1	6	2	1		
Frage 28	12	2	2	2	4	1	1		
Frage 29	12	1	4	0	0	1	6		
<u>Faktoren, die die Patienten an der Advagraf®-Einnahme stören</u>									
Frage 30	38		nein (20); keine Antwort (12); Schwierigkeiten beim Schlucken (2); Advagraf® teurer als Prograf®; Umstellung erbrachte keine Veränderungen (2); Nebenwirkungen; Spiegelschwankungen; genauer Einnahmezeitpunkt; Beeinflussung des Charakters ; gut, da nur 1x/Tag Einnahme nötig; seltener Erkältungen						

a) Mehrfachantworten möglich

b) Da alle Befragten Frage 4 mit „nein“ beantworteten, ist Frage 5 für alle entfallen.

c) Da alle Befragten Frage 8 mit „nein“ beantworteten, ist Frage 8 und 9 für alle entfallen.

Insgesamt lag von 38 Patienten bzw. stellvertretend deren Eltern ein Fragebogen vor. Davon konnte bei 33 Fragebögen die Patientenantwort zur Auswertung verwendet werden, bei fünf Fragebögen wurde stellvertretend die Elternantwort gewertet.

4.2.2.1 Medikamenteneinnahme

20 Patienten antworteten, Advagraf® immer vor dem Essen einzunehmen, neun Patienten immer nach dem Essen und zwei Patienten mit dem Essen. Die Antwort „von Tag zu Tag unterschiedlich“ wurde von sieben Patienten ausgewählt (Frage 1).

Die Einnahme von Advagraf® in den letzten drei Monaten mindestens einmal vergessen zu haben (Frage 2), bejahten 13% der Befragten ($n = 5$). Drei Patienten vergaßen die Advagraf®-Medikation weniger als einmal pro Monat und zwei Patienten einmal pro Monat (Frage 3). Es wurden keine aufeinanderfolgenden Advagraf®-Einnahmen vergessen (Frage 4). Bei Vergleich der Patienten, die die Advagraf®-Einnahme vergessen hatten, mit dem übrigen Patientenkollektiv, zeigten sich keine signifikanten Differenzen in Bezug auf Alter bei Transplantation (p -Wert = 0,6159), Alter bei Umstellung (p -Wert = 0,706), Abstand der Umstellung zur Herztransplantation (p -Wert = 0,146) oder Alter bei Beantwortung des Advagraf®-Fragebogens (p -Wert = 0,706).

37% aller Befragten ($n = 14$) gaben an, Advagraf® in den letzten drei Monaten mehr als zwei Stunden früher oder später eingenommen zu haben (Frage 6). Der Einnahmezeitpunkt wich bei vier Transplantierten weniger als einmal pro Monat von der üblichen Zeit ab, bei drei Transplantierten einmal pro Monat, bei einem Patient jede zweite Woche, bei fünf Patienten jede Woche und bei einem Patienten mehr als einmal pro Woche (Frage 7). Die 14 Patienten mit den zeitlichen Unregelmäßigkeiten bei der Advagraf®-Einnahme waren im Durchschnitt bei Herztransplantation $8,4 \pm 6,6$ Jahre (0,1 – 17,4) und bei Beantwortung des Fragebogens $18,7 \pm 5,3$ Jahre (9,3 – 28,9) alt. Die Umstellung auf Advagraf® erfolgte in einem mittleren Alter von $17,7 \pm 5,1$ Jahren (8,5 – 27,6). Der Abstand zwischen Umstellung und Transplantation betrug im Mittel $9,3 \pm 5,0$ Jahre (1,7 – 18,2).

Es zeigten sich signifikante Unterschiede gegenüber den anderen Befragten sowohl bezüglich des Alters bei Umstellung (p -Wert = 0,040), als auch beim Alter bei Beantwortung des Fragebogens ($p = 0,043$). Die Patienten mit der korrekten zeitlichen Advagraf®-Einnahme waren sowohl bei Umstellung mit einem Durchschnittsalter von $13,6 \pm 5,3$ Jahren (4,9 – 23,6), als auch bei Beantwortung des Fragebogens (mittleres Alter von $14,8 \pm 5,4$ Jahren (6 – 24,5)) ca. vier Jahre jünger als die Patienten mit den zeitlichen Unregelmäßigkeiten. Auch hinsichtlich

des Abstands zwischen Umstellung und Herztransplantation unterschieden sich die zuverlässigen Transplantierten von den Patienten mit den Unregelmäßigkeiten signifikant (p -Wert = 0,013). Der Abstand zwischen Transplantation und Umstellung war mit $5,3 \pm 3,8$ Jahren (0,2 – 12,4) bei den Patienten mit der regelmäßigen, zeitlichen Medikamenteneinnahme deutlich kürzer (ca. 4 Jahre) als bei den Patienten mit den Abweichungen. Bei Betrachtung des Alters bei Herztransplantation konnte bei einem p -Wert von 0,687 kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Die Transplantierten ohne Einnahme-Unregelmäßigkeiten waren bei Herztransplantation im Mittel $9,1 \pm 5,5$ Jahre (0,3 – 18,6) alt.

Änderungen der verordneten Dosierung von Advagraf® ohne Rücksprache mit dem Arzt durchzuführen, wurde von allen Befragten verneint (Frage 8).

Andere Medikamente (z.B. Antihypertensiva, Diuretika) wurden von sechs Patienten mindestens einmal in den letzten drei Monaten vergessen (Frage 11). Es wurde dabei überwiegend ($n=4$) die Abendmedikation vergessen (Frage 12). Fünf Patienten vergaßen die Einnahme der anderen Medikamente weniger als einmal pro Monat, ein Patient vergaß die Einnahme anderer Medikamente jede zweite Woche (Frage 13). Ein Patient gab an, in den letzten drei Monaten auch mehrere aufeinanderfolgende Dosen von anderen Medikamenten etwa jede dritte Woche vergessen zu haben (Frage 14 und Frage 15).

4.2.2.2 Patientenzufriedenheit bzw. des Befindens unter Advagraf®

Durch den Einnahmezeitpunkt von Advagraf® fühlen sich 8 % der Befragten ($n = 3$) im Tagesablauf eingeschränkt, 8 % teilweise und 82 % ($n = 31$) nicht oder überhaupt nicht eingeschränkt (Frage 16). Der Aussage „Im Umgang mit Advagraf® fühlen wir uns sicher“ (Frage 17) stimmten 71 % ($n = 27$) voll zu, die weiteren 29 % ($n = 11$) stimmten zu. 92,1 % ($n = 35$) gaben an, mit Advagraf® als Immunsuppressivum zufrieden zu sein, die übrigen 7,9 % ($n = 3$) antworteten, sie seien teilweise mit Advagraf® zufrieden (Frage 18). Der Aussage „Insgesamt fühle ich mich aktuell körperlich sehr fit“ stimmten 31 Befragte zu, fünf Befragte stimmten teilweise zu und ein Patient stimmte eher nicht zu (Frage 19). 35 Patienten gaben an, ihren normalen Tagesablauf gut bewältigen zu können (Frage 20). Das Statement „Durch meine körperliche Gesundheit ist mein soziales Leben (Besuch bei Freunden, Unternehmungen mit der Familie) eingeschränkt bekam von einem Patienten Zustimmung (Frage 21). Der Aussage „Durch meine seelischen Probleme ist mein soziales Leben (Besuch bei Freunden, Unternehmungen mit der Familie) eingeschränkt“ stimmten zwei Transplantierte zu (Frage 22). 29 Patienten antworten sie fühlen sich meist glücklich, neun Patienten wählten traurig aus, 18 Patienten müde, acht Patienten ängstlich und neun Patienten angespannt (Frage 23).

4.2.2.3 Spiegelstabilität unter Advagraf®

Die Spiegelstabilität unter Advagraf® lag laut Auswertung der Patientenantworten des Fragebogens bei 89 % (n = 34), bei 8 % (n = 3) der Befragten waren die Spiegel instabil (Frage 24).

4.2.2.4 Nebenwirkungen unter Advagraf®

Unter Advagraf® traten bei 29% (n = 11) der Befragten Nebenwirkungen auf, 68 % (n = 26) gaben keine Nebenwirkungen an (Frage 25). Die am häufigsten genannten Nebenwirkungen stellt Abbildung 4 dar (Frage 26).

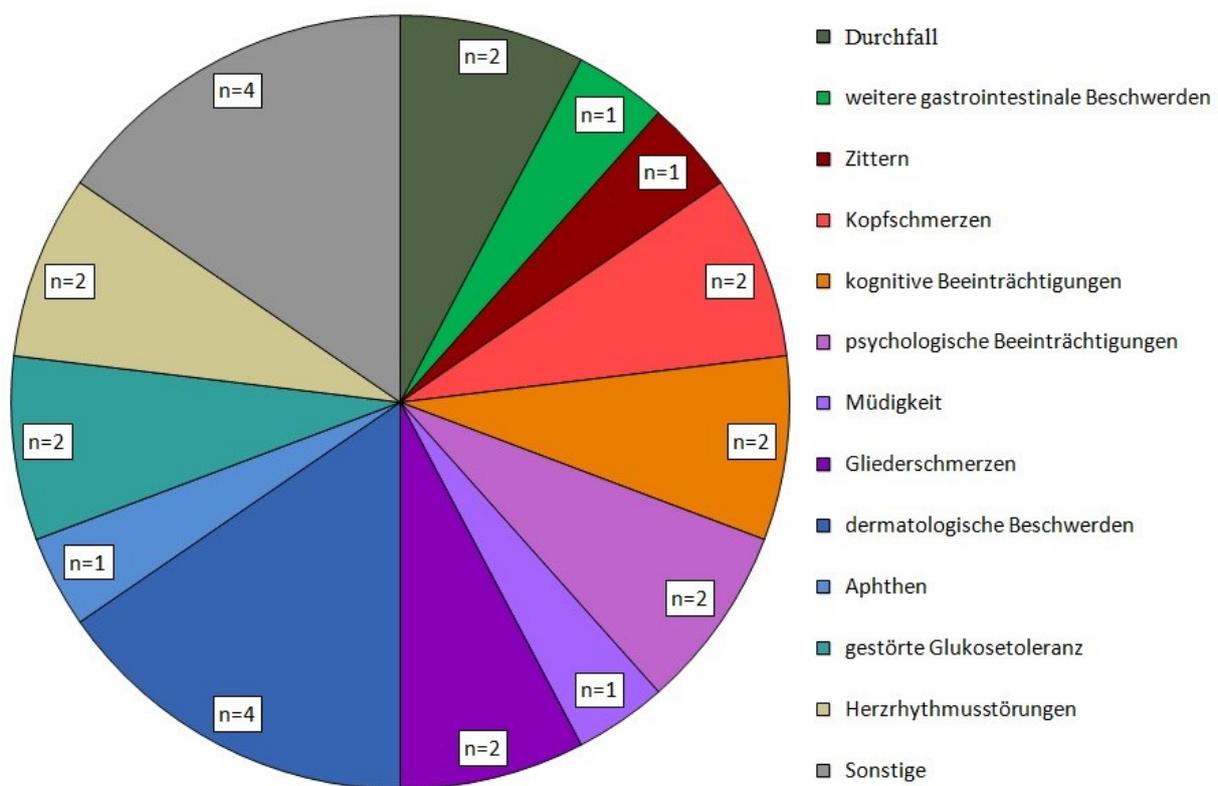


Abb. 4: Nebenwirkungen unter Advagraf®

Die Patienten, die unter Advagraf® Nebenwirkungen beklagten, waren im Mittel bei Herztransplantation $5,7 \pm 5,0$ Jahre (0,3 – 14,8) alt und damit um ca. 50 % jünger als die Patienten, die im Fragebogen keine Nebenwirkungen äußerten (Durchschnittsalter bei Transplantation $10,2 \pm 5,7$ Jahre (0,1 – 18,6)). Dieser Unterschied war bei einem p-Wert von 0,025 statistisch signifikant. Ein Patient klassifizierte die auftretenden Nebenwirkungen als stark, sechs Patienten als mittel, zwei Patienten als leicht und ein Patient als sehr leicht (Frage 27). Auf die Frage „Wie stark stören Dich die Nebenwirkungen“ (Frage 28), antworteten zwei Patienten sehr

stark, weitere zwei Patienten stark, vier Patienten mittel, ein Patient leicht und ein weiterer Patient sehr leicht. Sechs Patienten stuften die Nebenwirkungen als dauerhaft ein (Frage 29).

4.2.2.5 Faktoren, die die Patienten an der Advagraf®-Einnahme stören

Was die Befragten an Advagraf® stört (Frage 30), sind die Schwierigkeiten beim Schlucken, die höheren Kosten im Vergleich zu Prograf®, Nebenwirkungen, Spiegelschwankungen, der genaue Einnahmezeitpunkt und die Beeinflussung des Charakters. Zwei Patienten bemerkten, dass sie keine Veränderungen seit der Umstellung von Prograf® auf Advagraf® erkennen können. In einem Fragebogen wurde mitgeteilt, dass unter Advagraf® seltener Erkältungen aufgetreten seien und die Reduktion der Einnahme auf einmal täglich als gut empfunden wird.

4.3 Dosierung und Spiegelstabilität im Verlauf

Da die Umstellung des Zweitimmunsuppressivums von Mycophenolsäure auf Everolimus auch zur Veränderung des Zielspiegels von Tacrolimus führt, wurden zur Beurteilung der Dosisänderungen und der Spiegelstabilität lediglich die 22 Patienten verwendet, die bereits während der letzten sechs Monate unter Prograf®-Therapie bereits mit Everolimus als Zweitimmunsuppressivum behandelt wurden. Eine Übersicht der Patienten mit den entsprechenden Tacrolimus-Tagesgesamtdosierungen und Tacrolimus-Talspiegeln liefert Tabelle 6.

Tab. 6: Übersicht der mittleren Tacrolimus-Tagesgesamtdosierung in (mg) im Verlauf

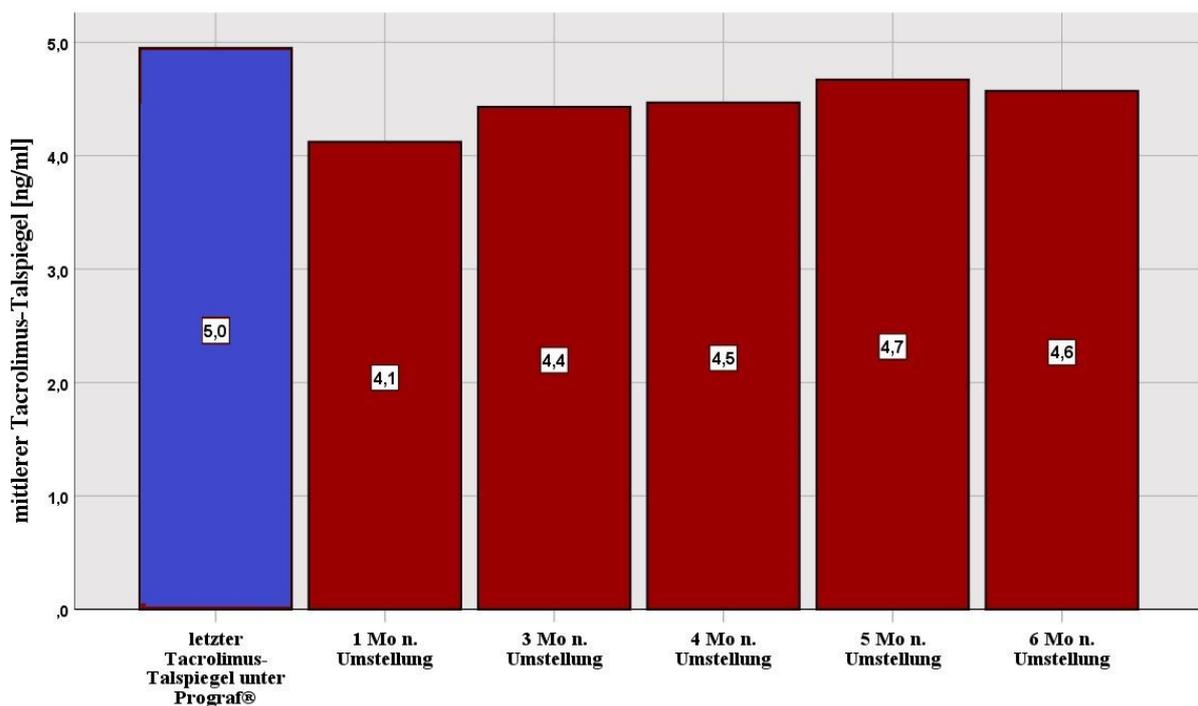
Nr.	Tac TD v. U.	Tac TD 1 Mo n. U.	Tac TD 3 Mo n. U.	Tac TD 6 Mo n. U.	Tac TS v. U.	Tac TS 1 Mo n. U.	Tac TS 3 Mo n. U.	Tac TS 6 Mo n. U.
1	2	2	3	2,5	6,4	3,8	x	4,3
3	2	2	2	2	6,8	x	3,8	4,1
5	2	2,5	2,5	3,5	3	5	2,8	4,2
7	1,5	2	2,25	2,5	3,7	3,4	4,5	5,3
8	2	2	2	2,5	5,4	4,1	2,8	x
10	1,6	1,5	1,5	1,5	6	2,8	2,9	3,8
11	3	3,2	5	6	4,8	x	3	4,4
12	1,5	2	2,5	2,5	3,3	3,9	6,4	x
13	2	2	2,5	3	6,7	x	3	5
16	2	3	3	2,5	3,2	2,5	6,8	4,8
19	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	x	x	x
21	3	3	5	4	4,3	6,7	5,2	5,2

22	3,2	3,5	3,5	3,5	4	4,3	5,1	3,3
25	1,5	1,5	2	2	4,2	x	6,6	4
27	1	1,5	2,5	2,5	3,3	2,9	5	4,4
28	4,5	4	4	4	8,2	x	x	x
29	3	3	2,5	2	7,6	x	5,3	4,2
31	8	8	7	6	4,9	7,9	5,5	3,8
34	4	4	4	4	5	3,2	4,3	4,2
36	0,9	1	3,5	3,75	5,7	3,1	3,9	6,3
37	3,5	3,5	3	5	5,7	x	2,5	3,6
38	1,2	2	1,5	1,5	3,2	x	4,8	7,4

Tac: Tacrolimus, TD: Tagesgesamtdosis, TS: Talspiegel, Mo: Monat/Monate, v. U.: vor Umstellung, n. U.: nach Umstellung, x: keine Spiegelkontrolle erfolgt

4.3.1 Tacrolimus-Talspiegel im Verlauf

Eine Zusammenschau der Entwicklung der Tacrolimus-Talspiegel nach Umstellung ist in Abbildung 5 gegeben.



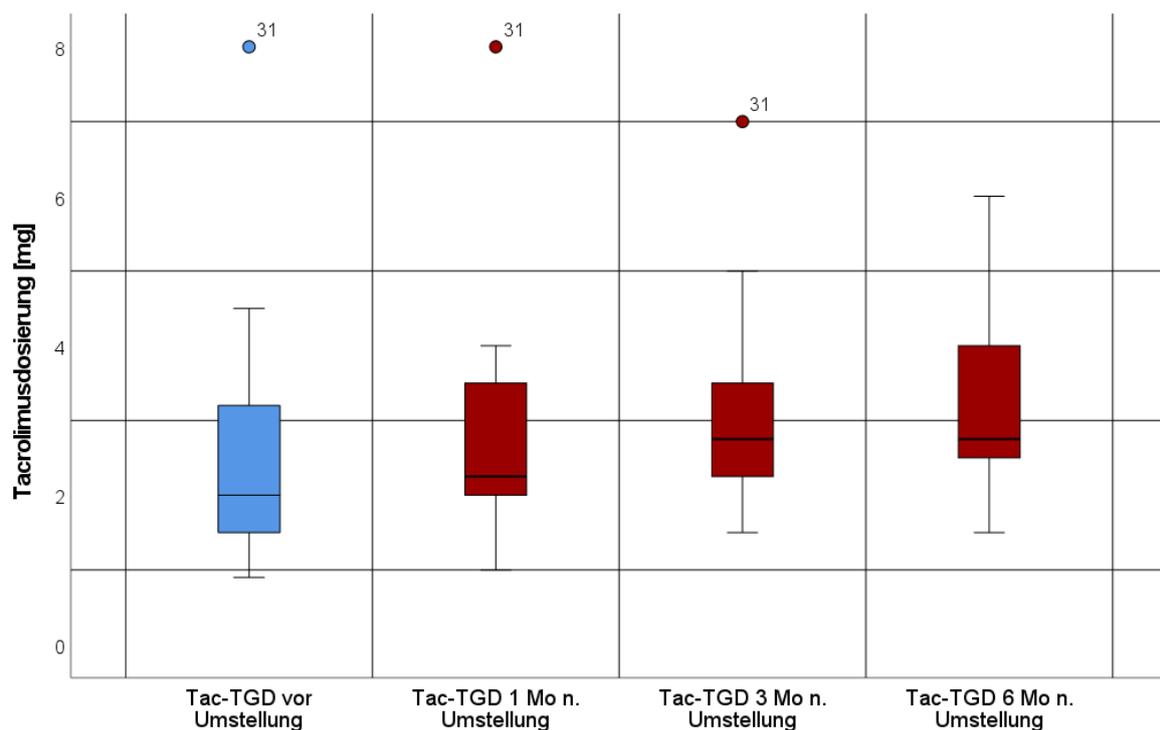
1 Mo n. Umstellung: einen Monat nach Umstellung
 3 Mo n. Umstellung: drei Monate nach Umstellung
 4 Mo n. Umstellung: vier Monate nach Umstellung
 5 Mo n. Umstellung: fünf Monate nach Umstellung
 6 Mo n. Umstellung: sechs Monate nach Umstellung

Abb. 5: Tacrolimus-Talspiegel im Verlauf

Der mittlere Ziel-Talspiegel von Tacrolimus lag bei $4,3 \pm 0,6$ ng/ml (3 – 5,5). Der letzte unter Prograf® gemessene mittlere Talspiegel von Tacrolimus betrug $5,0 \pm 1,5$ ng/ml (3,0 – 8,2). Einen Monat nach Umstellung auf Advagraf® ist dieser auf $4,1 \pm 1,6$ ng/ml (2,5 – 7,9) abgefallen. Dieser Unterschied war bei einem p-Wert von 0,442 nicht signifikant. Nach drei Monaten Advagraf®-Therapie lag der mittlere Talspiegel von Tacrolimus bei $4,4 \pm 1,4$ ng/ml (2,5 – 6,8), was einer nicht signifikanten Änderung zum Ausgangswert unter Prograf® entspricht (p-Wert = 0,521). Der mittlere Tacrolimus-Talspiegel sechs Monate nach Umstellung auf Advagraf® betrug $4,6 \pm 1,0$ ng/ml (3,3 – 7,4). Auch dieser Unterschied war bei einem p-Wert von 0,360 nicht signifikant unterschiedlich zum Ausgangswert unter Prograf®.

4.3.2 Tacrolimus-Tagesgesamtdosierung im Verlauf

In Abbildung 6 ist die Entwicklung der mittleren Tacrolimus-Tagesgesamtdosierung im Verlauf graphisch dargestellt.



Tac TGD vor Umstellung: Tacrolimus-Tagesgesamtdosierung vor Umstellung

Tac TGD 1 Mo nach Umstellung: Tacrolimus-Tagesgesamtdosierung 1 Monat nach Umstellung

Tac TGD 3 Mo nach Umstellung: Tacrolimus-Tagesgesamtdosierung 3 Monate nach Umstellung

Tac TGD 6 Mo nach Umstellung: Tacrolimus-Tagesgesamtdosierung 6 Monate nach Umstellung

Abb. 6: Tacrolimus-Tagesgesamtdosierung im Verlauf

Vor der Umstellung auf Advagraf® betrug die mittlere Tagesgesamtdosis von Tacrolimus unter Prograf®-Einnahme $2,6 \pm 1,6$ mg (0,9 – 8,0). Die Umstellung erfolgte in der Regel im Verhältnis 1:1 [mg] der Tagesgesamtdosis. Bei den Patienten Nr. 10, 22, 36 und 38 wurde auf Grund der Dosierungsmöglichkeiten unter Advagraf® die Tagesgesamtdosis auf die nächstgrößere mögliche Dosierung eingestellt. Bei den Patienten Nr. 5, 12 und 27 erfolgte eine Erhöhung der Tagesgesamtdosis, bei Patient Nr. 28 erfolgte eine Erniedrigung der Tagesgesamtdosis entsprechend dem letzten Spiegel vor Umstellung.

Einen Monat nach Umstellung auf Advagraf® lag die mittlere Tagesgesamtdosis von Tacrolimus bei $2,8 \pm 1,5$ mg (1,0 – 8,0), was einer mittleren Erhöhung von 7 % im Vergleich zur ursprünglichen Dosis unter Prograf® entspricht. Bei einem p-Wert von 0,028 gilt dieser Unterschied als signifikant. Nach drei Monaten wurde die mittlere Tagesgesamtdosis im Mittel um 20 % zum Ausgangswert unter Prograf® auf durchschnittlich $3,1 \pm 1,3$ mg (1,5 – 7,0) erhöht. Bei einem p-Wert von 0,021 gilt auch diese Änderung als signifikant. Nach sechs monatiger Advagraf®-Einnahme betrug die Tacrolimus-Tagesgesamtdosis im Durchschnitt $3,2 \pm 1,3$ mg (1,5 – 6,0). Dieser Unterschied war bei einem p-Wert von 0,015 ebenfalls signifikant. Die Tacrolimus-Tagesgesamtdosis lag sechs Monate nach Umstellung auf Advagraf® im Mittel um 23 % höher als unter Prograf®.

Bei den Patienten Nr. 3, 19 und 34 war die Tagesgesamtdosis von Tacrolimus über den gesamten Beobachtungszeitraum gleichbleibend. Bei vier Patienten (Nr. 10, 28, 29 und 31) kam es zu einer Erniedrigung der Tacrolimus-Tagesgesamtdosis im Mittel um 21 % (6 – 33). Bei den Übrigen 15 Patienten wurde im Verlauf der sechs Monate die Tagesgesamtdosis von Tacrolimus im Mittel um 56 % (9 – 317) erhöht. Patient Nr. 11 erhielt im Verlauf eine Verdopplung der Ausgangs-Tagesgesamtdosis von Tacrolimus, Patient Nr. 27 eine Erhöhung von 150 % und bei Patient Nr. 36 wurde die Tacrolimus-Tagesgesamtdosis um mehr als das Dreifache gesteigert.

In Abbildung 7 sind die Tacrolimus-Tagesgesamtdosierungen der einzelnen Patienten vor und sechs Monate nach Umstellung auf Advagraf® dargestellt.

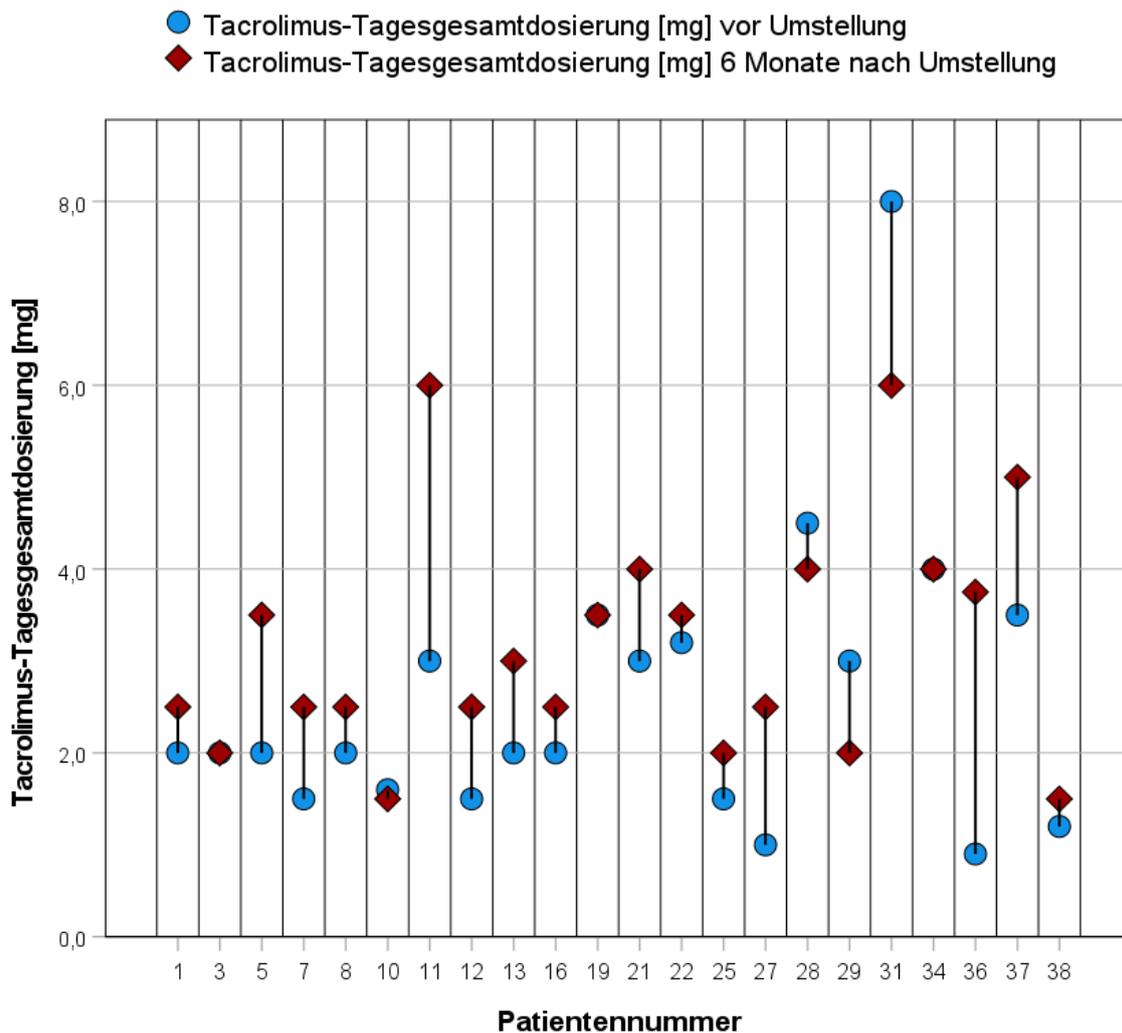


Abb. 7: Tacrolimus-Tagesgesamtdosis vor und sechs Monate nach Umstellung auf Advagraf®

4.3.3 Spiegelstabilität bzw. Dosisänderungen pro Monat

Als Parameter für die Spiegelstabilität des Immunsuppressivums Tacrolimus wurde die Anzahl der nötigen Dosisänderungen innerhalb von fünf Monaten ermittelt. Eine Instabilität der Spiegel wurde angenommen, wenn mehr als drei Dosierungsanpassungen in diesem Zeitfenster nötig waren. In Tabelle 7 sind alle durchgeführten Dosisänderungen der 22 Patienten zum jeweiligen Zeitpunkt aufgeführt.

Während der letzten fünf Monate unter Prograf®-Therapie wurde im Mittel pro Patient die Dosierung 2,5-mal angepasst. Bei sechs Patienten (Nr. 3, 7, 8, 12, 34, 37) wurde in dieser Zeitspanne keine Änderung der Dosierung durchgeführt. 27,3 % der Patienten (Nr. 10, 13, 22, 27, 31 und 36) erhielten in diesen fünf Monaten öfter als dreimal eine Dosisänderung. Ihre Tacrolimus-Talspiegel wurden daher als instabil gewertet.

Tab. 7: Dosisänderungen unter Prograf® und Advagraf®

Pat. Nr.	Dosisänderungen in den letzten 5 Monaten Prograf®	Dosisänderungen zwischen Monat 1 & 2	Dosisänderungen zwischen Monat 2 & 3	Dosisänderungen zwischen Monat 3 & 4	Dosisänderungen zwischen Monat 4 & 5	Dosisänderungen zwischen Monat 5 & 6	Gesamt-Änderungen in 5 Monaten Advagraf®
1	1	0	1	0	0	1	2
3	0	0	0	0	0	0	0
5	3	0	0	2	1	0	3
7	0	1	0	1	0	1	3
8	0	0	0	1	0	0	1
10	6	2	3	2	0	1	8
11	2	1	1	1	1	0	4
12	0	1	0	0	0	0	1
13	8	1	1	2	2	0	6
16	1	1	0	0	0	1	2
19	1	0	0	0	0	0	0
21	3	1	3	0	2	0	6
22	4	0	0	0	0	0	0
25	2	0	1	1	0	0	2
27	5	3	1	0	0	0	4
28	1	0	0	0	0	0	0
29	2	1	0	0	1	0	2
31	9	0	2	1	0	0	3
34	0	0	0	0	0	0	0
36	4	1	2	1	0	0	4
37	0	1	0	0	0	3	4
38	2	0	0	1	0	0	1
Gesamt	54	14	15	13	7	7	56

Zwischen Monat 1 und 6 nach Umstellung auf Advagraf® musste ebenfalls durchschnittlich ca. 2,5-mal die Dosierung innerhalb von 20 Wochen geändert werden. Die fünf Patienten Nr. 3, 19, 22, 28 und 34 benötigten in diesem Zeitrahmen keine Dosisanpassung. Bei den sieben Patienten Nr. 10, 11, 13, 21, 27, 36, 37 wurden die Tacrolimus-Talspiegel als instabil betrachtet, da bei diesen Patienten mehr als drei Änderungen der Dosierung innerhalb von fünf Monaten durchgeführt werden mussten.

Zwischen Monat 1 und 2 nach Umstellung auf Advagraf® wurde bei neun Patienten die Dosierung einmal angepasst, bei Patient Nr. 10 zweimal und bei Patienten Nr. 27 dreimal. Zehn Patienten konnten die Dosierung in diesem Zeitfenster beibehalten. Die meisten Dosisanpassungen waren zwischen Monat 2 und 3 notwendig. Fünf Patienten erhielten eine Dosisänderung in dieser Zeitspanne, zwei Patienten zwei Anpassungen und weitere zwei Patienten drei Anpassungen. Bei 13 Patienten (59,1 %) blieb die Tacrolimusdosis konstant. Zwischen Monat 3 und 4 war bei sieben Patienten eine Dosisänderung nötig und bei drei Patienten zwei Do-

sisanpassungen. Bei 12 Patienten konnte in diesem Zeitintervall auf eine Veränderung der Dosierung verzichtet werden. 77,3 % der Patienten (n=17) konnten zwischen Monat 4 und 5 ihre Dosierung beibehalten. Bei drei Patienten war in diesem Zeitrahmen eine Dosisanpassung notwendig, bei zwei Patienten zwei Dosisänderungen. Zwischen Monat 5 und 6 setzten 17 Patienten die Dosierung des Vormonats fort, vier Patienten erhielten eine einmalige Dosisänderung und bei einem Patienten musste dreimal die Dosierung angepasst werden.

Von den sechs Patienten mit den instabilen Tacrolimus-Talspiegeln unter Prograf® (Nr. 10, 13, 22, 27, 31 und 36) hatten vier Patienten auch unter Advagraf® instabile Spiegel (Nr. 10, 13, 27, 36). Die Tacrolimus-Talspiegel der Patienten Nr. 22 und 31 konnten unter Advagraf®-Therapie stabilisiert werden. Die Patienten Nr. 11, 21 und 37 hatten unter Prograf® stabile Spiegel, unter Advagraf® waren ihre Tacrolimus-Talspiegel jedoch instabil. Zusammenfassend war die Spiegelstabilität in den ersten Monaten unter Advagraf®-Therapie vergleichbar mit der Spiegelstabilität in den letzten Monaten unter Prograf®-Therapie.

4.3.4 Patientenvergleich in Abhängigkeit der Spiegelstabilität

Um Einflussfaktoren der Spiegelstabilität von Tacrolimus zu detektieren, wurden die Patienten mit stabilen Tacrolimus-Talspiegeln den Patienten mit instabilen Tacrolimus-Talspiegeln gegenübergestellt.

4.3.4.1 Spiegelstabilität vs. Instabilität unter Prograf®

Unter Prograf® zeigte sich zwischen den Patienten mit stabilen Tacrolimus-Talspiegeln und den Patienten mit instabilen Tacrolimus-Talspiegeln kein signifikanter Unterschied bezüglich des Alters bei Transplantation (p-Wert=0,280). Die Patienten mit stabilen Tacrolimus-Talspiegeln waren im Durchschnittsalter von $8,8 \pm 6,3$ Jahren (0,1 – 18,6) transplantiert worden. Das Alter bei Transplantation der Patienten mit instabilen Tacrolimus-Talspiegeln lag im Mittel bei $5,5 \pm 5,4$ Jahren (0,3 – 13,8).

Auch bei Vergleich der durchschnittlichen Tacrolimus-Talspiegel und der mittleren Tacrolimus-Tagesgesamtdosis ist von keinen signifikanten Abweichungen auszugehen (p=0,787 bzw. p = 0,494). In der Gruppe mit den Instabilitäten betrug der Tacrolimus-Talspiegel im Mittel $5,1 \pm 1,3$ ng/ml (3,3 – 6,7) und die Tagesgesamtdosis im Durchschnitt $2,8 \pm 2,7$ mg (0,9 – 8,0). Die Patienten mit Spiegelstabilität nahmen im Mittel $2,5 \pm 1,0$ mg (1,2 – 4,5) täglich ein. Ihr mittlerer Tacrolimus-Talspiegel lag bei $4,9 \pm 1,7$ ng/ml (3,0 – 8,2).

4.3.4.2 Spiegelstabilität vs. Instabilität unter Advagraf®

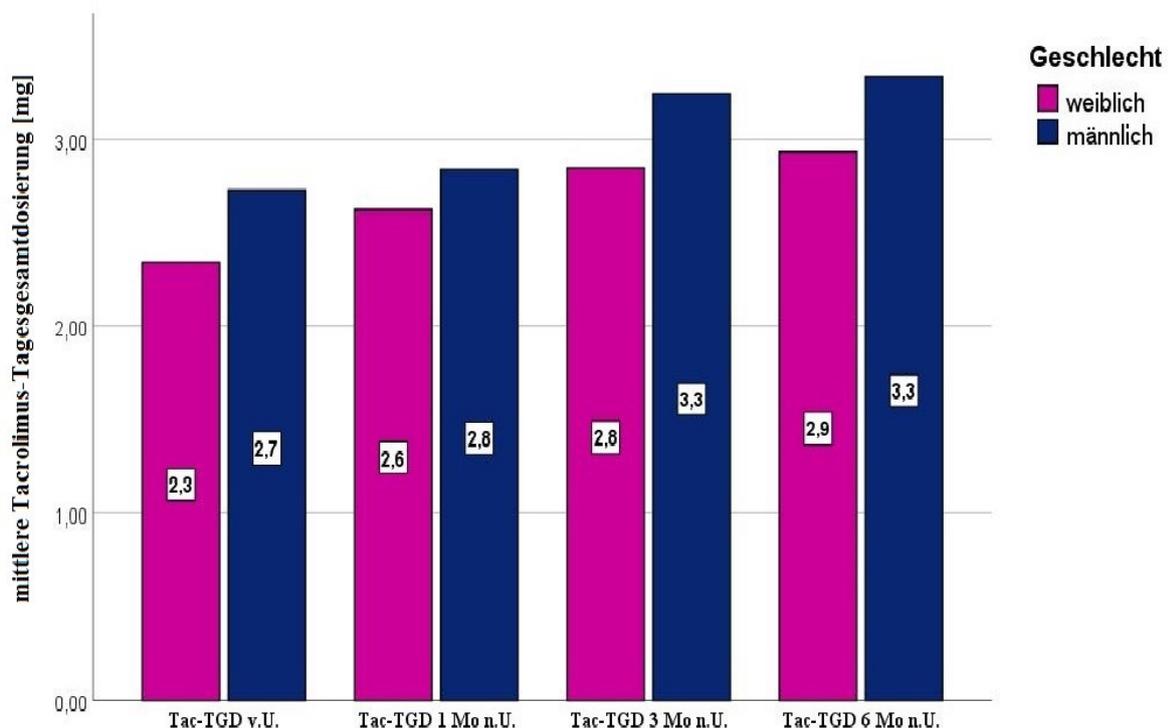
Die Patienten mit instabilen Tacrolimus-Talspiegeln unter Advagraf®-Therapie waren bei Transplantation im Durchschnitt $4,4 \pm 4,2$ Jahre (0,2 – 10,2) alt. Die Patientengruppe mit den stabilen Tacrolimus-Talspiegeln war mit einem mittleren Alter von $9,5 \pm 6,3$ Jahren (0,1 – 18,6) bei Transplantation im Durchschnitt doppelt so alt. Dieser Unterschied war bei einem p-Wert von 0,063 nicht signifikant. Eine signifikante Differenz zeigte sich beim Alter bei Umstellung (p-Wert = 0,007): die Patienten mit stabilen Spiegeln waren bei Umstellung mit einem mittleren Alter von $17,8 \pm 4,6$ Jahren (11,6 – 27,6) deutlich älter als die Patienten mit instabilen Spiegeln (Durchschnittsalter $11,5 \pm 4,8$ Jahren (6,6 – 20,3)). Der Abstand zwischen Umstellung und Herztransplantation war nicht signifikant unterschiedlich (p-Wert = 0,585). Er betrug in der Gruppe mit Spiegelstabilität im Mittel $8,2 \pm 4,9$ (1,7 – 18,2) Jahre. In der Gruppe mit den instabilen Tacrolimus-Talspiegeln war der Abstand mit im Durchschnitt $7,1 \pm 3,8$ (0,6 – 11,8) Jahren ca. 1 Jahr kürzer.

Bezüglich der Parameter Tacrolimus-Talspiegel einen Monat nach Umstellung, drei Monate nach Umstellung und sechs Monate nach Umstellung, konnten keine signifikanten Abweichungen festgehalten werden (p = 0,330; p = 0,052; p = 0,479). Jedoch zeigten sich unterschiedliche Verläufe: Bei den Patienten mit stabilen Tacrolimus-Talspiegeln stieg der Talspiegel zwischen Monat 1 und 3 nach Umstellung von durchschnittlich $4,2 \pm 1,6$ ng/ml (2,5 – 7,9) auf im Mittel $4,9 \pm 1,3$ ng/ml (2,8 – 6,8) an. Nach sechs Monaten Advagraf®-Therapie fiel er auf $4,5 \pm 1,1$ ng/ml (3,3 – 7,4) ab. In der instabilen Gruppe kam es zunächst zum Abfall des Tacrolimus-Talspiegels von $3,9 \pm 1,9$ ng/ml (2,8 – 6,7) einen Monat nach Umstellung auf $3,6 \pm 1,1$ ng/ml (2,5 – 5,2) drei Monate nach Umstellung. Im weiteren Verlauf stieg der Tacrolimus-Talspiegel auf $4,7 \pm 0,9$ ng/ml (3,6 – 6,3) sechs Monate nach Umstellung an.

Die mittlere Tacrolimus-Tagesgesamtdosierung einen Monat, drei Monate und sechs Monate nach Umstellung unterschied sich in den beiden Gruppen nicht signifikant (p = 0,237; p = 0,535; p = 0,237). Sie betrug in der Gruppe mit Spiegelstabilität im Mittel $3,0 \pm 1,6$ mg (1,5 – 8,0) einen Monat nach Umstellung, $3,0 \pm 1,3$ mg (1,5 – 7,0) drei Monate nach Umstellung und $3,0 \pm 1,1$ mg (1,5 – 6,0) sechs Monate nach Umstellung. In der Gruppe mit Spiegelinstabilitäten stieg die Tacrolimus-Tagesgesamtdosis kontinuierlich an von im Durchschnitt $2,2 \pm 1,0$ mg (1,0 – 3,5) einen Monat nach Umstellung auf im Mittel $3,3 \pm 1,3$ mg (1,5 – 5,0) drei Monate nach Umstellung und auf im Durchschnitt $3,7 \pm 1,5$ mg (1,5 – 6,0) sechs Monate nach Umstellung.

4.3.5 Entwicklung der Tacrolimus-Talspiegel und der Tacrolimus-Tagesgesamt-dosierung in Abhängigkeit des Geschlechts

Der durchschnittliche Tacrolimus-Talspiegel der weiblichen Patienten lag bei allen untersuchten Zeitpunkten etwas unter dem mittleren Tacrolimus-Talspiegel der Männer. Der Unterschied war weder vor Umstellung, einen Monat nach Umstellung, drei Monate nach Umstellung noch sechs Monate nach Umstellung signifikant ($p = 0,824$; $p = 0,396$; $p = 0,810$; $p = 1,000$). Der Verlauf mit einem deutlichen Abfall nach einem Monat Advagraf®-Therapie und dem darauffolgenden leichten Anstieg nach drei und sechs Monaten Advagraf®-Einnahme war in beiden Gruppen zu erkennen und demnach entsprechend der Gesamtgruppe.



Tac TD v.U.: Tacrolimus-Tagesdosis vor Umstellung,
 Tac TD 1 Mo n.U.: Tacrolimus-Tagesdosis 1 Monat nach Umstellung
 Tac TD 3 Mo n.U.: Tacrolimus-Tagesdosis 3 Monate nach Umstellung
 Tac TD 6 Mo n.U.: Tacrolimus-Tagesdosis 6 Monate nach Umstellung

Abb. 8: Geschlechtsbezogene Entwicklung der Tacrolimus-Tagesgesamt-dosierung im Verlauf

Die Entwicklung der Tacrolimus-Tagesgesamt-dosierung in Abhängigkeit des Geschlechts stellt Abbildung 8 graphisch dar. Die durchschnittliche Tagesgesamt-dosis der männlichen Patienten war zu allen betrachteten Zeitpunkten höher als die mittlere Tagesgesamt-dosis der weiblichen Patienten. Der Unterschied war weder vor noch nach Umstellung signifikant (p -Wert = 0,868 vor Umstellung, p -Wert = 0,764 einen Monat nach Umstellung, p -Wert von

0,496 drei Monate nach Umstellung, p-Wert von 0,407 sechs Monate nach Umstellung). Die mittlere Tagesgesamtdosis stieg nach sechs Monaten Advagraf®-Therapie sowohl bei den Mädchen und jungen Frauen als auch bei den Jungen und jungen Männern um ca. 0,5 mg an im Vergleich zum Ausgangswert unter Prograf®.

4.3.6 Entwicklung der Talspiegel und der Tagesgesamtdosierung in Abhängigkeit des Alters bei Transplantation

Bei Betrachtung des Tacrolimus-Talspiegels zeigten die beiden Gruppen teilweise unterschiedliche Verläufe: In Gruppe A veränderte sich der Tacrolimus-Talspiegel wie in der Gesamtgruppe. Einen Monat nach Umstellung kam es zum starken Abfall, nach drei und sechs Monaten zum Anstieg des Tacrolimus-Talspiegels ($4,9 \pm 1,6$ ng/ml unter Prograf®, $3,9 \pm 1,3$ ng/ml einen Monat nach Umstellung, $4,2 \pm 1,2$ ng/ml drei Monate nach Umstellung, $4,7 \pm 1,1$ ng/ml sechs Monate nach Umstellung). In Gruppe B betrug der Tacrolimus-Talspiegel $5,2 \pm 1,4$ ng/ml vor Umstellung. In dieser Patientengruppe sank der Tacrolimus-Talspiegel zunächst auf $4,6 \pm 2,3$ ng/ml einen Monat nach Umstellung. Nach drei Monaten Advagraf®-Therapie stieg er auf $5,1 \pm 1,8$ ng/ml an. Sechs Monate nach Umstellung fiel er ab auf $4,2 \pm 0,4$ ng/ml. Die Gruppenabweichungen waren weder vor Umstellung, einen Monat nach Umstellung, drei Monate nach Umstellung oder sechs Monate nach Umstellung signifikant ($p = 0,718$; $p = 0,517$; $p = 0,213$; $p = 0,343$).

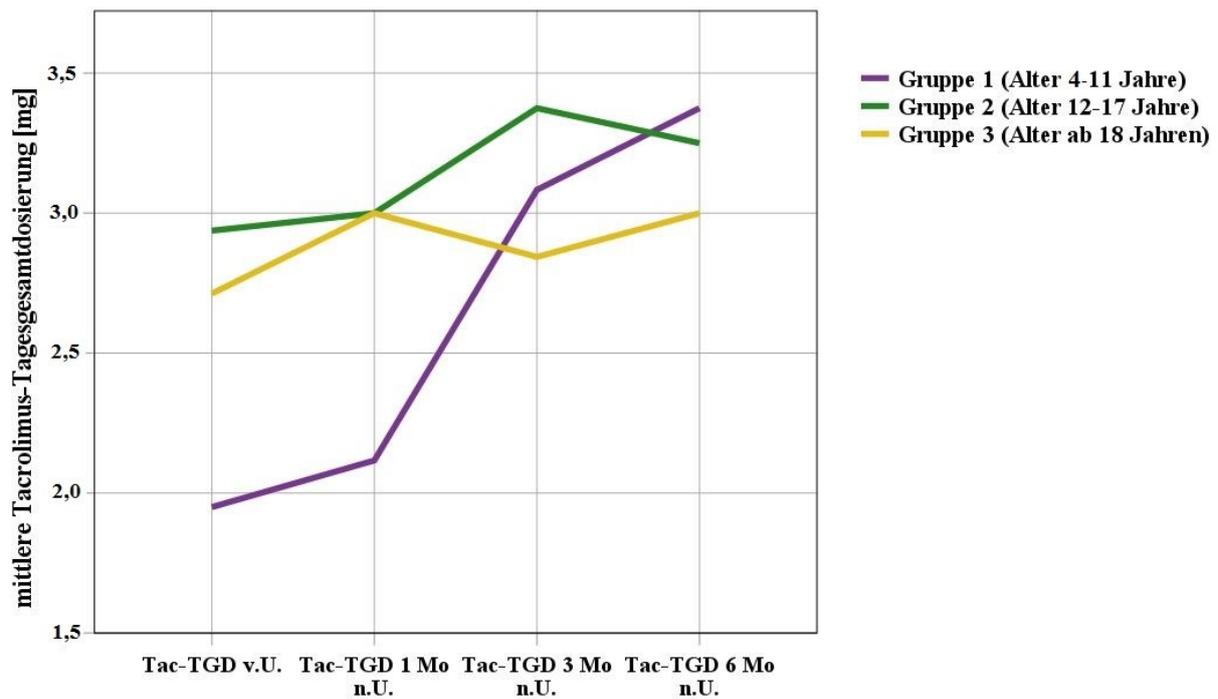
Die Entwicklung der mittleren Tacrolimus-Tagesgesamtdosis verlief in den beiden Gruppen ebenfalls teilweise unterschiedlich. Mit einem Ausgangswert von $2,5 \pm 1,1$ mg unter Prograf® nahm in Gruppe A die mittlere Tacrolimus-Tagesgesamtdosis nach Umstellung kontinuierlich zu auf $3,3 \pm 1,2$ mg nach sechs Monaten Advagraf®-Therapie (nach einem Monat $2,6 \pm 1,0$ mg; nach drei Monaten $3,1 \pm 1,1$ mg). In Gruppe B lag die tägliche Tacrolimusdosis unter Prograf® bei $2,9 \pm 2,5$ mg. Einen Monat nach Umstellung war sie im Vergleich zum Ausgangswert unter Prograf® angestiegen auf $3,1 \pm 2,5$ mg. Nach drei Monaten Advagraf®-Therapie stieg die Tacrolimus-Tagesgesamtdosis im Mittel auf $3,2 \pm 1,9$ mg. Weitere drei Monate später fiel sie auf im Durchschnitt $2,9 \pm 1,5$ mg ab. Die Gruppen waren weder unter Tacrolimus zweimal täglich ($p = 1,000$), einen Monat nach Umstellung ($p = 0,693$), drei Monate nach Umstellung ($p = 0,541$), noch sechs Monate nach Umstellung ($p = 0,329$) signifikant verschieden.

4.3.7 Entwicklung der Talspiegel und der Tagesgesamtdosierung in Abhängigkeit des Alters bei Umstellung

Der mittlere Tacrolimus-Talspiegel unter Prograf® war in Gruppe 3 mit $4,6 \pm 1,3$ ng/ml am niedrigsten und mit $5,2 \pm 2,0$ ng/ml am höchsten in Gruppe 2. Bei den Patienten, die im Alter von 4 – 11 Jahren umgestellt wurden, war der Verlauf des durchschnittlichen Tacrolimus-Talspiegels entsprechend der Gesamtgruppe ($5,1 \pm 1,3$ ng/ml unter Prograf®; $3,3 \pm 0,7$ ng/ml einen Monat nach Umstellung; $3,8 \pm 1,0$ ng/ml drei Monate nach Umstellung; $4,5 \pm 1,0$ ng/ml sechs Monate nach Umstellung). In Gruppe 2 nahm der mittlere Tacrolimus-Talspiegel einen Monat nach Umstellung auf $4,5 \pm 1,4$ ng/ml ab, drei Monate nach Umstellung stieg er auf $4,8 \pm 1,3$ ng/ml an und sechs Monate nach Umstellung fiel er erneut ab auf $4,4 \pm 0,4$ ng/ml. Im Gegensatz zu den Gruppen 1, 2 und zur Gesamtgruppe kam es in Gruppe 3 zum Anstieg des Mittelwerts des Tacrolimus-Talspiegels sechs Monate nach Umstellung um ca. $0,1$ ng/ml zum Ausgangswert unter Prograf® ($4,8 \pm 2,4$ ng/ml einen Monat nach Umstellung; $4,7 \pm 1,6$ ng/ml drei Monate nach Umstellung; $4,7 \pm 1,3$ ng/ml sechs Monate nach Umstellung). Die Differenzen der drei Gruppen waren zu keinem Zeitpunkt signifikant ($p = 0,785$ unter Prograf®, $p = 0,476$ einen Monat nach Umstellung, $p = 0,431$ drei Monate nach Umstellung, $p = 0,963$ sechs Monate nach Umstellung).

Bei Betrachtung der durchschnittlichen Tacrolimus-Tagesgesamtdosis zeigte sich in Gruppe 1 eine kontinuierliche Zunahme von $2,0 \pm 1,0$ mg unter Prograf® auf $3,4 \pm 1,5$ mg sechs Monate nach Umstellung auf Advagraf®. In Gruppe 2 war die Tagesdosis unter Prograf® mit im Mittel $2,9 \pm 1,1$ mg höher als in Gruppe 1. Es kam zum Anstieg nach drei Monaten Advagraf®-Therapie auf $3,4 \pm 0,9$ mg. Jedoch fiel die Tagesgesamtdosis in den folgenden drei Monaten wieder etwas ab auf $3,3 \pm 0,8$ mg. Somit lag sie sechs Monate nach Umstellung unterhalb der Tagesdosis von Gruppe 1. Von durchschnittlich $2,7 \pm 2,3$ mg unter Prograf® nahm die Tacrolimus-Tagesgesamtdosierung in Gruppe 3 sechs Monate nach Umstellung auf im Mittel $3,0 \pm 1,6$ mg zu. Jedoch zeigte sich in dieser Gruppe ein kleiner Abfall der Gesamtdosis zwischen den Monaten 1 und 3 nach Umstellung von $3,0 \pm 2,1$ mg auf $2,8 \pm 1,8$ mg.

In allen drei Gruppen stieg die mittlere Tacrolimus-Tagesgesamtdosis nach sechs Monaten Advagraf®-Medikation im Vergleich zur Ausgangsdosis unter Prograf® an. Die Zunahme war in Gruppe 1 am größten. Bei p-Werten von $0,231$ unter Prograf®, $0,192$ einen Monat nach Umstellung, $0,197$ drei Monate nach Umstellung und $0,553$ sechs Monate nach Umstellung unterschieden sich die drei Gruppen nicht signifikant. Abbildung 9 fasst den Verlauf der Tacrolimus-Tagesgesamtdosierung der einzelnen Gruppen zusammen.



TGD v. U.: Tacrolimus-Tagesgesamtdosierung vor Umstellung
 TGD 1 M. n. U.: Tacrolimus-Tagesgesamtdosierung einen Monat nach Umstellung
 TGD 3 M. n. U.: Tacrolimus-Tagesgesamtdosierung drei Monate nach Umstellung
 TGD 6 M. n. U.: Tacrolimus-Tagesgesamtdosierung sechs Monate nach Umstellung

Abb. 9: Tacrolimus-Tagesgesamtdosis im Verlauf in Abhängigkeit des Alters bei Umstellung

4.3.8 Entwicklung der Talspiegel und der Tagesgesamtdosierung in Abhängigkeit des Abstands zwischen Transplantation und Umstellung

Unter Prograf® war der mittlere Tacrolimus-Talspiegel in Gruppe I mit $5,2 \pm 1,3$ ng/ml am höchsten und in Gruppe III mit $4,7 \pm 2,0$ ng/ml am niedrigsten. Die Gruppen unterschieden sich bei einem p-Wert von 0,854 nicht signifikant. In Gruppe II fiel der durchschnittliche Tacrolimus-Talspiegel im Verlauf kontinuierlich ab von $5,0 \pm 1,4$ ng/ml vor Umstellung auf $4,3 \pm 0,7$ ng/ml sechs Monate nach Umstellung. In Gruppe III nahm der Tacrolimus-Talspiegel im Mittel ebenfalls einen Monat nach Umstellung auf $3,9 \pm 1,2$ ng/ml ab. Nach zwei weiteren Monaten blieb er nahezu konstant und stieg sechs Monate nach Umstellung über den Mittelwert vor Umstellung auf $4,8 \pm 1,8$ ng/ml an. In Gruppe I verlief die Entwicklung des mittleren Tacrolimus-Talspiegels diskontinuierlich mit einem enormen Abfall einen Monat nach Umstellung auf $3,2 \pm 0,5$ ng/ml, einer Zunahme drei Monate nach Umstellung auf $4,9 \pm 1,7$ ng/ml und einer erneuten Abnahme sechs Monate nach Umstellung auf $4,8 \pm 0,8$ ng/ml. Zu keinem Zeitpunkt zeigten sich signifikante Abweichungen zwischen den Gruppen ($p = 0,245$ einen Monat nach Umstellung, $p = 0,510$ drei Monate nach Umstellung, $p = 0,602$ sechs Monate nach Umstellung).

Die durchschnittliche Tacrolimus-Tagesgesamtdosis war vor Umstellung mit $2,1 \pm 1,0$ mg in Gruppe I am niedrigsten und mit $3,0 \pm 2,0$ mg in Gruppe II am höchsten. Die Unterschiede waren nicht signifikant ($p = 0,683$). In Gruppe I und II stieg die mittlere Tacrolimus-Tagesgesamtdosis einen Monat nach Umstellung sowie drei Monate nach Umstellung kontinuierlich an. Nach sechs Monaten Advagraf®-Therapie blieb sie in Gruppe I nahezu konstant bei $3,0 \pm 0,8$ mg. In Gruppe II fiel sie von $3,5 \pm 1,8$ mg drei Monate nach Umstellung diskret ab auf $3,4 \pm 1,6$ mg sechs Monate nach Umstellung. In Gruppe III kam es zunächst zum Anstieg der täglich Tacrolimusdosis von $2,6 \pm 1,3$ mg unter Prograf® auf $2,7 \pm 1,0$ mg einen Monat nach Umstellung. Nach drei Monaten Advagraf®-Therapie fiel die Tacrolimus-Tagesgesamtdosierung gering ab auf $2,6 \pm 0,9$ mg, wobei sie nach sechs Monaten Tacrolimus einmal täglich erneut zunahm auf $3,1 \pm 1,3$ mg. Zu keinem der drei Zeitpunkte wichen die drei Gruppen signifikant voneinander ab (einen Monat nach Umstellung $p = 0,551$, drei Monate nach Umstellung $p = 0,694$, sechs Monate nach Umstellung $p = 0,944$).

4.4 Nierenfunktion

Bei 15 Patienten wurde während des Beobachtungszeitraums eine Funktionsbeeinträchtigung der Niere beschrieben: die Patienten Nr. 4, 14 und 31 erlitten eine passagere bzw. eine akute Niereninsuffizienz. Bei den Patienten Nr. 1, 8, 10, 11, 13, 16, 23, 24, 28, 34, 37, 38 bestand eine chronische Nierenfunktionsstörung. 21 Patienten erhielten unter Tacrolimus zweimal täglich ein Sartan (AT1-Rezeptor-Antagonist) und vier Patienten einen ACE-Hemmer. Patient Nr. 37 wurde sowohl mit einem Sartan, als auch einem ACE-Hemmer behandelt. 26 % der Patienten (Nr. 13, 14, 16, 20, 21, 22, 23, 28, 35, 36) hatten keine ACE-Hemmer- oder Sartan-Therapie. Unter Advagraf® wurden vier weitere Patienten (Nr. 13, 14, 23 und 36) mit einem Sartan behandelt. Bei Patient Nr. 31 wurde der AT1-Rezeptor-Antagonist unter Advagraf® abgesetzt.

4.4.1 Ergebnisse der gesamten Gruppe

Die mittlere Kreatinin-Clearance unter Prograf®-Medikation betrug $110,9 \pm 34,4$ ml/min ($41,4 - 173,7$), unter Advagraf®-Einnahme $113,5 \pm 32,5$ ml/min ($36,1 - 173,3$). Dies entspricht einer mittleren Zunahme der Kreatinin-Clearance unter Advagraf® von 5 %. Es ist bei

einem p-Wert von 0,416 von keiner signifikanten Änderung auszugehen. Bei 18 Patienten (Nr. 1, 6, 11, 12, 13, 14, 17, 22, 23, 24, 26, 27, 29, 30, 31, 33, 35, 37) nahm die Kreatinin-Clearance im Mittel um 20 % (2 – 109) zu, bei Patient Nr. 2 war sie gleichbleibend. Bei den weiteren 19 Patienten (50 %) kam es zu einem mittleren Abfall der Kreatinin-Clearance um 9 % (1 – 26). In Abbildung 10 ist die Kreatinin-Clearance unter Prograf®- bzw. Advagraf®-Medikation graphisch dargestellt.

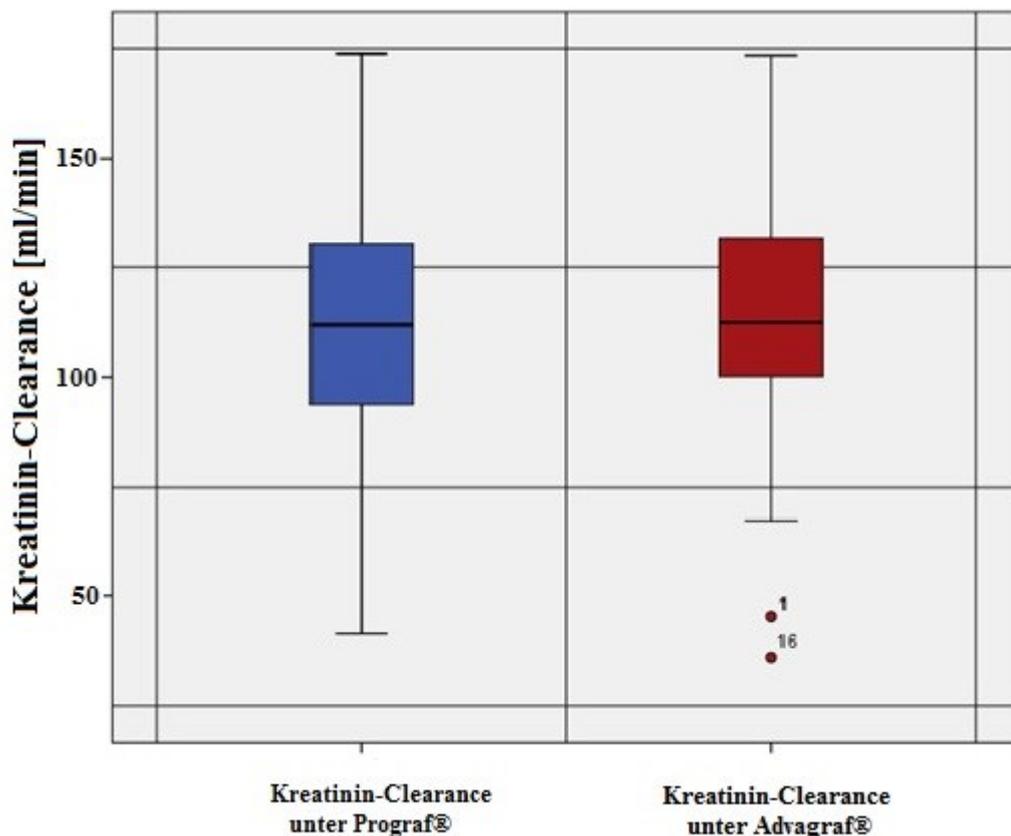


Abb. 10: Kreatinin-Clearance unter Prograf® und Advagraf® im Vergleich

4.4.2 Ergebnisse in Abhängigkeit der Nierenfunktion

Neun Patienten (Nr. 1, 8, 10, 11, 14, 16, 23, 31, 37) hatten unter Prograf® Therapie eine Kreatinin-Clearance unter 90 ml/min. Die mittlere Kreatinin-Clearance dieser Patienten betrug $64,3 \pm 17,0$ ml/min (41,4 – 89,7). Circa sechs Monate nach Umstellung auf Advagraf® war die mittlere Kreatinin-Clearance dieser neun Patienten bei $79,1 \pm 28,4$ ml/min (36,1 – 122,9), das heißt im Mittel um 23 % höher als unter Prograf®. Dieser Unterschied war bei einem p-Wert von 0,125 nicht signifikant. Bei den Patienten Nr. 8, 10 und 16 hatte sich die Nierenfunktion im Mittel um 7 % (3 – 13) verschlechtert. Die restlichen sechs Patienten (Nr. 1, 11,

14, 23, 31, 37) erfuhren eine mittlere Steigerung der Kreatinin-Clearance von 41 % (6 – 109). Bei Patient Nr. 14 war die Kreatinin-Clearance um 90 %, bei Patient Nr. 31 um 109 % gestiegen.

Eine Nierenfunktion über 90 ml/min hatten unter Prograf® 76 % der Patienten (n=29). Die mittlere Kreatinin-Clearance dieser Patientengruppe unter Prograf® lag bei $125,4 \pm 23,8$ ml/min (94,0 – 173,7), die mittlere Kreatinin-Clearance unter Advagraf® bei $124,2 \pm 25,8$ ml/min (76,3 – 173,3). Dies entspricht einer Erniedrigung von durchschnittlich 1 %. Die Änderung war bei einem p-Wert von 0,738 nicht signifikant. Die Nierenfunktion von Patient Nr. 2 war unter Advagraf® konstant. 16 Patienten (Nr. 3, 4, 5, 7, 9, 15, 18, 19, 20, 21, 25, 28, 32, 34, 36 und 38) mit einer Kreatinin-Clearance > 90 ml/min unter Prograf® erfuhren einen mittleren Abfall der Nierenfunktion um 9 % (1 – 26) nach Umstellung auf Tacrolimus einmal täglich. Die durchschnittliche Kreatinin-Clearance war in dieser Gruppe von $128,6 \pm 26,3$ ml/min (97,3 – 173,7) unter Prograf®-Therapie auf $117,5 \pm 26,4$ ml/min (76,3 – 172,9) unter Advagraf®-Einnahme abgefallen. Bei Patientin Nr. 4 war die Kreatinin-Clearance auf unter 90 ml/min gesunken, von 100,5 ml/min vor Umstellung auf 76,3 ml/min nach Umstellung. Bei den übrigen zwölf Patienten (Nr. 6, 12, 13, 17, 22, 24, 26, 27, 29, 30, 33, 35) war die Nierenfunktion im Durchschnitt um 10 % (2 – 31) gestiegen. Die mittlere Kreatinin-Clearance dieser zwölf Patienten betrug $123,0 \pm 21,0$ (94,0 – 164,3) unter Tacrolimus zweimal täglich und $134,8 \pm 22,7$ (102,8 – 173,3) unter Tacrolimus einmal täglich.

Nach sechs Monaten Advagraf®-Therapie hatten insgesamt 30 Patienten eine Nierenfunktion über 90 ml/min.

4.4.3 Ergebnisse in Abhängigkeit des Geschlechts

Die Kreatinin-Clearance der männlichen Patienten nahm im Durchschnitt etwas mehr zu nach Umstellung als die mittlere Kreatinin-Clearance der Gesamtgruppe. Die Kreatinin-Clearance stieg in der männlichen Patientengruppe von $113,1 \pm 35,0$ ml/min unter Prograf® auf $120,0 \pm 31,8$ ml/min unter Advagraf®. Die Verbesserung der Nierenfunktion war bei einem p-Wert von 0,162 nicht signifikant. Im Gegensatz dazu fiel die Kreatinin-Clearance der weiblichen Patienten nach Umstellung etwas ab. Der Durchschnitt der Kreatinin-Clearance sank von $108,3 \pm 34,6$ ml/min unter Prograf® auf $105,5 \pm 32,5$ ml/min unter Advagraf®. Die Abnahme war bei einem p-Wert von 0,432 nicht signifikant. Zwischen der weiblichen und männlichen Patientengruppe konnte weder unter Prograf® noch unter Advagraf® ein signifikanter Unterschied bezüglich der Kreatinin-Clearance ermittelt werden ($p = 0,678$ bzw. $p = 0,177$).

4.4.4 Ergebnisse in Abhängigkeit des Alters bei Herztransplantation

In Gruppe B blieb die Kreatinin-Clearance nach Umstellung beinahe identisch. Die Kreatinin-Clearance betrug vor Umstellung $105,3 \pm 41,9$ ml/min und $106,4 \pm 36,5$ ml/min nach Umstellung. Gruppe A konnte einen dezenten Anstieg der Kreatinin-Clearance von $113,9 \pm 30,4$ ml/min unter Tacrolimus zweimal täglich auf $117,2 \pm 30,3$ ml/min unter Tacrolimus einmal täglich verzeichnen. Bei p-Werten von 0,476 unter Prograf® und 0,335 unter Advagraf® ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

4.4.5 Ergebnisse in Abhängigkeit des Alters bei Umstellung

Die durchschnittliche Kreatinin-Clearance war in Gruppe 3 mit $106,1 \pm 40,3$ ml/min unter Prograf® am niedrigsten. Nach Umstellung war sie mit $106,4 \pm 34,6$ ml/min in etwa gleichbleibend. In Gruppe 1 stieg die mittlere Kreatinin-Clearance von $107,9 \pm 31,0$ ml/min unter Prograf® auf $119,2 \pm 29,8$ ml/min unter Advagraf® an. Gruppe 2 hatte unter Prograf® die beste Nierenfunktion mit im Durchschnitt $118,5 \pm 33,3$ ml/min. Nach Umstellung auf Advagraf® kam es zum Abfall auf im Mittel $114,4 \pm 34,3$ ml/min. Somit hatte nach Umstellung auf Advagraf® Gruppe 1 die höchste Kreatinin-Clearance. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren weder vor noch nach Umstellung signifikant ($p = 0,628$ unter Prograf® bzw. $p = 0,624$ unter Advagraf®).

4.4.6 Ergebnisse in Abhängigkeit des Abstands zwischen Transplantation und Umstellung

Bezüglich der Nierenfunktion kam es in Gruppe III nach Umstellung auf Advagraf® zu einer Abnahme der Nierenfunktion von $115,0 \pm 31,2$ ml/min auf $109,6 \pm 34,0$ ml/min. In Gruppe I zeigte sich eine dezente Zunahme von $105,1 \pm 37,7$ ml/min unter Prograf® auf $108,4 \pm 34,8$ ml/min unter Advagraf®. Dennoch blieb in dieser Patientengruppe die Kreatinin-Clearance am niedrigsten. Gruppe II hatte mit einem Anstieg von im Mittel $114,5 \pm 34,6$ ml/min unter Tacrolimus zweimal täglich auf $122,3 \pm 29,1$ ml/min unter Tacrolimus einmal täglich die beste Nierenfunktion nach Umstellung. Bei p-Werten von 0,714 und 0,494 unterschieden sich die drei Gruppen weder unter Prograf® noch unter Advagraf® signifikant.

4.5 Glukosestoffwechsel

4.5.1 Ergebnisse der gesamten Gruppe

Der mittlere HbA1c-Wert unter Tacrolimus zweimal täglich lag bei $5,6 \pm 0,8 \%$ (4,6 – 9,5), unter Tacrolimus einmal täglich bei $5,8 \pm 0,7 \%$ (5,0 – 7,6). Dies entspricht einer mittleren Änderung von 4 %. Dieser Unterschied war bei einem p-Wert von 0,003 signifikant.

Bei den Patienten Nr. 4, 12, 32 und 37 konnte auf Grund fehlender Werte vor bzw. nach Umstellung kein Vergleich durchgeführt werden. Bei den Patienten Nr. 13 und 25 war der HbA1c-Wert unter beiden Tacrolimus-Formulierungen gleich. Bei den Patienten Nr. 1, 6, 7, 14, 24, 28 (15,8 % der Patienten) besserte sich der Parameter für den Zuckerhaushalt im Mittel um 7 % (1 – 23). Unter Tacrolimus zweimal täglich lag der durchschnittliche HbA1c-Wert dieser Patientengruppe bei $6,3 \pm 1,6 \%$ (5,4 – 9,5), unter Tacrolimus einmal täglich bei $5,7 \pm 0,8 \%$ (5,3 – 7,3). Bei den weiteren 26 Patienten (68,4 %) war der HbA1c-Wert unter Advagraf® im Mittel um 7 % (1 – 51) angestiegen, von durchschnittlich $5,4 \pm 0,6 \%$ (4,6 – 7,0) unter Prograf® auf $5,8 \pm 0,8 \%$ (5,0 – 7,6) unter Advagraf®.

Tab. 8: Übersicht der Entwicklung der HbA1c-Werte nach Umstellung von Prograf® auf Advagraf® bei Patienten mit antidiabetischer Therapie

Patient		unter Prograf®	unter Advagraf®
Nr. 5	HbA1c antidiabetische Therapie	5,3 % Metformin	5,4 % keine Therapie
Nr. 7	HbA1c antidiabetische Therapie	9,5 % Metformin	7,3 % Metformin
Nr. 8	HbA1c antidiabetische Therapie	5,8 % bei Bedarf Insulin	5,9 % bei Bedarf Insulin
Nr. 10	HbA1c antidiabetische Therapie	7,0 % Insulin	7,6 % Insulin
Nr. 17	HbA1c antidiabetische Therapie	6,1 % bei Bedarf Insulin	7,5 % bei Bedarf Insulin
Nr. 34	HbA1c antidiabetische Therapie	6,8 % Metformin + Insulin	7,3 % Metformin ↑ + Insulin

Eine Übersicht über die Entwicklung der HbA1c-Werte bei Patienten mit antidiabetischer Therapie gibt Tabelle 8. Unter Prograf® erhielten 15,8 % der Patienten (n = 6) eine antidiabetische Therapie: Die Patienten Nr. 5 und 7 wurden mit Metformin behandelt, mit Insulin die Patienten Nr. 10 und 17, bei Bedarf auch Patient Nr. 8. Patientin Nr. 34 erhielt sowohl Insulin, als auch Metformin zur antidiabetischen Therapie. Unter Advagraf® wurden 13,2 % der Patienten (n = 5) antidiabetisch therapiert.

Bei Patientin Nr. 5 wurde die Metformin-Medikation unter Tacrolimus einmal täglich abgesetzt. Der mittlere HbA1c-Wert blieb nach Umstellung in etwa stabil (5,3 % unter Prograf® und 5,4 % unter Advagraf®). Der durchschnittliche HbA1c-Wert der Patientin Nr. 7 war von 9,5 % auf 7,3 % nach Umstellung gesunken. Die Dauermedikation mit Metformin wurde nach Umstellung auf Advagraf® beibehalten. Bei Patient Nr. 10 stieg der mittlere HbA1c-Wert von 7,0 % vor Umstellung auf 7,6 % nach Umstellung an. Die bereits unter Prograf® durchgeführte Insulintherapie wurde unter Advagraf® fortgesetzt. Die Patienten Nr. 8 und 17 erhielten Insulin bei Bedarf. Der durchschnittliche HbA1c-Wert bei Patient Nr. 8 blieb in etwa stabil (5,8 % unter Prograf®, 5,9 % unter Advagraf®). Bei Patientin Nr. 17 stieg der Blutzuckerparameter jedoch deutlich an von 6,1 % unter Prograf® auf 7,5 % unter Advagraf®. Der mittlere HbA1c-Wert der Patientin Nr. 34 war von 6,8 % auf 7,3 % nach Umstellung angestiegen. Die Patientin wurde weiterhin mit Insulin und Metformin behandelt, wobei die tägliche Metformin Dosierung von 1000 mg auf 1700 mg unter Advagraf® gesteigert wurde.

4.5.2 Ergebnisse in Abhängigkeit des HbA1c-Wertes

Fünf Patienten (Nr. 7, 10, 17, 30, 34) hatten unter Prograf®-Therapie einen HbA1c-Wert $\geq 6,0$ %. Im Durchschnitt betrug der HbA1c-Wert dieser fünf Patienten $7,1 \pm 1,4\%$ (6,1 - 9,5) unter Tacrolimus zweimal täglich und stieg auf $7,2 \pm 0,6$ % (6,2 – 7,6) nach Umstellung auf Tacrolimus einmal täglich an. Diese Veränderung war bei einem p-Wert von 0,500 nicht signifikant. Bei Patientin Nr. 7 war der mittlere HbA1c-Wert von 9,5 % auf 7,3 % abgefallen. Bei den übrigen vier Patienten stieg der HbA1c-Wert jeweils an. Patient Nr. 30 erhielt weder unter Prograf®, noch unter Advagraf® eine antidiabetische Therapie. Die Patienten Nr. 7, 10, 17, 34 wurden sowohl vor als auch nach Umstellung mit Metformin und/oder Insulin behandelt (siehe Tab. 8).

29 Patienten hatten unter Prograf®-Medikation einen HbA1c $< 6,0$ %. Der durchschnittliche HbA1c-Wert lag bei $5,3 \pm 0,3$ % (4,6 - 5,9) vor und bei $5,5 \pm 0,4$ % (5,0 – 7,4) nach Umstellung. Der Unterschied war bei einem p-Wert von 0,004 signifikant. In dieser Subgruppe er-

hielten zwei Patienten eine antidiabetische Therapie: Patientin Nr. 5 erhielt eine Metformin-Therapie, welche nach Umstellung auf Advagraf® beendet wurde und Patient Nr. 8 bekam Insulin bei Bedarf. Bei 22 Patienten kam es unter Advagraf®-Therapie zu einem Anstieg des HbA1c-Wertes. Zwei Patienten (Nr. 9 und 38) hatten nach Umstellung einen HbA1c-Wert $\geq 6,0$ %. Der HbA1c-Wert von Patientin 9 nahm von 4,9 % auf 7,4 % zu, was einer Steigerung um ca. 50 % entspricht. Eine Besserung des HbA1c-Wertes trat bei fünf Patienten ein (Nr. 1, 6, 14, 24, 28). Bei den Patienten Nr. 13 und 25 blieb der HbA1c-Wert nach Umstellung auf Advagraf® gleich zum Ausgangswert unter Prograf®.

4.5.3 Ergebnisse in Abhängigkeit des Geschlechts

In der weiblichen Patientengruppe stieg der durchschnittliche HbA1c-Wert von $5,7 \pm 1,2$ % unter Tacrolimus zweimal täglich auf $5,9 \pm 0,9$ % unter Tacrolimus einmal täglich an. Beim männlichen Patientenkollektiv nahm der mittlere HbA1c-Wert nach Umstellung von $5,5 \pm 0,5$ % unter Prograf® auf $5,6 \pm 0,5$ % unter Advagraf® zu.

Der Mittelwert der HbA1c-Werte der Mädchen und jungen Frauen war somit sowohl unter Prograf® als auch unter Advagraf® etwas höher als der durchschnittliche HbA1c-Wert der Jungen und jungen Männer. Es zeigte sich jedoch unter beiden Tacrolimusformulierungen kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,924$ unter Prograf®, $p = 0,661$ unter Advagraf®).

4.5.4 Ergebnisse in Abhängigkeit des Alters bei Transplantation

Der mittlere HbA1c-Wert war in Gruppe A vor und nach Umstellung höher als in Gruppe B. Er stieg in Gruppe A von $5,7 \pm 1,0$ % auf $6,0 \pm 0,8$ % an. In Gruppe B war der durchschnittliche HbA1c-Wert nach Umstellung diskret angestiegen ($5,3 \pm 0,3$ % vor Umstellung; $5,4 \pm 0,2$ % nach Umstellung). Bei einem p-Wert von 0,224 lag unter Prograf® keine signifikante Abweichung zwischen den beiden Gruppen vor. Nach Umstellung auf Advagraf® war der Unterschied bei einem p-Wert von 0,043 signifikant.

4.5.5 Ergebnisse in Abhängigkeit des Alters bei Umstellung

Bei Vergleich der HbA1c-Werte zeigte sich in Gruppe 1 nach Umstellung eine Zunahme des mittleren HbA1c-Wertes von im Durchschnitt $5,5 \pm 0,7$ % auf $6,0 \pm 0,9$ %. Gruppe 2 ver-

zeichnete ebenfalls einen Anstieg von $5,5 \pm 0,5$ % auf $5,7 \pm 0,6$ %. Gruppe 3 hatte zwar unter Prograf® den höchsten HbA1c-Mittelwert mit $5,8 \pm 1,3$ %, doch kam es in dieser Gruppe nach Umstellung auf Advagraf® zum Abfall auf im Mittel $5,6 \pm 0,6$ %. Damit war der durchschnittliche HbA1c-Wert unter Advagraf® in Gruppe 3 am niedrigsten. Die Abweichungen zwischen den Gruppen waren bei einem p-Wert von 0,978 unter Tacrolimus zweimal täglich und 0,696 unter Tacrolimus einmal täglich nicht signifikant.

4.5.6 Ergebnisse in Abhängigkeit des Abstands zwischen Transplantation und Umstellung

Unter Prograf® war der mittlere HbA1c-Wert in Gruppe I mit $5,4 \pm 0,6$ % am niedrigsten. Nach Umstellung nahm er auf $5,8 \pm 0,9$ % zu. In Gruppe II kam es zur dezenten Zunahme des HbA1c-Werts unter Advagraf®-Therapie von im Mittel $5,6 \pm 1,2$ % auf im Durchschnitt $5,7 \pm 0,6$ %. In Gruppe III war der HbA1c-Wert vor Umstellung mit im Mittel $5,7 \pm 0,6$ % am höchsten. Er stieg unter Advagraf®-Therapie auf durchschnittlich $5,8 \pm 0,8$ %. Es lagen zwischen den Gruppen keine signifikanten Differenzen vor ($p = 0,303$ unter Prograf®, $p = 0,868$ unter Advagraf®).

4.6 Fettstoffwechsel

4.6.1 Ergebnisse der gesamten Gruppe

Während der letzten sechs Monate unter Prograf®-Therapie, erhielten 31 Patienten (81,6 %) Fluvastatin zur Hemmung der Cholesterinsynthese. Die mittlere Dosierung lag bei $34,8 \pm 21,1$ mg (15 – 80). Die Patienten Nr. 3, 11, 17, 23, 30, 31, 32 wurden nicht mit einem Statin therapiert. In den ersten sechs Monaten unter Advagraf®-Therapie wurden ebenfalls 31 Patienten mit Fluvastatin behandelt, im Mittel mit einer Dosierung von $38,7 \pm 21,3$ mg (20 - 80). Des Weiteren erhielt Patient Nr. 31 10mg Atorvastatin und Patientin Nr. 32 10mg Pravastatin. Somit nahmen unter Advagraf® 86,8 % ($n = 33$) der Patienten eine Statin-Therapie ein.

Bei Betrachtung des Gesamtcholesterins kam es nach Umstellung auf Tacrolimus einmal täglich zu keiner signifikanten Änderung (p -Wert = 0,145): unter Prograf®-Medikation betrug das mittlere Gesamtcholesterin $157,5 \pm 35,3$ mg/dl (100 – 254,5), unter Advagraf®-Einnahme

167,5 ± 43,1 mg/dl (104,7 – 290,0). Das entspricht einer mittleren Zunahme um 6 %. Aufgrund fehlender Werte konnten bei den Patienten Nr. 4, 10, 12, 16 und 33 keine Unterschiede zwischen Tacrolimus zweimal täglich und Tacrolimus einmal täglich untersucht werden. Bei den Patienten Nr. 24 und 38 war das Gesamtcholesterin unter beiden Tacrolimus-Formen gleich. Bei 52,6 % (n = 20) stieg das Gesamtcholesterin im Mittel um 16 % (2 – 69 %) an. Bei 28,9 % der Patienten (n = 11) kam es zur Senkung des Gesamtcholesterins um durchschnittlich 12 % (1 – 25). Unter Prograf®-Medikation hatten insgesamt drei Patienten (Nr. 17, 23, 36) ein Gesamtcholesterin, das oberhalb des Normbereichs lag, unter Advagraf®-Einnahme hatten insgesamt sechs Patienten ein erhöhtes Gesamtcholesterin (Nr. 9, 16, 17, 21, 23, 32).

Der Mittelwert der Triglyceride unter Prograf®-Therapie lag bei 127,6 ± 58,8 mg/dl (49 – 272,7), der Mittelwert der Triglyceride unter Advagraf® bei 126,1 ± 47,8 mg/dl (59 – 248). Der mittlere Unterschied betrug 8 % und war bei einem p-Wert von 0,748 nicht signifikant. Wegen fehlender Werte konnte bei den Patienten Nr. 10, 12, 16, 18, 33 kein Vergleich durchgeführt werden. Bei 15 Patienten (39,5 %) konnten die Triglyceride im Mittel um 27 % (4 – 53) gesenkt werden. Bei 50 % der Patienten kam es zu einer mittleren Erhöhung der Triglyceride um 38 % (1 – 171). Unter Tacrolimus zweimal täglich waren die Triglyceride bei fünf Patienten (Nr. 1, 7, 14, 25, 38) pathologisch erhöht, unter Tacrolimus einmal täglich bei sechs Patienten (Nr. 7, 16, 23, 25, 26, 38).

Das mittlere LDL-Cholesterin unter Tacrolimus zweimal täglich ergab einen Wert von 96,1 ± 25,7 mg/dl (49,0 – 178,2). Unter Tacrolimus einmal täglich war das mittlere LDL-Cholesterin mit 105,0 ± 36,0 mg/dl (51,0 – 211,5) im Mittel um 8 % höher, jedoch handelte es sich um keine signifikante Änderung (p = 0,125). Bei 28,9 % der Patienten (Nr. 2, 6, 7, 8, 14, 19, 25, 31, 34, 36, 37) war das LDL-Cholesterin nach Umstellung im Mittel um 15 % (4 – 29) gesunken. Zu einer mittleren Erhöhung des LDL-Cholesterins von 20 % (1 – 89) kam es bei 20 Patienten (52,6 %). Bei den Patienten Nr. 4, 9, 10, 12, 16, 18, 33 konnte auf Grund fehlender Werte keine Differenzierung durchgeführt werden. Insgesamt hatten unter Prograf®-Therapie zwei Patienten erhöhte LDL-Cholesterin-Werte (Nr. 17, 23), unter Advagraf®-Medikation sechs Patienten (Nr. 9, 16, 17, 21, 23, 32).

Auch bei Vergleich des HDL-Cholesterins unterschieden sich die beiden Tacrolimus-Formen nicht signifikant (p = 0,176): Es kam unter Advagraf®-Therapie zu einer mittleren Zunahme des HDL-Cholesterins um 1 %. Unter Prograf®-Einnahme betrug der Durchschnittswert 45,5 ± 14,3 mg/dl (25,0 – 97,0), unter Advagraf®-Medikation 46,4 ± 12,7 mg/dl (27,0 – 79,5). Auf Grund mangelnder Werte konnte bei den Patienten Nr. 4, 10, 12, 16, 18, 33 keine Unterscheidung analysiert werden. Bei den Patienten Nr. 35 und 38 war das HDL-Cholesterin stabil.

Eine mittlere Erniedrigung des HDL-Cholesterins um 8 % (1 – 18) trat bei 18 Patienten (Nr. 2, 8, 9, 14, 15, 20, 22, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 34, 36, 37) auf. Bei den übrigen zwölf Patienten (31,6 %) stieg das HDL-Cholesterin im Durchschnitt um 10 % (1 – 49). Ein nicht der Norm entsprechendes HDL-Cholesterin hatten unter Prograf®-Einnahme fünf Patienten. Bei den Patienten Nr. 10, 11 und 31 war das mittlere HDL-Cholesterin niedriger als der Normbereich, bei den Patienten Nr. 15 und 36 höher als der Normbereich. Unter Advagraf®-Therapie hatten zwei Patienten (Nr. 25 und 31) ein erniedrigtes HDL-Cholesterin und Patient Nr. 36 ein erhöhtes HDL-Cholesterin. Eine zusammenfassende Übersicht über die Entwicklung der Fettstoffwechselfparameter nach Umstellung auf Advagraf® vermittelt Abbildung 11.

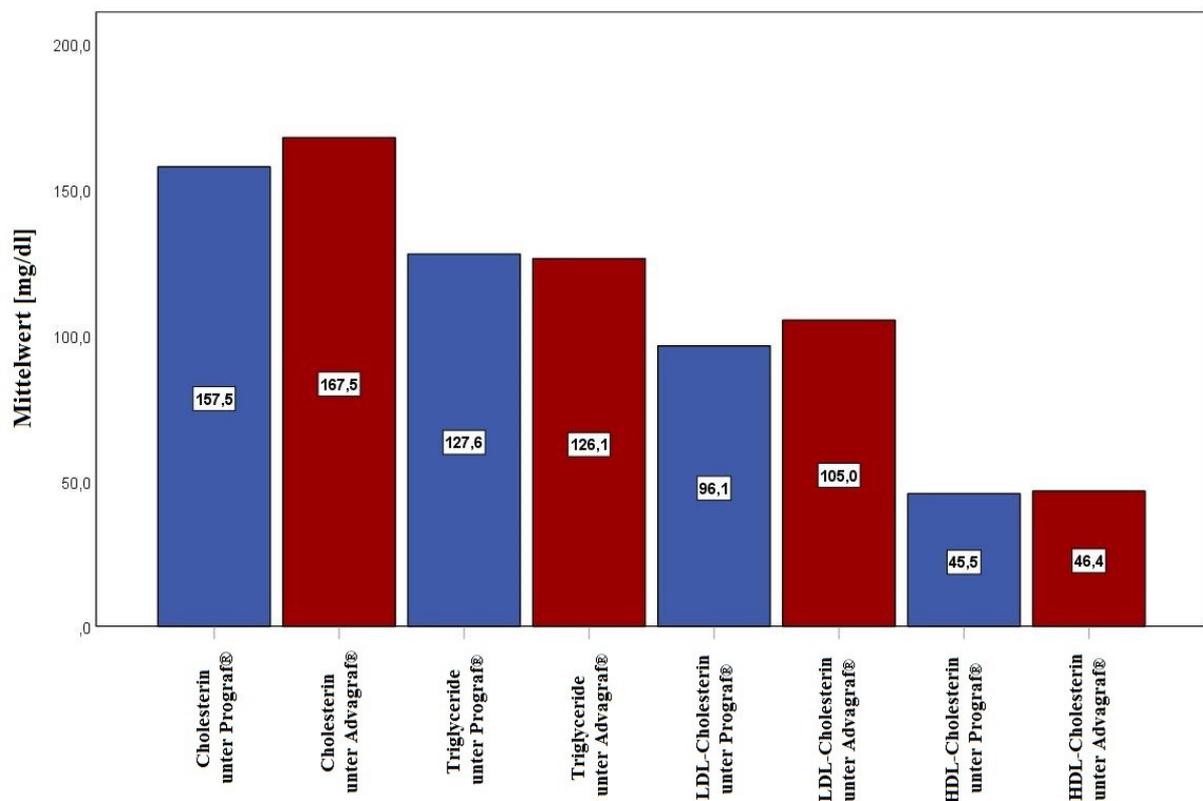


Abb. 11: Fettstoffwechselfparameter unter Prograf® und Advagraf® im Vergleich

4.6.2 Ergebnisse in Abhängigkeit des Geschlechts

In der weiblichen Patientengruppe betrug das mittlere Gesamtcholesterin $166,8 \pm 41,1$ mg/dl unter Prograf® und $183,2 \pm 50,7$ mg/dl unter Advagraf®. Das mittlere Gesamtcholesterin der männlichen Patienten lag sowohl unter Tacrolimus zweimal täglich ($150,6 \pm 29,5$ mg/dl) als auch unter Tacrolimus einmal täglich ($153,5 \pm 29,8$ mg/dl) mehr als 15 mg/dl unterhalb des durchschnittlichen Gesamtcholesterins der weiblichen Patienten. Der Unterschied der beiden

Gruppen war nach Umstellung auf Advagraf® bei einem p-Wert von 0,037 signifikant (unter Prograf® $p = 0,139$). In beiden Gruppen kam es nach Umstellung auf Advagraf® zum Anstieg des Gesamtcholesterins, wobei die Zunahme in der weiblichen Patientengruppe bei einem p-Wert von 0,031 ebenfalls signifikant war.

Der Durchschnitt der Triglyceride war mit $135,7 \pm 57,4$ mg/dl unter Prograf® bei den männlichen Patienten mehr als 15 mg/dl höher als bei den weiblichen Patienten und nahm nach Umstellung auf Advagraf® um ca. 8 mg/dl ab ($127,7 \pm 47,3$). Bei den Mädchen und jungen Frauen stieg der Mittelwert der Triglyceride von $118,0 \pm 60,9$ mg/dl auf $124,2 \pm 49,6$ mg/dl nach Umstellung an, er lag damit jedoch weiterhin etwas unter dem Durchschnitt der männlichen Patientengruppe. Bei p-Werten von 0,301 bzw. 0,826 waren die Abweichungen weder unter Prograf® noch unter Advagraf® signifikant.

Das mittlere LDL-Cholesterin stieg in der weiblichen Patientengruppe nach Umstellung signifikant an von $104,4 \pm 33,6$ mg/dl unter Prograf® auf $118,4 \pm 43,4$ mg/dl unter Advagraf® ($p = 0,017$). In der männlichen Patientengruppe wurde eine diskrete Erhöhung von $89,6 \pm 15,3$ mg/dl unter Tacrolimus zweimal täglich auf $93,0 \pm 22,9$ mg/dl unter Tacrolimus einmal täglich dokumentiert. Sowohl unter Prograf®, als auch unter Advagraf® war das LDL-Cholesterin der weiblichen Patienten im Mittel höher als das LDL-Cholesterin der männlichen Patienten. Die Abweichungen der Gruppen waren jedoch nicht signifikant ($p = 0,097$ unter Prograf®; $p = 0,121$ unter Advagraf®).

Das durchschnittliche HDL-Cholesterin war sowohl unter Tacrolimus zweimal täglich als auch unter Tacrolimus einmal täglich höher in der weiblichen Patientengruppe. Bei den Mädchen und jungen Frauen nahm das mittlere HDL-Cholesterin nach Umstellung diskret zu ($47,2 \pm 10,3$ mg/dl unter Prograf®; $49,8 \pm 11,4$ mg/dl unter Advagraf®), bei den Jungen und jungen Männern fiel es von $44,1 \pm 16,9$ mg/dl unter Prograf® auf $43,3 \pm 13,3$ mg/dl unter Advagraf® ab. Bei Vergleich der beiden Gruppen ergab sich bei p-Werten von 0,167 bzw. 0,076 weder vor noch nach Umstellung ein signifikanter Unterschied.

4.6.3 Ergebnisse in Abhängigkeit des Alters bei Transplantation

In beiden Gruppen kam es nach Umstellung auf Advagraf® zur Erhöhung des mittleren Gesamtcholesterins. In Gruppe A war das Gesamtcholesterin von $161,7 \pm 36,8$ mg/dl unter Prograf® auf $170,1 \pm 40,0$ mg/dl unter Advagraf® gestiegen. Sowohl vor als auch nach Umstellung war der Durchschnitt in Gruppe A höher als in Gruppe B. (Gruppe B $149,5 \pm 32,3$ unter Prograf®; $162,9 \pm 49,6$ mg/dl unter Advagraf®). Weder unter Prograf® noch unter Ad-

vagraf® ergaben sich signifikante Abweichungen zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,337$ bzw. $p = 0,673$).

Die Triglyceride stiegen in Gruppe B nach Umstellung auf Advagraf® diskret an ($117,8 \pm 64,7$ mg/dl unter Prograf®; $118,2 \pm 47,8$ mg/dl unter Advagraf®). In Gruppe A fielen die Triglyceride nach Umstellung auf Tacrolimus einmal täglich von $132,1 \pm 56,8$ mg/dl auf $130,5 \pm 48,2$ mg/dl ab. Bei p-Werten von $0,238$ unter Prograf® und $0,468$ unter Advagraf® zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Unter Advagraf®-Therapie kam es in den Gruppen A und B zum Anstieg des mittleren LDL-Cholesterins im Vergleich zur Prograf®-Medikation. Der Anstieg des LDL-Cholesterins von im Mittel $89,3 \pm 26,0$ mg/dl auf $102,4 \pm 39,7$ mg/dl war zwar in Gruppe B etwas größer, dennoch war auch nach Umstellung auf Advagraf® in Gruppe A das LDL-Cholesterin mit $106,4 \pm 34,6$ mg/dl (unter Prograf® $99,4 \pm 25,5$ mg/dl) weiterhin etwas höher als in Gruppe B. Bei Vergleich der Gruppen waren keine signifikanten Abweichungen festzuhalten ($p = 0,424$ unter Prograf®, $p = 0,871$ unter Advagraf®).

Das mittlere HDL-Cholesterin fiel in Gruppe A dezent von $46,1 \pm 15,4$ mg/dl auf $45,8 \pm 12,2$ mg/dl ab. In Gruppe B kam es zum leichten Anstieg von $44,3 \pm 12,2$ auf $47,3 \pm 14,0$ mg/dl. Bei p-Werten von $0,942$ bzw. $0,673$ unterschieden sich die Gruppen weder unter Prograf®-Einnahme, noch unter Advagraf®-Medikation signifikant.

4.6.4 Ergebnisse in Abhängigkeit des Alters bei Umstellung

Bezüglich des durchschnittlichen Gesamtcholesterins unterschieden sich die drei Gruppen nicht signifikant, weder unter Prograf® ($p = 0,477$) noch unter Advagraf® ($p = 0,495$). Das mittlere Gesamtcholesterin war sowohl unter Prograf® als auch unter Advagraf® in Gruppe 1 am höchsten. Es kam in dieser Gruppe zum höchsten Anstieg von im Mittel $167,1 \pm 44,6$ mg/dl auf $180,6 \pm 51,8$ mg/dl nach Umstellung. In Gruppe 2 war der Durchschnitt des Gesamtcholesterins sowohl unter Tacrolimus zweimal täglich als auch unter Tacrolimus einmal täglich am niedrigsten (unter Prograf® $150,9 \pm 21,0$ mg/dl, unter Advagraf® $161,5 \pm 26,4$). In Gruppe 3 stieg das Gesamtcholesterin durchschnittlich von $152,9 \pm 35,0$ mg/dl auf $162,0 \pm 49,8$ an.

Die Triglyceride nahmen im Mittel in den Gruppen 1 und 3 nach Umstellung zu. In Gruppe 1 stiegen die Triglyceride von im Durchschnitt $115,0 \pm 48,9$ mg/dl unter Prograf® auf $124,5 \pm 36,3$ mg/dl unter Advagraf® an. Nach einer Erhöhung von $133,5 \pm 78,9$ mg/dl unter Tacrolimus zweimal täglich auf $139,3 \pm 66,2$ mg/dl unter Tacrolimus einmal täglich waren die

Triglyceride in Gruppe 3 nach Umstellung am höchsten. Gruppe 2 hatte unter Prograf® mit im Mittel $136,6 \pm 48,4$ mg/dl die höchsten Triglyceride und nach Umstellung mit einem Durchschnitt von $115,2 \pm 35,1$ mg/dl die niedrigsten. Die Abweichungen der drei Gruppen waren weder unter Prograf® noch unter Advagraf® signifikant ($p = 0,479$ bzw. $p = 0,459$).

Bei Betrachtung des LDL-Cholesterins ergaben sich bei p-Werten von 0,245 unter Prograf® und 0,525 unter Advagraf® keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen. In Gruppe 1 war das mittlere LDL-Cholesterin sowohl unter Prograf® mit $105,5 \pm 30,3$ mg/dl als auch unter Advagraf® mit $116,8 \pm 45,1$ mg/dl am höchsten. In Gruppe 2 war das durchschnittliche LDL-Cholesterin unter Prograf® am niedrigsten ($88,9 \pm 16,1$ mg/dl). Durch die Zunahme auf $100,4 \pm 21,3$ mg/dl unter Advagraf® lag es nach Umstellung über dem Mittelwert der Gruppe 3. Den geringsten Anstieg des LDL-Cholesterins verzeichnete Gruppe 3 ($91,6 \pm 25,7$ mg/dl unter Prograf®, $99,1 \pm 39,7$ mg/dl unter Advagraf®).

Der Mittelwert des HDL-Cholesterins blieb in Gruppe 1 nach Umstellung auf Advagraf® in etwa gleich ($47,6 \pm 18,3$ mg/dl unter Prograf®, $47,0 \pm 14,3$ mg/dl unter Advagraf®). In Gruppe 2 kam es zum Anstieg des mittleren HDL-Cholesterins von $45,7 \pm 10,7$ mg/dl unter Prograf®-Medikation auf $47,2 \pm 10,1$ mg/dl unter Advagraf®-Therapie. In Gruppe 3 war das HDL-Cholesterin im Durchschnitt sowohl unter Prograf® als auch unter Advagraf® am niedrigsten. Es kam in dieser Gruppe zum Anstieg von $42,8 \pm 12,4$ mg/dl auf $44,9 \pm 14,6$ mg/dl nach Umstellung. Die Abweichungen zwischen den Gruppen waren nicht signifikant ($p = 0,598$ unter Prograf® bzw. $p = 0,896$ unter Advagraf®).

4.6.5 Ergebnisse in Abhängigkeit des Abstands zwischen Transplantation und Umstellung

Bei Betrachtung des Gesamtcholesterins kam es in allen drei Gruppen zu einer vergleichbaren Zunahme. In Gruppe I war das mittlere Gesamtcholesterin mit $170,1 \pm 43,9$ mg/dl unter Tacrolimus zweimal täglich und $178,6 \pm 54,4$ mg/dl unter Tacrolimus einmal täglich sowohl vor als auch nach Umstellung am höchsten. Mit $148,7 \pm 28,8$ mg/dl unter Prograf® und $158,9 \pm 27,8$ mg/dl unter Advagraf® war das Gesamtcholesterin in Gruppe II stets am niedrigsten. In Gruppe III betrug das Gesamtcholesterin $149,9 \pm 23,2$ mg/dl vor Umstellung und $160,6 \pm 40,2$ mg/dl nach Umstellung. Es zeigten sich bei p-Werten von 0,234 unter Tacrolimus zweimal täglich bzw. 0,438 unter Tacrolimus einmal täglich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Hinsichtlich des Mittelwerts der Triglyceride wurde in den Gruppen I und III ein Abfall nach Umstellung auf Advagraf® verzeichnet. In Gruppe III fielen die Triglyceride von $133,7 \pm 62,1$ mg/dl auf $118,3 \pm 57,9$ mg/dl ab, in Gruppe I von $147,7 \pm 58,8$ mg/dl auf $133,1 \pm 44,8$ mg/dl. Im Durchschnitt waren die Triglyceride in Gruppe II mit $103,2 \pm 51,6$ mg/dl unter Prograf® am niedrigsten. Nach Anstieg auf $122,7 \pm 47,4$ mg/dl unter Advagraf®-Therapie waren die Triglyceride nach Umstellung in Gruppe II etwas höher als in Gruppe III. Bei p-Werten von 0,056 unter Prograf® bzw. 0,544 unter Advagraf® wichen die Gruppen nicht signifikant voneinander ab.

Das mittlere LDL-Cholesterin nahm in allen drei Gruppen nach Umstellung auf Advagraf® zu. Sowohl vor als auch nach Umstellung war das LDL-Cholesterin in Gruppe I am höchsten ($103,1 \pm 34,9$ mg/dl unter Prograf®, $114,2 \pm 47,5$ mg/dl unter Advagraf®). Am niedrigsten war das LDL-Cholesterin unter beiden Tacrolimus-Formulierungen in Gruppe II ($90,1 \pm 17,1$ mg/dl unter Tacrolimus zweimal täglich; $97,4 \pm 19,2$ mg/dl unter Tacrolimus einmal täglich). In Gruppe III stieg das LDL-Cholesterin von $94,5 \pm 19,4$ mg/dl auf $99,9 \pm 31,2$ mg/dl nach Umstellung an. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant ($p = 0,441$ unter Prograf®, $p = 0,767$ unter Advagraf®).

Das HDL-Cholesterin war in den Gruppen I und II beinahe konstant nach Umstellung. Es betrug in Gruppe I $50,9 \pm 16,5$ mg/dl unter Prograf® und $49,9 \pm 13,2$ mg/dl unter Advagraf®, in Gruppe II $44,4 \pm 14,1$ mg/dl unter Tacrolimus zweimal täglich und $43,8 \pm 13,9$ mg/dl unter Tacrolimus einmal täglich. Vor Umstellung auf Advagraf® war das mittlere HDL-Cholesterin in Gruppe III mit $38,4 \pm 6,2$ mg/dl am niedrigsten. Nach Umstellung stieg es auf $43,9 \pm 9,0$ mg/dl an und war damit nahezu identisch mit dem Durchschnitt der Gruppe II. Weder unter Prograf® noch unter Advagraf® zeigten sich signifikante Abweichungen ($p = 0,093$ bzw. $p = 0,373$).

5 Diskussion

In der Transplantationsmedizin ist eine enge Zusammenarbeit zwischen Patienten und Arzt essentiell. Um ein bestmögliches Ergebnis zu erzielen, müssen alle Therapie-beeinflussenden Befunde erhoben und ausführlich miteinander besprochen werden. Zahlreiche Ereignisse, Symptome oder Eindrücke können durch medizinische Untersuchung nachvollzogen oder nachgewiesen werden, gewisse Empfindungen oder Zustände dagegen können nicht festgehalten oder laborchemisch bestimmt werden. Auch die Patienten sind auf das Feedback der Ärzte nach entsprechenden Untersuchungen angewiesen, da gewisse Entwicklungen unter Umständen erst im Verlauf symptomatisch werden. Nur durch einen regelmäßigen und vertrauenswürdigen Austausch zwischen Patienten und Arzt kann die immunsuppressive Therapie und somit das Langzeitüberleben transplantiertter Patienten verbessert werden.

In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass Advagraf® eine sichere und effiziente Therapie zur Immunsuppression nach Transplantation gewährleistet (60, 61). Auf Grund der wegfallenden Abendmedikation und der daraus postulierten Verbesserung der Adhärenz, wird in der Transplantationsmedizin immer häufiger von Tacrolimus zweimal täglich auf Tacrolimus einmal täglich umgestellt. Advagraf® wurde ferner bereits bei De Novo Nieren- und Lebertransplantierten als initiales Immunsuppressivum erfolgreich eingesetzt (62, 63).

Im Bereich der Herztransplantation bzw. Kinderherztransplantation sind die Studiendaten bezüglich Advagraf® begrenzt. 2007 berichteten Alloway et al. über 85 erwachsene Herztransplantierte, die von Tacrolimus zweimal täglich auf Tacrolimus einmal täglich umgestellt wurden, der Beobachtungszeitraum betrug jedoch lediglich 2 Wochen. Die Umstellung erfolgte im Verhältnis 1:1 der Tacrolimus-Tagesgesamtdosis, wobei bei ca. einem Drittel eine Dosisanpassung notwendig wurde. Die Nierenfunktion war über den Beobachtungszeitraum stabil (64).

Urbanowicz et al. stellten die beiden Tacrolimusformen in einer randomisierten Studie als initiales Immunsuppressivum bei De Novo herztransplantierten Erwachsenen 2014 einander gegenüber. Die Transplantierten wurden in dieser Studie sechs Monate beobachtet, die Patientenzahl war jedoch mit insgesamt 19 Studienteilnehmern sehr gering. In beiden Gruppen kam es einmalig zu einer akuten Abstoßungsreaktion. Obwohl die Talspiegel vergleichbar waren, zeigte sich nach sechs Monaten ein erheblicher Unterschied in der Tagesgesamtdosierung ($p <$

0,05). In der Advagraf®-Gruppe lag die mittlere Tagesgesamtdosis bei 3 ± 1 mg, in der Prograf®-Gruppe bei 6 ± 2 mg (65).

Diese Studie wurde durchgeführt, um zu vergleichen, ob Tacrolimus einmal täglich bei herztransplantierten Kindern eine effiziente Alternative zu Tacrolimus zweimal täglich darstellt. Es wurden hierzu die Spiegelstabilität, sowie die Langzeitfolgen und Nebenwirkungen der beiden Tacrolimusformen betrachtet. Ein weiterer wichtiger Untersuchungsschwerpunkt lag bei der Beurteilung der Patientenzufriedenheit und der Adhärenz der Transplantierten.

5.1 Ist Advagraf® genauso sicher wie Prograf®?

Das Langzeitüberleben nach Transplantation ist wesentlich abhängig von einer effektiven und sicheren immunsuppressiven Therapie. Durch die Weiterentwicklung der Immunsuppressiva gelang es Abstoßungsreaktionen zu vermindern und dadurch das Transplant- und somit auch das Patientenüberleben zu verbessern. In dieser Studie waren Sicherheit, gemessen an der Anzahl der Abstoßungsreaktionen, -bzw. Transplantatüberleben bei den beiden Tacrolimus-Präparaten vergleichbar. Unter Prograf®-Therapie kam es zu vier zellulären Abstoßungsreaktionen, unter Advagraf®-Therapie zu zwei zellulären Abstoßungsreaktionen. Sowohl das Transplantat- als auch das Patientenüberleben lagen am Ende des Beobachtungszeitraums bei 100 %.

Auch in anderen Studien wird Advagraf® als sichere Alternative zu Prograf® beschrieben. In einer Studie von Sforza et al. wurden 41 Nierentransplantierte von Tacrolimus zweimal täglich auf Tacrolimus einmal täglich umgestellt. Nach $86,8 \pm 13$ Monaten ergaben sich zufriedenstellende Ergebnisse für das Transplantat- (85,4 %) und Patientenüberleben (95,2 %). Bei zwei Patienten der Beobachtungsgruppe war es zu einer milden akuten Abstoßungsreaktion gekommen, die jedoch allein durch Anpassung der Tacrolimusdosis und somit ohne Kortisonstoßtherapie behandelt werden konnten (66). Tinti et al. bestätigten ebenfalls eine sichere Umstellung von Prograf® auf Advagraf® bei Z.n. Nierentransplantation (67).

Adam et al. zeigten in ihrer retrospektiven Analyse über Lebertransplantierte sowohl ein verbessertes Transplantatüberleben als auch ein höheres Patientenüberleben in der Advagraf®-Gruppe im Vergleich zur Prograf®-Gruppe. Der Beobachtungszeitraum betrug drei Jahre nach Lebertransplantation. Insgesamt wurden 4367 Patienten aus 21 europäischen Transplantationszentren eingeschlossen (68).

Daten über eine Umstellung bei Herztransplantierten sind äußerst gering. 2011 berichteten van Hooff et al. über eine Umstellung von Prograf® auf Advagraf® bei 79 Herztransplantierten. Bei 13 % der Patienten kam es zu einer akuten Abstoßungsreaktion während dem Beobachtungszeitraum. In zwei Fällen wurde die Abstoßungsreaktion als schwer, in vier Fällen als moderat und in weiteren vier Fällen als mild eingestuft. Das Patientenüberleben lag bei 92,5 % nach vier Jahren und war somit vergleichbar mit Daten unter Prograf® (69).

Angesichts der Studie von Rubik et al., die eine vergleichbare Tacrolimus-Exposition der beiden Tacrolimusformulierungen bei transplantierten Kindern darlegten, ist von einer sicheren Umstellung von Prograf® auf Advagraf® bei einem pädiatrischen Patientenkollektiv auszugehen (70). Um dies zu verifizieren, sind jedoch aufgrund der mangelnden Datenlage unbedingt weitere Langzeitstudien notwendig.

5.2 Kommt es durch die Umstellung von Prograf® auf Advagraf® zu einer Verbesserung der Patientenzufriedenheit und der Adhärenz?

Die Beurteilung der Adhärenz kann bezüglich zahlreicher Parameter durchgeführt werden. Bei Transplantationspatienten steht besonders die gewissenhafte Medikamenteneinnahme der Immunsuppressiva im Vordergrund. Laut einer Metastudie von Dew et al. über die Adhärenz im Kindes- und Jugendalter, waren herztransplantierte Patienten bezüglich der Medikamenteneinnahme seltener non-adhärenz als Patienten mit Zustand nach Nieren- und Lebertransplantation (53). Dennoch sind auch in der Herztransplantation weiterhin Verbesserungen in der immunsuppressiven Therapie anzustreben.

Chisholm-Burns et al. zeigten, dass eine Verbesserung der Adhärenz um zehn Prozent das Risiko eines Transplantatversagens um acht Prozent senken kann (57). Aus diesem Grund ist es für die Transplantationsmediziner von besonderer Bedeutung, stets die Möglichkeiten zur Verbesserung der Therapietreue von transplantierten Patienten zu optimieren. Doesch et al. zeigten beispielsweise durch die Umstellung auf Tacrolimus einmal täglich eine signifikant höhere Adhärenz der herztransplantierten Patienten bei Betrachtung der vergessenen Medikamenteneinnahme, Dosisanpassungen, sowie der Abstimmung der Nahrungsaufnahme und der einzuhaltenden Zeitintervalle (71).

Auch die vielfältigen Erfahrungen der Patienten und ihrer Eltern können die Verbesserung der immunsuppressiven Therapie und die Förderung der Patientenadhärenz entscheidend beein-

flussen. Durch die Erhebung von Fragebögen können sowohl positive als auch negative Aspekte von Patienten erfasst und hierdurch Optimierungsmöglichkeiten erarbeitet werden.

In Abbildung 12 wurden die in dieser Studie erhobenen Antworten der Patienten bzw. deren Eltern in Bezug auf die Tacrolimus-Einnahme unter der jeweiligen Medikation graphisch dargestellt und auf diese Weise die beiden Tacrolimusformulierungen einander gegenübergestellt.

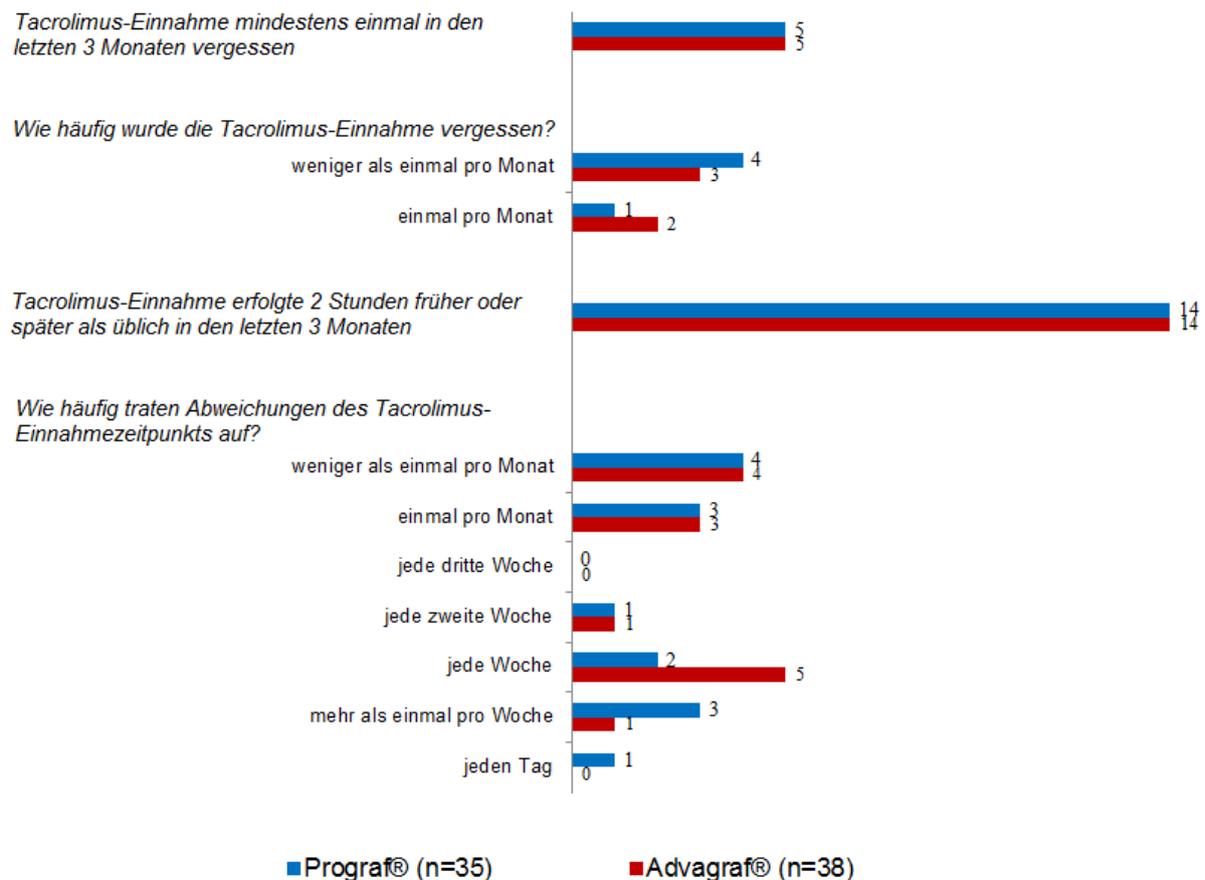


Abb. 12: Auswertung der Antworten der Fragebögen in Bezug auf die Tacrolimus-Einnahme

In dieser Studie gaben 14 % der Befragten ($n = 5$) an, die Medikation des Immunsuppressivums Prograf® mindestens einmal in den letzten drei Monaten vergessen zu haben. Bei zwei Patienten war die Abendeinnahme von den Unregelmäßigkeiten der Medikamenteneinnahme betroffen. Somit wäre zu erwarten, dass die Unregelmäßigkeiten unter Advagraf® um ca. 5 % vermindert werden könnten, da die abendliche Einnahme des Immunsuppressivums unter Advagraf® entfällt. Nach Auswertung der Fragebögen zeigte die Unregelmäßigkeit der Medikamenteneinnahme unter Advagraf® jedoch keine bedeutende Änderung (13 %, $n = 5$).

Von den 14 % der Patienten, die eine Prograf®-Einnahme vergessen hatten, gehörten drei Transplantierte zu den Patienten, bei denen auch Unregelmäßigkeiten bei der Advagraf®-Einnahme auftraten. Bei Vergleich dieser drei Patienten (zwei weibliche Patientinnen, ein männlicher Patient) mit den übrigen 35 Patienten konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden: Der p-Wert bei Gegenüberstellung des Alters bei Transplantation lag bei 0,375. Bei Betrachtung des Alters bei Beantwortung der Fragebögen ergab sich ein p-Wert von 0,157 für den Prograf®-Fragebogen und ein p-Wert von 0,109 für den Advagraf®-Fragebogen.

Infolge dieser nicht signifikanten Senkung der Nonadhärenz sollte unbedingt bedacht werden, dass auftretende Unregelmäßigkeiten unter Advagraf® gegenüber vergessener Prograf®-Einnahmen schwerwiegendere Folgen haben können, da die Advagraf®-Einnahme der kompletten Tagesgesamtdosis des Immunsuppressivums Tacrolimus entspricht. Im Vergleich repräsentiert eine Prograf®-Einnahme in der Regel 50 % der Tagesgesamtdosis und kann durch die Abendmedikation unter Umständen teilweise etwas kompensiert werden. Dies sollte den Kindern, den jungen Erwachsenen und den Eltern unbedingt klar gemacht werden und obligat in der Abwägung zwischen einer zweimal täglichen Tacrolimusmedikation bzw. einer einmal täglichen Tacrolimus-Einnahme berücksichtigt werden.

Die ausbleibende Verbesserung der Medikamenteneinnahme kann ggf. auf die bereits vorbestehende, gute Adhärenz der Patienten unter Tacrolimus zweimal täglich zurückgeführt werden. Eine andere Erklärung könnte die Unterschätzung der vergessenen Tabletteneinnahmen sein, da die Beantwortung der Fragebögen rückblickend erfolgte und einen Zeitraum von drei Monaten abdecken sollte.

Abweichungen des Einnahmezeitpunkts von Tacrolimus um mehr als zwei Stunden traten bei Prograf® bei 40 % (n = 14) der Befragten auf, bei 28,5 % davon (n = 4) sogar häufiger als einmal pro Woche. Unter Advagraf® kam es ebenfalls bei 14 Befragten (37 %) zu mehr als zwei Stunden abweichenden Einnahmezeiten. 36 % (n = 5) davon nahmen Advagraf® zwar wöchentlich zwei Stunden früher oder später als gewohnt ein, jedoch nur ein Patient (7 %) häufiger als einmal pro Woche. Das sind im Vergleich zu Prograf® 21,5 % weniger.

Obwohl die meisten Patienten angaben, sich unter der immunsuppressiven Therapie fit zu fühlen, beschrieben neun Patienten unter Tacrolimus zweimal täglich, sowie drei Patienten unter Tacrolimus einmal täglich eine Beeinflussung des sozialen Lebens durch die körperliche Gesundheit oder durch mentale Probleme. Unter Advagraf®-Therapie fühlten sich die Patienten häufiger traurig, müde oder ängstlich. In der Freitext-Frage gab allerdings nur ein Patient Traurigkeit und ein Patient Müdigkeit als Nebenwirkung unter Advagraf® an. Unter Prograf®

beklagten zwei Patienten Müdigkeit, ein Patient Ängstlichkeit und ein weiterer Patient Depressionen. Inwiefern diese Gemütslagen tatsächlich auf die immunsuppressive Therapie zurückzuführen sind, konnte in dieser Studie nicht geklärt werden. Die Beantwortung der Fragebögen erfolgte in einem durchschnittlichen Alter von 15,7 Jahren (Prograf®-Fragebogen) bzw. 16,2 Jahren (Advagraf®-Fragebogen), so dass die Stimmungen ggf. auch in Zusammenhang mit der Adoleszenz aufgetreten sein könnten. Nichtsdestotrotz zeigten auch Cross et al. ein höheres Auftreten von Müdigkeit unter Tacrolimus einmal täglich als unter Tacrolimus zweimal täglich (72). In einer weiteren Studie beendeten vier Patienten die Therapie mit Advagraf® aufgrund von Müdigkeit (73). Depressionen und Ängstlichkeit wurden in einer Studie von Eaton et al. von 46,8 % bzw. 44,7 % der Heranwachsenden unter Therapie mit Tacrolimus zweimal täglich dargelegt (74). In dieser Studie traten Ängstlichkeit und Depressionen unter beiden Tacrolimusformen seltener auf.

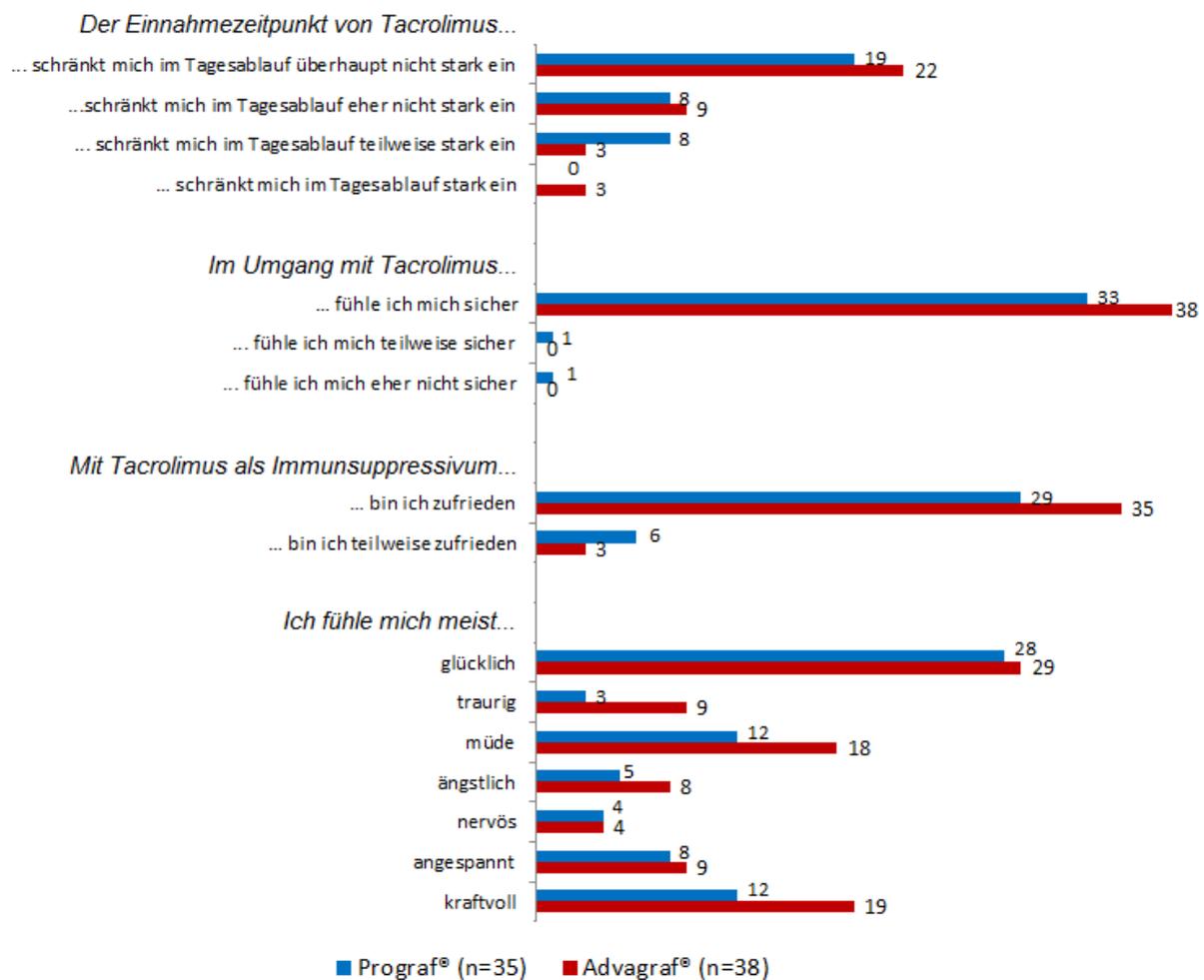


Abb. 13: Auswertung der Antworten der Fragebögen in Bezug auf die Gefühlslage und Zufriedenheit der Patienten unter Therapie mit Tacrolimus

Einen Überblick über die Antworten der Fragebögen in Bezug auf die Gefühlslage der Patienten unter Therapie mit Tacrolimus gibt Abbildung 13.

Der Aussage „Mit Prograf® als Immunsuppressivum sind wir zufrieden“ stimmten 83 % der Patienten zu. Advagraf® erreichte in der entsprechenden Fragebogenversion eine noch deutlichere Zustimmung von 92 %. Vergleichbar hierzu bevorzugten in einer Studie von Lehner et al. mit 153 Nierentransplantierten 94,7 % der Patienten eine einmal tägliche Tacrolimus-Einnahme (75).

Auch das Auftreten von Nebenwirkungen bzw. deren Intensität kann die Patientenzufriedenheit und das Vertrauen in die immunsuppressive Therapie entscheidend beeinflussen (76, 77). Unter Prograf®-Medikation klagten 57 % der Befragten (n = 20) über auftretende Nebenwirkungen, bei Advagraf®-Einnahme waren es 28 % weniger, nämlich 29 % (n = 11). Dieser Unterschied war bei einem p-Wert von 0,013 signifikant. Auch bei der Intensität der Nebenwirkungen war es unter Advagraf® laut Befragung zu einer positiven Entwicklung gekommen: unter Prograf® wurden die Nebenwirkungen von 30 % (n = 6) als stark bzw. sehr stark klassifiziert, so bezeichnete unter Advagraf® lediglich ein Patient (8 %) die Nebenwirkungen als stark. In Abbildung 14 ist diese Entwicklung graphisch dargestellt.

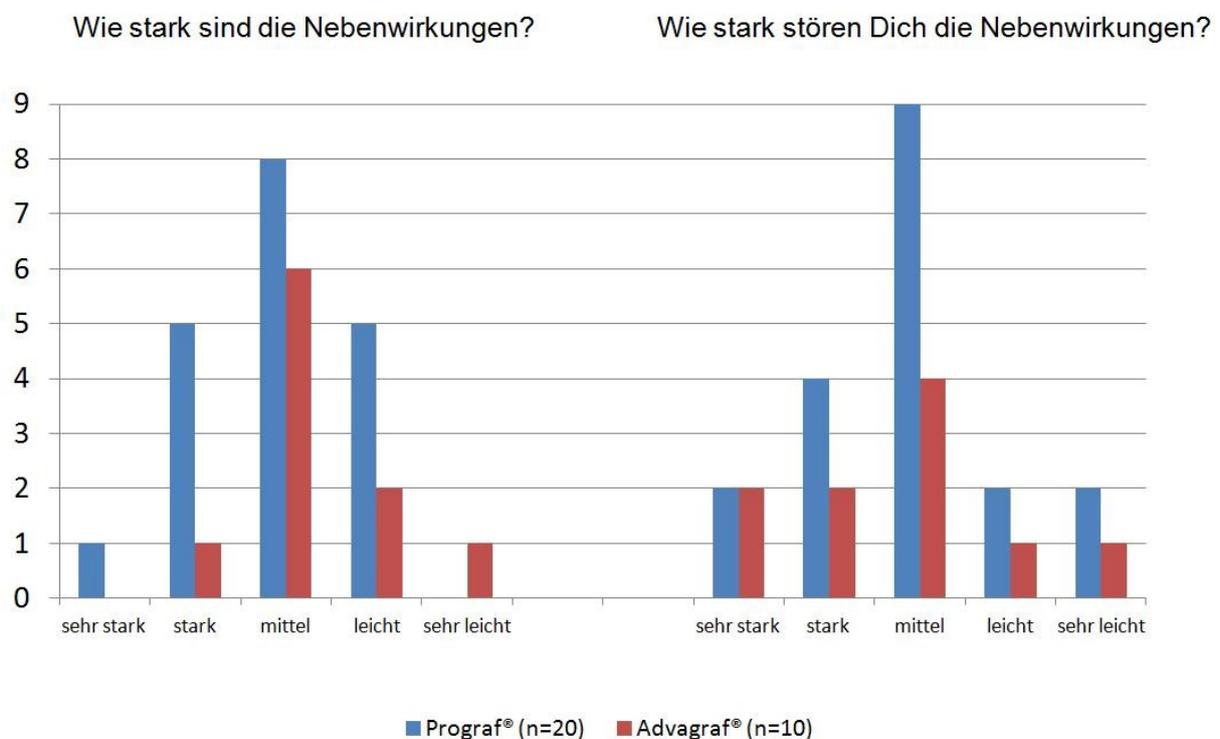


Abb. 14: Auswertung der Antworten der Fragebögen in Bezug auf die Intensität der Nebenwirkungen und wie stark sich die Patienten durch die Nebenwirkungen gestört fühlen

Am häufigsten gaben die Patienten unter Tacrolimus zweimal täglich neurologische Symptome an, insgesamt 31 % klagten über Zittern, Kopfschmerzen Schwindel oder kognitive Beeinträchtigungen. Unter Tacrolimus einmal täglich konnten die neurologischen Beschwerden auf 20 % reduziert werden. Auch die gastrointestinalen Beschwerden besserten sich nach Umstellung von insgesamt 18 % unter Prograf® auf 12 % unter Advagraf®. Haarausfall wurde unter Prograf® von 10 % der Patienten beklagt, unter Advagraf® gab kein Patient Haarausfall als Nebenwirkung an. Dagegen traten dermatologische Probleme unter Advagraf® deutlich häufiger auf (15 %) als unter Prograf® (8 %). Eine Beeinflussung der Nierenretentionsparameter oder des Fettstoffwechsels wurde von den Patienten in den Fragebögen weder unter Prograf® noch unter Advagraf® beschrieben.

Die Datenlage bezüglich der auftretenden Nebenwirkungen ist in den bisherigen Studien heterogen. Probleme mit dem Transplantat, Infekte der Harnwege, bakterielle Entzündungen, Husten und Wundheilungsstörungen wurden häufiger unter Prograf® beschrieben, gastrointestinale Beschwerden, virale Infektionen (z.B. CMV, BK Virus), Müdigkeit und Sensibilitätsstörungen traten häufiger unter Advagraf® auf (30, 78, 79).

Die uneinheitliche Datenlage resultiert ggf. aus den unterschiedlichen Begleitmedikamenten der immunsupprimierenden Therapie. Dermatologische Probleme sind zum Beispiel häufig unter Therapie mit Everolimus (80, 81). In einer Vergleichsstudie von Bouamar et al. kam es unter Everolimus deutlich häufiger zu Hauterkrankungen als unter Tacrolimus (82). Die erhöhte Häufigkeit dermatologischer Probleme unter Advagraf®-Therapie könnte daher auch in dieser Studie auf die begleitende Everolimus-Therapie zurückgeführt werden, da bei einigen Patienten parallel zur Umstellung auf Tacrolimus einmal täglich eine Umstellung auf Everolimus als Begleit-Immunsuppressivum erfolgte.

Vergleichbar mit den Ergebnissen dieser Studie zeigten Heits et al. gebesserte kognitive Fähigkeiten unter Advagraf®-Therapie. Der Benefit gegenüber Tacrolimus zweimal täglich wurde auf die niedrigere Maximalkonzentration bei einmaliger Tacrolimus-Gabe zurückgeführt (83). Die Daten von Goldschmidt et al. ließen in Bezug auf neurologische Funktionen ebenfalls einen Vorteil einer einmal täglichen Tacrolimus-Medikation gegenüber einer zweimal täglichen Tacrolimus-Gabe vermuten. Die reduzierte Neurotoxizität wurde auch in dieser Studie am ehesten auf die niedrigeren Spitzenspiegel bei kontinuierlicherer Tacrolimus-Resorption zurückgeführt (84), zumal bereits in vorangegangenen Studien das Auftreten neurologischer Beeinträchtigungen mit den Spitzenkonzentrationen der immunsuppressiven Medikamente in Verbindung gebracht wurde (85, 86).

Letztlich ist durch die Patientenbefragung festzuhalten, dass durch die Umstellung auf Advagraf® zwar nicht wesentlich weniger Medikamenteneinnahmen vergessen wurden, jedoch andere Aspekte der Adhärenz positiv beeinflusst wurden. Aus diesem Grund sollten mit allen Patienten bzw. mit deren Eltern die Vor- und Nachteile einer Prograf®- bzw. Advagraf®-Therapie ausführlich erörtert werden. Infolge sollte dann individuell entschieden werden, mit welchem Präparat bei dem jeweiligen Patienten womöglich die beste Adhärenz erzielt und somit der größte Therapieerfolg erreicht werden kann.

5.3 Führt die Umstellung von Prograf® auf Advagraf® zu einer höheren Spiegelstabilität von Tacrolimus?

In einigen Studien wurde gezeigt, dass der Tacrolimus-Talspiegel nach Umstellung auf Advagraf® abnimmt und eine Steigerung der Tacrolimus-Tagesgesamtdosis zum Erreichen der Zielspiegel bei einigen Patienten im Verlauf nötig ist (87-89). Auch bei dieser Studie konnte eine derartige Entwicklung beobachtet werden. Der mittlere Tacrolimus-Talspiegel fiel von 5,3 ng/ml unter Prograf® auf 4,6 ng/ml nach sechs Monaten Advagraf®-Therapie. Die durchschnittliche Tacrolimus-Tagesgesamtdosis stieg von 2,6 mg vor Umstellung auf 3,1 mg sechs Monate nach Umstellung an. Beide Unterschiede waren jedoch nicht signifikant.

Bei Betrachtung der Subgruppen kam es bei der Patientengruppe mit dem jüngsten Alter bei Transplantation zur signifikanten Zunahme der Tagesgesamtdosis von 2,6 mg vor Umstellung auf 3,3 mg nach sechs Monaten Advagraf®-Therapie. Der Abfall des Tacrolimus-Talspiegels war in dieser Gruppe nicht signifikant, in der Gruppe mit einem Alter zwischen 12 und 17 Jahren bei Herztransplantation wiederum war die Absenkung des Tacrolimus-Talspiegels signifikant.

Interessanterweise war der Verlauf der Tacrolimus-Tagesgesamtdosis in den Subgruppen unterschiedlich. In den Gruppen mit dem jüngsten Alter bei Transplantation und dem jüngsten Alter bei Umstellung stieg die Tacrolimus-Tagesgesamtdosis nach Umstellung auf Advagraf® kontinuierlich an. In den anderen Subgruppen verlief die Kurve der Tagesgesamtdosis diskontinuierlich.

Eine Ursache für diese heterogenen Entwicklungen könnte die andersartige Metabolisierung von Tacrolimus bei Kindern darstellen. Aufgrund einer höheren Tacrolimus-Clearance, benötigen Kinder annähernd die 1,5 – 2 fache Tacrolimusdosierung als Erwachsene, um die glei-

che systemische Exposition zu erzielen (90-92). Auch Gijssen et al. konnten bei einem pädiatrischem Patientenkollektiv mit Z.n. Herztransplantation nachweisen, dass ein jüngeres Alter mit sowohl höheren Tacrolimus-Dosierungen als auch einem niedrigeren Verhältnis von Tacrolimus-Talspiegel und Tacrolimus-Dosierung einhergeht (93). Gegebenenfalls können diese unter Prograf® beobachteten Unterschiede im Verlauf auch für Advagraf® nachgewiesen werden.

Ferner konnte in Studien gezeigt werden, dass genetische Polymorphismen des Enzyms CYP3A, welches für die Metabolisierung von Tacrolimus verantwortlich ist, erhebliche pharmakokinetische Variabilitäten bewirken: In einer Studie mit 65 herztransplantierten Kindern waren bei Patienten, die das Allel CYP3A5*1/*3 exprimierten, deutliche höhere Tacrolimus-Dosierungen notwendig, um die gleichen Talspiegel zu erreichen, als bei non-Expressoren (94). Glowacki et al. berichteten über einen signifikanten Abfall des Tacrolimus-Talspiegels nach Umstellung auf Advagraf® in der Expressorengruppe von CYP3A5*1/3* oder *1/*1. Die Gruppe der Non-Expressoren dagegen wiesen vergleichbare Tacrolimus-Talspiegel für beide Tacrolimusformulierungen auf (95).

Desweiteren vermuteten Stiftt et al. einen Einfluss der CYP3A5-Genotypisierung auf die intraindividuelle Variabilität. Diese war unter Prograf® in der Patientengruppe mit dem Genotyp CYP3A5*1/*3 höher als im übrigen Patientenkollektiv. Nach Umstellung auf Advagraf® kam es zu einer Reduktion der intraindividuellen Variabilität. Besonders ausgeprägt war dieser Effekt in der Patientengruppe mit dem Genotyp CYP3A5*1/*3 (96).

Da in dieser Studie keine Genotypisierungen der Patienten durchgeführt wurden, bleibt der Einfluss der genetischen Polymorphismen auf die genannten Ergebnisse unklar. Für weitere Studien ist die genauere Untersuchung der Auswirkungen der unterschiedlichen Genotypen jedoch sicherlich empfehlenswert und gegebenenfalls ein wichtiger Parameter zur Optimierung der individuellen Immunsuppression der Transplantierten.

Bezüglich der Spiegelstabilität konnte unter Advagraf® laut Fragebogenergebnis eine deutliche Besserung erzielt werden: wurden bei Prograf®-Einnahme in 17 % der Fälle (n = 6) die Spiegel als instabil angegeben, empfanden unter Advagraf®-Medikation nur 8 % (n = 3) Spiegelschwankungen (siehe Abb. 15). Das heißt die Spiegelinstabilität konnte laut Fragebogen nach Umstellung auf Tacrolimus einmal täglich um mehr als 50 % gesenkt werden. Der Unterschied war jedoch bei einem p-Wert von 0,453 nicht signifikant.

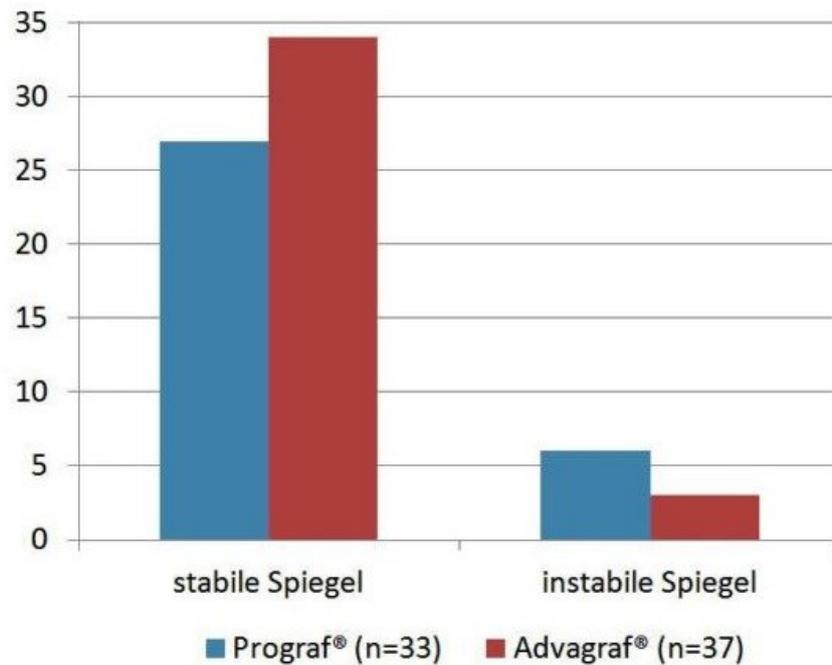


Abb. 15: Auswertung der Antworten der Fragebögen in Bezug auf die Spiegelstabilität unter Tacrolimus

Unter Prograf®-Therapie waren die Spiegel laut Fragebogen bei sechs Patienten instabil. Die Auswertung der Blutuntersuchungen und der daraus teilweise notwendigen Dosisanpassungen ergaben unter Prograf® ebenfalls sechs Patienten mit instabilen Tacrolimus-Spiegeln. Beim Advagraf®-Fragebogen gaben lediglich drei Patienten instabile Spiegel an. Bei Betrachtung der im Blut gemessenen Tacrolimus-Talspiegel unter Advagraf® wurden bei sieben Patienten die Spiegel als instabil gewertet.

Wie soeben beschrieben zeigten sich unter Advagraf® Diskrepanzen zwischen Untersuchungsergebnissen und Patientenantworten. Das könnte einerseits daran liegen, dass es keine genaue Definition gibt, wann von stabilen oder instabilen Talspiegeln gesprochen wird. Stattdessen wird durch die Erfahrung der betreuenden Ärzte und das Empfinden der Patienten eine Wertung eines häufig variierenden Prozesses durchgeführt.

Eine weitere Ursache könnten die unterschiedlichen Zeitpunkte der Erhebung darstellen: Die Untersuchungsbefunde der Tacrolimus-Talspiegel waren auf den Zeitraum von fünf Monate vor bzw. bis sechs Monate nach Umstellung begrenzt. Die Fragebögen zu Prograf® und Advagraf® wurden in einem Zeitfenster von 15 Monaten vor Umstellung bis zu 22 Monaten nach Umstellung beantwortet. Damit lag dem Großteil der Patienten ein viel längerer Beobachtungszeitraum für die Bewertung der Spiegelstabilität zu Grunde, als es bei der Auswertung der Untersuchungsbefunde der Fall war.

Angesichts der teilweise parallel durchgeführten Umstellung des Begleit-Immunsuppressivums und der daraus zum Teil resultierenden Änderungen der Tacrolimus-Zielspiegel, konnten bei Auswertung der Blutergebnisse bezüglich der Spiegelstabilität nicht alle Patienten berücksichtigt werden. Dies war ein nicht unerheblicher Anteil der Patienten von 33%. Bei Befragung der Patienten dagegen wurden alle gültigen Antworten in die Analyse eingeschlossen, unabhängig davon ob die begleitende immunsuppressive Therapie ebenfalls umgestellt wurde oder nicht.

In einer Konversionsstudie von Slatinska et al. wurde bei gleichbleibenden Begleit-Immunsuppressiva eine geringere Spiegelvariabilität nach Umstellung auf Tacrolimus einmal täglich beschrieben (97). Auch Danguilan et al. zeigten bei 40 Nierentransplantierten nach Umstellung auf Advagraf® eine höhere Spiegelstabilität (98). Sowohl einen signifikant niedrigeren Variationskoeffizienten als auch signifikant weniger Dosisanpassungen zum Erreichen der Tacrolimus-Zielspiegel konnten Kurnatowska et al. bei 52 Nierentransplantierten nach Umstellung auf Tacrolimus einmal täglich darlegen (9).

Ob eine Verbesserung der Spiegelstabilität von Tacrolimus durch eine Umstellung von Prograf® auf Advagraf® bei transplantierten Kindern zu erreichen ist, kann schließlich durch die in dieser Studie erhobenen Daten nicht eindeutig beurteilt werden. Es lässt sich allerdings vermuten, dass durch die Umstellung auf Advagraf® eine Steigerung der Tacrolimus-Tagesgesamtdosierung erforderlich ist. Da der Beobachtungszeitraum mit sechs Monaten jedoch äußerst begrenzt ist, sind zur weiteren Klärung dieser Frage weitere Langzeitstudien unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte notwendig.

5.4 Kann durch die Umstellung von Prograf® auf Advagraf® die Nephrotoxizität von Tacrolimus vermindert werden?

Die Beurteilung der Nierenfunktion ist nach langjähriger Immunsuppression mittels eines Calcineurininhibitors von enormer Bedeutung, da die schwerwiegende Nephrotoxizität dieser immunsuppressiven Substanzklasse zur Dosislimitation der Cyclosporin- bzw. Tacrolimus-Therapie führen kann. Bei irreversibler Nierenschädigung können Nierenersatzverfahren oder gar eine Nierentransplantation notwendig werden.

Gonwa et al. und Jurewicz et al. konnten bereits eine bessere Nierenfunktion unter Tacrolimus in Form von Prograf® im Vergleich zu Cyclosporin zeigen (99, 100). Dennoch lag

in einer Studie bei Lebertransplantierten nach fünf Jahren Tacrolimus-Therapie die Inzidenz einer Niereninsuffizienz im Endstadium bei 4,7 % (101).

Da insbesondere die Spitzenspiegel von Tacrolimus für die enorme Nephrotoxizität verantwortlich gemacht werden, wurde sich durch die Entwicklung von Advagraf® eine Milderung der Nephrotoxizität von Tacrolimus erhofft. Es wird davon ausgegangen, dass durch die Reduktion der Spitzenspiegel von Tacrolimus aufgrund der kontinuierlichen Resorption unter Advagraf® eine Minderung der Nephrotoxizität von Tacrolimus erzielt werden kann (102).

In dieser Studie konnte eine diskrete Zunahme der Kreatinin-Clearance nach Umstellung auf Advagraf® festgehalten werden. Besonders in der Patientengruppe mit einer eingeschränkten Nierenfunktion unter Prograf® (Kreatinin-Clearance < 90 ml/min) kam es zu einer tendenziellen Besserung der Kreatinin-Clearance um 23 % nach Umstellung auf Advagraf®.

Ähnliche Ergebnisse erhielten Quintero et al. in einer prospektiven Studie bei lebertransplantierten Kindern: Bei Betrachtung der gesamten Patientengruppe kam es nach Umstellung auf Advagraf® zur dezenten Besserung der Nierenfunktion sowohl ein Jahr als auch drei Jahre nach Umstellung ($108,0 \pm 30,7$; $111,0 \pm 25,1$; $111,43 \pm 26,3$ ml/min). Bei Selektion der Patienten mit eingeschränkter Kreatinin-Clearance vor Umstellung auf Advagraf® (GFR zwischen 60 und 80 ml/min), war der Anstieg der Nierenfunktion sowohl ein Jahr nach Umstellung als auch 3 Jahre nach Umstellung signifikant ($73 \pm 4,1$; $83 \pm 4,3$; $90,3 \pm 7,3$ ml/min). Als Erklärung hierfür wurden die im Vergleich zum Umstellungszeitpunkt niedrigeren Tacrolimus-Talspiegel ein Jahr nach Umstellung diskutiert (103).

Auch in dieser Studie kam es bei dem Patientenkollektiv mit der eingeschränkten Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 90 ml/min) im Verlauf zu einer relevanten Reduktion des durchschnittlichen Tacrolimus-Talspiegels: Vor Umstellung betrug dieser im Mittel 5,6 ng/dl, sechs Monate nach Umstellung 4,3 ng/dl. Die Umstellung des begleitenden Immunsuppressivums von Mycophenolsäure auf Everolimus bei zwei Patienten dieser selektivierten Gruppe innerhalb des Beobachtungszeitraums spielt sicherlich ebenfalls eine gewisse Rolle für den Abfall des mittleren Tacrolimus-Talspiegels und somit eventuell für die verbesserte Nierenfunktion sechs Monate nach Umstellung in dieser Gruppe.

Allerdings wurden nephrotoxische Effekte auch bei Regimen mit verhältnismäßig niedrigen Tacrolimus-Spiegeln beschrieben: In einer Studie von Tsuchiya et al. wurden Fälle mit einer bioptisch gesicherten, toxischen Tubulopathie unter Tacrolimus-Therapie einer Vergleichsgruppe gegenübergestellt, bei der keine toxische Tubulopathie nachgewiesen werden konnte. Erstaunlicherweise zeigten die Patienten mit toxischer Tubulopathie keine höheren Werte für die minimale oder maximale Tacrolimus-Konzentration als die Patientengruppe ohne Scha-

densnachweis. Es ergaben sich auch keine signifikanten Unterschiede bei Betrachtung weiterer, pharmakologischer Parameter (104).

Eine signifikante Beeinflussung der Entwicklung der Nierenfunktion nach Umstellung auf Advagraf® durch das Geschlecht, das Alter bei Herztransplantation, das Alter bei Umstellung oder den Abstand zwischen Herztransplantation und Umstellung konnte bei Analyse der Subgruppen in dieser Studie nicht nachgewiesen werden.

Gijsen et al. kamen nach Analyse zahlreicher Studien bei Tacrolimus-therapierten Kindern zu der Vermutung, dass bei transplantierten Kindern die Prävalenz einer schweren Nierenfunktionseinschränkung wahrscheinlich höher ist als bei transplantierten Erwachsenen (105). Bei den Patienten, die zwischen Januar 1994 und Juni 2015 herztransplantiert wurden, wurde in der Altersgruppe 6 – 10 Jahre bei ca. 13,6 % und in der Altersgruppe 11 – 17 Jahre bei ca. 11,8 % der Patienten nach 15 Jahren ein Nierenersatzverfahren notwendig (106). Daher muss stets weiter an der Reduktion der Nierenschädlichkeit der immunsuppressiven Therapie gearbeitet werden

Bei De Novo Initiation von Tacrolimus war die mittlere Kreatinin-Clearance in den Studien von Silva et al., Krämer et al. und Tsuchiya et al. nach zwölf monatiger Therapie mit Prograf® bzw. Advagraf® zwischen den beiden Tacrolimus-Formulierungen vergleichbar (78, 79, 104). Um die Tacrolimus-induzierte Nephrotoxizität zu mindern und damit die Nierenfunktion der transplantierten Patienten erhalten zu können, sind sicherlich weitere Langzeitstudien mit größeren Patientenkollektiven notwendig.

5.5 Wird durch die Umstellung von Prograf® auf Advagraf® die diabetogene Wirkung von Tacrolimus gesenkt?

Da die diabetogene Wirkung von Tacrolimus das kardiovaskuläre Risikoprofil der herztransplantierten Patienten entscheidend beeinflusst, sollte der Glukosestoffwechsel in den Routineuntersuchungen stets im Auge behalten werden. Durch Umstellung von Tacrolimus zweimal täglich auf einmal täglich konnte in Studien bereits eine positive Beeinflussung des Glukosestoffwechsels gezeigt werden (32, 107). Yang et al. und Hatakeyama et al. dokumentierten nach Umstellung auf Tacrolimus einmal täglich jeweils vergleichbare HbA1c-Werte (108, 109).

In dieser Studie kam es jedoch zu einer anderen Entwicklung: Der mittlere HbA1c-Wert der 38 Herztransplantierten nahm nach Umstellung auf Advagraf® signifikant zu, was ggf. auf die durchschnittlich höhere Tacrolimus-Tagesgesamtdosierung sechs Monate nach Umstellung zurückzuführen ist. Unter Prograf®-Medikation war der HbA1c bei fünf Patienten im pathologischen Bereich ($\geq 6,0\%$), unter Advagraf®-Einnahme bei sieben Patienten. Die anti-diabetische Therapie war vor und nach Umstellung in etwa vergleichbar. Ausschließlich Patientin Nr. 34 erhielt eine Erhöhung ihrer Metformin-Dosierung.

Bei Betrachtung der Patienten in verschiedenen Subgruppen zeigte sich eine Besserung des HbA1c-Wertes in der Patientengruppe mit einem Alter über 18 Jahren bei Umstellung. In den weiteren Subgruppen wurde stets ein Anstieg des HbA1c-Wertes nach Umstellung auf Advagraf® verzeichnet. Beim Patientenkollektiv mit dem jüngsten Alter bei Transplantation war die Zunahme des HbA1c-Wertes nach Umstellung auf Tacrolimus einmal täglich bei einem p-Wert von 0,016 signifikant.

In der Studie von Weiler et al. wurde ebenfalls eine Zunahme des HbA1c-Wertes bei Lebertransplantierten nach Umstellung auf Advagraf® festgestellt. Bei genauerer Betrachtung hatte sich vor allem bei Patienten mit niedrigen HbA1c-Ausgangswerten unter Prograf® der Parameter für den Zuckerhaushalt verschlechtert. Die mittleren Nüchtern-Glukosewerte dagegen waren vor und nach Umstellung auf Advagraf® vergleichbar. Unter Tacrolimus zweimal täglich konnte zwischen den Nüchtern-Glukosewerten und den Tacrolimus-Talspiegeln eine Korrelation nachgewiesen werden, unter Tacrolimus einmal täglich war dies nicht möglich. Die HbA1c-Werte waren unabhängig von den Tacrolimus-Talspiegeln und der Dauer der Tacrolimus-Medikation. Es wurde vermutet, dass die Nüchtern-Blutzuckerwerte nicht allein ausschlaggebend für die erhöhten HbA1c-Werte waren und somit Blutzuckertagesprofile gegebenenfalls eine hilfreiche Kontrolle ermöglichen als Nüchtern-Glukosewerte (110).

Unter Berücksichtigung der zuletzt genannten Gesichtspunkte, sollten Studien bezüglich Auswirkungen der Tacrolimus-Therapie auf den Glukosestoffwechsel kritisch geprüft werden. Einige Studien zeigten vergleichbare Ergebnisse bezüglich des Glukosestoffwechsels oder des Auftretens eines Posttransplantations-Diabetes bei Gegenüberstellung der beiden Tacrolimusformen Prograf® und Advagraf® (111-113), jedoch erfolgte in diesen Studien keine Erhebung der HbA1c-Werte. Auch in den Studien von Meçule et al. und Kurnatowska et al., die eine Verbesserung der Blutzuckerwerte nach Umstellung auf Advagraf® darstellten (9, 32), wurden keine HbA1c-Werte präsentiert.

Um eine bessere Vergleichbarkeit der Studienergebnisse zu erhalten und so früh wie möglich Veränderungen im Glucose-Stoffwechsel zu detektieren, wäre somit sowohl die Erhebung

von Nüchtern-Glukosewerten und HbA1c-Werten, als auch die Dokumentation von Blutzuckertagesprofilen sinnvoll.

Bei Auswertung der Fragebögen gab unter Prograf®-Medikation lediglich ein Patient Diabetes als Nebenwirkung an, unter Advagraf® klagten ebenfalls nur zwei Patienten über eine Beeinträchtigung der Blutzuckerwerte durch die immunsuppressive Therapie. Eine Erklärung dieser Diskrepanz erweist sich als schwierig. Ein mangelndes Bewusstsein der Patienten für die diabetogene Wirkung des Immunsuppressivums ist unwahrscheinlich. Da eine Erhöhung des HbA1c-Wertes jedoch nicht unmittelbar symptomatisch sein muss, könnte diese von den Betroffenen gar nicht erst als relevante Nebenwirkung gewertet werden. Gegebenenfalls wurden von den befragten Patienten auch nur subjektiv wahrgenommene Nebenwirkungen im Fragebogen angegeben.

Desweiteren könnten Nebenwirkungen, die direkt eine entgegengesetzte medikamentöse Therapie erfordern, als tendenziell schwerwiegender interpretiert werden. Das heißt, solange keine Gegenmedikation nötig ist, wird die laborchemisch festgestellte Nebenwirkung als nicht beeinträchtigend gewertet. Ferner tritt eine Glukoseintoleranz bzw. Diabetes auch unabhängig von einer immunsuppressiven Therapie auf und kann daher gegebenenfalls nicht immer ausschließlich auf die immunsuppressive Therapie mit Tacrolimus zurückgeführt werden.

Zusammenfassend zeigt sich folglich bei Vergleich von Tacrolimus zweimal täglich mit Tacrolimus einmal täglich bezüglich des Glukosestoffwechsels keine eindeutige Studienlage. Auf Grund der unterschiedlichen Ergebnisse sollten unbedingt weitere Langzeitstudien folgen und der Zuckerhaushalt der Transplantierten gewissenhaft kontrolliert werden, gegebenenfalls mit Dokumentation von Blutzuckertagesprofilen und der regelmäßigen Bestimmung des HbA1c-Wertes. Entsprechend der Kontrollbefunde sollte die antidiabetische Therapie optimal angepasst werden.

5.6 Ist durch die Umstellung von Prograf® auf Advagraf® eine positive Beeinflussung der Fettstoffwechselfparameter zu erreichen?

In der Studie von Sessa et al. kam es bei 40 Nierentransplantierten nach Umstellung auf Advagraf® zur signifikanten Senkung des Gesamtcholesterins, der Triglyceride und des LDL-Cholesterins im Vergleich zum Ausgangswert und damit zur positiven Beeinflussung des kardiovaskulären Risikoprofils (114).

Bei Betrachtung der 38 Herztransplantierten zeigten sich bei der Gesamtgruppe keine signifikanten Veränderungen der Fettstoffwechselfparameter nach Umstellung auf Advagraf®. Jedoch nahm sowohl das Gesamtcholesterin um 6 %, als auch das LDL-Cholesterin um 8 % unter Tacrolimus einmal täglich zu. Die Triglyceride nahmen im Mittel um 8 % ab, das mittlere HDL-Cholesterin war nahezu konstant. Aufgrund der steigenden Lipidparameter, wurde die Statintherapie während des Beobachtungszeitraums intensiviert: Vor Umstellung wurden 81,6 % der Patienten mit einem Cholesterinsenker behandelt, sechs Monate nach Umstellung waren es 86,8 %. Auch die mittlere Dosierung von Fluvastatin wurde von $34,8 \pm 21,1$ mg unter Prograf® auf $38,7 \pm 21,3$ mg/dl sechs Monate nach Umstellung gesteigert. Ferner erhielt gegen Ende des Beobachtungszeitraums ein Patient Atorvastatin 10mg und eine Patientin Pravastatin 10mg.

Unabhängig von der lipidsenkenden Wirkung der Statine, könnte auch die Prophylaxe der Transplantatvaskulopathie ein weiterer Grund für die Intensivierung der Statintherapie gewesen sein. Greenway et al. konnten zwar in ihrer Studie mit herztransplantierten Kindern und Jugendlichen keinen Benefit einer Statintherapie bezüglich der Entwicklung einer kardialen Transplantatvaskulopathie zeigen (115), eine Meta-Analyse von Vallakati et al. ließ allerdings eine Reduktion der Inzidenz der kardialen Vaskulopathie bei herztransplantierten Erwachsenen durch eine Statintherapie vermuten (116). Die internationale Gesellschaft für Herz- und Lungentransplantation empfiehlt mit einem Evidenzgrad A sowohl für Erwachsene als auch für Kinder eine Statintherapie zur Reduktion der kardialen Transplantatvaskulopathie unabhängig der Höhe der Fettstoffwechselfparameter (117).

Bei der Untersuchung der verschiedenen Subgruppen wurde in der Gruppe der Mädchen und jungen Frauen ein signifikanter Anstieg des LDL-Cholesterins von 104,4 mg/dl auf 118,4 mg/dl ($p = 0,017$) nachgewiesen. Der Anstieg des Gesamtcholesterins nach Umstellung auf Advagraf® war in dieser Gruppe bei einem p-Wert von 0,053 zwar gerade nicht signifikant, allerdings war das Gesamtcholesterin der weiblichen Patienten unter Advagraf® signifikant höher als das Gesamtcholesterin der männlichen Patientengruppe ($p = 0,037$).

In einer Studie über die Entwicklung der Fettstoffparameter in der Pubertät zeigten Eissa et al. in allen Pubertätsstadien ein höheres Gesamtcholesterin in der weiblichen Gruppe (118). Schienkiewitz et al. beschrieben mit dem Alter steigende Lipidfettstoffwechselfparameter bei Kindern im Alter zwischen eins und neun. In den folgenden Jahren fielen die Fettstoffwechselfparameter in Abhängigkeit des Pubertätsstadiums ab. Nach Erreichen des 15. Lebensjahres stiegen die Fettstoffwechselfparameter wieder an. Das Gesamtcholesterin war in allen Altersgruppen und Pubertätsstadien in der weiblichen Gruppe höher als in der männlichen Gruppe

(119). Da der pubertäre Wachstumsschub bei Jungen ausgeprägter ist als bei Mädchen, kommt es während der Pubertät zu einem deutlicheren Abfall der Fettstoffwechselfparameter bei Jungen als bei Mädchen (120). Hierauf Bezug nehmend ist auch in dieser Studie bei einem Durchschnittsalter von 15,3 Jahren bei Umstellung (weibliche Patienten 15,0 Jahre, männliche Patienten 15,5 Jahre) eine hormonelle Beeinflussung der Fettstoffwechselfparameter anzunehmen.

Dem Verlauf der Gesamtgruppe entsprechend stieg das Gesamtcholesterin und das LDL-Cholesterin nach Umstellung auf Tacrolimus einmal täglich in allen Subgruppen an. Im Gegensatz zur Gesamtgruppe stiegen in einigen Subgruppen die Triglyceride unter Advagraf®-Therapie ebenfalls an (weibliche Patientengruppe; Gruppe B; Gruppe 1 und Gruppe 3, Gruppe II). Bezüglich des HDL-Cholesterins zeigten sich sowohl diskrete Anstiege, als auch dezente Abnahmen in den Subgruppen. Letztlich konnte in dieser Studie keine positive Beeinflussung der Fettstoffwechselfparameter und folglich des kardiovaskulären Risikos durch Umstellung auf Tacrolimus einmal täglich dargelegt werden.

Ebenfalls eine steigende Prävalenz einer Dyslipidämie nach Umstellung auf Advagraf® wurde in einer Multicenterstudie bei Lebertransplantierten von Dopazo et al. dargestellt. Vor Umstellung waren 21 % der Patienten von einer Dyslipidämie betroffen, nach Umstellung 30 % der Patienten (121). Einige Studien dagegen zeigten vergleichbare Werte der Fettstoffwechselfparameter beim Vergleich der beiden Tacrolimusformulierungen (33, 110, 122, 123).

Gegebenenfalls könnte die Erhöhung der Fettstoffwechselfparameter in dieser Studie teilweise auch als Nebenwirkung des begleitenden Immunsuppressivums Everolimus gewertet werden. Einige Studien belegten die lipidsteigernde Wirkung des mTor-Inhibitors (124, 125). De Simone et al. stellten in einer randomisierten Studie mit Lebertransplantierten eine Everolimus-Therapie mit reduzierter Tacrolimus-Dosierung einer Tacrolimus-Therapie in Standarddosierung gegenüber. Es zeigten sich signifikant höhere Gesamtcholesterin-, LDL-Cholesterin-, HDL-Cholesterin- und Triglyceridwerte in der Everolimus-Gruppe mit reduzierter Tacrolimus-Dosierung als in der Tacrolimus-Kontrollgruppe. Die Häufigkeit einer lipidsenkenden Therapie war mit 23,3 % in der Everolimus-Gruppe mit reduzierter Tacrolimus-Dosierung im Vergleich zu 17,8 % in der Tacrolimus-Kontrollgruppe ebenfalls höher (126).

Vor Umstellung auf Tacrolimus einmal täglich nahmen in dieser Studie 57,9 % der Patienten Everolimus als Zweitimmunsuppressivum ein, sechs Monate nach Umstellung wurden 94,7 % der Patienten mit Everolimus therapiert. Da zuletzt beinahe das gesamte Patientenkollektiv Everolimus als Zweitimmunsuppressivum erhielt, war keine sinnvolle Separierung der Patien-

ten zur Evaluation der Entwicklung der Fettstoffwechselfparameter nach Umstellung auf Advagraf® ohne Everolimus möglich.

Obwohl 81,6 % der Patienten unter Prograf® und 86,8 % unter Advagraf® einen Cholesterinsynthesehemmer einnahmen, wurde von keinem Patienten bzw. stellvertretend deren Eltern die Dyslipidämie im Fragebogen als Nebenwirkung unter Tacrolimus beschrieben. Dies ist wohl am ehesten auf die fehlende subjektive Wahrnehmung der steigenden Fettstoffwechselfparameter zurückzuführen. Da jedoch besonders für herztransplantierte Patienten das kardiovaskuläre Risikoprofil einen entscheidenden Einfluss auf das Langzeitüberleben und den Transplantaterhalt ausübt, sollte die Entwicklung der Fettstoffwechselfparameter sowohl unter Prograf® als auch unter Advagraf® weiterhin aufmerksam beobachtet werden und regelmäßig mit den Patienten besprochen werden. Um mit Sicherheit sagen zu können, ob Tacrolimus einmal täglich zur besseren bzw. schlechteren Beeinflussung des Verlaufs des Lipidstoffwechsels führt, sind weitere Langzeitstudien, sowohl bei herztransplantierten, als auch bei Nieren- und Lebertransplantierten Patienten unbedingt erforderlich.

5.7 Stärken und Schwächen der Arbeit

Mit dieser Arbeit wurden die beiden Tacrolimus-Formulierungen Prograf® und Advagraf® auf Unterschiede bezüglich der Adhärenz, Spiegelstabilität und Nebenwirkungsprofil untersucht. Die Aussagekraft der Studie wird jedoch durch einige Faktoren begrenzt. Die Häufigkeit der Vorstellung der Patienten im Klinikum Großhadern ist sehr variabel und oft vom Gesundheitszustand der Kinder, Jugendlichen und jungen Erwachsenen abhängig. Im Krankheitsfall erfolgen häufiger Vorstellungen mit Untersuchungen und Blutabnahmen als im Gesundheitszustand. Das kann unter Umständen dazu führen, dass während eines mehrtägigen Krankenhausaufenthalts mehrmals krankheitsbedingt schlechtere Laborparameter bestimmt wurden, die aber im Gesundheitszustand normwertigen Laborparameter werden nur vereinzelt bei Kontrolluntersuchungen erfasst. Das heißt, bei Mittelung der vorhandenen Laborparameter über einen bestimmten Zeitraum könnte das Ergebnis auf Grund unausgewogener Erhebungen von Laborparametern negativ beeinflusst werden. Andererseits muss bedacht werden, dass zum Einen im Gesundheitszustand weitere Blutabnahmen zusätzlich zu den Kontrolluntersuchungen gerade bei Kindern schwer zu rechtfertigen sind und zum Anderen ein Durch-

schnittswert bzw. ein Verlauf eines Laborparameters repräsentativer ist, als ein einzelner Laborparameter.

Die Beurteilung der Adhärenz ist ebenfalls problematisch. Einerseits besteht keine allgemeingültige Definition der Adhärenz, des Weiteren gibt es verschiedene Möglichkeiten, die Therapietreue zu messen: Fragebögen, Messung der Substanzkonzentration im Blut, Überprüfung von eingelösten Rezepten und sogar elektronisches Monitoring. Doch bei all diesen Verfahren können die Ergebnisse beeinflusst werden. Das elektrische Monitoring gilt als objektiv, dennoch kann selbst bei dieser Methode nicht sichergestellt werden, dass die aus der Packung entnommenen Tabletten auch wirklich eingenommen wurden. Die Überprüfung von eingelösten Rezepten ist ebenfalls kein Garant, dass die Medikamente auch wirklich geschluckt und aufgebraucht worden sind. Die meisten Medikamente werden schnell resorbiert und sind daher nicht lange im Blut nachweisbar. Bei Kontrollen kann dann eine bestimmte Blutkonzentration durch kurzfristige Einnahme vorgetäuscht werden, obwohl einige Dosen nicht eingenommen worden sind.

Von Patienten ausgefüllte Fragebögen können ebenfalls fehlerhafte Auskünfte enthalten. Nicht unbedingt, weil Patienten zum Beispiel ein besseres Einhalten der Therapieempfehlungen vorgeben möchten, sondern aufgrund von nicht erinnerbaren Unregelmäßigkeiten. Eine Medikamenten-Einnahme, die der Patient vergessen hat, aber an die er sich nicht erinnert, kann er trotz Bemühung ehrlich zu Antworten im Fragebogen nicht wieder geben (127). In dieser Studie wurde dennoch ein Fragebogen angewendet, um einen Einblick in die Adhärenz der herztransplantierten Patienten zu erhalten. Auf diese Weise war es möglich, nicht nur Auskunft über die Zuverlässigkeit der Medikamenteneinnahme zu bekommen, sondern auch Informationen über auftretende Nebenwirkungen, das aktuelle Gesundheitsempfinden der Patienten und die Therapiezufriedenheit unter Tacrolimus zu erlangen. Da in einigen Fällen sowohl die Patienten als auch die Eltern jeweils einen Fragebogen zu Prograf® bzw. Advagraf® beantworteten, erhielten viele Fragebögen eine hohe Validität auf Grund von überwiegend übereinstimmenden Antworten von Patienten und Eltern.

Um letztlich eine bestmögliche Beurteilung der Adhärenz zu erzielen, sollten in Zukunft mehrere Messmethoden der Adhärenz miteinander kombiniert werden. Schäfer-Keller et al. zeigten durch Kombination von Fragebögen, Untersuchungen und Berichte der Kliniker eine höhere Sensitivität und Spezifität im Vergleich zu elektronischem Monitoring (128).

Angesichts der unterschiedlichen Kombinationen der Immunsuppressiva, als auch durch die Änderung der Begleitmedikation der Immunsuppressiva im Beobachtungszeitraum sind für viele Parameter direkte Rückschlüsse auf die Tacrolimusmedikation nicht möglich. In einigen

Fällen sind bestimmte Wirkungen bzw. Nebenwirkungen nicht sicher auf das Immunsuppressivum oder die Begleitmedikation zurückzuführen.

Eine weitere Schwierigkeit in dieser Arbeit ist die Vergleichbarkeit der Kreatinin-Clearance auf Grund der je nach Alter variierenden Formeln zur Berechnung der Nierenfunktion. Bei den jüngeren Patienten wurde die Schwartz-Formel, die durch die Größe der Patienten beeinflusst wird, angewendet, bei den über 18-Jährigen die Formel nach Cockcroft-Gault, die das Gewicht der Patienten berücksichtigt. Hat ein Patient im Laufe der Beobachtungszeit das 18. Lebensjahr erreicht, musste die verwendete Formel zur Berechnung der Nierenfunktion von der Schwartz-Formel auf die Cockcroft-Gault-Formel angepasst werden. Ist der Patient sehr groß, jedoch sehr leicht führt das zu einer niedrigeren Kreatinin-Clearance bei Verwendung der Cockcroft-Gault Formel im Vergleich zur Schwartz-Formel trotz vergleichbarer Kreatinin-Werte.

Eine Stärke dieser Arbeit ist sicherlich das breite Altersspektrum, das durch das Patientenkollektiv abgedeckt wird und die Ausgewogenheit zwischen weiblichen und männlichen Patienten. Die Patientengruppe stellt insgesamt eine repräsentative Stichprobe dar. Ebenfalls als positiv zu betrachten ist, dass jeder Patient/jede Patientin seine bzw. ihre Kontrollperson darstellte und kein Patient die Studie abgebrochen hat.

6 Zusammenfassung

In dieser Studie wurden die beiden Tacrolimus-Formulierungen Prograf® als Standardpräparat und Advagraf® als retardierte Form bei 38 herztransplantierten Kindern und jungen Erwachsenen bezüglich Sicherheit, Spiegelstabilität, Dosierung, Adhärenz und Nebenwirkungsprofil miteinander in einer Umstellungsstudie verglichen. Die Auswertung der Patientendaten ergab, dass Advagraf® in der immunsuppressiven Therapie bei Zustand nach Herztransplantation die gleiche Behandlungssicherheit im Vergleich zu Prograf® bietet.

Durch die Umstellung auf Tacrolimus einmal täglich konnte die Adhärenz der 38 Patienten bezüglich vergessener Medikamenteneinnahmen nur in Einzelfällen verbessert werden, dennoch zeigte sich bei den Einnahmezeitpunkten eine verbesserte Konstanz. Da die Advagraf®-Medikation die Tagesgesamtdosis von Tacrolimus repräsentiert, sind Unregelmäßigkeiten bei der Advagraf®-Einnahme als schwerwiegender zu werten als bei der Prograf®-Medikation. Aus diesem Grund ist eine Umstellung auf die retardierte Einmaldosis lediglich zur Verbesserung der Adhärenz ohne ausführliches Gespräch mit den Patienten und deren Eltern nicht zu empfehlen. Stattdessen sollte es, nach gründlicher Überlegung, eine individuelle und konsensuelle Entscheidung mit dem Patienten bzw. dessen Eltern sein.

Die unter Prograf® bereits vorhandene, relativ hohe Patientenzufriedenheit in Bezug auf das Immunsuppressivum Tacrolimus konnte mittels Advagraf®-Therapie weiter gesteigert werden. Laut Fragebogen war die Spiegelstabilität unter Advagraf® deutlich höher als unter Prograf® und Nebenwirkungen traten unter Tacrolimus einmal täglich seltener und häufig in geringerer Intensität auf.

Bei Betrachtung der Tacrolimus-Talspiegel zeigte sich ein deutlicher Abfall einen Monat nach Umstellung. Nach drei und sechs Monaten Advagraf®-Therapie stieg die minimale Blutkonzentration zwar wieder an, jedoch stets unterhalb des Ausgangswerts unter Tacrolimus zweimal täglich. Um dennoch die Tacrolimus-Zielspiegel zu erreichen, musste die Tacrolimus-Tagesgesamtdosierung angepasst und entsprechend erhöht werden. So lag die durchschnittliche Tacrolimus-Tagesgesamtdosis sechs Monate nach Umstellung im Mittel um ca. 0,5 mg über der täglichen Dosierung von Prograf®.

Bei Betrachtung des Nebenwirkungsprofils ergaben sich sowohl Vor- als auch Nachteile nach Umstellung auf Tacrolimus einmal täglich, so dass je nach vorliegendem Risikoprofil über

den Vorzug einer Advagraf®-Therapie gegenüber einer Prograf®-Medikation diskutiert werden sollte.

Die Nierenfunktion war nach Umstellung stabil. Die Kreatinin-Clearance stieg im Durchschnitt sogar etwas an und insbesondere bei Patienten mit niedrigen Ausgangswerten konnte eine beträchtliche Clearance-Zunahme nach Umstellung auf Advagraf® dokumentiert werden. Beim Zuckerhaushalt kam es dagegen zum signifikanten Anstieg des HbA1c-Wertes, so dass im Verlauf eine engmaschige und gewissenhafte Kontrolle der Glukosestoffwechselfparameter mit ggf. Einleitung bzw. Anpassung einer antidiabetischen Therapie notwendig ist. Die Fettstoffwechselfparameter Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin nahmen ebenfalls nach Umstellung auf Advagraf® zu, die Triglyceride waren gleichbleibend und das HDL-Cholesterin fiel leicht ab. Das kardiovaskuläre Risikoprofil der herztransplantierten Kinder konnte somit während des Beobachtungszeitraums durch die Umstellung auf Tacrolimus einmal täglich nicht positiv beeinflusst werden. Jedoch ist nicht sicher auszuschließen, dass die negative Entwicklung der Fettstoffwechselfparameter durch die vermehrte Anwendung von m-Tor-Inhibitoren als Zweitimmunsuppressivum verursacht wurde.

Klare Vor- oder Nachteile einer Umstellung auf retardiertes Tacrolimus konnte diese Studie mit einer begrenzten Patientenzahl nicht aufzeigen. Insbesondere bei der Adhärenz spielen individuelle Faktoren eine große Rolle, so dass hier nur in Einzelfällen eine Verbesserung erreicht werden konnte. Eine konstant schlechte Adhärenz unter Einmalgabe birgt sogar die größere Gefahr für zu niedrige Spiegel und mögliche Abstoßungsepisoden. Eine generelle umstellung auf retardiertes Tacrolimus nach Herztransplantation ist daher nicht sinnvoll.

Es bedarf weiterer kontrollierter Studien mit längerer Beobachtungszeit, größeren Fallzahlen und evtl. kombinierten Adhärenz-Messmethoden. Da die meisten Studien bei Patienten mit Zustand nach Nierentransplantation oder Lebertransplantation durchgeführt wurden, sollten weiterführende Untersuchungen mit Datenanalyse ebenso bei herztransplantierten Kindern und Erwachsenen erfolgen.

Literaturverzeichnis

1. KHUSH KK, CHERIKH WS, CHAMBERS DC, et al. The international Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-fifth adult heart transplantation report - 2018; Focus theme: multiorgan transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2018; **37**: 1155-1168.
2. ROSSANO JW, CHERIKH WS, CHAMBERS DC, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-first pediatric heart transplantation report — 2018; Focus theme: multiorgan transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2018; **37**: 1184-1195.
3. KUYPERS DR, PEETERS PC, SENNESAEEL JJ, et al. Improved adherence to tacrolimus once-daily formulation in renal recipients: a randomized controlled trial using electronic monitoring. *Transplantation* 2013; **95**: 333-340.
4. BECKEBAUM S, IACOB S, SWEID D, et al. Efficacy, safety, and immunosuppressant adherence in stable liver transplant patients converted from a twice-daily tacrolimus-based regimen to once-daily tacrolimus extended-release formulation. *Transpl Int* 2011; **24**: 666-675.
5. BUTLER JA, PEVELER RC, RODERICK P, HORNE R, MASON JC. Measuring compliance with drug regimens after renal transplantation: comparison of self-report and clinician rating with electronic monitoring. *Transplantation* 2004; **77**: 786–789.
6. SAŃKO-RESMER J, BOILLOT O, WOLF P, THORBURN D. Renal function, efficacy and safety postconversion from twice- to once-daily tacrolimus in stable liver recipients: an open-label multicenter study. *Transplant International* 2012; **25**: 283-293.
7. TINTI F, MEÇULE A, POLI L, et al. Improvement of graft function after conversion to once daily tacrolimus of stable kidney transplant patients. *Transplant Proc* 2010; **42**: 4047–4048.
8. KOLONKO A, CHUDEK J, WIECEK A. Improved kidney graft function after conversion from twice daily tacrolimus to a once daily prolonged-release formulation. *Transplant Proc* 2011; **43**: 2950-2953.
9. KURNATOWSKA I, KRAWCZYK J, OLESIK T, NOWICKI M. Tacrolimus dose and blood concentration variability in kidney transplant recipients undergoing conversion from twice daily to once daily modified release tacrolimus. *Transplant Proc* 2011; **43**: 2954–2956.
10. BAUER J, DAPPER F, KROLL J, et al. Herztransplantation bei Neugeborenen und Säuglingen: Derzeitiger Stand im Kontext der Erfahrungen am Kinderherzzentrum Gießen. *Dtsch Arztebl* 1997; **94**: A-3178-3182.
11. DIPCHAND AI, EDWARDS LB, KUCHERYAVAYA AY, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: seventeenth official pediatric heart transplantation report — 2014; focus theme: retransplantation. *J Heart Lung Transplant* 2014; **33**: 985 - 995.

12. MCGIFFIN DC, NAFTEL DC, KIRKLIN JK, et al. Predicting outcome after listing for heart transplantation in children: comparison of Kaplan-Meier and parametric competing risk analysis. Pediatric Heart Transplant Study Group. *J Heart Lung Transplant* 1997; **16**: 713-722.
13. EUROTRANSPLANT. Abgerufen am 01.12.2019 von www.eurotransplant.org.
14. GREEN M. Introduction: Infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013; **13**: 3-8.
15. FISHMAN JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007; **357**: 2601-2614.
16. HOFFMEIER A, WAGNER T, NASHAN D, et al. Malignomas following heart transplantation. *Z Kardiol* 2002; **91**: 1013-1023.
17. ROSSI AP, KLEIN CL. Posttransplant Malignancy. *Surg Clin North Am* 2019; **99**: 49-64.
18. BROGAN IJ, GERAGHTY PJ, HUTCHINSON IV. Interaction of immunophilin-binding immunosuppressives with the glucocorticoid receptor signaling pathway: implications for transplantation. *Transplant Proc* 2001; **33**: 2417-2419.
19. ONSAGER DR, CANVER CC, JAHANIA MS, et al. Efficacy of tacrolimus in the treatment of refractory rejection in heart and lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1999; **18**: 448-455.
20. BRANCO KC, AZEKA E, TRINDADE E, et al. The impact of tacrolimus as rescue therapy in children using a double immunosuppressive regimen after heart transplantation. *Transplant Proc* 2012; **44**: 2483-2485.
21. YOUNES BS, MCDIARMID SV, MARTIN MG, et al. The effect of immunosuppression on posttransplant lymphoproliferative disease in pediatric liver transplant patients. *Transplantation* 2000; **70**: 94-99.
22. DAYTON JD, RICHMOND ME, WEINTRAUB RG, SHIPP AT, ORJUELA M, ADDONIZIO LJ. Role of immunosuppression regimen in post-transplant lymphoproliferative disorder in pediatric heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant* 2011; **30**: 420-425.
23. DHARNIDHARKA VR, LAMB KE, GREGG JA, MEIER-KRIESCHE HU. Associations between EBV serostatus and organ transplant type in PTLD risk: an analysis of the SRTR National Registry Data in the United States. *Am J Transplant* 2012; **12**: 976-983.
24. OPELZ G, DÖHLER B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant* 2004; **4**: 222-230.
25. GAO SZ, CHAPARRO SV, PERLROTH M, et al. Post-transplantation lymphoproliferative disease in heart and heart-lung transplant recipients: 30-year experience at Stanford University. *J Heart Lung Transplant* 2003; **22**: 505-514.

26. MANLHIOT C, POLLOCK-BARZIV SM, HOLMES C, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorder in pediatric heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2010; **29**: 648-657.
27. HENRY ML. Cyclosporine and tacrolimus (FK506): a comparison of efficacy and safety profiles. *Clin Transplant* 1999; **13**: 209-220.
28. U.S., MULTICENTER, FK506, LIVER, STUDY, GROUP. A comparison of tacrolimus (FK 506) and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation. *N Engl J Med* 1994; **331**: 1110-1115.
29. PIRSCH JD, MILLER J, DEIERHOI MH, VINCENTI F, FILO RS. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation* 1997; **63**: 977-983.
30. BARRACLOUGH KA, ISBEL NM, JOHNSON DW, CAMPBELL SB, STAATZ CE. Once-versus twice-daily tacrolimus: are the formulations truly equivalent? *Drugs* 2011; **71**: 1561-1577.
31. AG AP. Advagraf®. Fachinformation des Arzneimittel-Kompandiums der Schweiz; 2013.
32. MEÇULE A, POLI L, NOFRONI I, et al. Once daily tacrolimus formulation: monitoring of plasma levels, graft function, and cardiovascular risk factors. *Transplant Proc* 2010; **42**: 1317–1319.
33. GIANNELLI V, ROSSI M, GIUSTO M, et al. Conversion from twice-daily to once-daily Tacrolimus administration in liver transplant patient: results of long term follow-up. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; **17**: 2718-2720.
34. TAYLOR AL, WATSON CJ, BRADLEY JA. Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: Mechanisms of action and therapeutic efficacy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; **56**: 23 - 46.
35. PERRETT CM, WALKER SL, O'DONOVAN P, et al. Azathioprine treatment photosensitizes human skin to ultraviolet A radiation. *Br J Dermatol* 2008; **159**: 198–204.
36. MOLINA BD, LEIRO MG, PULPÓN LA, et al. Incidence and risk factors for nonmelanoma skin cancer after heart transplantation. *Transplant Proc* 2010; **42**: 3001–3005.
37. COGHILL AE, JOHNSON LG, BERG D, RESLER AJ, LECA N, MADELEINE MM. Immunosuppressive medications and squamous cell skin carcinoma: nested case-control study within the skin cancer after organ transplant (SCOT) cohort. *Am J Transplant* 2016; **16**: 565–573.
38. FIGURSKI MJ, PAWIŃSKI T, GOLDBERG LR, et al. Pharmacokinetic monitoring of mycophenolic acid in heart transplant patients: correlation the side-effects and rejections with pharmacokinetic parameters. *Ann Transplant* 2012; **17**: 68-78.

39. COELHO T, TREDGER M, DHAWAN A. Current status of immunosuppressive agents for solid organ transplantation in children. *Pediatr Transplant* 2012; **16**: 106-122.
40. HOSENPUD JD, BENNETT LE. Mycophenolate mofetil versus azathioprine in patients surviving the initial cardiac transplant hospitalization: an analysis of the Joint UNOS/ISHLT Thoracic Registry. *Transplantation* 2001; **72**: 1662-1665.
41. MATHEW T, KREIS H, FRIEND P. Two-year incidence of malignancy in siolimus-treated renal transplant recipients: results from five multicenter studies. *Clin Transplant* 2004; **18**: 446-449.
42. KOBASHIGAWA J, ROSS H, BARA C, et al. Everolimus is associated with a reduced incidence of cytomegalovirus infection following de novo cardiac transplantation. *Transpl Infect Dis* 2013; **15**: 150–162.
43. MUTSCHLER E, GEISSLINGER G, KROEMER HK, MENZEL S, RUTH P. Immunsuppressiva. In *Mutschler Arzneimittelwirkungen* 2012: **10. Auflage**, S. 940-952. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
44. KRUKEMEYER MG, LISON AE. Herztransplantation. In *Transplantationsmedizin. Ein Leitfaden für den Praktiker* 2006: S. 123-148. Berlin: de Gruyter.
45. HAMMOND EH, YOWELL RL, NUNODA S, et al. Vascular (humoral) rejection in heart transplantation: pathologic observations and clinical implications. *J Heart Transplant* 1989; **8**: 430-443.
46. KFOURY AG, HAMMOND ME, SNOW GL, et al. Cardiovascular mortality among heart transplant recipients with asymptomatic antibody-mediated or stable mixed cellular and antibody-mediated rejection. *J Heart Lung Transplant* 2009; **28**: 781-784.
47. STEWART S, WINTERS GL, FISHBEIN MC, et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant* 2005; **24**: 1710–1720.
48. BABA HA, WOHLSCHLÄGER J, STYPMANN J, HIERMANN NE. Herztransplantation Pathologie, Klinik und Therapie. *Der Pathologe* 2011; **32**: 95-103.
49. TAYLOR DO, EDWARDS LB, BOUCEK MM, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-second official adult heart transplant report - 2005. *J Heart Lung Transplant* 2005; **24**: 945-955.
50. ZINK C. *Psyhyrembel. Klinisches Wörterbuch* 1990: **256. Auflage**: S. 304. Berlin; New York: de Gruyter.
51. HSIAU M, FERNANDEZ HE, GJERTSON D, ETTENGER RB, TSAI EW. Monitoring nonadherence and acute rejection with variation in blood immunosuppressant levels in pediatric renal transplantation. *Transplantation* 2011; **92**: 918–922.
52. SHELLMER DA, DABBS AD, DEW MA. Medical adherence in pediatric organ transplantation: what are the next steps? *Curr Opin Organ Transplant* 2011; **16**: 509–514.

53. DEW MA, DABBS AD, MYASKOVSKY L, et al. Meta-analysis of medical regimen adherence outcomes in pediatric solid organ transplantation. *Transplantation* 2009; **88**: 736–746.
54. EISEN SA, MILLER DK, WOODWARD RS, SPITZNAGEL E, PRZYBECK TR. The effect of prescribed daily dose frequency on patient medication compliance. *Arch Intern Med* 1990; **150**: 1881-1884.
55. STILLEY CS, LAWRENCE K, BENDER A, OLSHANSKY E, WEBBER SA, DEW MA. Maturity and adherence in adolescent and young adult heart recipients. *Pediatr Transplant* 2006; **10**: 323-330.
56. FINE RN, BECKER Y, DE GEEST S, et al. Nonadherence consensus conference summary report. *Am J Transplant* 2009; **9**: 35-41.
57. CHISHOLM-BURNS MA, SPIVEY CA, REHFELD R, ZAWAIDEH M, ROE DJ, GRUESSNER R. Immunosuppressant therapy adherence and graft failure among pediatric renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; **9**: 2497-2504.
58. SCHWARTZ GJ, HAYCOCK GB, EDELMANN CM, JR., SPITZER A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976; **58**: 259-263.
59. COCKCROFT DW, GAULT MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; **16**: 31-41.
60. CAILLARD S, MOULIN B, BURON F, et al. Advagraf(®), a once-daily prolonged release tacrolimus formulation, in kidney transplantation: literature review and guidelines from a panel of experts. *Transpl Int* 2016; **29**: 860-869.
61. COILLY A, CALMUS Y, CHERMAK F, et al. Once-daily prolonged release tacrolimus in liver transplantation: Experts' literature review and recommendations. *Liver Transpl* 2015; **21**: 1312–1321.
62. SILVA HT, JR., YANG HC, MEIER-KRIESCHE HU, et al. Long-term follow-up of a phase III clinical trial comparing tacrolimus extended-release/MMF, tacrolimus/MMF, and cyclosporine/MMF in de novo kidney transplant recipients. *Transplantation* 2014; **97**: 636-641.
63. GASTACA M, VALDIVIESO A, BUSTAMANTE J, et al. Favorable longterm outcomes of liver transplant recipients treated de novo with once-daily tacrolimus: results of a single-center cohort. *Liver Transpl* 2016; **22**: 1391-1400.
64. ALLOWAY R, VANHAECKE J, YONAN N, et al. Pharmacokinetics in stable heart transplant recipients after conversion from twice-daily to once-daily tacrolimus formulations. *J Heart Lung Transplant* 2011; **30**: 1003-1010.
65. URBANOWICZ T, BASZYŃSKA-WACHOWIAK H, LIGOWSKI M, STRABURZYŃSKA-MIGAJ E, MISTERSKI M, JEMIELITY M. Comparison of conventional tacrolimus versus prolong release formula as initial therapy in heart transplantation. *Ann Transplant* 2014; **19**: 295-299.

66. SFORZA D, IARIA G, PETAGNA L, et al. Switch from twice-daily tacrolimus to once-daily, prolonged-release tacrolimus in kidney transplantation: long-term outcome. *Transplant Proc* 2019; **51**: 140-142.
67. TINTI F, UMBRO I, POLI L, et al. Long-term glomerular filtration rate and kidney disease: improving global outcomes stage stability after conversion to once-daily tacrolimus in kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2019; **51**: 147-152.
68. ADAM R, KARAM V, DELVART V, et al. Improved survival in liver transplant recipients receiving prolonged-release tacrolimus in the European Liver Transplant Registry. *Am J Transplant* 2015; **15**: 1267-1282.
69. VAN HOOFF JP, ALLOWAY RR, TRUNEČKA P, MOURAD M. Four-year experience with tacrolimus once-daily prolonged release in patients from phase II conversion and de novo kidney, liver, and heart studies. *Clin Transplant* 2011; **25**: E1-12.
70. RUBIK J, DEBRAY D, ISERIN F, et al. Comparative pharmacokinetics of tacrolimus in stable pediatric allograft recipients converted from immediate-release tacrolimus to prolonged-release tacrolimus formulation. *Pediatr Transplant* 2019; **23**: e13391.
71. DOESCH AO, MUELLER S, KONSTANDIN M, et al. Increased adherence after switch from twice daily calcineurin inhibitor based treatment to once daily modified released tacrolimus in heart transplantation: a pre-experimental study. *Transplant Proc* 2010; **42**: 4238-4242.
72. CROSS SA, PERRY CM. Tacrolimus once-daily formulation: in the prophylaxis of transplant rejection in renal or liver allograft recipients. *Drugs* 2007; **67**: 1931-1943.
73. THORAT A, CHOU HS, LEE CF, et al. Effects of converting tacrolimus formulation from twice-daily to once-daily in liver transplantation recipients. *Biomed Res Int* 2014; **2014**: 265658.
74. EATON CK, GUTIERREZ-COLINA AM, QUAST LF, et al. Multimethod assessment of medication nonadherence and barriers in adolescents and young adults with solid organ transplants. *J Pediatr Psychol* 2018; **43**: 789-799.
75. LEHNER LJ, REINKE P, HÖRSTRUP JH, et al. Evaluation of adherence and tolerability of prolonged-release tacrolimus (AdvagrafTM) in kidney transplant patients in Germany: a multicenter, noninterventional study. *Clin Transplant* 2018; **32**: e13142.
76. MUDUMA G, SHUPO FC, DAM S, et al. Patient survey to identify reasons for non-adherence and elicitation of quality of life concepts associated with immunosuppressant therapy in kidney transplant recipients. *Patient Prefer Adherence* 2016; **10**: 27-36.
77. VANKOVA B, MALA-LADOVA K, A. KA, MALY J, SULKOVA SD. Immunosuppressive therapy related adherence, beliefs and self-management in kidney transplant outpatients. *Patient Prefer Adherence* 2018; **12**: 2605-2613.
78. KRÄMER BK, CHARPENTIER B, BÄCKMAN L, et al. Tacrolimus once daily (ADVAGRAF) versus twice daily (PROGRAF) in de novo renal transplantation: a randomized phase III study. *Am J Transplant* 2010; **10**: 2632-2643.

79. SILVA HT, JR., YANG HC, ABOULJOUND M, et al. One-year results with extended-release tacrolimus/MMF, tacrolimus/MMF and cyclosporine/MMF in de novo kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2007; **7**: 595-608.
80. DUMORTIER J, COUCHONNAL E, LACAILE F, et al. mTOR inhibitors in pediatric liver transplant recipients. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2019; **43**: 403-409.
81. WASILEWICZ MP, MOCZYDŁOWSKA D, JANIK M, GRĄT M, ZIENIEWICZ K, RASZEJA-WYSZOMIRSKA J. Immunosuppressive treatment with everolimus in patients after liver transplant: 4 years of single-center experience. *Pol Arch Intern Med* 2019; **129**: 686-691.
82. BOUAMAR R, SHUKER N, OSINGA JAJ, et al. Conversion from tacrolimus to everolimus with complete and early glucocorticoid withdrawal after kidney transplantation: a randomised trial. *Neth J Med* 2018; **76**: 14-26.
83. HEITS N, KESEROVIC D, MUND N, et al. Cognitive evaluation in liver transplant patients under calcineurin inhibitor maintenance therapy. *Transplant Direct* 2017; **3**: e146.
84. GOLDSCHMIDT I, VAN DICK R, JACOBI C, et al. Impact of immunosuppression on executive functioning after pediatric liver transplantation: an observational cohort study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2019; **68**: 480-487.
85. BÄCKMAN L, NICAR M, LEVY M, et al. FK506 trough levels in whole blood and plasma in liver transplant recipients. Correlation with clinical events and side effects. *Transplantation* 1994; **57**: 519-525.
86. BECHSTEIN WO. Neurotoxicity of calcineurin inhibitors: impact and clinical management. *Transpl Int* 2000; **13**: 313-326.
87. DE JONGE H, KUYPERS DR, VERBEKE K, VANRENTERGHEM Y. Reduced C0 concentrations and increased dose requirements in renal allograft recipients converted to the novel once-daily tacrolimus formulation. *Transplantation* 2010; **90**: 523-529.
88. BÄCKMAN L, PERSSON CA. An observational study evaluating tacrolimus dose, exposure, and medication adherence after conversion from twice- to once-daily tacrolimus in liver and kidney transplant recipients. *Ann Transplant* 2014; **19**: 138-144.
89. WU MJ, CHENG CY, CHEN CH, et al. Lower variability of tacrolimus trough concentration after conversion from prograf to advagraf in stable kidney transplant recipients. *Transplantation* 2011; **92**: 648-652.
90. WALLEMACQ PE, VERBEECK RK. Comparative clinical pharmacokinetics of tacrolimus in paediatric and adult patients. *Clinical Pharmacokinetics* 2001; **40**: 283-295.
91. WALLEMACQ PE, FURLAN V, MÖLLER A, et al. Pharmacokinetics of tacrolimus (FK506) in paediatric liver transplant recipients. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1998; **23**: 367-370.

92. UNDRE N, MÖLLER A. Pharmacokinetic interpretation of FK 506 levels in blood and in plasma during a European randomised study in primary liver transplant patients. The FK 506 European Study Group. *Transpl Int* 1994; **7 Suppl 1**: S15-21.
93. GIJSEN V, MITAL S, VAN SCHAİK RH, et al. Age and CYP3A5 genotype affect tacrolimus dosing requirements after transplant in pediatric heart recipients. *J Heart Lung Transplant* 2011; **30**: 1352-1359.
94. ZHENG H, WEBBER S, ZEEVI A, et al. Tacrolimus dosing in pediatric heart transplant patients is related to CYP3A5 and MDR1 gene polymorphisms. *Am J Transplant* 2003; **3**: 477-483.
95. GLOWACKI F, LIONET A, HAMMELIN JP, et al. Influence of cytochrome P450 3A5 (CYP3A5) genetic polymorphism on the pharmacokinetics of the prolonged-release, once-daily formulation of tacrolimus in stable renal transplant recipients. *Clin Pharmacokinet* 2011; **50**: 451-459.
96. STIFFT F, STOLK LM, UNDRE N, VAN HOOFF JP, CHRISTIAANS MHL. Lower variability in 24-hour exposure during once-daily compared to twice-daily tacrolimus formulation in kidney transplantation. *Transplantation* 2014; **97**: 775-780.
97. SLATINSKA J, ROHAL T, WOHLFAHRTOVA M, VIKLICKY O. Long-term follow-up of stable kidney transplant recipients after conversion from tacrolimus twice daily immediate release to tacrolimus once-daily prolonged release: a large single-center experience. *Transplant Proc* 2013; **45**: 1491-1496.
98. DANGUILAN RA, LAMBAN A, PAMUGAS GEP. Pilot study comparing the efficacy, safety, convertibility, and tacrolimus trough levels of twice-daily tacrolimus (Prograf) to once-daily tacrolimus (Advagraf) among standard-risk kidney transplant patients at the National Kidney and Transplant Institute. *Transplant Proc* 2019; **51**: 2615-2619.
99. GONWA T, JOHNSON C, AHSAN N, et al. Randomized trial of tacrolimus + mycophenolate mofetil or azathioprine versus cyclosporine + mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation: results at three years. *Transplantation* 2003; **75**: 2048-2053.
100. JUREWICZ WA. Tacrolimus versus cyclosporin immunosuppression: long-term outcome in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2003; **18 Suppl 1**: i7-11.
101. JAIN A, MCCAULEY J, KASHYAP R, et al. Incidence of end-stage renal failure amongst long-term survival of primary liver transplant recipients under tacrolimus: adults and children. *Transplantation* 1998; **65**: S24.
102. THÖLKING G, GERTH HU, SCHUETTE-NUETGEN K, REUTER S. Influence of tacrolimus metabolism rate on renal function after solid organ transplantation. *World J Transplant* 2017; **7**: 26-33.
103. QUINTERO J, JUAMPÉREZ J, ORTEGA J, et al. Conversion from twice-daily to once-daily tacrolimus formulation in pediatric liver transplant recipients - a long-term prospective study. *Transpl Int* 2018; **31**: 38-44.

104. TSUCHIYA T, ISHIDA H, TANABE T, et al. Comparison of pharmacokinetics and pathology for low-dose tacrolimus once-daily and twice-daily in living kidney transplantation: prospective trial in once-daily versus twice-daily tacrolimus. *Transplantation* 2013; **96**: 198-204.
105. GIJSEN VM, HESSELINK DA, CROES K, KOREN G, DE WILDT SN. Prevalence of renal dysfunction in tacrolimus-treated pediatric transplant recipients: a systematic review. *Pediatr Transplant* 2013; **17**: 205-215.
106. ROSSANO JW, CHERIKH WS, CHAMBERS DC, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twentieth pediatric heart transplantation report - 2017; focus theme: allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant* 2017; **36**: 1060-1069.
107. UCHIDA J, KUWABARA N, MACHIDA Y, et al. Conversion of stable kidney transplant recipients from a twice-daily prograf to a once-daily tacrolimus formulation: a short-term study on its effects on glucose metabolism. *Transplant Proc* 2012; **44**: 128-133.
108. YANG SS, CHOI JY, CHO WT, PARK JB, KIM SJ. A single center, open-label, randomized pilot study to evaluate the safety and efficacy of tacrolimus modified release, Advagraf, versus tacrolimus twice daily, Prograf, in stable renal recipients (single). *Transplant Proc* 2015; **47**: 617-621.
109. HATAKEYAMA S, FUJITA T, YONEYAMA T, et al. A switch from conventional twice-daily tacrolimus to once-daily extended-release tacrolimus in stable kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2012; **44**: 121-123.
110. WEILER N, THRUN I, EBERLIN M, et al. Tacrolimus effects and side effects after liver transplantation: is there a difference between immediate and extended release? *Transplant Proc* 2013; **45**: 2321-2325.
111. ALBANO L, BANAS B, KLEMPNAUER JL, GLYDA M, VIKLICKY O, KAMAR N. OSAKA trial: a randomized, controlled trial comparing tacrolimus QD and BD in kidney transplantation. *Transplantation* 2013; **96**: 897-903.
112. TRUNEČKA P, BOILLOT O, SEEHOFER D, et al. Once-daily prolonged-release tacrolimus (ADVAGRAF) versus twice-daily tacrolimus (PROGRAF) in liver transplantation *Am J Transplant* 2010; **10**: 2313-2323.
113. HO ET, WONG G, CRAIG JC, CHAPMAN JR. Once-daily extended-release versus twice-daily standard-release tacrolimus in kidney transplant recipients: a systematic review. *Transplantation* 2013; **95**: 1120-1128.
114. SESSA A, ESPOSITO A, IAVICOLI G, et al. Cardiovascular risk factors in renal transplant patients after switch from standard tacrolimus to prolonged-release tacrolimus. *Transplant Proc* 2012; **44**: 1901-1906.
115. GREENWAY SC, BUTTS R, NAFTEL DC, et al. Statin therapy is not associated with improved outcomes after heart transplantation in children and adolescents. *J Heart Lung Transplant* 2016; **35**: 457-465.

116. VALLAKATI A, REDDY S, DUNLAP ME, TAYLOR DO. Impact of statin use after heart transplantation: a meta-analysis. *Circ Heart Fail* 2016; **9**: e003265.
117. COSTANZO MR, DIPCHAND A, STARLING R, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2010; **29**: 914-956.
118. EISSA MA, MIHALOPOULOS NL, HOLUBKOV R, DAI S, LABARTHE D. Changes in fasting lipids during puberty. *J Pediatr* 2016; **170**: 199-205.
119. SCHIENKIEWITZ A, TRUTHMANN J, ERNERT A, WIEGAND S, SCHWAB KO, SCHEIDT-NAVE C. Age, maturation and serum lipid parameters: findings from the German Health Survey for Children and Adolescents. *BMC Public Health* 2019; **19**: 1627.
120. FERRÁNDEZ A, CARRASCOSA A, AUDÍ L, et al. Longitudinal pubertal growth according to age at pubertal growth spurt onset: data from a Spanish study including 458 children (223 boys and 235 girls). *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009; **22**: 715-726.
121. DOPAZO C, RODRIGUEZ R, LLADO L, et al. Successful conversion from twice-daily to once-daily tacrolimus in liver transplantation: observational multicenter study. *Clin Transplant* 2012; **26**: E32-37.
122. GUIRADO L, CANTARELL C, FRANCO A, et al. Efficacy and safety of conversion from twice-daily to once-daily tacrolimus in a large cohort of stable kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2011; **11**: 1965-1971.
123. MIN SI, HA J, KANG HG, et al. Conversion of twice-daily tacrolimus to once-daily tacrolimus formulation in stable pediatric kidney transplant recipients: pharmacokinetics and efficacy. *Am J Transplant* 2013; **13**: 2191-2197.
124. LEVY G, SCHMIDLI H, PUNCH J, et al. Safety, tolerability, and efficacy of everolimus in de novo liver transplant recipients: 12- and 36-month results. *Liver Transpl* 2006; **12**: 1640-1648.
125. KASISKE BL, DE MATTOS A, FLECHNER SM, et al. Mammalian target of rapamycin inhibitor dyslipidemia in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2008; **8**: 1384-1392.
126. DE SIMONE P, NEVENS F, DE CARLIS L, et al. Everolimus with reduced tacrolimus improves renal function in de novo liver transplant recipients: a randomized controlled trial. *Am J Transplant* 2012; **12**: 3008-3020.
127. CLAXTON AJ, CRAMER J, PIERCE C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001; **23**: 1296-1310.
128. SCHÄFER-KELLER P, STEIGER J, BOCK A, DENHAERYNCK K, DE GEEST S. Diagnostic accuracy of measurement methods to assess non-adherence to immunosuppressive drugs in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2008; **8**: 616-626.

Anhang

Datum: _____

Fragebogen zur Beurteilung des Umgangs mit Prograf®

Liebe Patientin, lieber Patient,

die regelmäßige Einnahme der Immunsuppressiva nach einem festen Schema bedingt einige Einschränkungen im Alltag. Um diesen Zustand zu verbessern benötigen wir eine genauere Auskunft über Deine Gewohnheiten bezüglich der Medikamenteneinnahme. Zusätzlich würden wir gerne Deine Zufriedenheit sowie deine Probleme mit dem Immunsuppressivum Prograf® beurteilen. Daher würden wir uns sehr freuen, wenn Du die folgenden Fragen beantworten könntest.

Vielen Dank für Deine Hilfe.

Allgemeine Fragen:

- 1) Geburtsdatum: _____
- 2) Geschlecht: weiblich männlich
- 3) Jahr der Transplantation: _____
- 4) Art der Transplantation: Herztransplantation Herzlungentransplantation
- 5) Aktuelle Immunsuppression: Prograf® Everolimus Cellcept
 MyFortic Imurek

Medikation:

- 1) Wann nimmst Du Prograf® im Verhältnis zum Essen ein? Bitte kreuze die zutreffende Antwort an.
 immer vor dem Essen
 immer nach dem Essen
 immer mit dem Essen
 morgens anders als abends
 von Tag zu Tag unterschiedlich
- 2) Kannst Du dich daran erinnern, dass Du Prograf® in den letzten 3 Monaten mindestens einmal vergessen hast?
 ja
 nein
Falls Du **nein** angekreuzt hast, fahre bitte fort mit Frage 7, sonst weiter mit Frage 3.
- 3) Welche Aussage bezüglich der Medikamenteneinnahme trifft am ehesten zu?
 Ich habe vor allem die morgendliche Einnahme von Prograf® vergessen.
 Ich habe vor allem abends die Einnahme von Prograf® vergessen.
 Die Unregelmäßigkeiten in der Einnahme traten sowohl morgens als auch abends auf.

- 4) Wie häufig hast Du die Medikamenteneinnahme in den letzten drei Monaten vergessen? Welche Aussage trifft am ehesten zu?
- weniger als einmal pro Monat
 - einmal pro Monat
 - jede dritte Woche
 - jede zweite Woche
 - jede Woche
 - mehr als einmal pro Woche
 - jeden Tag
- 5) Hast Du in den letzten drei Monaten auch mehrere aufeinanderfolgende Dosen von Prograf® vergessen?
- ja
 - nein
- Falls Du **nein** angekreuzt hast, fahre bitte fort mit Frage 7, sonst weiter mit Frage 6.
- 6) Wie häufig hast Du mehrere aufeinanderfolgende Dosen von Prograf® in den letzten drei Monaten vergessen? Welche Aussage trifft am ehesten zu?
- weniger als einmal pro Monat
 - einmal pro Monat
 - jede dritte Woche
 - jede zweite Woche
 - jede Woche
 - mehr als einmal pro Woche
 - jeden Tag
- 7) Hast Du in den letzten drei Monaten mindestens einmal Prograf® mehr als zwei Stunden früher oder später als sonst üblich eingenommen?
- ja
 - nein
- Falls Du **nein** angekreuzt hast, fahre bitte fort mit Frage 9, sonst weiter mit Frage 8.
- 8) Wie häufig wich der Einnahmezeitpunkt von Prograf® in den letzten drei Monaten um mehr als zwei Stunden von der üblichen Zeit ab?
- weniger als einmal pro Monat
 - einmal pro Monat
 - jede dritte Woche
 - jede zweite Woche
 - jede Woche
 - mehr als einmal pro Woche
 - jeden Tag

- 9) Hast Du in den letzten drei Monaten teilweise die verordnete Dosierung von Prograf® von dir aus ohne Rücksprache mit dem Arzt verändert?
- ja
 nein
- Falls Du **nein** angekreuzt hast, fahre bitte fort mit Frage 12, sonst weiter mit Frage 10.
- 10) In welche Richtung hast Du die Dosis in den letzten drei Monaten von dir aus verändern? Welche Aussage trifft am ehesten zu?
- Ich habe die Dosis eher verringert.
 Ich habe die Dosis eher erhöht.
 Ich habe die Dosis teilweise erhöht und teilweise verringert.
- 11) Wie häufig hast Du in den letzten drei Monaten die Dosis von Prograf® von dir aus verändert ohne Rücksprache mit dem Arzt? Welche Aussage trifft am ehesten zu?
- weniger als einmal pro Monat
 einmal pro Monat
 jede dritte Woche
 jede zweite Woche
 jede Woche
 mehr als einmal pro Woche
 jeden Tag
- 12) Kannst Du dich daran erinnern, dass du andere Medikamente (Antihypertensiva, Cellcept, MyFortic, Everolimus, Imurek, Diuretika...) in den letzten 3 Monaten mindestens einmal vergessen hast?
- ja
 nein
- Falls Du **nein** angekreuzt hast, fahre bitte fort mit Frage 17, sonst weiter mit Frage 13.
- 13) Welche Aussage bezüglich der Medikamenteneinnahme trifft am ehesten zu?
- Ich habe vor allem die morgendliche Einnahme von anderen Medikamenten vergessen.
 Ich habe vor allem abends die Einnahme von anderen Medikamenten vergessen.
 Die Unregelmäßigkeiten in der Einnahme traten sowohl morgens als auch abends auf.

14) Wie häufig hast Du die Medikamenteneinnahme von Cellcept, MyFortic, Everolimus, Imurek Diuretika, Antihypertensiva in den letzten drei Monaten vergessen? Welche Aussage trifft am ehesten zu?

- weniger als einmal pro Monat
- einmal pro Monat
- jede dritte Woche
- jede zweite Woche
- jede Woche
- mehr als einmal pro Woche
- jeden Tag

15) Hast Du in den letzten drei Monaten auch mehrere aufeinanderfolgende Dosen von anderen Medikamenten (Cellcept, MyFortic, Everolimus, Imurek, Diuretika, Antihypertensiva) vergessen?

- ja
- nein

Falls Du **nein** angekreuzt hast, fahre bitte fort mit Frage 17, sonst weiter mit Frage 16.

16) Wie häufig hast Du mehrere aufeinanderfolgende Dosen von anderen Medikamenten (Cellcept, MyFortic, Everolimus, Imurek, Diuretika, Antihypertensiva) in den letzten drei Monaten vergessen? Welche Aussage trifft am ehesten zu?

- weniger als einmal pro Monat
- einmal pro Monat
- jede dritte Woche
- jede zweite Woche
- jede Woche
- mehr als einmal pro Woche
- jeden Tag

Bitte gib an in wie weit Du den Aussagen der Fragen 17 bis 25 zustimmst.

17) Durch die derzeitigen Einnahmezeitpunkte von Prograf® fühle ich mich im Tagesablauf stark eingeschränkt.

- stimme voll zu
- stimme zu
- stimme teilweise zu
- stimme eher nicht zu
- stimme überhaupt nicht zu

18) Im Umgang mit Prograf® fühle ich mich sicher.

- stimme voll zu
- stimme zu
- stimme teilweise zu
- stimme eher nicht zu
- stimme überhaupt nicht zu

19) Mit Prograf® als Immunsuppressivum bin ich zufrieden.

- stimme voll zu
- stimme zu
- stimme teilweise zu
- stimme eher nicht zu
- stimme überhaupt nicht zu

20) Insgesamt fühle ich mich aktuell körperlich sehr fit.

- stimme voll zu
- stimme zu
- stimme teilweise zu
- stimme eher nicht zu
- stimme überhaupt nicht zu

21) Meinen normalen Tagesablauf kann ich gut bewältigen.

- stimme voll zu
- stimme zu
- stimme teilweise zu
- stimme eher nicht zu
- stimme überhaupt nicht zu

22) Durch meine körperliche Gesundheit ist mein soziales Leben (Besuch bei Freunden, Unternehmungen mit der Familie) eingeschränkt.

- stimme voll zu
- stimme zu
- stimme teilweise zu
- stimme eher nicht zu
- stimme überhaupt nicht zu

23) Durch meine seelischen Probleme ist mein soziales Leben (Besuch bei Freunden, Unternehmungen mit der Familie) eingeschränkt.

- stimme voll zu
- stimme zu
- stimme teilweise zu
- stimme eher nicht zu
- stimme überhaupt nicht zu

24) Ich fühle mich meist (Mehrfachantworten sind möglich)

- glücklich
- traurig
- müde
- ängstlich
- nervös
- angespannt
- kraftvoll

25) Sind deine Spiegel stabil unter Prograf®?

- ja
- nein

26) Hast Du Nebenwirkungen unter Prograf®?

- ja
- nein

Falls Du **nein** angekreuzt hast, fahre bitte fort mit Frage 31, sonst weiter mit Frage 27.

27) Welche Nebenwirkungen hast Du?

28) Wie stark sind die Nebenwirkungen unter Prograf®?

- sehr stark
- stark
- mittel
- leicht
- sehr leicht

29) Wie stark stören Dich die Nebenwirkungen?

- sehr stark
- stark
- mittel
- leicht
- sehr leicht

30) Wie lange halten Deiner Erfahrung nach die Nebenwirkungen an?

- weniger als ein halbes Jahr
- ein halbes bis ein Jahr
- ein bis zwei Jahre
- mehr als zwei Jahre
- dauerhaft

31) Gibt es etwas was Dich an Prograf® besonders stört?

Datum: _____

Fragebogen zur Beurteilung des Umgangs mit Advagraf®

Liebe Patientin, lieber Patient,

die regelmäßige Einnahme der Immunsuppressiva nach einem festen Schema bedingt einige Einschränkungen im Alltag. Um diesen Zustand zu verbessern benötigen wir eine genauere Auskunft über Deine Gewohnheiten bezüglich der Medikamenteneinnahme. Zusätzlich würden wir gerne Deine Zufriedenheit sowie deine Probleme mit dem Immunsuppressivum Advagraf® beurteilen. Daher würden wir uns sehr freuen, wenn Du die folgenden Fragen beantworten könntest.

Vielen Dank für Deine Hilfe.

Allgemeine Fragen:

- 1) Geburtsdatum: _____
- 2) Geschlecht: weiblich männlich
- 3) Jahr der Transplantation: _____
- 4) Art der Transplantation: Herztransplantation Herzlungentransplantation
- 5) Aktuelle Immunsuppression: Advagraf® Everolimus Cellcept
 MyFortic Imurek

Medikation:

- 1) Wann nimmst Du Advagraf® im Verhältnis zum Essen ein? Bitte kreuze die zutreffende Antwort an.
 immer vor dem Essen
 immer nach dem Essen
 immer mit dem Essen
 von Tag zu Tag unterschiedlich
- 2) Kannst Du dich daran erinnern, dass Du Advagraf® in den letzten 3 Monaten mindestens einmal vergessen hast?
 ja
 nein
Falls Du **nein** angekreuzt hast, fahre bitte fort mit Frage 6, sonst weiter mit Frage 3.

- 3) Wie häufig hast Du die Medikamenteneinnahme in den letzten drei Monaten vergessen? Welche Aussage trifft am ehesten zu?
- weniger als einmal pro Monat
 - einmal pro Monat
 - jede dritte Woche
 - jede zweite Woche
 - jede Woche
 - mehr als einmal pro Woche
 - jeden Tag
- 4) Hast Du in den letzten drei Monaten auch mehrere aufeinanderfolgende Dosen von Advagraf® vergessen?
- ja
 - nein
- Falls Du **nein** angekreuzt hast, fahre bitte fort mit Frage 6, sonst weiter mit Frage 5.
- 5) Wie häufig hast Du mehrere aufeinanderfolgende Dosen von Advagraf® in den letzten drei Monaten vergessen? Welche Aussage trifft am ehesten zu?
- weniger als einmal pro Monat
 - einmal pro Monat
 - jede dritte Woche
 - jede zweite Woche
 - jede Woche
 - mehr als einmal pro Woche
 - jeden Tag
- 6) Hast Du in den letzten drei Monaten mindestens einmal Advagraf® mehr als zwei Stunden früher oder später als sonst üblich eingenommen?
- ja
 - nein
- Falls Du **nein** angekreuzt hast, fahre bitte fort mit Frage 8, sonst weiter mit Frage 7.
- 7) Wie häufig wich der Einnahmezeitpunkt von Advagraf® in den letzten drei Monaten um mehr als zwei Stunden von der üblichen Zeit ab?
- weniger als einmal pro Monat
 - einmal pro Monat
 - jede dritte Woche
 - jede zweite Woche
 - jede Woche
 - mehr als einmal pro Woche
 - jeden Tag

- 8) Hast Du in den letzten drei Monaten teilweise die verordnete Dosierung von Advagraf® von dir aus ohne Rücksprache mit dem Arzt verändert?
- ja
 nein
- Falls Du **nein** angekreuzt hast, fahre bitte fort mit Frage 11, sonst weiter mit Frage 9.
- 9) In welche Richtung hast Du die Dosis in den letzten drei Monaten von dir aus verändern? Welche Aussage trifft am ehesten zu?
- Ich habe die Dosis eher verringert.
 Ich habe die Dosis eher erhöht.
 Ich habe die Dosis teilweise erhöht und teilweise verringert.
- 10) Wie häufig hast Du in den letzten drei Monaten die Dosis von Advagraf® von dir aus verändert ohne Rücksprache mit dem Arzt? Welche Aussage trifft am ehesten zu?
- weniger als einmal pro Monat
 einmal pro Monat
 jede dritte Woche
 jede zweite Woche
 jede Woche
 mehr als einmal pro Woche
 jeden Tag
- 11) Kannst Du dich daran erinnern, dass du andere Medikamente (Antihypertensiva, Cellcept, MyFortic, Everolimus, Imurek, Diuretika...) in den letzten 3 Monaten mindestens einmal vergessen hast?
- ja
 nein
- Falls Du **nein** angekreuzt hast, fahre bitte fort mit Frage 16, sonst weiter mit Frage 12.
- 12) Welche Aussage bezüglich der Medikamenteneinnahme trifft am ehesten zu?
- Ich habe vor allem die morgendliche Einnahme von anderen Medikamenten vergessen.
 Ich habe vor allem abends die Einnahme von anderen Medikamenten vergessen.
 Die Unregelmäßigkeiten in der Einnahme traten sowohl morgens als auch abends auf.

13) Wie häufig hast Du die Medikamenteneinnahme von Cellcept, MyFortic, Everolimus, Imurek Diuretika, Antihypertensiva in den letzten drei Monaten vergessen? Welche Aussage trifft am ehesten zu?

- weniger als einmal pro Monat
- einmal pro Monat
- jede dritte Woche
- jede zweite Woche
- jede Woche
- mehr als einmal pro Woche
- jeden Tag

14) Hast Du in den letzten drei Monaten auch mehrere aufeinanderfolgende Dosen von anderen Medikamenten (Cellcept, MyFortic, Everolimus, Imurek, Diuretika, Antihypertensiva) vergessen?

- ja
- nein

Falls Du **nein** angekreuzt hast, fahre bitte fort mit Frage 16, sonst weiter mit Frage 15.

15) Wie häufig hast Du mehrere aufeinanderfolgende Dosen von anderen Medikamenten (Cellcept, MyFortic, Everolimus, Imurek, Diuretika, Antihypertensiva) in den letzten drei Monaten vergessen? Welche Aussage trifft am ehesten zu?

- weniger als einmal pro Monat
- einmal pro Monat
- jede dritte Woche
- jede zweite Woche
- jede Woche
- mehr als einmal pro Woche
- jeden Tag

Bitte gib an in wieweit Du den Aussagen der Fragen 16 bis 23 zustimmst.

16) Durch den derzeitigen Einnahmezeitpunkt von Advagraf® fühle ich mich im Tagesablauf stark eingeschränkt.

- stimme voll zu
- stimme zu
- stimme teilweise zu
- stimme eher nicht zu
- stimme überhaupt nicht zu

17) Im Umgang mit Advagraf® fühle ich mich sicher.

- stimme voll zu
- stimme zu
- stimme teilweise zu
- stimme eher nicht zu
- stimme überhaupt nicht zu

18) Mit Advagraf® als Immunsuppressivum bin ich zufrieden.

- stimme voll zu
- stimme zu
- stimme teilweise zu
- stimme eher nicht zu
- stimme überhaupt nicht zu

19) Insgesamt fühle ich mich aktuell körperlich sehr fit.

- stimme voll zu
- stimme zu
- stimme teilweise zu
- stimme eher nicht zu
- stimme überhaupt nicht zu

20) Meinen normalen Tagesablauf kann ich gut bewältigen.

- stimme voll zu
- stimme zu
- stimme teilweise zu
- stimme eher nicht zu
- stimme überhaupt nicht zu

21) Durch meine körperliche Gesundheit ist mein soziales Leben (Besuch bei Freunden, Unternehmungen mit der Familie) eingeschränkt.

- stimme voll zu
- stimme zu
- stimme teilweise zu
- stimme eher nicht zu
- stimme überhaupt nicht zu

22) Durch meine seelischen Probleme ist mein soziales Leben (Besuch bei Freunden, Unternehmungen mit der Familie) eingeschränkt.

- stimme voll zu
- stimme zu
- stimme teilweise zu
- stimme eher nicht zu
- stimme überhaupt nicht zu

23) Ich fühle mich meist (Mehrfachantworten sind möglich)

- glücklich
- traurig
- müde
- ängstlich
- nervös
- angespannt
- kraftvoll

24) Sind deine Spiegel stabil unter Advagraf®?

- ja
- nein

25) Hast Du Nebenwirkungen unter Advagraf®?

- ja
- nein

Falls Du **nein** angekreuzt hast, fahre bitte fort mit Frage 30, sonst weiter mit Frage 26.

26) Welche Nebenwirkungen hast Du?

27) Wie stark sind die Nebenwirkungen unter Advagraf®?

- sehr stark
- stark
- mittel
- leicht
- sehr leicht

28) Wie stark stören Dich die Nebenwirkungen?

- sehr stark
- stark
- mittel
- leicht
- sehr leicht

29) Wie lange halten Deiner Erfahrung nach die Nebenwirkungen an?

- weniger als ein halbes Jahr
- ein halbes bis ein Jahr
- ein bis zwei Jahre
- mehr als zwei Jahre
- dauerhaft

30) Gibt es etwas was Dich an Advagraf® besonders stört?

Datum: _____

Fragebogen zur Beurteilung des Umgangs mit Prograf®

Liebe Eltern,

die regelmäßige Einnahme der Immunsuppressiva nach einem festen Schema bedingt einige Einschränkungen im Alltag. Um diesen Zustand zu verbessern benötigen wir eine genauere Auskunft über die Gewohnheiten Ihres Kindes bezüglich der Medikamenteneinnahme. Zusätzlich würden wir gerne die Zufriedenheit und Probleme unserer Patienten und Patientinnen mit dem Immunsuppressivum Prograf® beurteilen. Daher würden wir uns sehr freuen, wenn Sie die folgenden Fragen beantworten könnten.

Vielen Dank für Ihre Hilfe.

Allgemeine Fragen:

- 1) Geburtsdatum: _____
- 2) Geschlecht: weiblich männlich
- 3) Jahr der Transplantation: _____
- 4) Art der Transplantation: Herztransplantation Herzlungentransplantation
- 5) Aktuelle Immunsuppression: Prograf® Everolimus Cellcept
 MyFortic Imurek

Medikation:

- 1) Wann nimmt Ihr Kind Prograf® im Verhältnis zum Essen ein? Bitte kreuzen Sie die zutreffende Antwort an.
 immer vor dem Essen
 immer nach dem Essen
 immer mit dem Essen
 von Tag zu Tag unterschiedlich
- 2) Können Sie sich daran erinnern, dass Ihr Kind Prograf® in den letzten 3 Monaten mindestens einmal vergessen hat?
 ja
 nein
Falls Sie **nein** angekreuzt haben, fahren Sie bitte fort mit Frage 7, sonst weiter mit Frage 3.
- 3) Welche Aussage bezüglich der Medikamenteneinnahme trifft am ehesten zu?
 Es wurde vor allem die morgendliche Einnahme von Prograf® vergessen.
 Es wurde vor allem abends die Einnahme von Prograf® vergessen.
 Die Unregelmäßigkeiten in der Einnahme traten sowohl morgens als auch abends auf.

- 4) Wie häufig hat Ihr Kind die Medikamenteneinnahme in den letzten drei Monaten vergessen? Welche Aussage trifft am ehesten zu?
- weniger als einmal pro Monat
 - einmal pro Monat
 - jede dritte Woche
 - jede zweite Woche
 - jede Woche
 - mehr als einmal pro Woche
 - jeden Tag
- 5) Hat Ihr Kind in den letzten drei Monaten auch mehrere aufeinanderfolgende Dosen von Prograf® vergessen?
- ja
 - nein
- Falls Sie **nein** angekreuzt haben, fahren Sie bitte fort mit Frage 7, sonst weiter mit Frage 6.
- 6) Wie häufig hat Ihr Kind mehrere aufeinanderfolgende Dosen von Prograf® in den letzten drei Monaten vergessen? Welche Aussage trifft am ehesten zu?
- weniger als einmal pro Monat
 - einmal pro Monat
 - jede dritte Woche
 - jede zweite Woche
 - jede Woche
 - mehr als einmal pro Woche
- 7) Hat Ihr Kind in den letzten drei Monaten mindestens einmal Prograf® mehr als zwei Stunden früher oder später als sonst üblich eingenommen?
- ja
 - nein
- Falls Sie **nein** angekreuzt haben, fahren Sie bitte fort mit Frage 9, sonst weiter mit Frage 8.
- 8) Wie häufig wich der Einnahmezeitpunkt von Prograf® in den letzten drei Monaten um mehr als zwei Stunden von der üblichen Zeit ab?
- weniger als einmal pro Monat
 - einmal pro Monat
 - jede dritte Woche
 - jede zweite Woche
 - jede Woche
 - mehr als einmal pro Woche
 - jeden Tag

9) Haben Sie oder Ihr Kind in den letzten drei Monaten teilweise die verordnete Dosierung von Prograf® von sich aus ohne Rücksprache mit dem Arzt verändert?

- ja
 nein

Falls Sie **nein** angekreuzt haben, fahren Sie bitte fort mit Frage 12, sonst weiter mit Frage 10.

10) In welche Richtung haben Sie oder Ihr Kind die Dosis in den letzten drei Monaten von sich aus verändern? Welche Aussage trifft am ehesten zu?

- Die Dosis wurde eher verringert.
 Die Dosis wurde eher erhöht.
 Die Dosis wurde teilweise erhöht und teilweise verringert.

11) Wie häufig haben Sie oder Ihr Kind in den letzten drei Monaten die Dosis von Prograf® von sich aus verändert ohne Rücksprache mit dem Arzt? Welche Aussage trifft am ehesten zu?

- weniger als einmal pro Monat
 einmal pro Monat
 jede dritte Woche
 jede zweite Woche
 jede Woche
 mehr als einmal pro Woche
 jeden Tag

12) Können Sie sich daran erinnern, dass Ihr Kind andere Medikamente (Antihypertensiva, Cellcept, MyFortic, Everolimus, Imurek, Diuretika...) in den letzten 3 Monaten mindestens einmal vergessen hat?

- ja
 nein

Falls Sie **nein** angekreuzt haben, fahren Sie bitte fort mit Frage 17, sonst weiter mit Frage 13.

13) Welche Aussage bezüglich der Medikamenteneinnahme trifft am ehesten zu?

- Es wurde vor allem die morgendliche Einnahme von anderen Medikamenten vergessen.
 Es wurde vor allem abends die Einnahme von anderen Medikamenten vergessen.
 Die Unregelmäßigkeiten in der Einnahme traten sowohl morgens als auch abends auf.

14) Wie häufig hat Ihr Kind die Medikamenteneinnahme von Cellcept, MyFortic, Everolimus, Imurek, Diuretika, Antihypertensiva in den letzten drei Monaten vergessen? Welche Aussage trifft am ehesten zu?

- weniger als einmal pro Monat
- einmal pro Monat
- jede dritte Woche
- jede zweite Woche
- jede Woche
- mehr als einmal pro Woche
- jeden Tag

15) Hat Ihr Kind in den letzten drei Monaten auch mehrere aufeinanderfolgende Dosen von anderen Medikamenten (Cellcept, MyFortic, Everolimus, Imurek, Diuretika, Antihypertensiva) vergessen?

- ja
- nein

Falls Sie **nein** angekreuzt haben, fahren Sie bitte fort mit Frage 17, sonst weiter mit Frage 16.

16) Wie häufig hat Ihr Kind mehrere aufeinanderfolgende Dosen von anderen Medikamenten (Cellcept, MyFortic, Everolimus, Imurek, Diuretika, Antihypertensiva) in den letzten drei Monaten vergessen? Welche Aussage trifft am ehesten zu?

- weniger als einmal pro Monat
- einmal pro Monat
- jede dritte Woche
- jede zweite Woche
- jede Woche
- mehr als einmal pro Woche
- jeden Tag

Bitte geben Sie an in wie weit Sie den Aussagen der Fragen 17 bis 23 zustimmen.

17) Durch die derzeitigen Einnahmezeitpunkte von Prograf® fühlt sich mein Kind im Tagesablauf stark eingeschränkt.

- stimme voll zu
- stimme zu
- stimme teilweise zu
- stimme eher nicht zu
- stimme überhaupt nicht zu

18) Im Umgang mit Prograf® fühlen wir uns sicher.

- stimme voll zu
- stimme zu
- stimme teilweise zu
- stimme eher nicht zu
- stimme überhaupt nicht zu

19) Mit Prograf® als Immunsuppressivum sind wir zufrieden.

- stimme voll zu
- stimme zu
- stimme teilweise zu
- stimme eher nicht zu
- stimme überhaupt nicht zu

20) Insgesamt fühlt sich mein Kind aktuell körperlich sehr fit.

- stimme voll zu
- stimme zu
- stimme teilweise zu
- stimme eher nicht zu
- stimme überhaupt nicht zu

21) Mein Kind kann seinen normalen Tagesablauf gut bewältigen.

- stimme voll zu
- stimme zu
- stimme teilweise zu
- stimme eher nicht zu
- stimme überhaupt nicht zu

22) Durch seine körperliche Gesundheit ist das soziale Leben meines Kindes (Besuch bei Freunden, Unternehmungen mit der Familie) eingeschränkt.

- stimme voll zu
- stimme zu
- stimme teilweise zu
- stimme eher nicht zu
- stimme überhaupt nicht zu

23) Durch seine seelischen Probleme ist das soziale Leben meines Kindes (Besuch bei Freunden, Unternehmungen mit der Familie) eingeschränkt.

- stimme voll zu
- stimme zu
- stimme teilweise zu
- stimme eher nicht zu
- stimme überhaupt nicht zu

24) Mein Kind fühlt sich meist (Mehrfachantworten sind möglich)

- glücklich
- traurig
- müde
- ängstlich
- nervös
- angespannt
- kraftvoll

25) Sind die Spiegel Ihres Kindes stabil unter Prograf®?

- ja
- nein

26) Hat Ihr Kind Nebenwirkungen unter Prograf®?

- ja
- nein

Falls Sie **nein** angekreuzt haben, fahren Sie bitte fort mit Frage 31, sonst weiter mit Frage 27.

27) Welche Nebenwirkungen hat Ihr Kind?

28) Wie stark sind die Nebenwirkungen unter Prograf®?

- sehr stark
- stark
- mittel
- leicht
- sehr leicht

29) Wie stark stören die Nebenwirkungen Ihr Kind?

- sehr stark
- stark
- mittel
- leicht
- sehr leicht

30) Wie lange halten Ihrer Erfahrung nach die Nebenwirkungen an?

- weniger als ein halbes Jahr
- ein halbes bis ein Jahr
- ein bis zwei Jahre
- mehr als zwei Jahre
- dauerhaft

31) Gibt es etwas was Sie an Prograf® besonders stört?

Datum: _____

Fragebogen zur Beurteilung des Umgangs mit Advagraf®

Liebe Eltern,

die regelmäßige Einnahme der Immunsuppressiva nach einem festen Schema bedingt einige Einschränkungen im Alltag. Um diesen Zustand zu verbessern benötigen wir eine genauere Auskunft über die Gewohnheiten Ihres Kindes bezüglich der Medikamenteneinnahme. Zusätzlich würden wir gerne die Zufriedenheit und Probleme unserer Patienten und Patientinnen mit dem Immunsuppressivum Advagraf® beurteilen. Daher würden wir uns sehr freuen, wenn Sie die folgenden Fragen beantworten könnten.

Vielen Dank für Ihre Hilfe.

Allgemeine Fragen:

- 1) Geburtsdatum: _____
- 2) Geschlecht: weiblich männlich
- 3) Jahr der Transplantation: _____
- 4) Art der Transplantation: Herztransplantation Herzlungentransplantation
- 5) Aktuelle Immunsuppression: Advagraf® Everolimus Cellcept
 MyFortic Imurek

Medikation:

- 1) Wann nimmt Ihr Kind Advagraf® im Verhältnis zum Essen ein? Bitte kreuzen Sie die zutreffende Antwort an.
 immer vor dem Essen
 immer nach dem Essen
 immer mit dem Essen
 von Tag zu Tag unterschiedlich
- 2) Können Sie sich daran erinnern, dass Ihr Kind Advagraf® in den letzten 3 Monaten mindestens einmal vergessen hat?
 ja
 nein
Falls Sie **nein** angekreuzt haben, fahren Sie bitte fort mit Frage 6, sonst weiter mit Frage 3.

- 3) Wie häufig hat Ihr Kind die Medikamenteneinnahme in den letzten drei Monaten vergessen? Welche Aussage trifft am ehesten zu?
- weniger als einmal pro Monat
 - einmal pro Monat
 - jede dritte Woche
 - jede zweite Woche
 - jede Woche
 - mehr als einmal pro Woche
 - jeden Tag
- 4) Hat Ihr Kind in den letzten drei Monaten auch mehrere aufeinanderfolgende Dosen von Advagraf® vergessen?
- ja
 - nein
- Falls Sie **nein** angekreuzt haben, fahren Sie bitte fort mit Frage 6, sonst weiter mit Frage 5.
- 5) Wie häufig hat Ihr Kind mehrere aufeinanderfolgende Dosen von Advagraf® in den letzten drei Monaten vergessen? Welche Aussage trifft am ehesten zu?
- weniger als einmal pro Monat
 - einmal pro Monat
 - jede dritte Woche
 - jede zweite Woche
 - jede Woche
 - mehr als einmal pro Woche
- 6) Hat Ihr Kind in den letzten drei Monaten mindestens einmal Advagraf® mehr als zwei Stunden früher oder später als sonst üblich eingenommen?
- ja
 - nein
- Falls Sie **nein** angekreuzt haben, fahren Sie bitte fort mit Frage 8, sonst weiter mit Frage 7.
- 7) Wie häufig wich der Einnahmezeitpunkt von Advagraf® in den letzten drei Monaten um mehr als zwei Stunden von der üblichen Zeit ab?
- weniger als einmal pro Monat
 - einmal pro Monat
 - jede dritte Woche
 - jede zweite Woche
 - jede Woche
 - mehr als einmal pro Woche
 - jeden Tag

8) Haben Sie oder Ihr Kind in den letzten drei Monaten teilweise die verordnete Dosierung von Advagraf® von sich aus ohne Rücksprache mit dem Arzt verändert?

- ja
 nein

Falls Sie **nein** angekreuzt haben, fahren Sie bitte fort mit Frage 11, sonst weiter mit Frage 9.

9) In welche Richtung haben Sie oder Ihr Kind die Dosis in den letzten drei Monaten von sich aus verändern? Welche Aussage trifft am ehesten zu?

- Die Dosis wurde eher verringert.
 Die Dosis wurde eher erhöht.
 Die Dosis wurde teilweise erhöht und teilweise verringert.

10) Wie häufig haben Sie oder Ihr Kind in den letzten drei Monaten die Dosis von Advagraf® von sich aus verändert ohne Rücksprache mit dem Arzt? Welche Aussage trifft am ehesten zu?

- weniger als einmal pro Monat
 einmal pro Monat
 jede dritte Woche
 jede zweite Woche
 jede Woche
 mehr als einmal pro Woche
 jeden Tag

11) Können Sie sich daran erinnern, dass Ihr Kind andere Medikamente (Antihypertensiva, Cellcept, MyFortic, Everolimus, Imurek, Diuretika...) in den letzten 3 Monaten mindestens einmal vergessen hat?

- ja
 nein

Falls Sie **nein** angekreuzt haben, fahren Sie bitte fort mit Frage 16, sonst weiter mit Frage 12.

12) Welche Aussage bezüglich der Medikamenteneinnahme trifft am ehesten zu?

- Es wurde vor allem die morgendliche Einnahme von anderen Medikamenten vergessen.
 Es wurde vor allem abends die Einnahme von anderen Medikamenten vergessen.
 Die Unregelmäßigkeiten in der Einnahme traten sowohl morgens als auch abends auf.

13) Wie häufig hat Ihr Kind die Medikamenteneinnahme von Cellcept, MyFortic, Everolimus, Imurek, Diuretika, Antihypertensiva in den letzten drei Monaten vergessen? Welche Aussage trifft am ehesten zu?

- weniger als einmal pro Monat
- einmal pro Monat
- jede dritte Woche
- jede zweite Woche
- jede Woche
- mehr als einmal pro Woche
- jeden Tag

14) Hat Ihr Kind in den letzten drei Monaten auch mehrere aufeinanderfolgende Dosen von anderen Medikamenten (Cellcept, MyFortic, Everolimus, Imurek, Diuretika, Antihypertensiva) vergessen?

- ja
- nein

Falls Sie **nein** angekreuzt haben, fahren Sie bitte fort mit Frage 16, sonst weiter mit Frage 15.

15) Wie häufig hat Ihr Kind mehrere aufeinanderfolgende Dosen von anderen Medikamenten (Cellcept, MyFortic, Everolimus, Imurek, Diuretika, Antihypertensiva) in den letzten drei Monaten vergessen? Welche Aussage trifft am ehesten zu?

- weniger als einmal pro Monat
- einmal pro Monat
- jede dritte Woche
- jede zweite Woche
- jede Woche
- mehr als einmal pro Woche
- jeden Tag

Bitte geben Sie an in wie weit Sie den Aussagen der Fragen 16 bis 23 zustimmen.

16) Durch den derzeitigen Einnahmezeitpunkt von Advagraf® fühlt sich mein Kind im Tagesablauf stark eingeschränkt.

- stimme voll zu
- stimme zu
- stimme teilweise zu
- stimme eher nicht zu
- stimme überhaupt nicht zu

17) Im Umgang mit Advagraf® fühlen wir uns sicher.

- stimme voll zu
- stimme zu
- stimme teilweise zu
- stimme eher nicht zu
- stimme überhaupt nicht zu

18) Mit Advagraf® als Immunsuppressivum sind wir zufrieden.

- stimme voll zu
- stimme zu
- stimme teilweise zu
- stimme eher nicht zu
- stimme überhaupt nicht zu

19) Insgesamt fühlt sich mein Kind aktuell körperlich sehr fit.

- stimme voll zu
- stimme zu
- stimme teilweise zu
- stimme eher nicht zu
- stimme überhaupt nicht zu

20) Mein Kind kann seinen normalen Tagesablauf gut bewältigen.

- stimme voll zu
- stimme zu
- stimme teilweise zu
- stimme eher nicht zu
- stimme überhaupt nicht zu

21) Durch seine körperliche Gesundheit ist das soziale Leben meines Kindes (Besuch bei Freunden, Unternehmungen mit der Familie) eingeschränkt.

- stimme voll zu
- stimme zu
- stimme teilweise zu
- stimme eher nicht zu
- stimme überhaupt nicht zu

22) Durch seine seelischen Probleme ist das soziale Leben meines Kindes (Besuch bei Freunden, Unternehmungen mit der Familie) eingeschränkt.

- stimme voll zu
- stimme zu
- stimme teilweise zu
- stimme eher nicht zu
- stimme überhaupt nicht zu

23) Mein Kind fühlt sich meist (Mehrfachantworten sind möglich)

- glücklich
- traurig
- müde
- ängstlich
- nervös
- angespannt
- kraftvoll

24) Sind die Spiegel Ihres Kindes stabil unter Advagraf®?

- ja
- nein

25) Hat Ihr Kind Nebenwirkungen unter Advagraf®?

- ja
- nein

Falls Sie **nein** angekreuzt haben, fahren Sie bitte fort mit Frage 30, sonst weiter mit Frage 26.

26) Welche Nebenwirkungen hat Ihr Kind?

27) Wie stark sind die Nebenwirkungen unter Advagraf®?

- sehr stark
- stark
- mittel
- leicht
- sehr leicht

28) Wie stark stören die Nebenwirkungen Ihr Kind?

- sehr stark
- stark
- mittel
- leicht
- sehr leicht

29) Wie lange halten Ihrer Erfahrung nach die Nebenwirkungen an?

- weniger als ein halbes Jahr
- ein halbes bis ein Jahr
- ein bis zwei Jahre
- mehr als zwei Jahre
- dauerhaft

30) Gibt es etwas was Sie an Advagraf® besonders stört?

Danksagung

Zunächst möchte ich mich herzlich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Rainer Kozlik-Feldmann für die Überlassung des Themas und die konstruktive Unterstützung während der gesamten Arbeit bedanken.

Des Weiteren danke ich Prof. Dr. med. Prof. h.c. Dr. h.c. Heinrich Netz und Prof. Dr. med. Nikolaus Haas, die die Arbeit möglich gemacht haben und mich stets unterstützten.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Dr. Sarah Ulrich für ihre hervorragende Betreuung und Unterstützung während der gesamten Arbeit. Mit wertvollen Ratschlägen und inspirierenden Denkanstößen stand sie mir jederzeit zur Seite. Allerbesten Dank für das große Engagement, die zuverlässige Beratung und die freundschaftliche Begleitung während der gesamten Arbeit.

Zusätzlich bedanke ich mich beim gesamten Team der G9 und der kinderkardiologischen Ambulanz im Klinikum Großhadern, insbesondere bei Frau Susanne Svoboda, Frau Elke Schmucker und Frau Wilma Franke-Haischberger für ihre große Hilfsbereitschaft.

Ein herzliches Dankeschön möchte ich den herztransplantierten Patienten und ihren Eltern für ihre Teilnahme aussprechen. Nur durch ihr Mitwirken konnte die Arbeit durchgeführt werden und kann die immunsuppressive Therapie weiter optimiert werden.

Ein besonderes Dankeschön gilt meinem Bruder Tobias und meinen Eltern für ihre allgegenwärtige Unterstützung während des Studiums, der Doktorarbeit und darüber hinaus.

Auch meinen Freunden möchte ich sehr danken, die mir durch nützliche Tipps weitergeholfen und mich mit konstruktiven Ratschlägen beraten haben.

Affidavit**Eidesstattliche Versicherung**

Paintner, Patricia Maria

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

„Vergleich von Tacrolimus zweimal täglich mit retardiertem Tacrolimus einmal täglich bei einem pädiatrischen Patientenkollektiv im Verlauf nach Herztransplantation“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Immenstadt, 24.06.2022

Ort, Datum

Patricia Maria Paintner

Unterschrift Doktorandin