

B. Bunzel
K. Laederach-Hofmann
M. Grimm

Überleben, klinische Daten und Lebensqualität 10 Jahre nach Herztransplantation: Eine prospektive Studie

Survival, clinical data, and quality of life 10 years after heart transplantation: a prospective study

■ **Summary** *Aim* To study prospectively patients after heart transplantation with respect to quality of life, mortality, morbidity, and clinical parameters before and up to 10 years after the operation. *Methods* Sixty patients (47.9 ± 10.9 years, 57 men, 3 women) were transplanted at the University of Vienna Hospital, Department for Heart and Thorax Surgery and were included in this study. They were assessed when set on the waiting list, then ex-

actly one, 5 and 10 years after the transplantation. The variables evaluated included physical and emotional complaints, well-being, mortality and morbidity. In the sample of patients who survived 10 years ($n=23$), morbidity (infections, malignancies, graft arteriosclerosis, and rejection episodes) as well as quality of life were evaluated. *Results* Actuarial survival rates were 83.3, 66.7, 48.3% at 1, 5, and 10 years after transplantation, respectively. During the first year, infections were the most important reasons for premature death. As a cause of mortality, malignancies were found between years 1 and 5, and graft arteriosclerosis between years 5 and 10. Physical complaints diminished significantly after the operation, but grew significantly during the period from 5 to 10 years ($p<0.001$). However, trembling ($p<0.05$) and paresthesias ($p<0.01$) diminished continuously. Emotional complaints such as depression and dysphoria (both $p<0.05$) increased until the tenth year after their nadir at year 1. In long-time survivors, 3 malignancies (lung, skin, thyroidea) were diagnosed 6 to 9 years postoperatively. Three patients (13%) had signs of graft arteriosclerosis at year 10; 9 (40%) patients suffered from rejection episodes during the

course of 10 years. There were no serious rejection episodes deserving immediate therapy. Quality of life at 10 years is good in these patients. *Conclusions* Heart transplantation is a successful therapy for patients with terminal heart disease. Long-term survivors feel well after 10 years and report a good quality of life.

■ Key words

Heart transplantation – prospective study – quality of life – graft arteriosclerosis – mortality – bodily and emotional complaints

■ **Zusammenfassung** *Problemstellung* In einem prospektiven Forschungsansatz wurde ein Patientenkollektiv nach Herztransplantation nachuntersucht. Der besondere Schwerpunkt wurde auf Morbidität, Befindlichkeit und Lebensqualität der 10 Jahre überlebenden Patienten gelegt. *Methodik* 60 Patienten ($47,9 \pm 10,9$ Jahre, 57 Männer, 3 Frauen), die sich innerhalb zweier Kalenderjahre an der Herz- und Thoraxchirurgie der Universität Wien einer orthotopen Herztransplantation unterzogen hatten, wurden zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Warteliste, die überlebenden Patienten genau 1, 5 und 10 Jahre postoperativ nachuntersucht. Dokumentiert wurden körperliche und

Eingegangen: 20. April 2001
Akzeptiert: 1. August 2001

B. Bunzel (✉) · M. Grimm
Abteilung Herz- und Thoraxchirurgie
Leitstelle 20
Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien
Währinger Gürtel 18–20
1090 Wien, Austria
Tel.: ++431 / 404005620
Fax: ++431 / 404005640
E-Mail: brigitta.bunzel@univie.ac.at

K. Laederach-Hofmann
Universität Bern, Inselspital
Psychosomatik und Psychosoziale Medizin
Psychiatrische Universitätspoliklinik

psychische Beschwerden, Befindlichkeit, Mortalität und für die Stichprobe der 10 Jahre überlebenden Patienten (n = 23) Morbidität (Infektionen, Malignome, Graft Arteriosklerose, Abstoßungsreaktionen) und Lebensqualität. **Ergebnisse** Das aktuarische Überleben betrug in unserer Stichprobe für 1 Jahr 83,3%, für 5 Jahre 66,7% und für 10 Jahre 48,3%. Innerhalb des ersten postoperativen Jahres waren vor allem Infektionen für die Mortalität verantwortlich, im 1.–5. postoperativen Jahr Karzinomerkrankungen, gefolgt von Graft Arteriosklerose nach dem 5. postoperativen Jahr. Die Zahl der körperlichen Beschwerden hatte sich bis zum 5. Jahr vermindert, aber anschlie-

ßend wiederum zugenommen ($p < 0,001$). Zittern ($p < 0,05$) und Parästhesien ($p < 0,01$) dagegen hatten kontinuierlich abgenommen. Die psychischen Beschwerden Depression und Dysphorie (beide $p < 0,05$) nahmen bereits nach dem ersten Jahr wieder kontinuierlich zu. Drei Malignome (der Lunge, der Haut, der Schilddrüse) wurden 6–9 Jahre postoperativ diagnostiziert. Drei Patienten (13%) zeigten 10 Jahre postoperativ eine Graft Arteriosklerose, 9 Patienten (40%) hatten innerhalb der 10 Jahre Abstoßungsreaktionen erlebt. Gravierende, hämodynamisch relevante Abstoßungsreaktionen traten im Gesamtverlauf nicht auf. Zehn Jahre nach Herztransplantation ist die

Lebensqualität der Langzeitpatienten als durchaus gut zu bezeichnen. **Schlussfolgerung** Die Herztransplantation ist eine erfolgreiche Therapieform für Patienten mit terminaler Herzerkrankung. Die 10 Jahre überlebenden transplantierten Patienten befinden sich in gutem körperlichen und psychischen Zustand und berichten über eine befriedigende subjektive Lebensqualität.

■ Schlüsselwörter

Herztransplantation –
Prospektive Studie –
Lebensqualität –
Graft-Arteriosklerose – Mortalität –
Körperliche und emotionale
Beschwerden

Einleitung

Zahlreiche Studien über Lebensqualität nach Herztransplantation beziehen sich auf das Überleben, die körperliche Funktion, die psychische Situation und die Lebensqualität kurz nach der Transplantation bis ein Jahr postoperativ (z. B. (10, 13)). Obwohl evident ist, dass die Therapie der terminalen Herzinsuffizienz hinsichtlich Morbidität, Mortalität und Lebensqualität durch den Einsatz neuer Medikamente wesentlich verbessert werden konnte, (Übersicht bei (27)) hat sich dennoch gezeigt, dass die Lebensqualität und Leistungsfähigkeit von Patienten nach Herztransplantation jenen mit terminaler Herzinsuffizienz (22, 24) und auch nach Bypasschirurgie (23) deutlich überlegen ist.

Es gibt jedoch weltweit bis heute nur wenige Untersuchungen, die den Erfolg der Herztransplantation langfristig nach dem Eingriff evaluieren. Im wesentlichen sind es 5 Studien (je eine aus den Vereinigten Staaten, Israel und Österreich, 2 aus Deutschland), die die Ergebnisse der Herztransplantation mindestens 5 Jahre verfolgen. Eine weitere bezieht sich ausschließlich auf Patienten über 60 Jahre bei Transplantation. Alle diese Arbeiten stammen aus den Jahren 1995–2000 (2, 3, 5, 9, 11, 15). Die genannten Studien sind im wesentlichen retrospektive Querschnittuntersuchungen.

Die vorliegende Nachuntersuchung herztransplantiertter Patienten hat gegenüber den oben genannten Studien folgende Vorteile: sie ist ein prospektives,

langzeitiges follow-up eines Patientenkollektivs mit 4 Nachuntersuchungszeitpunkten, ist die einzige Studie über österreichische Patienten, gibt sowohl Auskunft über klinische Daten als auch subjektive Einschätzungen sowie Testdaten, berücksichtigt physische wie psychische Aspekte des Operationserfolgs und die Lebensqualität. Der wichtigste Ansatz besteht jedoch in der Bildung einer Kohorte: die Patienten werden nicht wie in allen anderen Studien kumulativ – alle Überlebenden zu einem Zeitpunkt, daher verschiedenes Transplantationsalter – nachuntersucht, sondern jeder Patient wurde im Setting einer Längsschnittstudie genau im Monat seiner Transplantation zu einem Gespräch und zur Evaluation medizinischer Daten gebeten. Die Daten der beschriebenen Gruppe der 10 Jahre Überlebenden entsprechen bei jedem Patienten daher genau dem Zustand 10 Jahre nach dem Eingriff.

■ Ziel der Untersuchung

Unsere Untersuchung hatte das Ziel, bei Patienten nach Herztransplantation den körperlichen und psychischen Zustand sowie die Mortalität 1 und 5 Jahre postoperativ, und bei 10 Jahren zusätzlich die Lebensqualität zu erfassen und mit internationalen Daten zu vergleichen.

Methodik

Vor der Herztransplantation (zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Warteliste), genau ein Jahr sowie fünf und zehn Jahre postoperativ wurde die Gruppe der jeweils überlebenden Patienten nachuntersucht. Bei verstorbenen Patienten wurde die Todesursache dokumentiert. Der besondere Schwerpunkt wurde auf den klinischen Status, die subjektive Befindlichkeit und die Lebensqualität jener Patienten gelegt, die 10 Jahre nach der Transplantation lebten.

■ Die Patientenstichprobe

60 von 78 Patienten, die zwischen 1/1988 und 12/1989 (2 Kalenderjahre) an der Abteilung für Herz- und Thoraxchirurgie der Universität Wien einer orthotopen Herztransplantation unterzogen wurden, bildeten die Stichprobe für die umfassende prospektive Nachuntersuchung. Gründe für Nichtaufnahme in die Stichprobe innerhalb dieser 2 Jahre ($n=18$) waren die folgenden: Kinder ($n=2$), akuter Eingriff ohne Möglichkeit zum Patientengespräch ($n=4$), Wohnort mehr als 4 Fahrstunden entfernt ohne präoperative stationäre Aufnahme in Wien ($n=6$) sowie technische Gründe ($n=6$). Die Patienten der Untersuchungsstichprobe waren alle volljährig und bei Transplantation zwischen 18 und 66 Jahre alt (Altersdurchschnitt: $47,9 \pm 10,9$ Jahre). Die Geschlechtsverteilung – 57 Männer und 3 Frauen – zeigt weniger Frauen als die internationalen Daten, die einen Anteil von 83% männlicher Patienten mit Indikation zur Transplantation referierten (14). Die Hälfte war noch im Arbeitsprozess eingegliedert (Arbeit oder Krankenstand, $n=26$), oder bereits berentet ($n=30$), je 2 waren im Haushalt tätig bzw. Studenten. Die Indikation zur Transplantation war Cardiomyopathie bei 38, koronare Herzkrankheit bei 17 und klappenbedingte Herzinsuffizienz bei 5 Patienten. Weitaus die meisten Patienten waren verheiratet ($n=53$), 4 waren ledig, 2 lebten unverheiratet ohne vorangegangene Ehe mit einer Lebensgefährtin zusammen und eine Patientin lebte nach Scheidung alleine.

■ Datenerhebung

Für die Ermittlung von *Selbstbeurteilungsdaten* wurden die Patienten der jeweiligen Stichprobe zu den definierten Zeitpunkten gebeten, Auskunft zu geben über das Vorhandensein/Nichtvorhandensein von körperlichen und psychischen Beschwerden. Die Liste der Beschwerden wurde in einer Vorerhebung

1987 an einer relevanten Patientengruppe (Patienten vor Herztransplantation) als besonders typisch für die Situation der terminal Herzkranken erhoben (4).

Zur Aussage über Langzeitüberleben konnten folgende *klinische Daten* für die Gruppe der 10 Jahre Überlebenden erhoben werden: Auftreten von Abstoßungsreaktionen (Grad und zeitlicher Abstand zur Transplantation, erhoben durch Endomyocardiopsie), Infektionen und Malignomen sowie das Vorhandensein der Graft Arteriosklerose (erhoben durch Linksherzkatheter oder intravaskulären Ultraschall der Koronararterien).

■ Testdaten

ergaben sich durch die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels des SF-36 Health Survey (26) für die Langzeitüberlebenden. Der Patientenfragebogen besteht aus 36 Items, die 8 Dimensionen der subjektiven Gesundheit zuzuordnen sind: Körperliche Funktionsfähigkeit, Rollenfunktion, Schmerzen, Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion sowie psychisches Wohlbefinden.

■ Statistische Auswertung

Die Datenauswertung erfolgte mit einem computerisierten Statistikprogramm (StatView, SAS Company Berkley CA, USA). Es wurden eine deskriptive Statistik mit Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) und die Häufigkeiten (für nominale Variablen) erstellt. Zur Berechnung der statistischen Unterschiede der Variablen zu den jeweiligen Zeitpunkten der Langzeitbeobachtung wurde eine Varianzanalyse für Messwiederholungen herangezogen. Für den Vergleich zu den einzelnen Zeitpunkten wurden Z-tests gerechnet. In allen statistischen Tests wurde die Signifikanzgrenze auf $p < 0,05$ festgelegt.

Ergebnisse

■ Überleben und Todesursachen innerhalb von 10 postoperativen Jahren

Von den ursprünglich 60 untersuchten Patienten standen für die 1-Jahres-Stichprobe 50 Patienten, für die 5-Jahres-Stichprobe 33 und für die 10-Jahres-Stichprobe und ihre ausführliche Nachuntersuchung 23 Patienten zur Verfügung.

Im ersten postoperativen Jahr verstarben 10 Patienten: 40% an Infekten, 20% an akuten Absto-

ßungsreaktionen, 40% an weiteren Ursachen (akute Blutung, Infarkt, Pancreatitis).

Zwischen dem ersten und 5. postoperativen Jahr verstarben weitere 10 von den verbliebenen 50 Patienten: 40% an Malignomen (Lunge, Blase, Pankreas, Colon), jeweils 10% an Lymphom und an Infekt, jeweils 20% an Abstoßungsreaktionen oder anderen Ursachen (Leberversagen, Gastrointestinale Blutung). Folgende Gründe führten zum Ausschluss von weiteren 7 Patienten: 2 waren wegen eines schlechten körperlichen Zustands nicht befragbar, 4 hatten die Mitarbeit abgebrochen, ein Patient wurde retransplantiert.

Fünf bis 10 Jahre postoperativ verstarben 7 von den 33 verbliebenen Patienten: 57% an Graft-Arteriosklerose, je 14% an Infekt, Malignom (Bronchus) und Niereninsuffizienz. Wieder je 2 Patienten waren wegen eines schlechten körperlichen Zustands nicht befragbar, 1 Patient wurde retransplantiert.

Das aktuarische Überleben betrug im 1. Jahr 83,3%, zwischen 1. und 5. Jahr 66,7% und für das 5. bis 10. Jahr 48,3%. Die 3 Frauen der Ausgangsstichprobe konnten alle über 10 Jahre nachuntersucht werden. Sämtliche Patienten erhielten die Standard-Triple-Immunsuppression mit Cyclosporin-A, Azathioprin und Steroiden.

■ Subjektive körperliche und psychische Beschwerden bis 10 Jahre postoperativ

Abbildung 1 zeigt die körperlichen, Abbildung 2 die psychischen Beschwerden, die die jeweiligen Patientengruppen zu den Untersuchungszeitpunkten angeben.

Hinsichtlich der körperlichen Beschwerden zeigte sich postoperativ eine deutliche Verbesserung. Standen präoperativ noch alle Symptome der kardialen Insuffizienz im Vordergrund des Geschehens (vor allem Kurzatmigkeit, Müdigkeit, rasche Erschöpfbarkeit), so hatten sich diese Beschwerden ein Jahr postoperativ erwartungsgemäß wesentlich verbessert. Ebenso hatten sich im weiteren Verlauf die Summe der körperlichen Beschwerden bis zum 5. Jahr vermindert, aber anschließend wieder signifikant zugenommen ($p < 0,001$). Die Bauch- und Magenschmerzen nahmen bis zum 5. Jahr nach der Transplantation ebenfalls ab, dann aber wieder zu ($p < 0,01$). Gleichzeitig hatten aber Zittern ($p < 0,05$) und Parästhesien kontinuierlich und signifikant vom 1. bis zum 10. Beobachtungsjahr abgenommen ($p < 0,01$). Von der Stichprobe der überlebenden Patienten wurden 5 und 10 Jahre postoperativ wenig körperliche Beschwerden berichtet. Zehn Jahre postoperativ

Abb. 1 Körperliche Beschwerden der Patienten zu den 4 Nachuntersuchungszeitpunkten

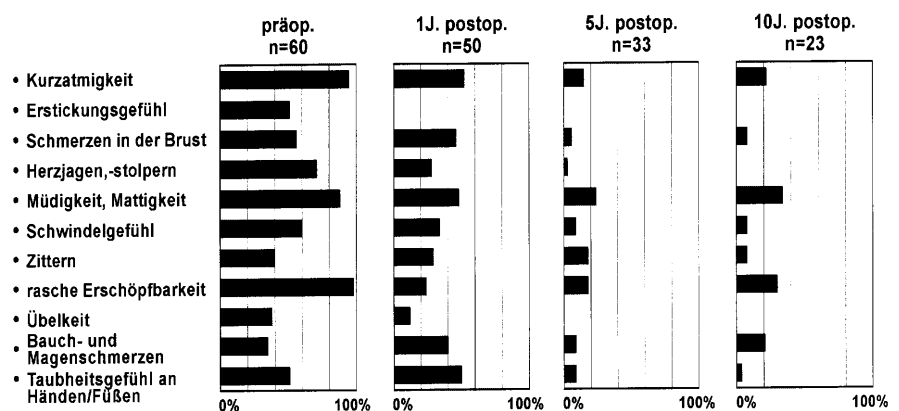


Abb. 2 Psychische Beschwerden der Patienten zu den 4 Nachuntersuchungszeitpunkten

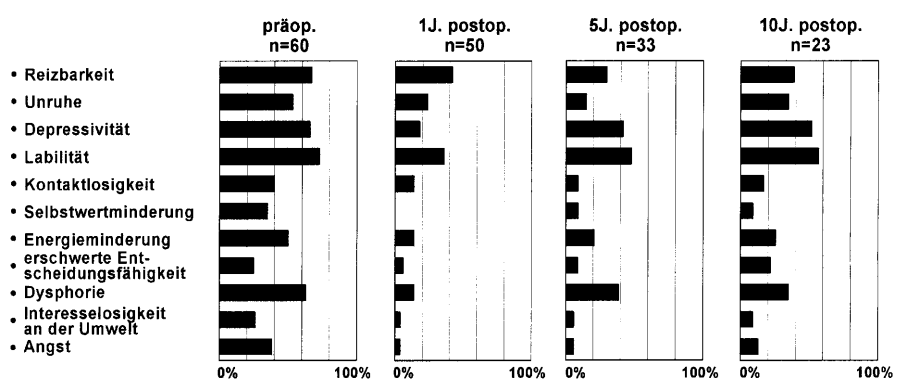
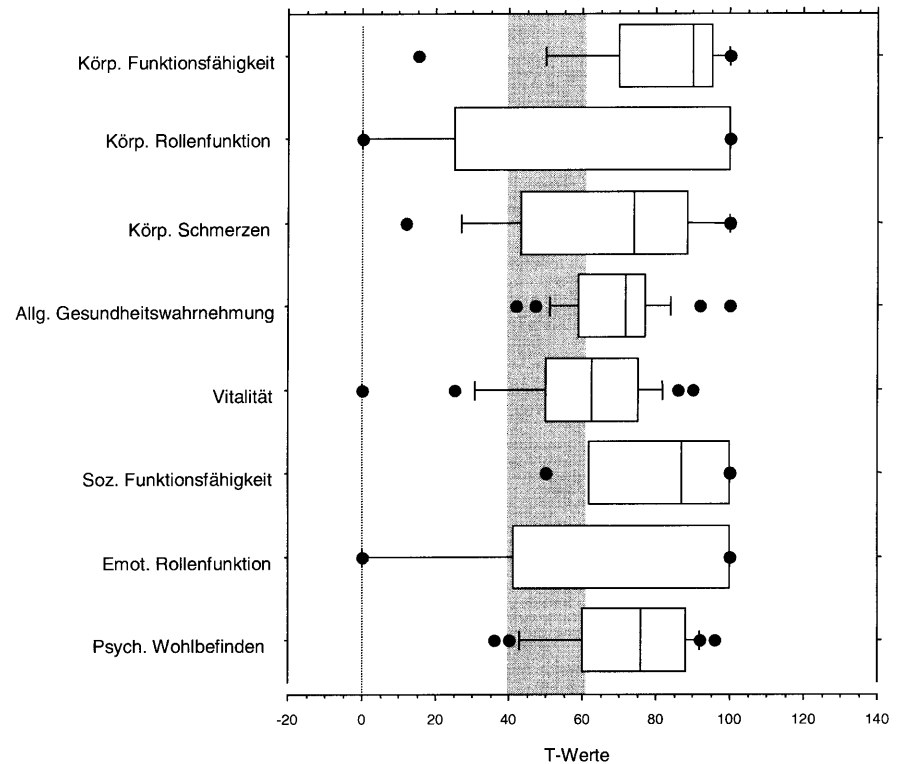


Abb. 3 Selbsteinschätzung der Lebensqualität (SF-36, (26)) 10 Jahre nach Herztransplantation (Darstellung der T-Werte mittels Box Plots). Schraffierter Bereich: Normbereich. Werte über 60 entsprechen hoher, Werte unter 40 reduzierter Lebensqualität



schätzten 14% der Patienten ihren körperlichen Zustand global als sehr gut, 47% als gut und 39% als mittelmäßig ein. Die möglichen Kategorien „schlecht“ oder „sehr schlecht“ wurden nicht gewählt.

Die Einschätzung des psychischen Zustands zeigte ein gegensätzliches Bild: die zahlreichen gravierenden psychischen Beschwerden der präoperativen Zeit nahmen global in Zahl und Stärke 1 Jahr postoperativ signifikant ab ($p < 0,001$) (s. Abb. 3). Depression und Dysphorie (beide $p < 0,05$) nahmen aber bereits nach dem 1. Jahr, Erschöpfung ($p < 0,05$) und die Summe der emotionalen Beschwerden ($p < 0,01$) erst nach dem 5. Jahr postoperativ wieder kontinuierlich zu. Trotzdem berichteten ca. jeweils ein Viertel der überlebenden Patienten 10 Jahre postoperativ, es gehe ihnen psychisch sehr gut (26%) oder mittelmäßig (30%), ungefähr die Hälfte aller Patienten (44%) befanden den psychischen Zustand für gut.

Klinische Daten der 10 Jahre überlebenden Patienten

Im Patientenkollektiv fanden sich im ersten postoperativen Jahr je 11 klinisch relevante virale und bakterielle Infekte bei 12 Patienten. Zwischen erstem und 5. Beobachtungsjahr ließen sich 22 klinisch relevante Infekte (13 virale und 8 bakterielle, 1 Pilzinfekt) bei 8 Patienten nachweisen. Zwischen 5 und 10 Jahren

wurden 28 klinisch relevante Infekte (15 virale, 12 bakterielle und 1 Pilzinfekt) bei 12 Patienten diagnostiziert. Bei 3 Patienten trat je ein Malignom 6–9 Jahre postoperativ auf (Bronchus, Schilddrüse, Haut). Alle Patienten leben zum Zeitpunkt der Berichterlegung. In diesen 10 Beobachtungsjahren traten insgesamt im Mittel $3,7 \pm 3,0$ Infekte pro Patient auf. Davon entfielen auf eine Patientin deren 12, auf einen zweiten 7 und auf weitere 3 Patienten deren 6. Hinsichtlich der Ätiologie waren es in erster Linie virale Infekte ($2,0 \pm 2,2$), gefolgt von bakteriellen ($1,6 \pm 1,6$).

Innerhalb der ersten 5 postoperativen Jahre wurde bei drei der 23 langzeitüberlebenden Patienten mittels intravaskulärem Ultraschall oder Linksherzkatheter eine Graft-Arteriosklerose diagnostiziert (im 12., 49. und 54. Monat postoperativ). Keiner der betreffenden Patienten wurde bisher einer weiteren operativen Therapie unterzogen. Innerhalb des ersten postoperativen Jahres wurden 10 Abstoßungsreaktionen bei 6 Patienten festgestellt, innerhalb der Jahre 1–5 weitere 3 bei 3 Patienten. Gravierende, hämodynamisch relevante Abstoßungsreaktionen traten bei dieser Subpopulation im Gesamtverlauf nicht auf.

Einschätzung der Lebensqualität 10 Jahre nach Herztransplantation

Abbildung 3 zeigt die Einschätzung der Lebensqualität 10 Jahre postoperativ mittels des SF-36-Tests (Darstellung mittels Box Plots). Der im Test definierte Normbereich (T-Werte 40–60) ist schraffiert dargestellt. Ein höherer Wert entspricht einem besseren Zustand (z.B. ein hoher Wert in der Schmerzskala entspricht Schmerzfreiheit, ein hoher Wert in den Skalen zur Funktionsfähigkeit entspricht besserer Funktionsfähigkeit). Werte über 60 entsprechen daher deutlich guter, Werte unter 40 deutlich reduzierter dimensionaler Lebensqualität.

Die am besten bewerteten Bereiche der Lebensqualität sind Gesundheitswahrnehmung, soziale Funktionsfähigkeit (keine Negativnennung), sowie körperliche Funktionsfähigkeit und psychisches Wohlbefinden (nur je 1 negative Nennung). Die am meisten als dysfunktional genannten Bereiche der Lebensqualität bestehen in der sowohl körperlichen wie emotionalen Rollenfunktion und der Vitalität.

Die Summenskala „psychisch“ des SF-36 zeigte zum Zeitpunkt 10 Jahre nach Herztransplantation eine signifikante Korrelation mit den Patientenaussagen über psychische Beschwerden ($Z=2,36$, $p<0,01$), wogegen sich in der Summenskala „körperlich“ keine signifikante Korrelation zu den von den Patienten geäußerten Beschwerden nachweisen ließ ($Z=1,08$, $p=NS$).

Diskussion

Ziel der Studie war es, in einem Längsschnittdesign Aufschluss zu geben über Morbidität, Mortalität und Lebensqualität der Patienten nach orthotoper Herztransplantation. Dabei wurde eine Ausgangsstichprobe von 60 orthotop herztransplantierten Patienten über 10 Jahre in einem prospektiven Design untersucht. Heute, nach über 30 Jahren der routinemäßigen Herztransplantation, gibt es immer noch wenig prospektive Daten über Patienten, die mehr als 5 Jahre überlebt haben, und diese wenigen Studien beziehen sich ausschließlich auf Querschnittuntersuchungen. Besonderes Augenmerk wurde daher auf die Lebensqualität sowie den klinischen Status der 10 Jahre überlebenden Patientenkohorte gerichtet.

Das aktuarische Überleben beträgt in unserer Stichprobe für 1 Jahr 83,3%, für 5 Jahre 66,7% und für 10 Jahre 48,3%. Das Überleben in unserer Wiener Patientenpopulation ist mit den korrespondierenden Daten der International Society for Heart & Lung Transplantation (79,4, 65,2, 45,8%) (17) vergleichbar und entspricht im Wesentlichen den Werten anderer erwähnter Langzeitstudien (11, 15).

■ Todesursachen

Sowohl innerhalb des ersten wie auch der folgenden 4 postoperativen Jahre sind je 10, zwischen 5 und 10 Jahren weitere 7 Patienten verstorben. Im ersten Jahr nach Transplantation stehen – auch in unserer Studie – in Übereinstimmung mit anderen Langzeitstudien (11, 15) sowohl bakterielle wie auch virale Infekte und Abstoßungsreaktionen an vorderster Stelle der Todesursachen. Die internationalen Daten (CTRD-Datenbank) (17) weisen dazu Werte von 20,3% für Infekte und 13,3% für akute Abstoßungsreaktionen nach. Zwischen erstem und fünftem postoperativen Jahr stellten wir in unserer Population 40% Malignome und 20% Abstoßungsreaktionen als Todesursachen fest. Vergleichbare Zahlen finden sich ebenso in der CTRD-Datenbank: vom 1.–5. Jahr postoperativ nehmen Infekte und akute Abstoßungsreaktionen zahlenmäßig ab (von 13,3 auf 7,9%, bzw. 12,7 auf 2,2%). Dagegen nimmt die Zahl der Malignome kontinuierlich zu (von 19,3 auf 25%). Vom 5. bis 10. Jahr liegen keine entsprechenden internationalen Daten vor. In unserer Population war für diese Zeitspanne die Graft-Arteriosklerose für mehr als die Hälfte der Todesfälle verantwortlich, gefolgt von Tumorleiden (Prävalenz 8%).

■ Morbidität der Langzeitüberlebenden

Von besonderer Wichtigkeit ist die Diagnose und Behandlung von Infekten. In diesen 10 Beobachtungsjahren traten insgesamt im Mittel $3,7 \pm 3,0$ Infekte pro Patient auf, was sich durchaus mit einer herzgesunden Vergleichspopulation vergleichen ließe. Dieses Ergebnis steht im Widerspruch mit den durch Verzerrungen einer querschnittlichen Untersuchung behafteten Resultaten von De Campli et al. (9), die bei Patienten, welche mehr als 10 Jahre überlebt haben ($n=26$) oder nachher verstorben sind ($n=14$) lediglich $2,2 \pm 2,1$ Infekte (virale und bakterielle zusammen) berichten. Jedoch treffen unsere Beobachtungen sehr gut die Berichte der Cardiac Transplant Research Database (CTRD) Group von 1996, die zu gleichen Teilen bakterielle und virale Infekte bei ca. 40% der Patienten innerhalb der ersten 3 Jahre gefunden haben (25). Die internationalen Daten von 1999 (17) zeigen eine Infektmorbidität nur für hospitalisierte Patienten vom ersten bis zum 4. postoperativen Jahr (von 15,8 auf 7,1% abnehmend). Diese Zahlen haben sich auch im Report vom Jahr 2000 kaum verändert (16).

Das Auftreten von Malignomen nach Transplantation ist ein schwerwiegendes Problem, da mit zunehmendem Abstand von der Operation eine steigende

Prävalenz von Tumorerkrankungen zu beobachten ist (1, 12, 21). Pethig et al. (20) berichten innerhalb des ersten postoperativen Jahres nach Transplantation über eine Erkrankungsrate von $1,4 \pm 2,9\%$ kutanen, $0,5 \pm 1,4\%$ lymphatischen und $0,3 \pm 0,6\%$ soliden Tumoren, eine Prozentzahl, die zwischen dem 5. und 10. postoperativen Jahr sprunghaft auf $6,6 \pm 8,4\%$, $1,3 \pm 2,8\%$, bzw. $4,8 \pm 3,8\%$ ansteigt. In unserer Stichprobe traten Malignome als Todesursache gehäuft ab erstem bis fünftem Jahr nach Transplantation auf, wobei verschiedene Organe betroffen waren (Blase, Lunge, Darm, Pancreas) und sich keine Häufung bezüglich eines Organsystems – wie in der CTRD-Datenbasis (17) die Haut sowohl 1 als auch 4 Jahre postoperativ – zeigte. Zehn Jahre postoperativ war in unserem Kollektiv bei 3 von 23 Patienten der Langzeitstichprobe (13%) ein Malignom diagnostiziert und behandelt worden. Unsere Ergebnisse decken sich mit jenen von Fraund et al. (11), die ebenso bei 13,7% der Langzeitpatienten Malignome feststellten. Dabei standen 3 Lymphome (8%) 4 anderen Malignomen gegenüber. Ähnliche Daten berichten auch Hetzer et al. (15) mit 16% Auftreten von Malignomen, ohne dass hier weitere differenzierende Angaben gemacht werden.

Neben der Gefahr der Bildung maligner Tumore ist das Auftreten einer besonderen Form von prothrombotischer Arteriosklerose der wichtigste limitierende Faktor für das Langzeitüberleben herztransplantierten Patienten (18, 19). Die Häufigkeit wird bei überlebenden Patienten auf 11% im ersten Jahr, 22% im zweiten Jahr und 45% im vierten postoperativen Jahr geschätzt (8). Young (28) berichtet, dass bis zu 90% aller Herztransplantierten 5 Jahre postoperativ eine Gefäßveränderung im Sinne einer Graft-Arteriosklerose aufwiesen. In unserer Stichprobe war eine Graft-Arteriosklerose für 4 von 7 Todesfällen 5–10 Jahre postoperativ verantwortlich (Prävalenz 57%). Dagegen zeigte sich bei der Gruppe der 10 Jahre Überlebenden eine geringe Inzidenz: nur bei 3 von 23 Patienten (13%) ließ sich koronarangiographisch eine Graft-Arteriosklerose feststellen. Dabei darf nicht übersehen werden, dass es sich dabei um eine positive Selektion von Patienten handelt, die deswegen so lange überlebt haben, weil sie keine wesentliche chronische Transplantat-Abstoßungsreaktion aufwiesen. Für den in der Literatur berichteten aggressiv progressiven Verlauf spricht, dass trotz regelmäßiger Angiographie bzw. endoluminaler Ultraschallkontrolle bei 2 der 3 Patienten gleich eine schwere Graft-Arteriosklerose mit Stenosen von über 50% Lumeneinengung festgestellt werden musste. Unsere Ergebnisse lassen sich gut mit denjenigen des Deutschen Herzzentrums Berlin vergleichen (15), die in ihrer Nachuntersuchungsstichprobe bei allen 9–13 Jahre Überlebenden mittels Angiographie bei

14% eine mittel- bis hochgradige Graft-Arteriosklerose (mit über 50% Stenosen) fanden.

Innerhalb des ersten postoperativen Jahres haben 26% der 10-Jahresüberlebenden Patienten Abstoßungsreaktionen (10 bei 6 Patienten) erlebt, während im ersten Jahr 74% abstoßungsfrei waren. Die CTRD-Datenbank (17) referiert nur die Abstoßungsreaktionen, bei welchen die Patienten hospitalisiert werden mussten und berichtet von einem Prozentsatz von 10,8% im ersten Jahr nach der Transplantation. Dies widerspricht den Daten von DeCampi et al. (9), der beobachtete, dass ein halbes Jahr nach der Operation nur 15% der Patienten keine Abstoßungsreaktion gehabt haben. Zwischen dem ersten und fünften postoperativen Jahr beobachteten wir in unserer Erhebung weitere 3 Abstoßungsreaktionen bei 3 Patienten, im weiteren Verlauf keine einzige mehr. Internationale Vergleichsdaten liegen über diese lange Zeitspanne nicht vor.

Erwartungsgemäß haben sich nach der Transplantation die körperlichen Beschwerden deutlich verringert. Ebenso hat sich im weiteren Verlauf die Summe der körperlichen Beschwerden bis zum 5. Jahr vermindert, aber anschließend signifikant zugenommen. Dies ist offenbar den Bauch- und Magenschmerzen zuzuschreiben, die bis zum 5. Jahr nach der Transplantation ebenfalls signifikant ab-, dann aber zunahm. Vor der Transplantation waren diese bedingt durch die Herzinsuffizienz, nach der Transplantation oft bedingt durch die Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie. Gleichzeitig haben aber Zittern und Taubheit in Händen und Füßen, ebenso als Nebenwirkung der immunsuppressiven Therapie, kontinuierlich und signifikant vom 1. bis zum 10. Beobachtungsjahr abgenommen. Von der Stichprobe der überlebenden Patienten werden 5 und 10 Jahre postoperativ wenig körperliche Beschwerden berichtet. 10 Jahre postoperativ schätzen 14% der Patienten ihren körperlichen Zustand als sehr gut, 47% als gut und 39% als mittelmäßig ein.

Die emotionalen Beschwerden werden von den Patienten im Vergleich zu den körperlichen ganz anders bewertet: Während die Patienten präoperativ noch zahlreiche gravierende psychische Beschwerden angaben, so nahmen diese zwar auch in Zahl und Stärke 1 Jahr postoperativ signifikant ab, aber Erschöpfung, Depression, Dysphorie und die Summe der emotionalen Beschwerden nahmen dabei bis zum 10. Jahr signifikant zu und nähern sich wieder den Ausgangswerten. Wie bereits in einer 5-Jahres-Nachuntersuchung festgestellt (5), nimmt diese Kluft zwischen gutem körperlichen Befinden einerseits und psychischer Beeinträchtigung andererseits mit den Jahren nach Transplantation immer mehr zu und sollte Anlass für verstärkte integrative Betreuung sein.

Trotzdem berichten 26% der überlebenden Patienten auf die globale Frage nach ihrer seelischen Verfassung, es gehe ihnen psychisch sehr gut, 44% gut und 30% mittelmäßig. Die möglichen Kategorien „schlecht“ bzw. „sehr schlecht“ wurden in beiden Kategorien, sowohl körperlich als psychisch, nie gewählt.

Bei der Bewertung der Lebensqualität fällt auf, dass die Gesundheitswahrnehmung und die soziale Funktionsfähigkeit bei keinem Patienten als schlecht bewertet worden sind. Die Patienten beurteilen ihre Gesundheit, einschließlich dem aktuellen Gesundheitszustand, den zukünftigen Erwartungen und der Widerstandsfähigkeit gegenüber zukünftigen Erkrankungen als eindeutig positiv. Sie empfinden außerdem ihre sozialen Aktivitäten durch die körperliche Gesundheit als nicht beeinträchtigt. Nur jeweils 1 Patient ist nicht zufrieden mit der körperlichen Funktionsfähigkeit, also dem Ausmaß, in dem der Gesundheitszustand mittelschwere oder anstrengende Tätigkeiten beeinträchtigt, sowie dem psychischen Wohlbefinden. Vier Patienten fühlen sich in Bezug auf Vitalität erheblich beeinträchtigt, nämlich müde und erschöpft.

Die am meisten und am stärksten dysfunktional beschriebenen Bereiche betreffen die Rollenfunktion sowohl in körperlicher als auch emotionaler Hinsicht. Gerade die Veränderung alter Rollen (beispielsweise der Krankenrolle) mit allen ihren Vor- und Nachteilen und die Übernahme und Bewältigung neuer Rollen (beispielsweise berufliche Wiedereingliederung) stellt hohe Anforderungen an transplantierte Patienten. Rollenunsicherheit in der Familie, im Beruf sowie in anderen sozialen Gruppen ist eine der größten postoperativen Herausforderungen

für Patienten und deren Partner (6). Dies bildet sich auch in unserer Untersuchung ab: Im Gegensatz zur wiedergewonnenen körperlichen Funktionsfähigkeit (körperliche Aktivitäten durchzuführen) fühlen sich die Patienten in der körperlichen Rollenfunktion (diese Aktivitäten zeitlich, mengenmäßig, im Durchhaltevermögen auch zu schaffen) deutlich beeinträchtigt. Ebenso fühlen sich die Patienten in der emotionalen Rollenfunktion erheblich beeinträchtigt, weil emotionale Probleme die täglichen Aktivitäten belasten. Es darf fernerhin nicht unerwähnt bleiben, dass gerade die Rollenunsicherheit des Patienten oft zu Spannungen im Familiensystem führen kann und damit dessen Funktionsfähigkeit beeinträchtigt. Nur wenn Rollen angemessen zugewiesen und einverständlich und klar übernommen werden, führt dies zur Sicherheit der anderen Familienmitglieder, weil jeder weiß, was von ihm erwartet wird bzw. was er von dem anderen erwarten kann (7).

In den letzten 2 Jahrzehnten hat sich die Herztransplantation als erfolgreiches Verfahren bei terminaler Herzkrankheit mit bei konservativer Behandlung geringer Lebenserwartung etabliert. Unsere Ergebnisse belegen auch langfristig befriedigende Überlebenszeiten, altersgemäß gute körperliche Funktion, befriedigende psychosoziale Ergebnisse sowie zufriedenstellende Lebensqualität.

■ **Widmung** Diese Arbeit möchten wir unserem Kollegen Dr. Bernd Johann von der Universität Essen widmen, der die Arbeits-tagung Transplantationsmedizin gegründet und jährlich veranstaltet hat, und der in jungen Jahren vor kurzem einer schweren Erkrankung erlegen ist.

Literatur

1. Adamson R, Obsipo E, Dychter S et al (1998) Long-term outcome with the use of OKT-3 induction therapy in heart transplant patients: a single-center experience. *Transplant Proc* 30(4):1107-1109
2. Aravot D, Berman M, Ben-Gal T, Sahar G, Vidne B (2000) Functional status and quality of life of heart transplant recipients surviving beyond 5 years. *Transplant Proc* 32(4):731-732
3. Bull D, Karwande S, Hawkins J et al (1996) Long-term results of cardiac transplantation in patients older than 60 years. *J Thorac Cardiovasc Surg* 111(2):423-428
4. Bunzel B, Grundböck A, Laczkovics A, Teufelsbauer H (1991) Quality of life after heart transplantation: a retrospective study of the first three years of transplantation in Vienna Austria. *J Heart Transplant* 10(3):455-459
5. Bunzel B, Laederach-Hofmann K (1999) Long-term effects of heart transplantation: the gap between physical performance and emotional well-being. *Scand J Rehab Med* 31(4):214-222
6. Bunzel B, Laederach-Hofmann K, Schubert MT (1999) Patients benefit-partners suffer? The impact of heart transplantation on the partner relationship. *Transpl Int* 12(1):33-41
7. Cierpka M, Frevert G (1996) Die Familienbögen. Hogrefe, Göttingen
8. Costanzo MR, Naftel DC, Pritzker MR et al (1998) Heart transplant coronary artery disease detected by coronary angiography: a multiinstitutional study of preoperative donor and recipient risk factors. *Cardiac Transplant Research Database. J Heart Lung Transplant* 17(8):744-753
9. DeCampi W, Luikart H, Hunt S, Stinson E (1995) Characteristics of patients surviving more than ten years after cardiac transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surgery* 109(6):1103-1115
10. Dew M, Roth L, Thompson M, Kormos R, Griffith B (1996) Medical compliance and its predictors in the first year after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1(6):631-645

11. Fraund S, Pethig K, Wahlers T et al (1999) Ten year survival after heart transplantation: palliative procedure or successful long-term treatment? *Heart* 82:47-51
12. Garlicki M, Wierzbicki K, Przybylowski P et al (1998) The incidence of malignancy in heart transplant recipients. *Ann Transplant* 3(4):41-47
13. Grady K, Jalowiec A, White-Williams C (1999) Predictors of quality of life in patients at one year after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 18(3):202-210
14. Heck CF, Shumway SJ, Kaye MP (1989) The Registry of the International Society for Heart Transplantation: Sixth Official Report - 1989. *J Heart Transplant* 8(4):271-276
15. Hetzer R, Albert W, Hummel M et al (1997) Status of patients presently living 9 to 13 years after orthotopic heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 64:1661-1668
16. Hosenpud J, Bennett L, Keck B, Boucek M, Novick R (2000) The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Seventeenth Official Report - 2000. *J Heart Lung Transplant* 19(10):909-931
17. Hosenpud J, Bennett M, Keck B, Fiol B, Boucek M, Novick R (1999) The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Sixteenth Official Report - 1999. *J Heart Lung Transplant* 18(7):611-626
18. Miller L (1991) Long-term complications of cardiac transplantation. *Prog Cardiovasc Dis* 33(4):229-282
19. Musci M, Loebe M, Wellnhofer E et al (1998) Coronary angioplasty, bypass surgery, and retransplantation in cardiac transplant patients with graft coronary disease. *Thorac Cardiovasc Surg* 46(5):268-274
20. Pethig K, Dengler T, Mohacsi P, Deng M, Wahlers T (2000) Langzeitmanagement nach Herztransplantation: eine Erhebung des klinischen Status. *Z Kardiologie* 89(2):93-99
21. Pollard J, Hanasono M, Mikulec A, Le Q, Terris D (2000) Head and neck cancer in cardiothoracic transplant recipients. *Laryngoscope* 110(8):1257-1261
22. Rector T, Ormaza S, Kubo S (1993) Health status of heart transplant recipients versus patients awaiting heart transplantation: a preliminary evaluation of the SF-36 Questionnaire. *J Heart Lung Transplant* 12(6):983-986
23. Shum-Tim D, Pelletier M, Latter D, De Varennes B, Morin J (1999) Transplantation versus coronary artery bypass in patients with severe ventricular dysfunction. Surgical outcome and quality of life. *J Cardiovasc Surgery* 40(6):773-780
24. Tenderich G, Körner M, Körfer R (1999) Indikation zur Herztransplantation und Langzeitfolgen der Immunsuppression nach Herztransplantation. In: Zentralverband der Krankenkassen eV (ed) Jahreskongress 1999 des ZVK. Bonn: ZVK e.V.
25. Van Trigt P, Davis R, Shaeffer G et al (1996) Survival benefits of heart and lung transplantation. *Ann Surg* 223(5):576-584
26. Ware J, Sherbourne C (1992) The MOS-36 item short-form health survey (SF-36): Conceptual framework and item selection. *Med Care* 30:473-483
27. Wink K (2000) The treatment of chronic heart failure by drugs. *J Clin Basic Cardiol* 3:163-166
28. Young J (1992) Cardiac allograft arteriopathy: an ischemic burden of a different sort. *Am J Cardiol* 70(16):9F-13F