

Vielfältige Einsatzmöglichkeiten

Immunsuppressive Medikamente in der Kardiologie

Der Einsatz von immunsuppressiven Medikamenten wird immer vielfältiger, so dass auch Kardiologen zunehmend häufiger mit ihnen in Berührung kommen. Spezifisch in der Kardiologie werden Immunsuppressiva heute neben Transplantationen auch zunehmend bei spezifischen Formen der Myokarditis und Sarkoidose eingesetzt. Die vielfältige Auswahlmöglichkeit von Immunsuppressiva macht die Betreuung dieser Patienten komplex. Dieser Artikel präsentiert ein Update zu den aktuell angewandten Immunsuppressiva und unerwünschten Nebenwirkungen, die auftreten können.

✚ **L'utilisation des médicaments immunosuppresseurs est de plus en plus diversifiée, de sorte que les cardiologues entrent également en contact avec eux de plus en plus fréquemment. En cardiologie, les immunosuppresseurs sont de plus en plus utilisés pour des formes spécifiques de myocardite et de sarcoïdose en plus des greffes. La vaste gamme de médicaments immunosuppresseurs disponibles rend les soins de ces patients complexes. Cet article présente une mise à jour sur les immunosuppresseurs actuellement utilisés et les effets secondaires indésirables qui peuvent survenir.**

Durch den vielfältig werdenden Einsatz von immunsuppressiven Medikamenten, kommen auch Kardiologen zunehmend mit ihnen in Berührung.

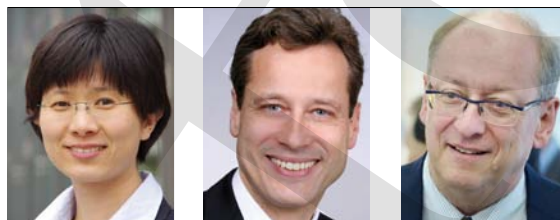
Einsatzbereiche von Immunsuppressiva in der Kardiologie

Organtransplantation

Zur wohl grössten Patientengruppe in der Kardiologie, die mit Immunsuppressiva behandelt werden, zählen transplantierte Patienten. Die Immunsuppressive Therapie ist bei diesen Patienten unabdingbar und verbunden mit dem Risiko von Infektionen oder dem Auftreten eines Tumors. Wirkstoff-spezifische Nebenwirkungen, wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Hyperlipidämie potenzieren allerdings diese Patienten für die Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen im Langzeitverlauf. Es ist daher eine besondere Herausforderung, transplantierte Patienten nicht nur im Hinblick auf das Spenderorgan zu behandeln, sondern auch den Langzeiterfolg durch eine interdisziplinäre Nachsorge zu sichern.

Spezifische Formen der Myokarditis

Immunsuppressive Therapieansätze finden sich bei der Riesenzellmyokarditis, eosinophilen Myokarditis sowie Autoimmunmyokarditis (1). Bei der Riesenzellmyokarditis wird ein aggressives Therapieregime mit anti-CD3 Antikörpern, Cyclosporin und Kortison empfohlen und die Beibehaltung von zumindest Cyclosporin kann teilweise 12 Monate erfordern. Die eosinophile Myokarditis wird, wie die chro-



PD Dr. med.
Qian Zhou
Freiburg

Prof. Dr. med.
Andreas Zirlik
Freiburg

Prof. Dr. med.
Paul Mohacsi
Zürich

nisch-lymphozytäre Myokarditis und Autoimmun-Myokarditiden mit Kortison und Azathioprin behandelt, wobei das Kortison über mindestens 6 Monate ausgeschlichen wird. Kontrovers diskutiert wird der Einsatz von Immunsuppressiva bei Patienten mit chronisch postinfektiösen oder autoimmun getriggerten Entzündungsprozessen und einer Erkrankungsdauer länger als 6 Monate. Es gibt Daten, die ein gutes Ansprechen dieser Patienten auf Kortison und Azathioprin aufzeigen, sofern eine Viruspersistenz Myokardbiopsisch ausgeschlossen wurde.

Granulomatöse Erkrankungen

Granulomatöse Erkrankungen wie die Sarkoidose können mit kardialer Beteiligung einhergehen. Die Prävalenz der kardialen Sarkoidose im Rahmen einer systemischen Sarkoidose beträgt 20-58% und nach Autopsieergebnissen sogar bis zu 70% (2,3). Häufig unentdeckt bleibt die isolierte kardiale Sarkoidose ohne Beteiligung weiterer Organe, deren Prävalenz bis zu 25% geschätzt wird (4). Das am häufigsten eingesetzte Immunsuppressive Medikament in der Sarkoidose stellen die Glukokortikoide dar. Allerdings werden zunehmend auch andere Immunsuppressiva, wie Methotrexat, Azathioprin oder Mycophenolat bei Patienten eingesetzt, die nicht gut auf die Steroidtherapie ansprechen oder deren Nebenwirkung nicht tolerieren (5-7). Zu letzteren existieren allerdings nur limitierte Daten und die Wahl der Therapie erfolgt individuell.

Immunsuppressive Medikamente

Glukokortikoide

Glukokortikoide gehören zu den am meisten eingesetzten Immunsuppressiva. Sie besitzen starke immun-modulierende und anti-inflammatorische Effekte, in dem sie die Transkription einer Reihe von Genen, wie z.B. Nuclear factor kappa B (NFkB) oder Transcription factors activator protein-1 (AP-1) beeinflussen, die die Leukozytenfunktion regulieren (8). Im Rahmen der Herztransplantation werden Kortikosteroide (Prednison oder Prednisolon) in der Initialphase häufig mit der Basisimmunsuppression eingesetzt. Im Langzeitverlauf wird heute meistens ein Steroid-freies Regime angestrebt, um die unerwünschte Wirkung von Steroiden auf den Metabolismus (Gewicht, Blutzucker, Blutdruck) und damit die negative Entwicklung von kardiovaskulären Risikofaktoren, zu verringern (9).

Calcineurin-Inhibitoren

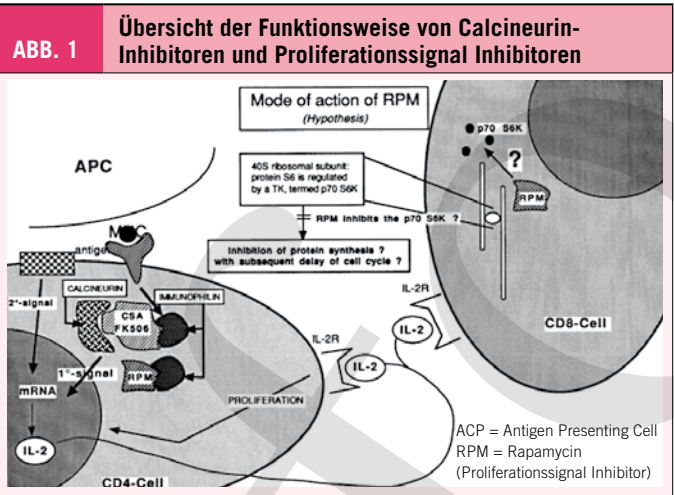
Diese Substanzgruppe umfasst die Wirkstoffe Cyclosporin (CSA) und Tacrolimus (TAC). Beide Wirkstoffe binden sich an ein Immunophilin, einem Rotamer (Peptidyl-cis-trans-Isomerase). Im Fall von CSA ist das Immunophilin das Cyclophilin, im Fall von TAC handelt es sich um das FK-Bindungsprotein. Diese beiden Komplexe binden sich an die Phosphatase Calcineurin und bilden so einen Superkomplex, das via NFaT die Synthese von Interleukin-2 inhibiert (10). (Abb. 1)

CSA wurde 1969 entdeckt und ist für den Einsatz nach Nieren-, Leber und Herztransplantation zugelassen. Mit Einführung von CSA in die Herztransplantation konnte die 3-Jahres-Überlebensrate dieser Patienten von 40% auf 70% verbessert werden (11). Für CSA gibt es zwei Zubereitungsformen – als Mikroemulsion und in Öliger Präparation. Ersteres weist eine bessere Bioverfügbarkeit sowie eine bessere Pharmakokinetik auf (12) und wird bei den meisten transplantierten Patienten eingesetzt. Für den klinischen Alltag von grosser Bedeutung ist es, dass nicht unbewusst zwischen den Präparaten gewechselt wird, da hierdurch der Medikamentenspiegel signifikant beeinflusst werden kann.

TAC, auch als FK506 bekannt, ist ein Makrolid, das von *Streptomyces tsukubaensis* produziert wird. Es wird häufig als alternative Substanz zu CSA in der Erhaltungstherapie eingesetzt. In randomisierten Studien zeigte der direkte Vergleich von TAC mit der Öl-basierten Formulierung von CSA keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der 1-Jahresüberlebensrate oder der Abstossungsrate (13). Allerdings wies TAC den Vorteil auf von weniger Hyperlipidämie (41% versus 71%) und Bluthochdruck (48% versus 71%). Für TAC besteht allerdings eine vielfach höhere Inzidenz einen Insulin-abhängigen Diabetes im Verlauf zu entwickeln (41% bei TAC versus 7% in CSA). Sowohl CSA als auch TAC besitzen nephrotoxische Effekte (14). Allerdings ist diese bei TAC bedeutend weniger zu beobachten, als unter CSA. In einem Herztransplantationsregister mit über 4000 Patienten, die zusätzlich zu Azathioprin oder Mycophenolat entweder Steroide, CSA oder TAC erhielten, zeigte die Analyse, dass TAC die geringste Rate für die Entwicklung von Niereninsuffizienz (Kreatinin über 221 µmol/l oder 2,5 mg/dl), Dialyse oder Nierentransplantation aufwies. Beide Wirkstoffe müssen Blutspiegel-adaptiert verabreicht werden und es müssen unbedingt Medikamenteninteraktionen mit anderen Arzneimitteln beachtet werden (Tabelle 1). Aufgrund des Nebenwirkungsprofils haben inzwischen viele Herztransplantationszentren von CSA-basierter Therapien Abstand genommen und auf eine Kombinationstherapie mit TAC und zum Beispiel Mycophenolat mofetil umgestellt.

Antiproliferative Immunsuppressiva

Zu dieser Wirkstoffklasse gehören Azathioprin (AZA) und Mycophenolat Mofetil (MMF). AZA ist ein Prodrug und wird zunächst zu 6-Mercaptopurin und schliesslich der aktiven Form Thio-Inosinmonophosphat metabolisiert. Letzteres wird zu einem Purin-Analog konvertiert und inkorporiert in die DNA, wodurch die Proliferation von B- und T-Lymphozyten inhibiert wird. Im Gegensatz zu AZA wird MMF nach oraler Einnahme zur Mykophenolsäure hydrolysiert und hemmt die Inosinmonophosphat-Dehydrogenase (IMPDH) und somit die de novo Purinsynthese. Dieser Signalweg ist essentiell für Lymphozyten, so dass MMF selektive Inhibitoren der Lymphozytenproliferation darstellen (15). AZA gehörte in der Anfangszeit der Transplantationsmedizin zum Standardmedikament. In Kombination mit zunächst ausschliesslich Prednison/Predisolon und später auch CSA konnte die Überlebensrate nach Herztransplantation erheblich angehoben werden. Eine Hauptnebenwirkung stellt allerdings die Myelosuppression von AZA dar, die Dosis-abhängig zur ausgeprägten Leukopenie, Anämie und Thrombozytopenie führen kann (16). MMF hat sich in der Kombi-



TAB. 1 Wechselwirkung von CSA und TAC mit anderen Medikamenten

Co-Medikamente, die den Wirkspiegel von Immunsuppressiva steigern können	Co-Medikamente, die den Wirkspiegel von Immunsuppressiva senken können
Amiodaron	Antiepileptika (Carbamazepin, Phenytoin)
Makrolid-Antibiotika (ausser Azithromycin)	Rifamycin
Calcium Antagonisten (Nicht-Dihydropyridin Typ)	Johanniskraut
Grapefruit Saft	
Antimykotische Medikamente (Fluconazol, Voriconazol)	

nation mit Steroiden und/oder einem Calcineurininhibitor vielfach bewährt und zeigt im Vergleich zu AZA sogar einen Überlebensvorteil (17). Insbesondere bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz zeigt der Wechsel von AZA auf MMF in Kombination mit CSA sogar eine Verbesserung der Nierenfunktion (18).

Proliferationssignal Inhibitoren

Sirolimus und Everolimus sind Proliferationssignal Inhibitoren (PSI), die durch Inhibition von Target of Rapamycin (TOR) den Zellzyklus der Lymphozyten modulieren und darüber ihre Proliferation regulieren (19). PSI's hemmen die Aktion von Zytokinen (z. B. von IL-2), resp. von Wachstumsfaktoren. Die Substanzklasse wirkt komplementär zu Calcineurin-Inhibitoren und gehört heute zu den Protokoll-üblichen Medikamenten für Patienten nach Herztransplantation. Der Vorteil dieser Substanzklasse liegt insbesondere auch darin, dass in Kombination mit Calcineurin-Inhibitoren, die Dosis von z. B. CSA reduziert werden kann, um die nephrotoxische Wirkung zu verringern. Ein weiterer Vorteil besteht darin, dass bei allen Patienten mit Immunsuppression ein erhöhtes Risiko zum Tumorleiden besteht. Die antiproliferative Wirkung dieser Substanzklasse stellt daher einen Vorteil dar. Zusätzlich zeigt Everolimus einen anti-proliferativen Effekt an Koronarien und verhindert hierdurch die Entwicklung einer Intimahyperplasie sowie die Transplantatvaskulopathie (20).

Unerwünschte Nebenwirkungen unter Immunsuppressiva

Eine besondere Herausforderung in der Betreuung von Patienten mit Immunsuppressiva stellt die Nachsorge dieser Patienten dar. Neben vermehrter Infektanfälligkeit sowie Tumorerkrankungen, können insbesondere Substanz-spezifische Nebenwirkungen wie Hyperlipidämie, diabetogene Wirkung, arterielle Hypertonie und Nephrotoxizität das Risiko für weitere kardiovaskuläre Erkrankungen bei diesen Patienten erhöhen.

Hyperlipidämie

Rund 60–83% der Herztransplantierten Patienten entwickeln unter der immunsuppressiven Medikation eine Hyperlipidämie, deren Pathomechanismus noch nicht ganz verstanden ist (21). Aufgrund der hohen Prävalenz der Hyperlipidämie und in Anbetracht der grossen Bedeutung Atherosklerose und Transplantatvaskulopathie zu verhindern, sollten alle Herztransplantierten Patienten – unabhängig von ihrer Cholesterinkonzentration mit einem Statin behandelt werden. Randomisierte Studien zeigen, dass Statine die Inzidenz von akuter Abstossung sowie Transplantatvaskulopathie bei Patienten nach Herztransplantation reduzieren (22,23). Die meisten der Statine werden CYP3A4-abhängig metabolisiert und können insbesondere mit CSA und TAC zu schwerwiegenden Medikamentenwechselwirkungen führen. Es wird daher empfohlen zunächst Pravastatin einzusetzen, welches unabhängig von CYP3A4 metabolisiert wird. Reicht Pravastatin nicht aus, um das Ziel-LDL Cholesterin zu erreichen, empfiehlt es sich unter engmaschiger Überwachung von Myopathiezeichen auf Atorvastatin zu wechseln, das nur teilweise CYP3A4 abhängig metabolisiert wird. Der Einsatz von Ezetimibe sollte nur unter strenger Kontrolle der Immunsuppressiva-Spiegel erfolgen, da es insbesondere mit CSA zu schweren Medikamentenwechselwirkungen führen kann (24). Über den Einsatz von PCSK9-Inhibitoren liegen derzeit noch keine Daten vor. Insgesamt gibt es bislang keine spezifischen Richtwerte bezüglich des Ziel-LDL-Cholesterins bei Patienten nach Transplantation. In den meisten Transplantationszentren wird gemäss den Empfehlungen zur sekundären Prävention ein LDL Cholesterin <100 mg/dl (2,6mmol/l) bzw. <70 mg/dl (1,8 mmol/l) bei Hochrisikopatienten empfohlen.

Diabetes mellitus

Unter der Immunsuppression mit Steroiden und/oder einem Calcineurininhibitor (CNI), und hier insbesondere TAC, wird gehäuft eine diabetische Stoffwechsellage festgestellt (25). Neben den klassischen Medikamenten-unabhängigen Risikofaktoren, wie Alter, Gewicht, Familienanamnese, besteht eine lineare Korrelation mit der Dosis der eingesetzten Steroide bzw. CNI (26). Nach Diagnose einer gestörten Glukosetoleranz oder eines Diabetes mellitus, sollte unbedingt eine Therapie eingeleitet werden, da für diese Patienten ein zusätzlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko besteht (27). Für die Therapie wird das Stufenschema empfohlen, das auch bei Nicht-transplantierten Patienten verwendet wird. Zudem sollte evaluiert werden, ob eine entsprechende Dosisreduktion der Immunsuppressiva möglich ist.

Niereninsuffizienz

Patienten unter langjähriger Therapie mit CNI haben aufgrund der Nephrotoxizität der Medikamente ein erhöhtes Risiko für die Entwick-

lung einer Nierenschädigung. Verschiedene Protokolle wurden in den letzten Jahren entwickelt, um diesen Prozess aufzuhalten oder zu verzögern. Das Konzept basiert vor allem darauf, die Dosis von CNI durch die zusätzliche Gabe von Antimetaboliten oder PSI's zu minimieren oder zu eliminieren (28,29). Allerdings ist ein CNI-freies Regime in der frühen postoperativen Phase (innerhalb der ersten 12 Wochen) mit einem höheren Risiko der Abstossung vergesellschaftet (30). Wichtige präventive Massnahmen zum Schutz der Nieren sind eine ausreichende tägliche Trinkmenge von mindestens 2 Litern, eine optimale Einstellung des arteriellen Blutdrucks und das Vermeiden von potenziell nephrotoxischen Medikamenten, wie Nicht-steroidalen Antirheumatika.

Ausblick

Die Einführung von Steroiden und Azathioprin in den 1960ern stellen wichtige Meilensteine in der Transplantationsmedizin dar, die zu einer deutlichen Verbesserung der Überlebensrate geführt haben. Die Einführung der weiteren Immunsuppressiva, wie CNI, Antimetaboliten und PSI's ergänzten die Auswahl der Therapie und erlauben nun eine individuelle Anpassung der Therapie. Trotzdem besteht weiterhin eine hohe Prävalenz für chronische Transplantatverluste sowie sekundäre Organversagen durch Immunsuppressiva-assoziierte Nebenwirkungen (z. B. Nephrotoxizität). Und dies verdeutlicht, dass weitere Entwicklungen auf diesem Gebiet durchaus notwendig sind. Was wäre für die zukünftige Entwicklung «wünschenswert»? Im Zeitalter der «omics» wären individuell an den Phänotyp des Patienten angepasste Immunsuppressiva denkbar. Fortschritte in genetischen Testungen sowie verbesserte Charakterisierung von Biomarkern könnten helfen, die Zielspiegel für jeden einzelnen Patienten zu definieren, um so unerwünschte Nebenwirkungen zu verhindern. Die Erforschung von neuen Signalwegen und damit Entwicklung von neuen immunsuppressiven Ansätzen können beitragen, die Effizienz der Medikamente zu verbessern. Im Hinblick auf die Transplantation selbst, wäre es aber sicherlich der grösste Zukunftswunsch, ohne chronische Immunsuppression transplantieren zu können.

PD Dr. med. Qian Zhou¹, qian.zhou@universitaets-herzzentrum.de

Prof. Dr. med. Andreas Zirlik¹

Prof. Dr. med. Paul Mohacsi²

¹ Universitätsherzzentrum Freiburg – Bad Krozingen

Abteilung für Kardiologie und Angiologie I Hugstetterstr. 55, D-79106 Freiburg

² HerzGefässZentrum, Seestrasse 247, 8038 Zürich

+ **Interessenskonflikt:** Die Autoren haben keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

+ Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Messages à retenir

- ◆ Les médicaments immunosuppresseurs sont utilisés en cardiologie non seulement pour les patients après une transplantation d'organe, mais aussi pour les patients présentant des formes spéciales de myocardite et de maladies granulomateuses telles que la sarcoïdose.
- ◆ L'hyperlipidémie, l'hypertension artérielle, le diabète sucré et la toxicité rénale sont quelques-uns des effets secondaires indésirables des médicaments immunosuppresseurs qui peuvent mener au développement de l'athérosclérose et des vasculopathies à long terme.
- ◆ Chez les patients sous immunosuppresseurs, chaque nouveau médicament prescrit doit faire l'objet d'une vérification de l'interaction possible avec les immunosuppresseurs utilisés.

Take-Home Message

- ◆ Immunsuppressive Medikamente werden in der Kardiologie nicht nur für Patienten nach Organtransplantation eingesetzt, sondern auch bei Patienten mit speziellen Formen der Myokarditis und granulomatösen Erkrankungen, wie Sarkoidose.
- ◆ Hyperlipidämie, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Nierentoxizität stellen einige der unerwünschten Nebenwirkungen von immunsuppressiven Medikamenten dar, die langfristig zur Entwicklung von Atherosklerose und Vasculopathien führen können.
- ◆ Bei Patienten unter Immunsuppressiven Medikamenten sollte jedes neu verschriebene Medikament hinsichtlich möglicher Wechselwirkung mit den verwendeten Immunsuppressiva überprüft werden.

Literatur:

1. Frustaci A, Chimenti C. Immunosuppressive therapy in myocarditis. *Circ J* 2015;79:4-7.
2. Sharma OP, Maheshwari A, Thaker K. Myocardial sarcoidosis. *Chest* 1993;103:253-258.
3. Silverman KJ, Hutchins GM, Bulkley BH. Cardiac sarcoid: a clinicopathologic study of 84 unselected patients with systemic sarcoidosis. *Circulation* 1978;58:1204-1211.
4. Okada DR, Bravo PE, Vita T, Agarwal V, Osborne MT, Taqueti VR, Skali H, Cha-reonthaitawee P, Dorbala S, Stewart G, Di Carli M, Blankstein R. Isolated cardiac sarcoidosis: A focused review of an under-recognized entity. *J Nucl Cardiol* 2016.
5. Nagai S, Yokomatsu T, Tanizawa K, Ikezoe K, Handa T, Ito Y, Ogino S, Izumi T. Treatment with methotrexate and low-dose corticosteroids in sarcoidosis patients with cardiac lesions. *Intern Med* 2014;53:427-433.
6. Vorselaars ADM, Wuyts WA, Vorselaars VMM, Zanen P, Deneer VHM, Velkamp M, Thomeer M, van Moorsel CHM, Grutters JC. Methotrexate vs azathioprine in second-line therapy of sarcoidosis. *Chest* 2013;144:805-812.
7. Hamzeh N, Voelker A, Forssen A, Gottschall EB, Rose C, Mroz P, Maier LA. Efficacy of mycophenolate mofetil in sarcoidosis. *Respir Med* 2014;108:1663-1669.
8. Auphan N, DiDonato JA, Rosette C, Helmberg A, Karin M. Immunosuppression by glucocorticoids: inhibition of NF-kappa B activity through induction of I kappa B synthesis. *Science* 1995;270:286-290.
9. Opelz G, Dohler B, Laux G, Collaborative Transplant S. Long-term prospective study of steroid withdrawal in kidney and heart transplant recipients. *Am J Transplant* 2005;5:720-728.
10. Reem GH. Molecular mode of action of cyclosporin and FK506 in human thymocytes. *J Autoimmun* 1992;5 Suppl A:159-165.
11. Hosenpud JD, Novick RJ, Breen TJ, Keck B, Daily P. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twelfth official report--1995. *J Heart Lung Transplant* 1995;14:805-815.
12. Cooney GF, Jeevanandam V, Choudhury S, Feutren G, Mueller EA, Eisen HJ. Comparative bioavailability of Neoral and Sandimmune in cardiac transplant recipients over 1 year. *Transplant Proc* 1998;30:1892-1894.
13. Taylor DO, Barr ML, Radovancevic B, Renlund DG, Mentzer RM, Jr., Smart FW, Tolman DE, Frazier OH, Young JB, VanVeldhuisen P. A randomized, multicenter comparison of tacrolimus and cyclosporine immunosuppressive regimens in cardiac transplantation: decreased hyperlipidemia and hypertension with tacrolimus. *J Heart Lung Transplant* 1999;18:336-345.
14. Kobashigawa JA, Patel J, Furukawa H, Moriguchi JD, Yeatman L, Takemoto S, Marquez A, Shaw J, Oeser BT, Subherwal S, Wu GW, Kawano J, Laks H. Five-year results of a randomized, single-center study of tacrolimus vs microemulsion cyclosporine in heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:434-439.
15. Ensley RD, Bristow MR, Olsen SL, Taylor DO, Hammond EH, O'Connell JB, Dunn D, Osburn L, Jones KW, Kauffman RS, et al. The use of mycophenolate mofetil (RS-61443) in human heart transplant recipients. *Transplantation* 1993;56:75-82.
16. Olivari MT, Kubo SH, Braunlin EA, Bolman RM, Ring WS. Five-year experience with triple-drug immunosuppressive therapy in cardiac transplantation. *Circulation* 1990;82:IV276-280.
17. 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.
18. Aleksic I, Baryalei M, Busch T, Pieske B, Schorn B, Strauch J, Sirbu H, Dalichau H. Improvement of impaired renal function in heart transplant recipients treated with mycophenolate mofetil and low-dose cyclosporine. *Transplantation* 2000;69:1586-1590.
19. Heitman J, Movva NR, Hall MN. Targets for cell cycle arrest by the immunosuppressant rapamycin in yeast. *Science* 1991;253:905-909.
20. Nashan B. Early clinical experience with a novel rapamycin derivative. *Ther Drug Monit* 2002;24:53-58.
21. Ballantyne CM, Radovancevic B, Farmer JA, Frazier OH, Chandler L, Payton-Ross C, Cocanougher B, Jones PH, Young JB, Gotto AM, Jr. Hyperlipidemia after heart transplantation: report of a 6-year experience, with treatment recommendations. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1315-1321.
22. Kobashigawa JA, Moriguchi JD, Laks H, Wener L, Hage A, Hamilton MA, Cogert G, Marquez A, Vassilakis ME, Patel J, Yeatman L. Ten-year follow-up of a randomized trial of pravastatin in heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1736-1740.
23. Wenke K, Meiser B, Thiery J, Nagel D, von Scheidt W, Krobot K, Steinbeck G, Seidel D, Reichart B. Simvastatin initiated early after heart transplantation: 8-year prospective experience. *Circulation* 2003;107:93-97.
24. Koshman SL, Lalonde LD, Burton I, Tymchak WJ, Pearson GJ. Supratherapeutic response to ezetimibe administered with cyclosporine. *Ann Pharmacother* 2005;39:1561-1565.
25. Heisel O, Heisel R, Balshaw R, Keown P. New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 2004;4:583-595.
26. Maes BD, Kuypers D, Messiaen T, Evenepoel P, Mathieu C, Coosemans W, Pirenne J, Vanrenterghem YF. Posttransplantation diabetes mellitus in FK-506-treated renal transplant recipients: analysis of incidence and risk factors. *Transplantation* 2001;72:1655-1661.
27. Pham PT, Pham PC, Lipshutz GS, Wilkinson AH. New onset diabetes mellitus after solid organ transplantation. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007;36:873-890; vii.
28. Groetzner J, Kaczmarek I, Landwehr P, Mueller M, Daebritz S, Lamm P, Meiser B, Reichart B. Renal recovery after conversion to a calcineurin inhibitor-free immunosuppression in late cardiac transplant recipients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25:333-341.
29. Rothenburger M, Teerling E, Bruch C, Lehmkuhl H, Suwelack B, Bara C, Wichter T, Hinder F, Schmid C, Stypmann J. Calcineurin inhibitor-free immunosuppression using everolimus (Certican) in maintenance heart transplant recipients: 6 months' follow-up. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:250-257.
30. Andreassen AK, Andersson B, Gustafsson F, Eiskjaer H, Radegran G, Gude E, Jansson K, Solbu D, Sigurdardottir V, Arora S, Dellgren G, Gullestad L, Investigators S. Everolimus initiation and early calcineurin inhibitor withdrawal in heart transplant recipients: a randomized trial. *Am J Transplant* 2014;14:1828-1838.