

A. Olariu, G. Tenderich, A. Zittermann,  
St. Wlost, R. Körfer

## De-novo-Koronarsklerose bei Herztransplantierten

Die Graftvaskulopathie (GVP) stellt mit einer Inzidenz von ca. 10% im ersten postoperativen Jahr und von 30-40% in den ersten 5 postoperativen Jahren einen wichtigen Risikofaktor für Morbidität und Mortalität von Patienten nach Herztransplantation im Langzeitverlauf dar. In dem vorliegenden Übersichtsartikel werden zuerst verschiedene immunologische und nicht immunologische Faktoren, die an der Pathogenese der GVP beteiligt sind, aufgeführt. Im Abschnitt Diagnostik werden dann verschiedene Verfahren und deren Limitationen beschrieben. Anschließend werden eigene Daten zur Inzidenz der GVP mitgeteilt, u.a. auch von Patienten, die ein Herzunterstützungssystem zur Überbrückung bis zur Herztransplantation erhalten hatten. In einem weiteren Kapitel werden die sehr begrenzten therapeutischen Möglichkeiten deutlich gemacht und im Rahmen der Prävention insbesondere verschiedene medikamentöse Maßnahmen hervorgehoben. Zum Schluss werden in einem Ausblick verschiedene Möglichkeiten zur Minimierung von Risikofaktoren der GVP mittels eines neuen Perfusionssystems, bei dem das Herz in schlagendem Zustand vom Spender zum Empfänger transportiert wird, vorgestellt.

### Schlüsselwörter:

Graftvaskulopathie, Koronarsklerose, Koronarangiographie, Statine, Immunsuppressiva

### *De novo graft vasculopathy in cardiac transplant recipients*

*Cardiac allograft vasculopathy (CAV) is an important risk factor for long-term morbidity and mortality in cardiac transplant recipients. The incidence is approximately 10% in the first postoperative year and increases to 30-40% within 5 years of cardiac transplantation. The present review article summarizes different immunological and non-immunological factors that contribute to the pathogenesis of CAV. In the chapter 'diagnostics', we describe various methods and their limitations. Then, we present data on the incidence of CAV in our cohort of cardiac transplant recipients, including data in those patients who had received a ventricular assist device implantation as bridge to transplant. In a further chapter, we describe the very restricted therapeutic measures and elucidate several medical treatments with respect to CAV prevention. Finally, we give an outlook about various possibilities to minimize risk factors for CAV with the use of a new perfusion system that is able to transport the beating donor heart to a cardiac transplant recipient.*

Klinik für Thorax- und Kardiovaskularchirurgie, Herz- und Diabeteszentrum Nordrhein-Westfalen, Ruhr Universität Bochum, Bad Oeynhausen

Olariu A, Tenderich G, Zittermann A, Wlost St, Körfer R (2008) De-novo-Koronarsklerose bei Herztransplantierten. Tx Med 20: 31-36

### Key words:

*cardiac allograft vasculopathy, coronary sclerosis, coronary angiography, statins, immunosuppressive agents*

## Einleitung

Die Herztransplantation stellt bei Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz, deren linksventrikuläre Auswurffraktion trotz maximaler medikamentöser Therapie unter 30% und deren Cardiac Index unter 2.1 l/min/m<sup>2</sup> liegt, die ultimative therapeutische Maßnahme dar. Die Überlebensrate im ersten Jahr nach orthotoper Herztransplantation liegt derzeit weltweit bei ca. 85% (1). Neben dem primären Graftversagen stehen im ersten Jahr nach Transplantation insbesondere Abstoßungsreaktionen und Infektionen an der Spitze der Todesursachen. Im Langzeitverlauf treten dann Nebenwirkungen der Immunsuppressiva wie Malignome und Nierenversagen als Todesursachen zunehmend in den Vordergrund. Hinzu kommt das Risiko, eine Graftvaskulopathie (GVP) zu entwickeln. Die Inzidenz einer GVP beträgt in den ersten postoperativen Jahren jährlich ca. 10% (2). Die Prävalenz liegt 5 Jahre nach Transplantation zwischen 32% und 42% (3). Die GVP stellt einen wichtigen Risikofaktor für das Langzeitüberleben dar und ist nicht selten die Ursache für eine Retransplantation. Klinisch verhält sich die GVP lange Zeit unauffällig (1). Aufgrund des geringen Prozentsatzes (10%-30%) an reinnervierten Herztransplantierten tritt nur selten eine Angina pectoris auf. Normalerweise äußert sich die GVP deshalb in Form einer Herzinsuffizienz mit restriktivem Füllungsmuster oder als plötzlicher Herztod (4).

## Pathogenese der Graftvaskulopathie

Die GVP manifestiert sich als ungewöhnlich aggressive Form einer koronaren Gefäßerkrankung des Spenderorgans. Sie unterscheidet sich sehr deutlich von der traditionellen Arteriosklerose (Abbildung 1). Bei der GVP handelt es sich um eine diffuse Beeinträchtigung der Koronararterien (5). Der Prozess der GVP beginnt an den kleinen distalen Gefäßen, beeinträchtigt jedoch letztlich die gesamten intramyokardialen und epikardialen Gefäße des Herzens (4;6). Die lamina elastica interna bleibt meistens intakt. Im Gegensatz zur klassischen Arteriosklerose findet man bei einer GVP nur selten Calciumablagerungen in den Gefäßen (7). Ein

weiterer Unterschied besteht darin, dass die Arteriosklerose im Gegensatz zur GVP durch fokale Läsionen charakterisiert ist (8).

Die GVP ist Folge einer Verdickung der Gefäßintima. Diese wird durch Schädigungen am Endothelgewebe initiiert. Hierbei spielt eine Rolle, dass Endothelzellen Antigene sowohl der HLA Klasse I (HLA-A, HLA-B, HLA-C) als auch der Klasse II (HLA-DR, HLA-DQ) exprimieren und somit Ziel von zellulären und humoralen Immunreaktionen sein können (9-11). Dies führt dann zu inflammatorischen Prozessen sowie zur Proliferation von Myoblasten und zu fibrotischen Veränderungen (13). Durch konstriktives Remodelling kommt es zu einer weiteren Einengung der Gefäße.

Bei der Pathogenese der GVP kann zwischen immunologischen und nicht immunologischen Faktoren unterschieden werden (12). Zu den immunologischen Faktoren zählen ein HLA-Mismatch zwischen Spender und Empfänger (11;13). Dies führt vermutlich zu T-Zell-vermittelten Reaktionen sowohl auf HLA als auch auf weitere Antigene der Gefäßendothelzellen des Spenderorgans. Ein komplettes Mismatch des HLA-DR-Lokus scheint hierbei von größerer Bedeutung zu sein als ein Mis-

match anderer HLA-Loci. Als weiterer Risikofaktor gelten akute Abstoßungsreaktionen. Sie stimulieren die Expression von Adhäsionsmolekülen und Chemokinen/Zytokinen, die selbst wiederum an inflammatorischen Prozessen beteiligt sind. Im Rahmen von immunologischen Faktoren ist ebenfalls eine Unterbrechung des kardialen lymphatischen Systems von Bedeutung. Dies trägt vermutlich zu einer verminderten Clearance von das Spenderorgan infiltrierenden Immunzellen bei, in deren Folge es sowohl zu einer endothelialen Dysfunktion als auch zu strukturellen Veränderungen des Endothels kommt. Auch die Ischämiezeit des Spenderorgans sowie Verletzungen der Gefäße während der Reperfusion scheinen eine Rolle im komplexen Geschehen der Pathogenese der GVP zu spielen. Lange Ischämiezeiten führen zu vermehrtem Zelltod, wodurch Antigenmaterial freigesetzt wird, das beim Spender eine immunologische Antwort provoziert (14). Soleimani et al. (14) kommen in einem Review über die Rolle von Alloantikörpern bei der Pathogenese der GVP zu dem Schluss, dass die Anwesenheit von Antiendothel- und Anti-HLA-Antikörpern bei Herztransplantierten unzweifelhaft mit der Entwicklung einer GVP korreliert. Es sei jedoch unklar, ob die

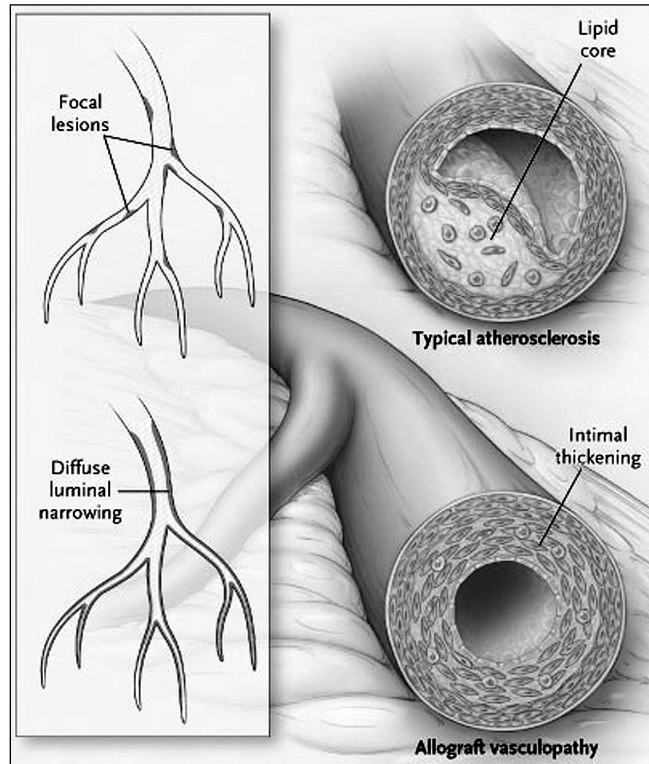


Abb. 1: Graftvaskulopathie im Vergleich zur typischen Atherosklerose (Avery RK, *N Engl J Med*, 2003; 349: 829-30; with permission)

se Antikörper eine pathophysiologische Rolle spielen oder ob sie eher ein Epiphenomen darstellen, das aus der Schädigung der Endothelzellen resultiert, ähnlich dem gelegentlichen Auftreten von Autoantikörpern nach einem Myokardinfarkt. Die Autoren führen jedoch ebenfalls aus, dass Alloantikörper wahrscheinlich notwendig sind für die Muskelzellproliferation und für die Kollagenablagerungen, die man bei einer voll ausgeprägter GVP findet.

Zu den nicht immunologischen Faktoren zählt eine Reihe von Einflüssen, die auch das Risiko einer klassischen Arteriosklerose erhöhen. So ergab eine der größten epidemiologischen Studien zur Pathogenese der GVP, bei der 5963 Koronarangiogramme von 2609 Herztransplantierten aus 39 Zentren ausgewertet wurden, dass insbesondere Hyperlipidämie und Insulinresistenz wichtige Risikofaktoren für das Auftreten einer GVP innerhalb eines Zeitraums von 5 Jahren sind (3). Auch aus anderen Untersuchungen geht hervor, dass eine Hyperlipidämie zu den konsistentesten Prädiktoren einer GVP zählt (3;15-18). Sowohl erhöhte LDL-Cholesterolspiegel als auch erhöhte Triglyzeridspiegel tragen hierbei zur Progression der GVP bei. Für das Auftreten einer Dyslipoproteinämie sind wesentlich auch verschiedene Immunsuppressiva verantwortlich. So steigert Prednison die Produktion von Apolipoprotein-B-Cholesterol. Cyclosporin erhöht die hepatische Lipaseaktivität und vermindert die Lipoproteinlipaseaktivität. Dies führt zu einer gestörten Clearance von Low-Density und Very Low Density Lipoproteinen. Auch ein Serumspiegel an C-reaktivem Protein >1,66 mg/dl (19;20) sowie erhöhte Plasma-Homocystein-Konzentrationen (>21.6 µmol/liter) (13;21;22) sind mit der Entstehung und Progression einer GVP assoziiert. Des Weiteren wird ein Spenderalter > 40 Jahre als Risikofaktor für eine GVP angesehen (3;23). Vermutlich tragen auch Infektionen mit Cytomegalovirus (CMV) zur Entwicklung einer GVP bei (24). CMV-Infektionen stellen eine der bedeutendsten Infektionen bei Patienten nach Herztransplantation dar. Sie erhöhen die Expression von Adhäsionsmolekülen auf der Oberfläche von Endothelzellen, was wiederum die Anlagerung von Granulozyten fördert (24). Ebenfalls wird das Gleichgewicht zwischen Endothelfaktoren gestört. Die Blutfluidität wird reduziert und Gerinnungsprozesse

werden gefördert (25). Letztlich können CMV-Infektionen vermutlich sowohl die Entstehung einer GVP initiieren als auch zur Progression beitragen (25-27).

## Diagnose

Die Diagnose einer GVP erfolgt routinemäßig mittels Koronarangiographie, einer speziellen Form der Röntgenuntersuchung, mit der die Koronararterien sichtbar gemacht werden. Sie dient zur Diagnostik der morphologischen Verhältnisse der Koronararterien und zur Lokalisation von Stenosen sowie deren Art und Ausmaß. An unserem Zentrum wird die Koronarangiographie in der Regel beginnend mit der 1-Jahres-Diagnostik jährlich durchgeführt. Gao et al. (28) haben ein Klassifizierungssystem zur Beurteilung der koronarangiographischen Ergebnisse entwickelt. Sie untersuchten 81 herztransplantierte und 178 nicht transplantierte Patienten. Die Schädigungen wurden folgendermaßen klassifiziert: Type A: diskrete oder tubuläre Stenose, Type B: diffuse konzentrische Gefäßeinengung, Type C: unregelmäßig eingeengte Gefäße mit Gefäßverschluss an den Verzweigungen. Während bei allen nicht transplantierten Patienten nur Typ-A-Schädigungen auftraten, wiesen die Herztransplantierten zu 23% auch Schädigungen vom Typ B und C auf.

An unserem Zentrum erfolgt eine Untersuchung auf GVP nur bei begründeten Verdachtsmomenten (Herzrhythmusstörungen, beginnende Herzinsuffizienz). Diese Vorgehensweise wählen wir insbesondere aus dem Grunde, weil selbst bei Kenntnis des Vorliegens einer GVP therapeutische Maßnahmen derzeit nicht existieren. Bei wissenschaftlichen Fragestellungen kommen neben der Koronarangiographie auch andere Untersuchungsmethoden wie intravasculärer intrakoronarer Ultraschall (IVUS) zum Einsatz. Die durch IVUS gewonnenen Querschnittsbilder, vergleichbar einem histologischen Schnittbild, erlauben die In-vivo-Analyse des Gefäßlumens und der Wandschichten des Gefäßes. Darüber hinaus lassen sich atheromatöse Plaques, Dissektionen in der Gefäßwand und Thromben im Gefäß darstellen und charakterisieren. Vorteil dieser Methode ist das frühzeitige Erkennen von Veränderungen der Koronararterien sowie die im Vergleich zur Koronarangiographie exaktere Quanti-

fizierung der Veränderungen. Aufgrund der fehlenden therapeutischen Möglichkeiten einer GVP (s.u.) wird die Untersuchung mittels IVUS an unserem Zentrum jedoch nicht routinemäßig durchgeführt. Als weitere Methoden zur Erfassung einer GVP kommen die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) (29) und die Magnetresonanztomographie (30) zum Einsatz. Biochemisch korrelieren auch erhöhte Spiegel an Troponin I mit dem Auftreten einer GVP (31). Der Einsatz von EKG-Untersuchungen und szintigraphischen Verfahren ist ebenfalls untersucht worden. Die meisten nichtinvasiven Methoden weisen jedoch geringe Spezifität und Sensitivität auf. Die Dobutamin Stress-echokardiographie (DSE) stellt hierbei jedoch eine Ausnahme dar, da sie im Vergleich zu anderen nichtinvasiven Verfahren am Herzen eine bessere Sensitivität und Spezifität besitzt (32).

Die Koronarangiographie unterscheidet sich in der Regel das Auftreten einer GVP sowohl im Vergleich zum IVUS-Verfahren als auch gegenüber histologischen Untersuchungen (33;34) und DSE (35). So wies DSE im Vergleich zu IVUS bei 109 Herztransplantierten eine Sensitivität von 72% auf (35). Patienten mit pathologischen DSE-Werten zeigten in 90% der Fälle auffällige IVUS-Werte, aber nur in 49% der Fälle pathologische Koronarangiogramme. Jedoch weist auch das IVUS-Verfahren verschiedene Nachteile auf. Eine komplette Erfassung der Koronargefäße ist nicht möglich, da lediglich die proximalen großen Arterien leicht erfasst werden können. Darüber hinaus ist die Methode teuer und zeitaufwendig. Im klinischen Alltag stellt die korrekte Erfassung einer GVP daher immer noch eine Herausforderung dar.

## Eigene Daten zur Inzidenz einer Graftvaskulopathie nach Herztransplantation

Seit 1989 wurden am Herzzentrum NRW in Bad Oeynhausen insgesamt 1625 orthotope Herztransplantationen durchgeführt (Stand 1. Januar 2008). Wichtige Charakteristika der Patienten vor Herztransplantation wie Alter, Geschlecht und zugrunde liegende Diagnose haben sich in den letzten Jahren nicht verändert. So betrug das Alter im Zeitraum von 1989 bis 2000 im Mittel

51,70±13,74 Jahre und im Zeitraum von 2000 bis 2007 durchschnittlich 50,41±15,95 Jahre. Der Anteil an Männern verringerte sich nur leicht von 81,7% auf 80%. Bei den Diagnosen steht die dilatative Kardiomyopathie mit 51,6% an der Spitze, gefolgt von der ischämischen Kardiomyopathie (38,8%) und anderen Ursachen (9,7%) wie valvuläre Kardiomyopathie, kongenitale Vitien etc.

Im Zeitraum vom 1. Januar 2000 bis zum 31. Mai 2006 wurde an unserer Klinik bei 181 Patienten, die sich einer orthotopen Herztransplantation unterzogen hatten, eine Koronarangiographie durchgeführt. Die Inzidenz von stenotischen Veränderungen der Herzkranzgefäße betrug bei diesem präselektionierten Kollektiv 14,3% innerhalb des ersten Jahres nach Herztransplantation, wobei 11,6% auf eine GVP und 2,7% auf arteriosklerotische Veränderungen der Koronararterien zurückzuführen waren. Baseline-Angiographien werden aus morphoprotektivem Grund sowie wegen geringer Patienten-Compliance nicht durchgeführt.

Bei insgesamt 284 der 1623 Patienten mussten wir vorher ein Herzunterstützungssystem (ventricular assist device = VAD) implantieren, um die durch Spendermangel bedingte Wartezeit bis zur Transplantation zu überbrücken. Bei dieser Gruppe handelte es sich um Patienten, die hämodynamisch instabil waren (trotz hochdosierter intravenöser Kathcholamingabe und Implantation einer intraaortalen Balonpumpe eine gemischtvenöse Sättigung <35% und ein Cardiac Index < 1,5 l/min/m<sup>2</sup>) mit ausgeprägter pulmonaler Hypertonie (mittlerer pulmonaler arterieller Druck >50 mmHg).

Bei 86 Patienten mit vorangegangener VAD-Implantation (Alter: 50,07±13,84 Jahre), bei denen eine Koronarangiographie 1 Jahr nach Herztransplantation durchgeführt wurde, betrug die Inzidenz einer GVP 27,1%. Die Dauer der VAD-Implantation hatte im Durchschnitt 149 Tage (Minimum 1 Tag; Maximum 1077 Tage) betragen. 91,2% der Patienten waren Männer. Signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen VAD-Unterstützungssystemen konnten nicht festgestellt werden (Abbildung 2). Zum Zeitpunkt der Transplantation wiesen 0,7% der Patienten Antikörper gegenüber HLA-Antigenen der Klasse I und II auf, 52,5% der Patienten wiesen IGG-Antikörper und 84% CMV-Anti-

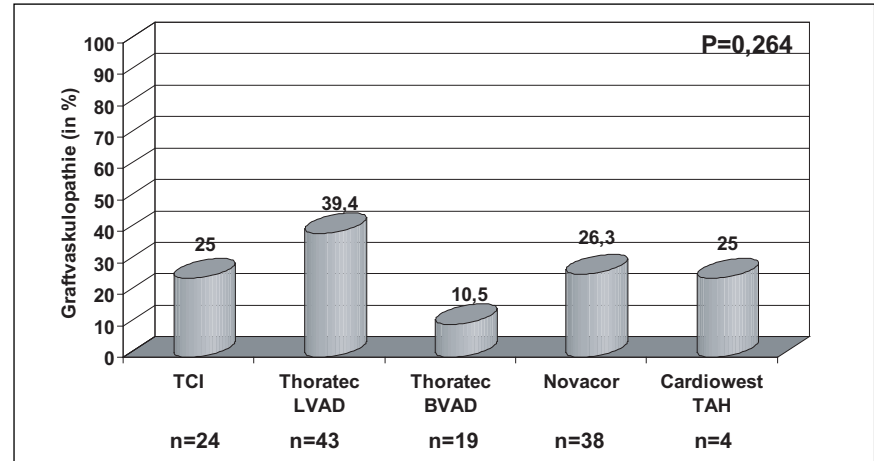


Abb. 2: Inzidenz einer Graftvaskulopathie im ersten postoperativen Jahr in Abhängigkeit vom Herzunterstützungssystem zur Überbrückung bis zur Transplantation

körper auf. Fünf Jahre nach Herztransplantation betrug die Inzidenz einer GVP 46,8%. Auffällig ist, dass die Inzidenz einer GVP im ersten postoperativen Jahr bei Patienten mit vorheriger VAD-Implantation ca. doppelt so hoch lag als bei Patienten ohne VAD-Implantation. Eine mögliche Erklärung hierfür ist das erhöhte Hämolyse- und Blutungsrisiko dieser Patienten. Sie erhalten deshalb vermehrt Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate und damit auch potentielle Antigene transfundiert, was wiederum die Gefahr der Antikörperbildung und das GVP-Risiko steigert.

In anderen Untersuchungen konnten Unterschiede im Auftreten einer GVP innerhalb des ersten postoperativen Jahres in Abhängigkeit von einer VAD-Implantation nicht festgestellt werden (36;37). Auch hatte bei früheren Studien eine vorherige VAD-Implantation keine prädiktive Aussagekraft für das Auftreten einer GVP (38). Mögliche Erklärungen für die insgesamt inkonsistenten Ergebnisse sind der Einsatz unterschiedlicher Unterstützungssysteme, die geringe Patientenzahl bei einigen Untersuchungen sowie Unterschiede in Begleitfaktoren und Co-Morbiditäten.

## Therapie und Prävention der Graftvaskulopathie

Wie bereits erwähnt, ist die Therapie der GVP sehr unbefriedigend. Infolge der diffusen Verdickung der distalen Gefäße ist eine Revaskularisation nicht möglich. Bypass-Operationen sind mit hohem perioperativem Risiko verbun-

den (39;40). Als therapeutische ultima ratio bleibt nur die Retransplantation. Die durchschnittliche Überlebensrate bei Retransplantierten nach GVP ist deutlich höher als bei Patienten, die wegen eines akuten Graftversagens oder massiver Abstoßungsreaktionen retransplantiert werden müssen. Erfreulicherweise ist die Überlebensrate durchaus mit derjenigen von Ersttransplantierten vergleichbar (41). Generell sollten jedoch präventive Maßnahmen im Vordergrund stehen. Hierzu zählt eine präemptive CMV-Therapie. Dabei sollten CMV-negative Empfänger, die ein Organ von einem CMV-positiven Empfänger erhalten, mindestens in den ersten 6 Monaten nach Transplantation eine entsprechende antivirale Therapie erhalten. Des Weiteren zählt zu den präventiven Maßnahmen die Gabe lipid-senkender Medikamente sowie die Optimierung der immunsuppressiven Therapie. Statine und Kalziumantagonisten eliminieren das Problem der GVP zwar nicht, haben jedoch gewisse protektive Wirkungen. Pravastatin führte bei entsprechenden Untersuchungen im Vergleich zu einer Gruppe ohne Statineinnahme innerhalb des ersten postoperativen Jahres zu signifikant geringeren Serum-Cholesterolspiegeln, einer geringeren GVP-Inzidenz (6,4% vs. 20,0%; p=0,049), wie mittels Koronarangiographie und Autopsie ermittelt wurde, und auch zu einer höheren Überlebensrate (94% vs 78%, p=0,025) (42). In einer Subgruppe dieser Studie, bei der eine IVUS-Messung zu Beginn und nach einem Jahr durchgeführt wurde, war die Lumeneinengung in der Pravastatingruppe signifikant geringer als in der Kontrollgruppe (p<0,04). Pravastatin

konnte ebenfalls die Zytotoxizität von natürlichen Killerzellen gegenüber der Kontrollgruppe signifikant reduzieren (9,8% vs 22,2%;  $p=0,014$ ). Auch Simvastatin reduziert im Vergleich zur Kontrollgruppe innerhalb des ersten postoperativen Jahres signifikant die Einengung des Gefäßlumens ( $170 \text{ mm}^2$  vs.  $370 \text{ mm}^2$ ) sowie die GVP-Inzidenz innerhalb von 4 Jahren (18% versus 42%) und von 8 Jahren (24,4% vs 54,7%,  $p<0,02$ ) (43;44). Es ist nicht klar, ob die positiven Effekte der Statine lediglich auf ihrer Cholesterolsenkenden Wirkung beruhen oder ob auch andere Effekte wie immunsuppressive und antithrombotische Wirkungen sowie Effekte auf Plaque-Wachstum und -Rupturrisiko ebenfalls eine Rolle spielen (45;46). Da 97% der Transplantierten innerhalb der ersten 7 Jahre eine Hypertonie entwickeln (1), müssen häufig auch Antihypertonika (z.B. Kalziumantagonisten und ACE-Inhibitoren) verschrieben werden. Im Vergleich zu Patienten, die keine Antihypertonika erhalten, kann durch die Gabe dieser Medikamente eine Hyperplasia der Intima reduziert werden (47).

Ebenfalls zählt zu den präventiven Maßnahmen eine Optimierung der immunsuppressiven Therapie. Obwohl der Einsatz von Calcineurininhibitoren (CNI) wie Cyclosporin A (CSA) und Tacrolimus (TAC) das Auftreten von Abstoßungsreaktionen und damit einen wichtigen Risikofaktor der GVP signifikant reduziert, ist der Langzeitgebrauch von CNIs aufgrund der sich entwickelnden Niereninsuffizienz mit einem erhöhten Auftreten von Risikofaktoren einer GVP wie Dyslipoproteinämie und Hypertonie verbunden (48). Aber auch innerhalb der Gruppe der CNI-Inhibitoren scheint CSA die mikrovaskuläre Endothelfunktion stärker zu beeinträchtigen als TAC, was u.a. durch höhere Blutspiegel an Endothelin 1 bei CSA-behandelten Patienten im Vergleich zu TAC-behandelten Patienten deutlich wird (49).

Der Purininhibitor Mycophenolate Mofetil (MMF) hat sowohl immunsuppressive als auch antiinflammatorische Eigenschaften und vermag somit der Entstehung einer GVP entgegenzuwirken (50). Verglichen mit der Einnahme des Purininhibitors Azathioprin (AZA) ist die Einnahme von MMF am Ende des ersten postoperativen Jahres mit einer signifikant geringeren Einengung des mittels IVUS gemessenen Gefäßlu-

mens verbunden. Bei Einnahme von MMF hatten signifikant weniger Patienten eine Wanddicke  $\geq 0,3 \text{ mm}$  als bei Einnahme von AZA (51). In einer kürzlich publizierten Analyse von eigenen Daten (52) war MMF in Kombination mit TAC im ersten Jahr nach Herztransplantation der Kombination von Kortison und TAC in Bezug auf das Auftreten einer GVP nicht überlegen. Möglicherweise hat jedoch die geringe Patientenzahl von insgesamt nur 82 Herztransplantierten sowie die kurze Beobachtungszeit von nur 1 Jahr dazu geführt, dass die Studie zur Beantwortung dieser speziellen Frage unterwertig war. Das Immunsuppressivum Everolimus (EVR) zählt zur Gruppe der mTOR-Inhibitoren, die im Rahmen einer CNI-freien oder CNI-reduzierten Immunsuppression zur Prävention oder bei Vorliegen einer renalen Dysfunktion eingesetzt werden. In einer randomisierten kontrollierten Studie mit mehr als 600 Patienten, deren 3 Studienarme aus der Gabe von AZA bzw. 2 unterschiedlichen Dosierungen an EVR jeweils in Kombination mit CSA und Prednison bestanden, wiesen die beiden EVR-Gruppen nach 12 Monaten eine signifikant geringere Intimadicke als die AZA-Gruppe auf (53). Die Inzidenz einer GVP war ebenfalls signifikant geringer in der EVR-Gruppe mit  $3,0 \text{ mg/d}$  (30,4%;  $P=0,01$ ) und der EVR-Gruppe mit  $1,5 \text{ mg/d}$  (35,7%,  $P=0,045$ ) als in der AZA-Gruppe (52,8%). Allerdings waren auch der Kreatininspiegel und die Infektionsrate in der EVR-Gruppe mit  $3,0 \text{ mg/d}$  signifikant höher als in der AZA-Gruppe.

## Fazit und Ausblick

Die Pathogenese der GVP ist multifaktoriell. Während unstrittig ist, dass sowohl immunologische als auch nicht immunologische Faktoren bei dem Geschehen eine Rolle spielen, ist die relative Bedeutung beider Faktoren nicht völlig klar. Um das Risiko einer GVP möglichst gering zu halten, wird derzeit das Konzept der Risikofaktoren-Minimierung durchgeführt. Dies beinhaltet eine Optimierung der lipidsenkenden und der immunsuppressiven Therapie sowie eine präemptive CMV-Therapie. Des Weiteren sollte die Ischämiezeit des Spenderorgans möglichst kurz gehalten werden. Auch ein HLA-Matching, insbesondere in Bezug auf den

HLA-DR Locus, erscheint sinnvoll. Zur Reduzierung der Ischämiezeit wird seit kurzem ein Perfusionssystem (Organ Care System) klinisch getestet, bei dem das Herz in schlagendem Zustand (normotherm, mit Blut perfundiert) vom Spender zum Empfänger transportiert wird. Hierdurch kann die kalte Ischämiezeit vollständig eliminiert werden. Somit werden etwaige Schäden am Spenderorgan, die durch eine lange kalte Ischämiezeit während des Transports auftreten und später das GVP-Risiko erhöhen, minimiert. Dieses System eröffnet auch weitere Möglichkeiten im Hinblick auf eine Prävention der GVP. Hierzu zählt die Behandlung des Spenderorgans mit Antikörpern zur Eliminierung Antigen-präsentierender Zellen (dendritische Zellen), der Einsatz unterschiedlicher Atemgase (z.B. Xenon) zur Optimierung der Endothelprotektion und die Applikation Endothel-protektiver Substanzen oder Radikalfänger zur Vermeidung des Zelltods und um die Freisetzung zellschädigender Substanzen zu verhindern bzw. zu reduzieren. Auch könnte durch die Verwendung dieses neuartigen Perfusionssystems die Möglichkeit eines prospektiven HLA-Matching an Bedeutung gewinnen. Derzeit ist ein prospektives HLA-Matching aufgrund des Mangels an Spenderorganen und der Notwendigkeit, die kalte Ischämiezeit möglichst gering zu halten, praktisch nicht durchführbar.

Insgesamt bleibt festzuhalten, dass zukünftige Verbesserungen bei der Prävention der GVP vor allem durch Weiterentwicklung der Immunsuppression sowie durch Optimierung der Organkonservierung zu erwarten sind.

## Literatur

1. Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, Trulock EP, Keck BM, Hertz MI (2004) The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-first official adult heart transplant report – 2004. *J Heart Lung Transplant* 23: 796-803
2. Uretsky BF, Murali S, Reddy PS et al. (1987) Development of coronary artery disease in cardiac transplant patients receiving immunosuppressive therapy with cyclosporine and prednisone. *Circulation* 76: 827-34
3. Costanzo MR, Nafiel 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: 744-53
4. Hosenpud JD, Shipley GD, Wagner CR (1992) *Cardiac allograft vasculopathy: current concepts,*

- recent developments, and future directions. *J Heart Lung Transplant* 11: 9-23
5. Avery RK (2003) Cardiac-allograft vasculopathy. *N Engl J Med* 349: 829-30
  6. Ventura HO, Mehra MR, Smart FW, Stapleton DD (1995) Cardiac allograft vasculopathy: current concepts. *Am Heart J* 129: 791-9
  7. Billingham ME (1987) Cardiac transplant atherosclerosis. *Transplant Proc* 19: 19-25
  8. Billingham ME (1992) Histopathology of graft coronary disease. *J Heart Lung Transplant* 11: S38-S44
  9. Hammond EH, Yowell RL, Price GD et al. (1992) Vascular rejection and its relationship to allograft coronary artery disease. *J Heart Lung Transplant* 11: S111-S119
  10. Hess ML, Hastillo A, Mohanakumar T et al. (1983) Accelerated atherosclerosis in cardiac transplantation: role of cytotoxic B-cell antibodies and hyperlipidemia. *Circulation* 68: II94-101
  11. Hosenpud JD, Everet JP, Morris TE, Mauck KA, Shipley GD, Wagner CR (1995) Cardiac allograft vasculopathy. Association with cell-mediated but not humoral alloimmunity to donor-specific vascular endothelium. *Circulation* 92: 205-11
  12. Mehra MR, Ventura HO, Stapleton DD, Smart FW, Collins TC, Ramee SR (1995) Presence of severe intimal thickening by intravascular ultrasonography predicts cardiac events in cardiac allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant* 14: 632-9
  13. Costanzo-Nordin MR (1992) Cardiac allograft vasculopathy: relationship with acute cellular rejection and histocompatibility. *J Heart Lung Transplant* 11: S90-103
  14. Soleimani B, Lechler RI, Hornick PI, George AJ (2006) Role of alloantibodies in the pathogenesis of graft arteriosclerosis in cardiac transplantation. *Am J Transplant* 6:1781-5
  15. Park MH, Uber PA, Scott RL, Mehra MR (2003) B-type natriuretic peptide in heart transplantation: an important marker of allograft performance. *Heart Fail Rev* 8: 359-63
  16. Kapadia SR, Nissen SE, Ziada KM et al. (2001) Impact of lipid abnormalities in development and progression of transplant coronary disease: a serial intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 38: 206-13
  17. Gao SZ, Schroeder JS, Alderman EL et al. (1987) Clinical and laboratory correlates of accelerated coronary artery disease in the cardiac transplant patient. *Circulation* 76: V56-V61
  18. Escobar A, Ventura HO, Stapleton DD et al. (1994) Cardiac allograft vasculopathy assessed by intravascular ultrasonography and nonimmunologic risk factors. *Am J Cardiol* 74: 1042-6
  19. Pethig K, Heublein B, Kutschka I, Haverich A (2000) Systemic inflammatory response in cardiac allograft vasculopathy: high-sensitive C-reactive protein is associated with progressive luminal obstruction. *Circulation* 102: III233-III236
  20. Hognestad A, Endresen K, Wergeland R et al. (2003) Plasma C-reactive protein as a marker of cardiac allograft vasculopathy in heart transplant recipients. *J Am Coll Cardiol* 42: 477-82
  21. Sipahi I, Starling RC (2007) Cardiac allograft vasculopathy: an update. *Heart Fail Clin* 3: 87-95
  22. Yamani MH, Erinc K, Starling RC et al. (2004) Donor intracranial bleeding is associated with advanced transplant coronary vasculopathy: evidence from intravascular ultrasound. *Transplant Proc* 36: 2564-6
  23. McGiffin DC, Savunen T, Kirklın JK et al. (1995) Cardiac transplant coronary artery disease. A multivariable analysis of pretransplantation risk factors for disease development and morbid events. *J Thorac Cardiovasc Surg* 109: 1081-8
  24. Petrakopoulou P, Kubrich M, Pehlivanli S et al. (2004) Cytomegalovirus infection in heart transplant recipients is associated with impaired endothelial function. *Circulation* 110: II207-II212
  25. Knight DA, Briggs BR, Bennett CF, Harindranath N, Waldman WJ, Sedmak DD (2000) Attenuation of cytomegalovirus-induced endothelial intercellular adhesion molecule-1 mRNA/protein expression and T lymphocyte adhesion by a 2'-O-methoxyethyl antisense oligonucleotide. *Transplantation* 69: 417-26
  26. Wang J, Marker PH, Belcher JD et al. (2000) Human cytomegalovirus immediate early proteins upregulate endothelial p53 function. *FEBS Lett* 474: 213-6
  27. Fujinami RS, Nelson JA, Walker L, Oldstone MB (1988) Sequence homology and immunologic cross-reactivity of human cytomegalovirus with HLA-DR beta chain: a means for graft rejection and immunosuppression. *J Virol* 62: 100-5
  28. Gao SZ, Alderman EL, Schroeder JS, Silverman JF, Hunt SA (1988) Accelerated coronary vascular disease in the heart transplant patient: coronary arteriographic findings. *J Am Coll Cardiol* 12: 334-40
  29. Allen-Auerbach M, Schoder H, Johnson J et al. (1999) Relationship between coronary function by positron emission tomography and temporal changes in morphology by intravascular ultrasound (IVUS) in transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 18: 211-9
  30. Efanochko WT, Buchthal SD, den Hollander JA et al. (2002) Cardiac transplant patients response to the (31)P MRS stress test. *J Heart Lung Transplant* 21: 522-9
  31. Labarrere CA, Nelson DR, Cox CJ, Pitts D, Kirilin P, Halbrook H (2000) Cardiac-specific troponin I levels and risk of coronary artery disease and graft failure following heart transplantation. *JAMA* 284: 457-64
  32. Lewis JF, Selman SB, Murphy JD, Mills RM, Jr., Geiser EA, Conti CR (1997) Dobutamine echocardiography for prediction of ischemic events in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 16: 390-3
  33. St Goar FG, Pinto FJ, Alderman EL et al. (1992) Intracoronary ultrasound in cardiac transplant recipients. In vivo evidence of „angiographically silent“ intimal thickening. *Circulation* 85: 979-87
  34. Dressler LG, Berry DA, Broadwater G et al. (2005) Comparison of HER2 status by fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry to predict benefit from dose escalation of adjuvant doxorubicin-based therapy in node-positive breast cancer patients. *J Clin Oncol* 23: 4287-97
  35. Spes CH, Klaus V, Mudra H et al. (1999) Diagnostic and prognostic value of serial dobutamine stress echocardiography for noninvasive assessment of cardiac allograft vasculopathy: a comparison with coronary angiography and intravascular ultrasound. *Circulation* 100: 509-15
  36. Baran DA, Gass AL, Galin ID et al. (2005) Lack of sensitization and equivalent post-transplant outcomes with the Novacor left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* 24: 1886-90
  37. Gonzalez-Stawinski GV, Cook DJ, Chang AS et al. (2005) Early and midterm risk of coronary allograft vasculopathy in patients bridged to orthotopic heart transplantation with ventricular assist devices. *Transplantation* 79: 1175-9
  38. Pamboukian SV, Costanzo MR, Dunlap S et al. (2005) Relationship between bridging with ventricular assist device on rejection after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 24: 310-5
  39. Halle AA, III, DiSciascio G, Massin EK et al. (1995) Coronary angioplasty, atherectomy and bypass surgery in cardiac transplant recipients. *J Am Coll Cardiol* 26: 120-8
  40. Parry A, Roberts M, Parameshwar J, Wallwork J, Schofield P, Large S (1996) The management of post-cardiac transplantation coronary artery disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 10: 528-32
  41. Radovancevic B, McGiffin DC, Kobashigawa JA et al. (2003) Retransplantation in 7,290 primary transplant patients: a 10-year multi-institutional study. *J Heart Lung Transplant* 22: 862-8
  42. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H et al. (1995) Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 333: 621-7
  43. Wenke K, Meiser B, Thiery J et al. (2003) Simvastatin initiated early after heart transplantation: 8-year prospective experience. *Circulation* 107: 93-7
  44. Wenke K, Meiser B, Thiery J et al. (1997) Simvastatin reduces graft vessel disease and mortality after heart transplantation: a four-year randomized trial. *Circulation* 96: 1398-402
  45. Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, Mach F (2000) Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med* 6:1399-402
  46. Akhlaghi F, Ashley J, Keogh A, Brown K (1999) Cyclosporine plasma unbound fraction in heart and lung transplantation recipients. *Ther Drug Monit* 21: 8-16
  47. Mehra MR, Ventura HO, Smart FW, Collins TJ, Ramee SR, Stapleton DD (1995) An intravascular ultrasound study of the influence of angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium entry blockers on the development of cardiac allograft vasculopathy. *Am J Cardiol* 75: 853-4
  48. Meier-Kriesche HU, Baliga R, Kaplan B (2003) Decreased renal function is a strong risk factor for cardiovascular death after renal transplantation. *Transplantation* 75: 1291-5
  49. Petrakopoulou P, Anthopoulos L, Muscholl M et al. (2006) Coronary endothelial vasomotor function and vascular remodeling in heart transplant recipients randomized for tacrolimus or cyclosporine immunosuppression. *J Am Coll Cardiol* 47: 1622-9
  50. Pethig K, Heublein B, Wahlers T, Dannenberg O, Oppelt P, Haverich A (2004) Mycophenolate mofetil for secondary prevention of cardiac allograft vasculopathy: influence on inflammation and progression of intimal hyperplasia. *J Heart Lung Transplant* 23: 61-6
  51. Kobashigawa J, Miller L, Renlund D et al. (1998) A randomized active-controlled trial of mycophenolate mofetil in heart transplant recipients. Mycophenolate Mofetil Investigators. *Transplantation* 66: 507-15
  52. Fuchs U, Tenderich G, Zittermann A, Szabados F, Minami K, Koerfer R (2006) Clinical outcome of heart transplant recipients receiving tacrolimus with or without mycophenolate mofetil. *Clin Transplant* 20: 450-6
  53. Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R et al. (2003) Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med* 349: 847-58

PD Dr. Gero Tenderich  
Klinik für Thorax- und Kardiovaskular-  
chirurgie  
Herzzentrum NRW  
Ruhr-Universität Bochum  
Georgstr. 11  
32545 Bad Oeynhausen  
gtenderich@hdz-nrw.de