Langzeitergebnisse nach Herztransplantation

Andreas J. Flammer, Frank Ruschitzka, Matthias Hermann
Klinik für Kardiologie, Universitätsspital, Zürich

Summary

Long-term survival after heart transplantation has continuously improved for the last centuries. Improvement of donor and recipient selection, better perioperative management and advances in immunosuppression have substationally improved outcome. Survival, however, is still influenced by multiple factors. Beside the prevention of rejection, control of the classical cardiovascular risk factors is crucial. Moreover, the use of immunosuppressive agents should be individualised and complication as tumours and infections should be taken into account.

In as much new immunosuppressive medications will impact on the long-term survival in the future has to be shown.

Key words: heart transplantation; immunosuppression; survival; comorbidities

Einleitung

Vor mehr als 40 Jahren, am 3. Dezember 1967, führte der südafrikanische Chirurg Christiaan Barnard in Kapstadt als erster eine Herztransplantation am Menschen durch [1]. Damals wurde dem Lebensmittelhändler Louis Washkansky ein fremdes Herz implantiert. Nachdem sich dieser anfänglich gut von der Operation erholt hatte, starb er 18 Tage später unglücklicherweise an einer Pneumonie, welche als Herzinsuffizienz im Rahmen einer Abstossung fehlinterpretiert wurde.

Die damalige Herztransplantation war in der Presse eine Sensation, insbesondere auch deshalb, weil ein Mann mit dem Herzen einer Frau, dem 25-jährigen Opfer eines Verkehrsunfalls, weiterlebte. Für Mediziner kam diese erste Transplantation aber nicht überraschend, hatten doch andere Wissenschaftler, allen voran Norman Shumway in den USA, Pionierarbeit geleistet und die Operationstechniken bereits experimentell entwickelt.

Norman Shumway war denn auch kurz nach der Pioniertat in Südafrika der zweite Chirurg, welcher eine Herztransplantation durchführte. Damals machte sich grosser Optimismus breit, da der Patient, Herr Blainberg, das Spital verlassen und ein einigermassen normales Leben führen konnte.

Obschon die eigentliche Operation, die Transplantation selbst, chirurgisch machbar geworden war, wurde aber schnell klar, dass das Überleben aufgrund der Abstossungsreaktionen und Folgeerkrankungen nur Tage oder Wochen betrug. Häufig konnten die frühen postoperativen Komplikationen nicht in den Griff bekommen werden und immer mehr wurden die Probleme der akuten Transplantatabstossung und der opportunistischen Infektionen sichtbar. Auch das Problem der Graft-Arteriosklerose als Ursache für ein Transplantatversagen wurde deutlich, als der Patient Blainberg nach 19 Monaten an einem Myokardinfarkt verstarb. Dies war eine Überraschung, denn niemand hatte damit gerechnet, dass sich eine koronare Herzerkrankung im transplantierten Herzen so schnell entwickeln konnte [2].

In Zürich führte Åke Senning zwei Jahre nach Barnard und Shumway eine der ersten Herztransplantationen in Europa durch und wiederholte den Eingriff zweimal, bevor das mit grossen Erwartungen gestartete Herztransplantationsprogramm, ähnlich wie an den meisten Transplantationszentren, aufgrund der unbeherrschbaren Abstossungsprobleme sowie anderer Komplikationen 1971 zum Stillstand kam [3].

In den nächsten Jahren wurde kontinuierlich an Verbesserungen gearbeitet. So wurden die Auswahlverfahren der Spender und Empfänger verfeinert, das postoperative Management überarbeitet und anderes mehr. Der wirkliche Durchbruch kam aber erst mit der Einführung des Immunsuppressivums Ciclosporin. Ciclosporin ist ein komplexes Molekül – ein Pilzprodukt –, welches die Schweizer Firma Sandoz erstmals im November 1983 in den USA und bald darauf auch in Europa auf den Markt brachte [4–6]. Die überwältigenden Erfolge bei Nierentransplantationen führte dazu, dass auch die Herztransplantationsprogramme zunehmend wieder reaktiviert wurden; 1985 auch jenes in Zürich durch Professor Marko Turina. Einige Jahre später folgten Lausanne und Genf, schliesslich

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag haben.

Korrespondenz:
Dr. M. Hermann
Klinik für Kardiologie
Universitätsspital Zürich
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
matthias.hermann@usz.ch

nochmals einige Jahre später Bern und 1999 dann Basel mit eigenen Programmen.

Auch nach der Einführung von Ciclosporin hat sich das Gebiet ständig weiterentwickelt, so dass das weltweite 1-Jahres-Überleben gegen 90% und das 5-Jahres-Überleben gegen 70% tendiert. Das mediane Überleben ist bereits jetzt bei über 10 Jahren angelangt [7].

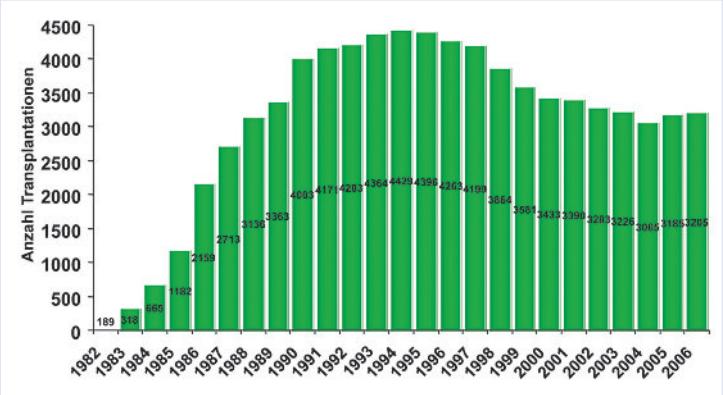
In der folgenden Übersichtsarbeit möchten wir aufzeichnen, welche Langzeitergebnisse nach einer Herztransplantation zu erwarten sind und welche Faktoren heute und in Zukunft diese Ergebnisse im Wesentlichen beeinflussen.

Herztransplantation heute – die Zahlen

Weltweit

Jährlich erscheint ein offizieller Rapport der internationalen Gesellschaft für Herz- und Lungentransplantation («International Society for Heart and Lung Transplantation» [ISHLT]). Im neusten Bericht, publiziert im Jahr 2008, wurden Daten von weltweit über 80 000 durchgeführten Herztransplantationen analysiert.

Abbildung 1
Anzahl Herztransplantationen pro Jahr weltweit.
Modifiziert nach: J Heart Lung Transplant. 2008;27:937–83.



Die Zahl der Transplantationen nahm seit der Einführung von Ciclosporin stetig zu, bis 1994 ein Höhepunkt erreicht wurde. Damals wurden 4429 Transplantationen pro Jahr gemeldet, dann zeigte sich ein kontinuierlicher Rückgang, bis sich ca. vor 2 Jahren die Situation stabilisierte (Abb. 1).

Das mediane Überleben für die gesamte Kohorte vom Jahr 1982–2006 liegt bei ca. 10 Jahren; für jene Patienten, welche das erste Jahr nach Transplantation überleben, gar bei 13 Jahren. Die Mortalität beträgt nach den ersten 6 Monaten ca. 3,5% pro Jahr; diese Zahl bleibt über die Jahre konstant und gilt auch noch bei jenen, welche vor mehr als 15 Jahren transplantiert worden sind (Abb. 2).

Gemäss den Autoren des Berichtes vom Jahr 2008 ist zu beachten, dass diese Mortalitätszahlen nicht Risiko-angepasst sind. Demzufolge ist es sehr wohl möglich, dass das Langzeit-Überleben besser wäre, aber der offensichtliche Erfolg durch die zunehmende Transplantation von älteren und kränkeren Empfängern aufgehoben wird.

Das weltweite Durchschnittsalter der Empfänger liegt bei 50,8 Jahren (77% Männer), jenes der Spender bei 33,3 Jahren (71% Männer), wobei das Empfänger- und Spenderalter in den letzten Jahren deutlich zugenommen hat (Abb. 3, Abb. 4); im Jahr 1983 lag das durchschnittliche Spenderalter beispielsweise noch bei 23 Jahren. Über 50- oder gar 60-jährige Spender waren früher sehr selten, aktuell repräsentieren sie jedoch bereits 12% bzw. 1% der Spender, Tendenz steigend. Hierbei gibt es deutliche Unterschiede zwischen Nordamerika und Europa, ist doch der Anteil der über 50-jährigen Spender in Europa deutlich grösser (Abb. 4).

Bei 49,8% ist eine nicht-ischämische Kardiomyopathie, bei 39,4% eine koronare Herzerkrankung der Transplantationsgrund. Die restlichen Diagnosen sind weniger häufig (valvuläre Herzerkrankung 2,2%, kongenitale Herzerkrankung 2,9%, Retransplantationen 2,9%) [7] oder selten (z.B. isolierte linksventrikuläre

Abbildung 2
Langzeitüberleben nach Herztransplantationen (Kaplan-Meier aufgeteilt nach Ära).
Modifiziert nach: J Heart Lung Transplant. 2008;27:937–83.

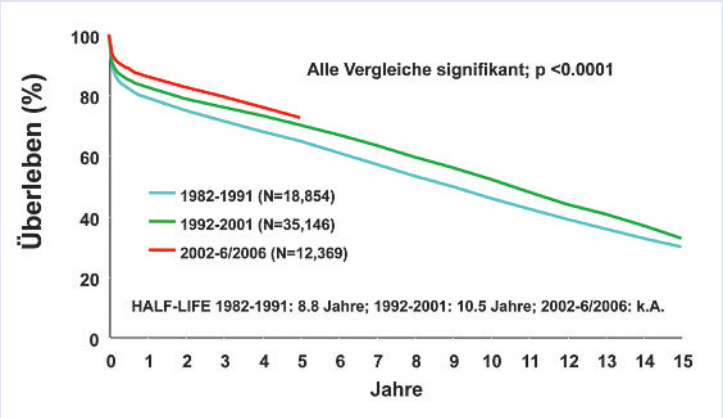


Abbildung 3
Altersverteilung der Empfänger.
Modifiziert nach: J Heart Lung Transplant. 2008;27:937–83.

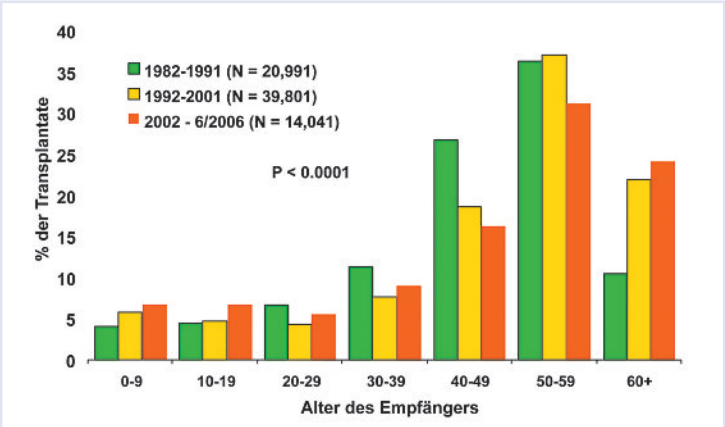


Abbildung 4
Alter der Spender aufgeteilt nach Regionen (Transplantationen zwischen Januar 2000 und Juni 2006). Modifiziert nach: J Heart Lung Transplant. 2008;27:937–83.

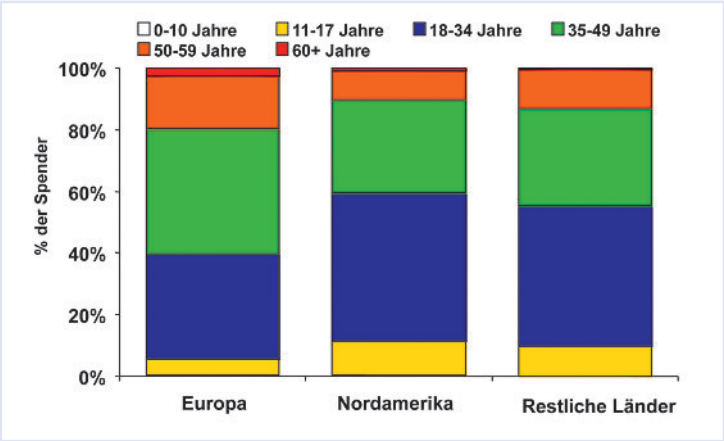
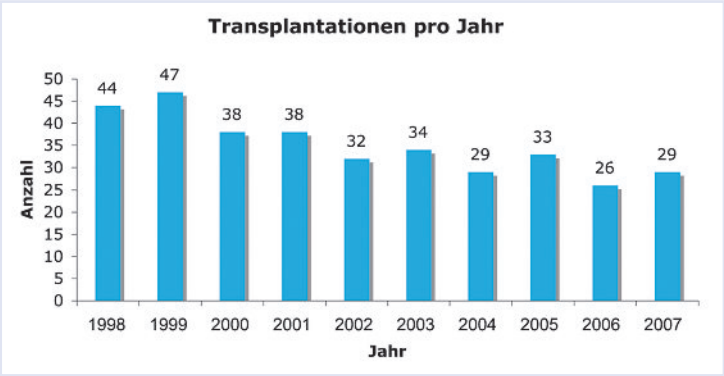


Abbildung 5
Anzahl der Transplantationen in der Schweiz (Quelle: Swisstransplant).



Non-Compaction) [8]. Die Spender sind zu 53,3% an einem Schädel-Hirn-Trauma und zu 27,6% an einem zerebrovaskulären Insult verstorben.

Fast die Hälfte der Empfänger (43,7%) ist zum Zeitpunkt der Transplantation bereits hospitalisiert, was einer deutlichen Abnahme im Vergleich zu früher entspricht und zum Teil auf eine bessere medikamentöse Therapie sowie auf die Tatsache zurückzuführen ist, dass im Verlauf der letzten Jahre immer mehr Patienten mit einer mechanischen Unterstützungspumpe (einem sogenannten «Ventricular assist device» [VAD]) auch ausserhalb des Spitals betreut werden können (21,5% mit VAD). Andererseits hat die Verabreichung von intravenösen Inotropika vor der Transplantation, als mögliches Zeichen einer weiter fortgeschrittenen Herzinsuffizienz, in den letzten Jahren deutlich zugenommen (aktuell 41,3%).

Schweiz

Gemäss der schweizerischen Transplantationskoordinations-Stelle «Swisstransplant» sind bis am 31.12.07 insgesamt 800 Herzen in der Schweiz transplantiert worden. Im Jahre 2007 waren es 29 Herzen, wobei 64 Patienten auf der Warteliste standen.

Analog zur weltweiten Entwicklung ist auch in der Schweiz die Zahl der Herztransplantierten in den letzten Jahren rückläufig, hat sich aber seit ca. 5 Jahren bei ca. 30 Organen pro Jahr stabilisiert (Abb. 5). Am meisten Transplantationen wurden im Jahr 2007 am Universitätsspital Zürich durchgeführt (13), 9 entfielen auf Genf/Lausanne und 7 auf Bern.

Ein nicht unwesentlicher Faktor für die Prognose ist die Tatsache, dass immer mehr und immer kleinere Zentren Transplantationen durchführen. Dabei haben grössere Zentren mit vielen Operationen bessere Resultate. Dies führte z.B. in den USA dazu, dass Zentren mindestens 12 Transplantationen durchführen müssen, um finanzielle Unterstützung vom Staat zu erhalten.

Wichtigste Determinanten der Mortalität und Morbidität nach einer Herztransplantation

Population

Alter der Spender und Empfänger

Die Prognose nach einer Herztransplantation hängt im Wesentlichen von der Population ab, in welcher eine Transplantation vorgenommen wird. Aufgrund der Fortschritte bei der Behandlung von Transplantierten kann davon ausgegangen werden, dass immer ältere und kränkere Menschen transplantiert werden können und auf der anderen Seite aufgrund der Organknappheit die Anforderungen an das Transplantat tendenziell eher abgenommen haben. So gab es in den letzten Jahren einen allmählichen Wechsel dahingehend, dass immer ältere Patienten für eine Transplantation evaluiert werden [7]. Mit höherem Alter steigt jedoch das Risiko für Infektionen oder Graft-Arteriosklerose – wobei die Häufigkeit von Abstossungen insgesamt aber tiefer ist. Mittlerweile werden an einzelnen Zentren bei ausgewählten, vorwiegend älteren Empfängern Spenderorgane mit koronarer Herzkrankheit transplantiert, wobei gleichzeitig eine Bypass-Operation vorgenommen wird.

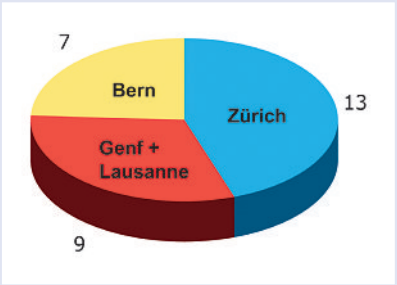
Komorbiditäten der Empfänger

Assist Devices

Ein weiterer wesentlicher Aspekt ist der vermehrte Gebrauch einer mechanischen Unterstützung (Assist Devices) bei instabilen Patienten als Überbrückung bis zur Transplantation (bridge to transplantation) [9, 10].

In der REMATCH-Studie wurde erstmals gezeigt, dass Patienten mit schwerster Herzinsuffizienz (NYHA IV), ohne Möglichkeit einer Transplantation, mit einer mechanischen linksventrikulären Unterstützung behandelt werden können. Das Überleben nach einem Jahr verbesserte sich signifikant von nur 25% auf immerhin 52% (Abb. 6) [11], in einer neueren Untersuchung gar auf 69% [10]. Die meisten Todesfälle waren dabei auf eine Sepsis, auf ein Multiorganversagen, auf zerebrovaskuläre Insulte oder auf ein Rechtsherzver-

Abbildung 6
Anzahl Transplantationen je Zentrum 2007 (Quelle: Swisstransplant).



sagen zurückzuführen. Ein weiteres Problem besteht darin, dass aufgrund von Blutungen die Notwendigkeit für Transfusionen steigt. Dies und allenfalls auch das mechanische Gerät selbst, führen zu einem erhöhten Risiko für eine Sensibilisierung und somit zu einer höheren Inzidenz für Abstossungsreaktionen nach Transplantation. Weltweit sind bereits heute 21,5% aller Transplantationskandidaten auf eine mechanische linksventrikuläre (left ventricular assist device [LVAD]) und 4,1% auf eine rechtsventrikuläre Unterstützung zum Zeitpunkt der Transplantation angewiesen. Dabei sind die Erfahrungen, auch in unserem Zentrum, sehr gut, zumal sich der Zustand eines Patienten bis zur Operation nicht nur stabilisiert, sondern sogar deutlich verbessern kann. Zusätzlich können sich auch erhöhte Lungenwiderstände innerhalb einiger Wochen wieder normalisieren, sodass eine Operation bei zuvor nicht operablen Patienten teilweise wieder ermöglicht wird [12].

Es zeigt sich aber, dass der präoperative Gebrauch von «Assist Devices» mit einem um 26% erhöhten Mortalitätsrisiko gegenüber einer Transplantation ohne VAD verbunden ist. Das Überleben 1 bzw. 5 Jahre nach Transplantation liegt derzeit bei 80%, bzw. 70% [7].

Kongenitale Vitien

Eine weitere Patientenpopulation, welche je länger je mehr für ein Transplantation in Frage kommt, sind erwachsene Patienten mit komplexen kongenitalen Vitien. In den letzten zwei Dekaden waren nur 2% aller Herztransplantationen aufgrund einer kongenitalen Herzerkrankung durchgeführt worden, die neusten Zahlen von 2005–2007 liegen bei 2,9%, was einer Steigerung um fast 50% entspricht [7]. Jetzt, da immer mehr Patienten das Erwachsenenalter erreichen, nimmt man an, dass 10–20% dieser Patienten im Laufe ihres Lebens eine Transplantation benötigen werden [13]. Dabei ist aufgrund der häufig komplexen Anatomie, früheren herzchirurgischen Operationen und der häufig auch erhöhten Lungenwiderstände mit einem deutlich erhöhten Mortalitätsrisiko, insbesondere frühpostoperativ, zu rechnen [14]. Das relative Risiko für die 1-Jahres-Mortalität steigt dabei um das 3-fache an [7]. Wichtige Faktoren, welche die Mortalität bei diesen Patienten beeinflussen, sind Verwachsungen aufgrund früherer Operationen, eine höhere Prävalenz von Kollateralen, welche zu Blutungen führen können, sowie die technisch anspruchsvollere Operation, insbesondere, wenn die Patienten bereits voroperiert sind [2]. Allerdings zeigte eine Studie, dass Transplantationen beim bereits operierten Herzen das perioperative Risiko nicht wesentlich zu beeinflussen scheint. Auch die Inzidenz von frühen Abstossungsreaktionen und Infektionen ist ähnlich wie bei nicht operierten Herzen [15].

Retransplantationen

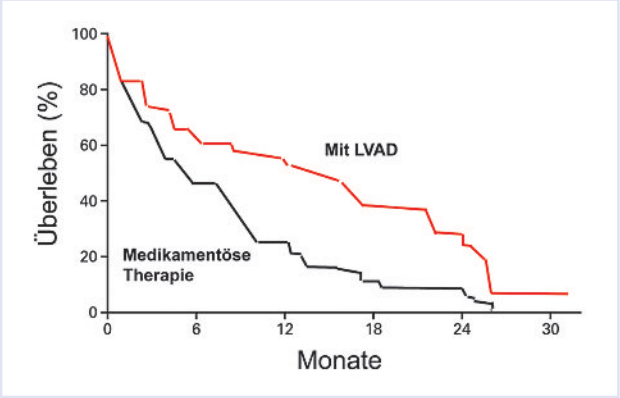
In Zukunft, insbesondere, da auch sehr junge Patienten transplantiert werden, ist auch mit einer Zunahme von Retransplantationen (aktuell etwa 3% aller Transplantationen) [7], zu rechnen. Hierbei steigt, im Vergleich zur Ersttransplantation, die Mortalität aber signifikant an [16].

Graft-Arteriosklerose

Heute ist die Graft-Arteriosklerose der Koronararterien eine der Haupttodesursache fünf Jahre nach einer Herztransplantation.

Die genaue Ätiologie dieser speziellen Form der Arteriosklerose bleibt jedoch weiterhin unklar. Gründe, welche die Entwicklung der Graft-Arteriosklerose begünstigen, sind wahrscheinlich eine Reihe von immunologischen und nicht-immunologischen Faktoren, die Endothelzellen zerstören und zu einer myointimalen Proliferation führen [17]. Nicht-immunologische Faktoren sind Dyslipidämie, Hypertonie, Diabetes mellitus oder ein «altes» Spenderorgan; immunologische Faktoren sind insbesondere ein HLA-Spender/Empfänger-Missmatch, kürzliche zelluläre Abstossung und Antikörper-vermittelte Abstossungen sowie wahrscheinlich virale Infektionen (insbesondere Cytomegalie-Virus) [18, 19].

Abbildung 7
REMATCH-Studie: Überleben mit und ohne LVAD Modifiziert nach: Eisen HJ, et al. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. N Engl J Med. 2003;349(9):847–58.



Die Graft-Arteriosklerose unterscheidet sich morphologisch und pathogenetisch von der «normalen» Arteriosklerose, welche die Nativgefässe schädigt. Es entsteht, im Gegensatz zur regulären Arteriosklerose, die fokal und exzentrisch ist und auch die Lamina elastica interna befällt, eine konzentrische und diffuse Intimahyperplasie, welche auch mittels intravaskulärem Ultraschall als intimale Verdickung sichtbar ist. Die Lamina elastica interna bleibt dabei intakt. Eine signifikante Graft-Arteriosklerose ist angiographisch definiert als eine Stenose, welche mehr als 50% des Lumens okkludiert. Dies findet sich bei ca. 30–50% der Patienten 5 Jahre nach Transplantation [20, 21]. Die Veränderungen führen auch zu einer funktionellen Störung der Gefässe; die Patienten weisen eine endotheliale Dysregulation auf [8]. Interessanterweise konnten wir experimentell zeigen, dass der Konsum von flavonoidreicher schwarzer Schokolade der vaskulären Dysregulation entgegenwirken kann, sei es durch eine Induktion von NO oder durch antioxidative Eigenschaften [22]. Die Bedeutung dieser Befunde für die einzelnen Patienten ist jedoch nicht geklärt.

Da transplantierte Patienten aufgrund der Denervation eine Myokardischämie nicht als Angina pectoris verspüren, werden die Patienten regelmässig, d.h. ca. alle 1–2 Jahre aus diagnostischen Gründen koronarangiographiert. Für die Langzeitprognose wäre es entscheidend, ein probates Mittel im Kampf gegen diese folgenschwere Komplikation zu finden. Bis dahin fokussiert sich die Behandlung auf das Management der Risikofaktoren, insbesondere der Dyslipidämie [23]. Auch scheinen die Proliferationssignal-Hemmer, wie Sirolimus und Everolimus, die Progression zu verlangsamen [24, 25]. Im Extremfall bleibt jedoch nur die Retransplantation als letzte Option.

Infektionen und Tumoren

Infektionen und Tumoren bleiben eine wichtige Ursache für die Mortalität nach Herztransplantation. Tumoren gelten zusammen mit der Graft-Arteriosklerose sogar als die häufigste Todesursache bei Patienten, welche länger als 5 Jahre transplantiert sind.

Infektionen kurz nach der Transplantation sind meist nosokomial bedingt, opportunistische Erreger oder eine Reaktivierung latenter Infektionen. Später sind die Infektionen meist «community acquired» [26]. In den vergangenen Jahren konnten durch die Einführung wirksamer prophylaktischer antiviraler oder antibakterieller Medikamente, durch eine frühe Dosisreduktion der Prednisontherapie sowie einer effektiveren antifungalen Medikation einige Fortschritte erzielt werden. Insbesondere die Infektionen mit Pneumocystis carinii und Herpes konnten deutlich reduziert werden und das Überleben von Patienten mit invasiver Aspergillose hat sich mit den heutigen Therapien deutlich verbessert [27].

Nach 10 Jahren liegt die Prävalenz eines Tumors bei 33%, dabei sind Hauttumoren mit Abstand am häufigsten (20% nach 10 Jahren), gefolgt von lymphoproliferativen Erkrankungen. Aufgrund der Immunsuppression sind Tumorerkrankungen eine Kontraindikation für eine Transplantation, wobei diese nicht absolut ist [28]. Ein hohes Risiko haben insbesondere Epstein-Barr-Virus-negative Patienten, v.a. bei einem seropositiven Spender, jüngere Patienten und solche, welche eine aggressive Immunsuppression benötigen [29]. Insbesondere bei lympho-proliferativen Tumoren besteht die Schwierigkeit des Abwägens der Fortführung der immunsuppressiven Therapie zum Organerhalt, und einer Reduktion der Immunsuppression zwecks Bekämpfung des Tumors. In der Praxis wird meist versucht, die Immunsuppression so tief wie möglich zu halten. Ob die neueren Proliferationssignal-Inhibitoren (Sirolimus und Everolimus) einen relevanten Einfluss auf die Progression von Tumoren haben, bleibt abzuwarten. Bei Patienten, welche eine schwere lympho-proliferative Erkrankung entwickeln, ist teilweise eine Therapie mit Rituximab erfolgreich [30].

Tabelle 1
Traditionelle und revidierte ISHLT-Klassifikation (revidierte Version in Klammern).

Grad 1A (1R)	Fokale perivaskuläre und/oder interstitielle Infiltrate ohne Nekrose
Grad 1B (1R)	Diffuse Infiltrate ohne Nekrose
Grad 2	Ein Fokus mit aggressiver Infiltration und/oder fokaler myozytärer Zerstörung
Grad 3A (2R)	Multifokale aggressive Infiltrate und/oder myozytäre Zerstörung
Grad 3B (3R)	Diffuser inflammatorischer Prozess mit Nekrosen
Grad 4 (3R)	Diffuse, aggressive, polymorphe Infiltrate mit ausgedehnten Nekrosen und/oder Ödem und/oder Hämorrhagie und/oder Vaskulitis

Abstossungsreaktionen

Wie eingangs erwähnt, führte die Einführung von Ciclosporin zu einem Quantensprung in der Prävention und Behandlung von Abstossungsreaktionen. Diese bestimmen jedoch auch heute noch wesentlich die Prognose nach einer Herztransplantation, insbesondere im frühen postoperativen Verlauf. Abstossungsreaktionen können durch zelluläre Faktoren wie auch durch Antikörper-beeinflusste Prozesse ausgelöst werden [31].

Die Schwere der Abstossung wird meist durch die Endomyokardbiopsie klassifiziert (Tab. 1) [32]. Glücklicherweise ist die akute Abstossung eher selten geworden; entsprechend beträgt die perioperative Mortalität heute nur noch ca. 16%. Das Langzeitüberleben wird weiterhin durch Abstossungsreaktionen, aber auch durch indirekte Begleiterscheinungen der immunsuppressiven Therapie wie Infektionen oder Tu-

moren massgeblich beeinflusst. Die Anzahl der bioptisch gesicherten Abstossungsreaktionen korreliert mit der Prognose nach Herztransplantation.

In den letzten Jahren hat die Forschung in der Immunologie zu unzähligen Fortschritten in der immunsuppressiven Therapie geführt (siehe Seite 272), welche sowohl die Kurz- wie auch die Langzeitprognose nach Herztransplantation wesentlich beeinflussen.

In Zukunft sollte ein verbessertes Monitoring des Immunsystems zu einer verbesserten Prognose der Herz-Transplantierten führen. So stehen neben der Endomyokardbiopsie insbesondere nichtinvasive Monitoring-Möglichkeiten im Vordergrund, wie etwa bildgebende Methoden, BNP-Messungen, das Monitoring von Donor-spezifischen Antikörpern oder direkte Immunfunktions-Analysen [2]. Insbesondere genetische Aspekte könnten in der Zukunft eine wichtige Rolle spielen [33]. Neben den oben erwähnten Effekten spielt auch die Interaktion von Immunsuppressiva mit einer Vielzahl von anderen Medikamenten eine wichtige Rolle und muss zur Vermeidung von toxischen Nebenwirkungen vorsichtig beobachtet worden. So konnte kürzlich eine Wechselwirkung mit der Folge von akuten Abstossungsreaktionen nach Einnahme von Johanniskraut beschrieben werden [34].

Niereninsuffizienz und Hypertonie

Die Niereninsuffizienz stellt weiterhin ein Problem nach Herztransplantation dar. Nach 10 Jahren sind nur 60% aller Transplantierten ohne schwere Niereninsuffizienz, wobei die Prävalenz in den letzten Jahren allmählich abnimmt. Diabetes mellitus, das Alter des Empfängers, der Kreatinin-Spiegel vor der Transplantation und Hypertonie sind die wichtigsten Prädiktoren für eine nach der Transplantation auftretende Nierendysfunktion, aber auch Spenderhypertonie, therapiebedürftige Infektionen zwei Wochen vor der Transplantation und Inotropika zum Zeitpunkt der Transplantation scheinen eine Rolle zu spielen [7]. Der wichtigste Grund für ein chronisches Nierenversagen nach Herztransplantation ist aber die Nephrotoxizität von Calcineurin-Inhibitoren wie Ciclosporin und Tacrolimus [35, 36].

Eine Hypertonie entwickeln ca. 70% aller Transplantierten, insbesondere aufgrund der Nebenwirkungen von Ciclosporin und Prednison, aber auch aufgrund bereits vorhandener Prädisposition. Therapeutisch haben sich bei der Calcineurin-induzierten Hypertonie vor allem Kalzium-Kanal-Blocker als effektive Antihypertensiva erwiesen.

Schlussfolgerung

Erfreulicherweise hat das Langzeitüberleben nach einer Herztransplantation in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich zugenommen, wird aber weiterhin durch multiple und nur zum Teil therapierbare Faktoren beeinflusst. Somit spielt neben einer Verhinderung von Abstossungsreaktionen die Kontrolle der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren eine wichtige Rolle. Zusätzlich sollte auch hinsichtlich Vermeidens des Auftretens von Tumoren der Einsatz der Immunsuppressiva für jeden Patienten individuell gestaltet werden. Inwieweit sich der Einsatz neuerer Immunsuppressiva auf das Langzeitüberleben auswirken wird, wird sich allerdings erst im Lauf der nächsten Jahre und Jahrzehnte zeigen.

Literatur

1 Cooper DK. Christiaan Barnard and his contributions to heart transplantation. J Heart Lung Transplant. 2001;20(6):599–610.
2 Hunt SA, Haddad F. The changing face of heart transplantation. J Am Coll Cardiol. 2008;52(8):587–98.
3 Senning A. Current status of clinical heart transplantation. Langenbecks Arch Chir. 1971;329:799–805.
4 Aziz S, Bieber CP, Reitz BA, Bieber MM, Oyer PE, Hoyt G, Stinson EB. Preparation and efficacy of cyclosporin-A liposomes for prolongation of cardiac allograft survival. Transplant Proc. 1981;13(1 Pt 1):410–1.
5 Calne RY, White DJ, Rolles K, Smith DP, Herbertson BM. Prolonged survival of pig orthotopic heart grafts treated with cyclosporin A. Lancet. 1978;1(8075):1183–5.
6 Jamieson SW, Burton NA, Bieber CP, Reitz BA, Oyer PE, Stinson EB, Shumway NE. Cardiac-allograft survival in primates treated with cyclosporin A. Lancet. 1979;1(8115):545.
7 Taylor DO, Edwards LB, Aurora P, Christie JD, Dobbels F, Kirk R, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fifth official adult heart transplant report – 2008. J Heart Lung Transplant. 2008;27(9):943–56.
8 Julius BK, Attenhofer Jost CH, Sutsch G, Brunner HP, Kuenzli A, Vogt PR, et al. Incidence, progression and functional significance of cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation. Transplantation. 2000;69(5):847–53.
9 Hunt SA. Mechanical circulatory support: new data, old problems. Circulation. 2007;116(5):461–2.
10 Lietz K, Long JW, Kfoury AG, Slaughter MS, Silver MA, Milano CA, et al. Outcomes of left ventricular assist device implantation as destination therapy in the post-REMATCH era: implications for patient selection. Circulation. 2007;116(5):497–505.
11 Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, et al. Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. N Engl J Med. 2001;345(20):1435–43.
12 Salzberg S, Lachat M, Zund G, Oechslin E, Schmid ER, DeBakey M, Turina M. Left ventricular assist device as bridge to heart transplantation – lessons learned with the MicroMed DeBakey axial blood flow pump. Eur J Cardiothorac Surg. 2003;24(1):113–8.
13 Penkoske PA, Freedom RM, Williams WG, Trusler GA, Rowe RD. Surgical palliation of subaortic stenosis in the univentricular heart. J Thorac Cardiovasc Surg. 1984;87(5):767–81.
14 Hosseinpour AR, Cullen S, Tsang VT. Transplantation for adults with congenital heart disease. Eur J Cardiothorac Surg. 2006;30(3):508–14.
15 Carrel T, Neth J, Mohacsi P, Gallino A, Turina MI. Perioperative risk and long-term results of heart transplantation after previous cardiac operations. Ann Thorac Surg. 1997;63(4):1133–7.
16 Magee JC, Barr ML, Basadonna GP, Johnson MR, Mahadevan S, McBride MA, et al. Repeat organ transplantation in the United States, 1996-2005. Am J Transplant. 2007;7(5 Pt 2):1424–33.
17 Ventura HO, Mehra MR, Smart FW, Stapleton DD. Cardiac allograft vasculopathy: current concepts. Am Heart J. 1995;129(4):791–9.
18 Sipahi I, Starling RC. Cardiac allograft vasculopathy: an update. Heart Fail Clin. 2007;3(1):87–95.
19 Valantine HA. The role of viruses in cardiac allograft vasculopathy. Am J Transplant. 2004;4(2):169–77.
20 Valantine H. Cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation: risk factors and management. J Heart Lung Transplant. 2004;23 (5 Suppl):S187–93.

21 Eugene Braunwald DPZ, Peter Libby. Heart Disease. 6 th Edition ed; 2001.
22 Flammer AJ, Hermann F, Sudano I, Spieker L, Hermann M, Cooper KA, et al. Dark chocolate improves coronary vasomotion and reduces platelet reactivity. Circulation. 2007;116(21):2376–82.
23 Kobashigawa JA, Moriguchi JD, Laks H, Wener L, Hage A, Hamilton MA, et al. Ten-year follow-up of a randomized trial of pravastatin in heart transplant patients. J Heart Lung Transplant. 2005;24(11):1736–40.
24 Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, Kobashigawa J, Mancini D, Valantine-von Kaeppler HA, et al. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. N Engl J Med. 2003;349(9):847–58.
25 Raichlin E, Bae JH, Khalpey Z, Edwards BS, Kremers WK, Clavell AL, et al. Conversion to sirolimus as primary immunosuppression attenuates the progression of allograft vasculopathy after cardiac transplantation. Circulation. 2007;116(23):2726–33.
26 Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. N Engl J Med. 2007;357(25):2601–14.
27 Silveira FP, Husain S. Fungal infections in solid organ transplantation. Med Mycol. 2007;45(4):305–20.
28 Oechslin E, Kiowski W, Schneider J, Follath F, Turina M, Gallino A. Pretransplant malignancy in candidates and posttransplant malignancy in recipients of cardiac transplantation. Ann Oncol. 1996;7(10):1059–63.
29 Ippoliti G, Rinaldi M, Pellegrini C, Vigano M. Incidence of cancer after immunosuppressive treatment for heart transplantation. Crit Rev Oncol Hematol. 2005;56(1):101–13.
30 Everly MJ, Bloom RD, Tsai DE, Trofe J. Posttransplant lymphoproliferative disorder. Ann Pharmacother. 2007;41(11):1850–8.
31 Hammond EH, Yowell RL, Nunoda S, Menlove RL, Renlund DG, Bristow MR, et al. Vascular (humoral) rejection in heart transplantation: pathologic observations and clinical implications. J Heart Transplant. 1989;8(6):430–43.
32 Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, Tazelaar HD, Kobashigawa J, Abrams J, et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. J Heart Lung Transplant. 2005;24(11):1710–20.
33 Simeoni E, Vassalli G, Seydoux C, Ramsay D, Noll G, von Segesser LK, Fleury S. CCR5, RANTES and CX3CR1 polymorphisms: possible genetic links with acute heart rejection. Transplantation. 2005;80(9):1309–15.
34 Ruschitzka F, Meier PJ, Turina M, Luscher TF, Noll G. Acute heart transplant rejection due to Saint John's wort. Lancet. 2000;355(9203):548–9.
35 Boyle JM, Moualla S, Arrigain S, Worley S, Bakri MH, Starling RC, et al. Risks and outcomes of acute kidney injury requiring dialysis after cardiac transplantation. Am J Kidney Dis. 2006;48(5):787–96.
36 Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. N Engl J Med. 2003;349(10):931–40.

CONTINUOUS MEDICAL EDUCATION

Immunosuppression in cardiac transplantation: state of the art and new drugs

Stephan Korom

Summary

Although the contemporary armamentarium of immunosuppressive drugs in cardiac transplantation has reduced the incidence and severity of acute rejection, their associated toxicities represent major obstacles to long-term use. A score of new immunosuppressive agents for use in transplantation medicine have entered clinical trials. Three small molecules, targeting intracellular pathways (ISA247, a semisynthetic cyclosporine analogue; AEB071, a protein kinase C inhibitor; CP 690550, a Janus kinase 3 inhibitor), and three biologics, immunoglobulins interfering with lymphocyte surface receptor signalling (belatacept, an improved CTLA4Ig; efalizumab, an anti-LFA1-antibody; alefacept, an LFA3-IgG1 fusion receptor protein), are currently being assessed in phase II/III trials.

Key words: cardiac transplantation; immunosuppression; new immunosuppressive drugs

The author is a visiting physician at the Division of Thoracic Surgery at the university hospital in Zurich, Switzerland, and a Medical/Scientific Expert at Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland.

Introduction

During the four decades since the first successful cardiac transplantation by Barnard [1], >80,000 patients worldwide [2] have been engrafted, demonstrating in remarkable fashion the incorporation of this complex procedure into clinical practice. Transplant half-life is at ten years, approaching thirteen years for recipients surviving the first twelve months [2]. The current state of clinical heart transplantation reflects advances in a large number of associated areas, most notably in the fields of antiinfectious and immunosuppressive therapy. As in other domains of solid organ transplantation, the

Correspondence:
Stephan Korom, MD
Division of Thoracic Surgery
University Hospital Zurich
Raemistr. 100
CH-8091 Zurich
Switzerland
stephankorom@hotmail.com