

B. R. Jaeger, B. Meiser, D. Nagel, U. Brandl,  
P. Überfuhr, J. Thiery, E. Kreuzer,  
W. v. Scheidt, G. Steinbeck, B. Reichart,  
D. Seidel

## Prävention der Transplantatvaskulopathie nach Herztransplantation durch drastische Senkung von Plasma LDL-Cholesterin, Fibrinogen und Lp(a)

**Hintergrund:** Nach der Herztransplantation (HTX) beobachtet man häufig einen Anstieg der atherogenen Plasmakomponenten LDL-C, Lp(a) und Fibrinogen, die sehr wahrscheinlich - neben immunologischen Faktoren, Reperfusionsschämie oder Infektionen - zur Entstehung der Transplantatvaskulopathie (TaV) beitragen. Wir haben untersucht, ob man dem raschen Akzelerationsprozeß der TaV wirksam vorbeugen kann durch eine drastische Senkung der atherogenen Plasmakomponenten LDL-C (Cholesterin), Lp(a) und Fibrinogen nach HTX. Ein derartiges Behandlungskonzept hat sich bereits bei Behandlung von Hochrisiko-KHK-Patienten bewährt und basiert auf der Kombination von HMG-CoA Reduktase-Hemmern und H.E.L.P.-Apherese (Heparin Induzierte Extrakorporale LDL/Lp(a)/Fibrinogen -Präzipitation).

**Methoden:** 20 HTX-Patienten (aufgeteilt in zwei Gruppen mit je 10 Patienten) wurden im Mittel über  $3,6 \pm 1$  Jahre nach HTX untersucht. Alle Patienten wiesen direkt nach der HTX einen normalen koronarangiographischen Befund auf. Jährliche Kontrollangiographien wurden durchgeführt, um die Entwicklung einer TaV möglichst frühzeitig zu erfassen. Alle Patienten erhielten eine immunsuppressive Dreifachkombination (Cyclosporin A, Prednison, Azathioprin). Patienten der Gruppe I hatten vor HTX erhöhte Plasmafibrinogenspiegel ( $390 \pm 84$  mg/dl) bei normalen mittleren LDL-C-Ausgangswerten von  $130 \pm 23$  mg/dl. Diese Gruppe erhielt unmittelbar nach der HTX und fortlaufend Simvastatin (15 mg/d).

Die Patienten der Gruppe II zeigten vor der Transplantation erhöhte Plasmafibrinogenspiegel ( $428 \pm 133$  mg/dl) bei einer gleichzeitig ausgeprägten Hypercholesterinämie (LDL-C  $235 \pm 73$  mg/dl). Patienten dieser Gruppe erhielten nach der Transplantation zusätzlich zu Simvastatin (15 mg/d) einmal wöchentlich eine H.E.L.P.-Apherese Behandlung.

**Ergebnisse:** Die alleinige Simvastatinbehandlung in der Gruppe I konnte die LDL-C-Werte im Ausgangsbereich halten, aber nicht verhindern, daß sieben von zehn Patienten im Beobachtungszeitraum angiographische Zeichen einer TaV entwickelten. Dagegen gelang es in neun von zehn Fällen der Gruppe II eine TaV zu verhindern ( $p=0.006$ ). Dieses wurde durch die drastische und simultane Absenkung der LDL-C-, Fibrinogen- und Lp(a)-Konzentrationen um 48 %, 35 % bzw. 47 % unter das Ausgangsniveau durch die H.E.L.P.-Behandlung erreicht. Beide Behandlungen wurden gut vertragen und behinderten die Prophylaxe von Abstoßungen und Infektionen nicht.

**Schlußfolgerung:** Wir schließen daraus, daß ein Konzept, das die Plasma LDL-C-, Lp(a)- und Fibrinogen-Konzentrationen drastisch und simultan zu senken vermag, in der Regel in der Lage ist, eine TaV zu verhindern. Dieses gilt zumindest für den in dieser Studie vorgegebenen Beobachtungszeitraum von  $3.6 \pm 1$  Jahren.

Institut für Klinische Chemie, Klinikum  
Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität München

Jaeger BR, Meiser B, Nagel D, Brandl U, Überfuhr P, Thiery J, Kreuzer E, v. Scheidt W, Steinbeck G, Reichart B, Seidel D (1997) Prävention der Transplantatvaskulopathie nach Herztransplantation durch drastische Senkung von Plasma LDL-Cholesterin, Fibrinogen und Lp(a). Tx Med 9: 192-197

### Schlüsselwörter:

Herztransplantation, Transplantatvaskulopathie, Transplantatatherosklerose, Hypercholesterinämie, Fibrinogen, Lp(a), HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor, H.E.L.P.-Apherese

### **Early and Drastic Reduction of Plasma Fibrinogen and LDL-Cholesterol by H.E.L.P.-Apheresis for the Prevention of Graft Vessel Disease after Cardiac Transplantation**

**Background:** Graft vessel disease (GVD) is still a major cause of mortality after heart transplantation (HTX). It is a rapidly developing process possibly triggered by reperfusion injury, rejections and infections of the graft and may set in already in the first posttransplant year. The process is accompanied by an increase of atherogenic factors like plasma LDL-C, Lp(a) and fibrinogen in a manner similar to coronary artery disease (CAD). Simultaneous drastic lowering of LDL-C, Lp(a) and fibrinogen with a treatment consisting of statins and H.E.L.P.-apheresis (Heparin-Mediated Extracorporeal LDL/Fibrinogen-Precipitation) has already shown its benefit in advanced CAD. Since GVD develops much faster than CAD, we studied prospectively, whether early drastic lowering of LDL-C, Lp(a), and fibrinogen after HTX may help to prevent GVD.

**Methods:** Two matched groups of ten HTX patients each, receiving standard triple immunosuppression, were followed over a mean period of  $3.6 \pm 1$  years. The first group had normal baseline LDL-C levels ( $130 \pm 23$  mg/dl) and received simvastatin alone. Patients of group II with marked hypercholesterolemia (LDL-C:  $235 \pm 73$  mg/dl) were treated in addition to simvastatin with H.E.L.P.-apheresis.

**Results:** Simvastatin treatment alone kept LDL-C within baseline limits, but could not prevent GVD in 7 out of 10 patients. In contrast, the combined treatment prevented GVD in 9 out of 10 patients ( $P=0.006$ ). Treatment of group II reduced plasma LDL-C by 48 % ( $P=0.006$ ), fibrinogen by 35 % ( $P=0.002$ ), and Lp(a) by 47 % ( $P=0.006$ ) below baseline. Both treatments were well tolerated and did not disturb prevention of graft rejection and infections.

**Conclusion:** A strategy of early, drastic lowering of LDL-C, Lp(a) and fibrinogen, all of which are independent and strong risk factors in atherogenesis, seems to be helpful in the prevention of GVD.

#### **Key words:**

Heart transplantation, graft vessel disease, graft coronary artery disease, hypercholesterolemia, fibrinogen, Lp(a), Simvastatin - H.E.L.P.-treatment

## **Einleitung**

Bisher gab es keine effektive Behandlung zur Prävention der Transplantatvaskulopathie (TaV) nach Herztransplantation (14,38). Die TaV kann sich bereits im ersten Jahr nach HTX entwickeln und der Anteil der Patienten mit TaV steigt rapide von Jahr zu Jahr (11,23). Der schnelle Akzelerationsprozeß der TaV macht sie zur Haupttodesursache nach HTX (14).

Die Pathogenese der TaV ist vermutlich multifaktoriell. Sehr wahrscheinlich spielt bei der Transplantation infolge von Ischämie und Kardioplegie ein Reperfusionsschaden am Endothel eine bedeutsame Rolle (13,16,20). Darüber hinaus kommt es wegen der Histoinkompatibilität von Spender und Empfänger zu einer dauerhaften Aktivierung des Endothels (13,16,20), die man durch eine Feinabstimmung der Immunsuppression einzuschränken versucht: Eine ungenügende Medikation begünstigt Abstoßungsreaktionen, die durch die Freisetzung einer Kaskade von Mediatoren das Endothel mas-

siv schädigen können (13,20). Eine zu hoch dosierte Medikation kann durch eine gesteigerte Infektionsgefahr (z.B. durch das Zytomegalievirus) auch die Endothelfunktion beeinträchtigen (12). Selbst bei angemessen dosierter Immunsuppression ist nicht auszuschließen, daß normale Reparaturmechanismen des Endothels durch die Therapie behindert werden.

Es ist eine Erfahrung, daß unter der herkömmlichen immunsuppressiven Medikation die Plasmacholesterinkonzentration fast regelhaft ansteigt. Bis zu 80 % der Patienten entwickeln eine Hypercholesterinämie (7, 17, 22) in einem Ausmaß, daß sie zur Basis einer beschleunigten Atherogenese werden kann (10,27,28,31,32). Im ersten Jahr nach der Transplantation beobachteten Kobashigawa et al. einen Anstieg der Plasmacholesterinkonzentration um 42 % (18), und diese Arbeit zeigt bereits, daß durch eine cholesterinsenkende Therapie mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren die Mortalität nach HTX signifikant gesenkt wird.

Nach HTX beobachtet man außerdem sehr häufig einen Anstieg der Plasmafibrinogenkonzentration, dessen Ursache nicht geklärt ist (15). Beide, erhöhte Fibrinogen- und LDL-C Konzentrationen, entwickeln einen unmittelbaren Einfluß auf die Vasomotorik und die koronare Mikrozirkulation im Sinne einer pathologischen Vasokonstriktion (9,10,19,31). Da sich alle genannten Faktoren in ihrer endothelschädigenden Wirkung gegenseitig verstärken, potenzieren sie das Risiko einer Transplantatvaskulopathie nach Transplantation überproportional (26,31). Das Ziel therapeutischer Maßnahmen nach Herztransplantation muß die langfristige Prävention der TaV sein. Auf der Suche nach einem geeigneten Behandlungskonzept hat uns die theoretische Überlegung geleitet, daß mit der H.E.L.P.-Behandlung Pathomechanismen unterbrochen werden, die nicht nur in der Entwicklung der KHK, sondern auch bei der Entstehung der TaV eine kausale Rolle spielen.

Ziel dieser prospektiven Intention-to-treat-Studie an 20 HTX-Patienten war zu prüfen, ob eine langfristige Prävention der TaV durch die frühzeitige und drastische Elimination der endothelschädigenden Plasmakomponenten LDL-C, Lp(a) und Fibrinogen nach HTX möglich ist.

Dieses Behandlungskonzept hatte sich schon bei Patienten mit fortgeschrittener KHK bewährt (29,30).

## **Patienten**

An der Studie mit einer durchschnittlichen Beobachtungsdauer von  $3,6 \pm 1$  Jahren nach HTX haben insgesamt 20 Patienten teilgenommen, die bereits vor der Operation eine Hyperfibrinogenämie aufwiesen, teilweise auch eine Hypercholesterinämie. Sie wurden in zwei Gruppen zu zehn Patienten aufgeteilt. Als Einteilungskriterium diente die Höhe des Plasma-LDL-C-Spiegels vor der Operation.

Patienten der Gruppe I mit Ausgangswerten für LDL-C  $< 160$  mg/dl wurden nach der Operation mit Simvastatin (15mg/Tag) behandelt.

Patienten der Gruppe II mit Plasma-LDL-C-Konzentrationen  $> 160$  mg/dl erhielten ebenfalls 15mg Simvastatin pro Tag, wurden aber zusätzlich einmal wöchentlich bzw. vierzehntägig ambulant mit der extrakorporalen H.E.L.P.-Apherese behandelt.

Da bekannt ist, daß die Verabreichung von Immunsuppressiva einen Anstieg des LDL-C-Spiegels bewirkt und somit das Risiko für eine TaV erhöhen kann, wurde aus ethischen Überlegungen keine Plazebogruppe eingerichtet.

Bis auf die Höhe des LDL-C-Spiegels gab es keine statistisch relevanten Unterschiede in den klinischen Charakteristika beider Gruppen. Die Plasmafibrinogen- und Lp(a)-Kon-

zentration vor der Operation, die kardiale Grunderkrankung, die Beobachtungszeit nach der Operation, das Geschlecht und Durchschnittsalter von Spender und Empfänger, die Kardioplegielösung, die Ischämiezeit, die immunsuppressive Therapie und die Anzahl der akuten Abstoßungen und CMV-Infektionen innerhalb der ersten 6 Monate nach HTX sind in Tabelle 1 ersichtlich.

Alle Patienten erhielten als Immunsuppressiva die übliche Triple-Therapie, bestehend aus Cyclosporin A, Azathioprin und Prednison: Cyclosporin A wurde regelmäßig kontrolliert und nach Bedarf auf einen Zielspiegel von 150 bis 200 ng/ml angepaßt. Bei akuter Abstoßung wurde nur Prednison verabreicht. Alle Patienten erhielten zusätzlich Azetylsalicylsäure, ACE-Hemmer und Diuretika. Beide Gruppen wurden in Abständen von jeweils 3-6 Monaten in der Herzchirurgischen Ambulanz nachuntersucht, um die Blutentnahmen, die Myokardbiopsien und die Anpassung der immunsuppressiven Therapie zu gewährleisten.

## Methoden

### Koronarangiographie

Die erste Koronarangiographie wurde in den ersten vier Wochen nach der HTX durchgeführt. Es wurden nur Patienten mit einem normalen Ausgangsbefund des Spenderherzens in die Studie eingeschlossen.

Die Koronarangiographien wurden in jährlichen Abständen jeweils nach dem gleichen Protokoll in Judkins Technik wiederholt und von zwei unabhängigen Kardiologen visuell ausgewertet, und jeweils mit den Vorbefunden verglichen. Die Diagnose der TaV wurde in Anlehnung an die Kriterien von Gao et al. (11) gestellt: Typ A der Gao-Klassifikation bezeichnet eine diskrete oder tubuläre Stenose in den Koronarien 1. und 2. Ordnung, die proximal oder im mittleren Bereich lokalisiert sind, analog zu den Befunden bei der KHK. Typ B bezeichnet eine diffuse, konzentrische Einengung der gesamten Koronarie sowie die Rarefizierung kleinerer Seitenäste (11).

Als Zeichen einer beginnenden GVD wurden auch Wandunregelmäßigkeiten (i.e. Stenosen von < 50%) gewertet, sowie Gefäßabbrüche kleinerer Seitenäste, d.h. alle Abweichungen von einem normalen koronarangiographischen Befund.

### H.E.L.P.-Apherese

Die H.E.L.P.-Apherese (Heparin-induzierte extrakorporale LDL-Fibrinogen-Präzipitation) ist ein extrakorporales Verfahren, das seit 1984 klinisch eingesetzt wird zur Behandlung von Hochrisikopatienten mit familiärer

Tab. 1: Klinische Charakteristika der Patienten

	Gruppe I (Simvastatin)	Gruppe II (Simvastatin + H.E.L.P.-Apherese)
Beobachtungszeit nach HTX (J.)	3,6 ± 1,0	3,6 ± 1,0
Alter des Empfängers (J.)	55 ± 7	52 ± 8
Alter des Spenders (J.)	32 ± 13	30 ± 13
Geschlecht des Empfängers (m/w)	8/2	8/2
Geschlecht des Spenders (m/w)	8/2	8/2
Kardioplegielösung (Bretschneider/University of Wisconsin)	3/7	3/7
Ischämische Kardiomyopathie (Grunderkrankung)	8	8
Dilatative Kardiomyopathie (Grunderkrankung)	2	2
Systemische Hypertonie	6	7
Akute Abstoßungen pro Patient 6 Monate nach HTX	1,1	1,2
CMV-Infektionen in der Posttransplantationsphase	3	4

Zwischen beiden Gruppen waren keine statistisch relevanten Unterschiede im Hinblick auf die klinischen Charakteristika. (J.) = (Jahre); (m/w) = (männlich/weiblich)

Hypercholesterinämie, fortgeschrittener koronarer Herzerkrankung oder nach Bypass-Operation. Seitdem wurden mehr als 100.000 Behandlungen durchgeführt, ohne daß jemals ernsthafte Nebenwirkungen aufgetreten sind. Die Kosten der H.E.L.P.-Behandlung sind in etwa einer chronischen Hämodialysetherapie vergleichbar. Eine Behandlung dauert ca. 2 h, und wird in wöchentlichen oder zumeist zweiwöchentlichen Intervallen wiederholt.

Durch eine einzige Behandlung, werden die Plasmakonzentrationen von LDL-C, Lp(a) und Fibrinogen um 50-70 % gesenkt (29,30,33,36).

Das Prinzip der H.E.L.P.-Apherese basiert auf der Fällung eines Heparin/LDL/Lp(a)/Fibrinogen-Komplexes im isoelektrischen Punkt, der bei einem pH-Wert von 5,12 erreicht wird (8,33). Nach venöser Punktion der Cubitalvenen erfolgt zunächst im Plasmamat Secura Gerät (Braun Melsungen) eine Plasmaseparation. Die korpuskulären Blutbestandteile werden direkt zum Patienten zurückgeführt. Das Plasma wird dann im Verhältnis 1:1 mit einem Heparin/ Azetatpuffer auf einen pH-Wert von 5,12 angesäuert, wodurch LDL, Lp(a) und Fibrinogen ausfallen. Das Präzipitat sowie das überschüssige Heparin werden durch entsprechende Filter vollständig aus der Plasmastrombahn eliminiert. Anschließend wird der pH-Wert des gereinigten Plasmas durch eine Bicarbonatdialyse wieder normalisiert und die Flüssigkeitsbilanz durch Ultrafiltration ausgeglichen und resuspendiert (8,33).

### Laborparameter

Als Basiswerte dienen die Plasmakonzentrationen von LDL-C, Lp(a) und Fibrinogen unmittelbar vor HTX (6 h präoperativ).

In Gruppe II wurde die Änderung der Plasmakonzentrationen von LDL-C, Lp(a) und Fibrinogen unmittelbar vor und nach jeder H.E.L.P.-Apherese gemessen und etwaige Änderungen des Hämatokrit-Wertes unter der Apherese berücksichtigt (3,36). Das arithmetische Mittel der End- und Anfangskonzentration zweier aufeinanderfolgender Apheresen bezeichnet den Intervallwert, der die durchschnittliche Senkung der Plasmakonzentrationen zwischen zwei Apheresen angibt (36).

Die Gesamtcholesterinkonzentration wurde mit einer enzymatisch kolorimetrischen Methode (CHOD-PAP von Boehringer Mannheim) an einem Hitachi 705 Gerät (Boehringer Mannheim) bestimmt. Die LDL-C Messung basiert auf einer Präzipitationsmethode mit Dextran-Sulfat (Immuno GmbH Heidelberg). Apolipoprotein B und Lp(a) wurden immunnephelometrisch gemessen an einem Nephelometer Analyzer BNA unter Verwendung von Antiseren, Standards und Kontrollen von Behring AG, Marburg. Fibrinogen wurde funktionell nach der Methode von Clauss bestimmt (4).

### Statistik

Die Plasmakonzentrationen von LDL-C und Fibrinogen wurden in beiden Gruppen als arithmetisches Mittel ± Standardabweichung

chung angegeben; für Lp(a) wurde der Medianwert und die Streuung berechnet. Die Ergebnisse für Gruppe II beziehen sich jeweils auf den Intervallwert.

Unterschiede in den klinischen Charakteristika und den Ergebnissen beider Gruppen wurden mit Hilfe zweier statistischer Testverfahren untersucht. Diskrete Variablen wurden mit dem Mantel-Haenszel-Test ausgewertet, kontinuierliche Variablen mit dem Wilcoxon-Test für Paardifferenzen. Um die individuell unterschiedlichen Zeiten bis zur Diagnose der TaV in beiden Gruppen vergleichen zu können, wurden Kaplan-Meier-Inzidenzkurven für die TaV erstellt und mit einem Log-rank-Test geprüft. Als Endpunkt wurde hierbei das Datum der Erstdiagnose der TaV im Koronarangiogramm zugrunde gelegt bzw. das Datum der letzten normalen Koronarangiographie, wenn innerhalb des Beobachtungszeitraumes keine TaV diagnostiziert wurde.

## Ergebnisse

Bei sieben von zehn Patienten der Gruppe I (Simvastatin), aber nur einem Patienten der Gruppe II (Simvastatin und H.E.L.P.-Apherese) ergaben sich angiographisch in den 3,6

± 1 Jahren nach der HTX Anzeichen für eine TaV. Dieser Unterschied ist signifikant. Die Wahrscheinlichkeit dafür, daß dieser Unterschied ein Zufallsereignis ist, liegt bei  $p=0.008$  bzw.  $p=0.025$ , je nachdem ob man Mantel-Haenszel oder Kaplan-Meier zugrundelegt. Die detaillierten angiographischen Befunde ergeben sich aus Tab. 2.

Bei der Gruppe I zeigte sich, daß in sieben von zehn Fällen eine Simvastatinbehandlung mit 15 mg/Tag nicht ausreichend war, um eine TaV zu verhindern. Im allgemeinen war jedoch der Schweregrad der TaV mäßig. Keiner der Patienten erlitt einen akuten Myokardinfarkt. Nur ein Patient (Patient 7, Tab. 2) entwickelte eine hämodynamisch relevante Stenose der RCA (80%). Sechs Monate nach PTCA dieser RCA-Stenose ergab die Kontrollangiographie eine Restenose von 50% und neue Läsionen der LCA bzw. RCX (30% Stenose beiderseits). Patienten der Gruppe I entwickelten die ersten koronarangiographischen Anzeichen der TaV im Durchschnitt 2,2 Jahre nach HTX.

Im Gegensatz dazu wiesen neun von zehn Patienten der Gruppe II 3,6 ± 1 Jahre nach HTX einen normalen koronarangiographischen Befund auf, trotz der Tatsache, daß die Patienten der Gruppe II höhere LDL-C- und Fibrinogen-Ausgangswerte hatten. Lediglich ein Patient der Gruppe II entwickelte

eine TaV. Dieser Patient (Patient 1, Tab. 2) litt an einer familiären Hypercholesterinämie (Plasma LDL-C vor HTX: 335 mg/dl) und hatte noch im ersten Jahr nach HTX sehr hohe Fibrinogenspiegel. Bereits im zweiten Jahr nach Transplantation war die TaV so weit fortgeschritten, daß eine Bypassoperation erforderlich wurde. Unter der H.E.L.P.-Behandlung blieben die Bypässe zu LCA und RCA frei von TaV.

Die Veränderungen der Plasmakonzentrationen von LDL-C, Fibrinogen und Lp(a) im Zeitverlauf wurden für Gruppe I und Gruppe II in Tabelle 3 verglichen:

Zu Beginn der Studie unterschieden sich beide Gruppen signifikant nur im Hinblick auf die LDL-C-Konzentration: Gruppe I:  $130 \pm 23$  mg/dl versus Gruppe II:  $235 \pm 73$  mg/dl ( $p = 0.005$ ).

In den  $3,6 \pm 1$  Jahren nach HTX konnte in Gruppe I das LDL-C-Niveau nicht unter die Ausgangswerte vor Transplantation gesenkt, aber unter 15 mg Simvastatin pro Tag in diesem Bereich gehalten werden (Anfang:  $130 \pm 23$  mg/dl versus Ende:  $136 \pm 25$  mg/dl). Die durchschnittlichen Fibrinogenwerte veränderten sich in dieser Gruppe nicht, während der Median der Lp(a)-Werte eine ansteigende Tendenz zeigte ( $p=0.03$ ).

Im Gegensatz dazu ist die Gruppe II (H.E.L.P.) durch eine durchschnittliche Ab-

Tab. 2: Koronarangiographische Befunde nach HTX in Gruppe I (Simvastatin) und Gruppe II (Simvastatin + H.E.L.P.-Apherese)

Gruppe I				Gruppe II			
Pat. Nr.	Angiographischer Befund	GVD* (Jahre)	HTX** (Jahre)	Pat. Nr.	Angiographischer Befund	GVD* (Jahre)	HTX** (Jahre)
1	Normal	n.n.	4,9	1	75-80% Stenose von RCA, RCX, LCA Verdämmern der Seitenäste, LIMA, RCA-Bypässe (Typ A/B)	1,0	4,9
2	Distaler Verschuß der RCX, dilatative Angiopathie (Typ A)	2,2	3,3	2	Normal	n.n.	3,3
3	Verdämmern der Seitenäste, Wandunregelmäßigkeiten in allen Koronarien (Typ B)	0,9	3,1	3	Normal	n.n.	3,1
4	30% RCA Stenose, Wandunregelmäßigkeiten, Plaques (Typ A)	3,0	3,8	4	Normal	n.n.	3,4
5	Normal	n.n.	1,5	5	Normal	n.n.	1,8
6	Normal	n.n.	2,3	6	Normal	n.n.	2,4
7	50% RCA Restenose, 30% LCA Stenose, 30% RCX Stenose (Typ A)	1,3	1,9	7	Normal	n.n.	2,0
8	30% RCX Stenose (Typ A)	2,2	2,4	8	Normal	n.n.	2,4
9	Verdämmern und Verschuß von Seitenästen, Wandunregelmäßigkeiten in allen Koronarien (Typ B)	4,0	5,0	9	Normal	n.n.	5,0
10	Wandunregelmäßigkeiten und Plaques in allen Koronararterien (Typ B)	0,5	2,0	10	Normal	n.n.	2,0

\*Erstdiagnose der GVD (Jahre nach HTX); \*\* Beobachtungszeit nach HTX (Jahre nach HTX); n.n.: nicht nachweisbar innerhalb der Beobachtungszeit

Tab. 3: Änderung der Plasmakonzentrationen von LDL-C, Fibrinogen und Lp(a) in Gruppe I (Simvastatin) und Gruppe II (Simvastatin und H.E.L.P.-Apherese) vor und nach HTX

	Gruppe I (mg/dl)	Gruppe II (mg/dl)	Unterschied zwischen beiden Gruppen (P-Wert)
Plasma LDL-C (vor HTX)	130 ± 23	235 ± 73	0.005
Plasma LDL-C (Ende der Studie*)	136 ± 25	122 ± 17	ns
Änderung zum Ausgangswert in jeder Gruppe	ns	0.006	-
Plasma Fibrinogen (vor HTX)	390 ± 84	428 ± 133	ns
Plasma Fibrinogen (Ende der Studie*)	390 ± 56	277 ± 41	0.002
Änderung zum Ausgangswert in jeder Gruppe	ns	0.002	-
Plasma Lp(a) (vor HTX)	7 (5-91)	16 (7-52)	ns
Plasma Lp(a) (Ende der Studie*)	17 (5-122)	9 (6-27)	ns
Änderung zum Ausgangswert in jeder Gruppe	0.03	0.006	-

Plasma LDL-Cholesterin und Fibrinogen sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung, Lp(a) als Median und Streuung.

\* Ende der Studie = nach einem mittleren Beobachtungsintervall von 3,6 ± 1 Jahren nach HTX; in Gruppe II sind die Intervallwerte angegeben.

ns = nicht signifikant

senkung der LDL-C-, Fibrinogen- und Lp(a)-Konzentrationen mit 48% und  $p=0.006$  bzw. 35% und  $p=0.002$  bzw. 47% und  $p=0.006$  unter das Ausgangsniveau charakterisiert, so daß am Ende der Beobachtungszeit Gruppe II niedrigere LDL-C-, Fibrinogen- und Lp(a)-Konzentrationen aufwies als Gruppe I. Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind hoch signifikant für Fibrinogen ( $p=0.002$ ), jedoch nicht für LDL-C (ns) und Lp(a) ( $p=ns$ ). Vergleicht man die absolute Differenz der erreichten Endkonzentrationen, so zeigt sich auch hier der deutlichste Unterschied für Fibrinogen: Gruppe I:  $390 \pm 56$  mg/dl versus Gruppe II:  $277 \pm 41$  mg/dl.

Die volle Wirkung der Apherese zeigte sich bereits nach 4-8 Behandlungen. Die Effizienz bleibt stetig, eine Vorbedingung für eine erfolgreiche Langfristbehandlung. Während jeder Apherese ergibt sich eine durchschnittliche Elimination von  $3 \pm 1$  g LDL-C,  $0.45 \pm 0.33$  g Lp(a) und  $6 \pm 1$  g Fibrinogen (arithmetische Mittel von 467 Behandlungen).

Sowohl Simvastatin als auch die H.E.L.P.-Behandlung wurden von den Patienten lang-

fristig sehr gut vertragen. Die Cyclosporin A-Plasmaspiegel werden durch die Behandlung nicht beeinflusst.

## Diskussion

Die Ergebnisse zeigen den klinischen Nutzen einer Kombinationsbehandlung aus Simvastatin und H.E.L.P.-Apherese, die - frühzeitig begonnen - zu einer Prävention der TaV bei diesen Patienten führen kann.

Die immunsuppressive Therapie mit Prednison und Cyclosporin A nach der HTX führt bei bis zu 80 % der Patienten zur Hypercholesterinämie (22,7,17) und begünstigt somit eine Endothelschädigung (6, 7, 17, 27, 28, 31, 32). Kobashigawa et al. (18) konnten zeigen, daß eine Cholesterinsenkung mit Pravastatin (40 mg/Tag) im ersten Jahr nach HTX die Entwicklung der TaV verzögert und die Mortalitätsrate signifikant senkt. Im Gegensatz dazu wurde in der Plazebogruppe ein mittlerer Anstieg des Cholesterins um 42 % im ersten Jahr nach HTX verzeichnet (18).

In der vorliegenden Langzeit-Studie konnte durch die alleinige Gabe von Simvastatin ein Anstieg der Plasma-LDL-Werte unter der immunsuppressiven Therapie verhindert und koronaren Ereignissen vorgebeugt werden. Aber die Simvastatindosis von 15 mg/Tag war nicht ausreichend, um langfristig bei sieben von zehn Patienten eine beginnende TaV zu verhindern. Eine höhere Dosierung der HMG-CoA-Reduktase-Hemmer wird nach unserer Erfahrung von HTX-Patienten vielfach nicht vertragen. Muskelschmerzen und eine mögliche Interaktion der Elimination von HMG-CoA-Reduktase-Hemmer und Cyclosporin A limitieren die Dosis (5).

Zudem ist die LDL-senkende Wirkung der HMG-CoA-Reduktase-Hemmer auf maximal 35 - 50 % beschränkt, was u.U. für HTX-Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie langfristig nicht ausreichend ist (24).

Die relativ hohe TaV-Inzidenz in der Simvastatin-Gruppe nach 3,6 ± 1 Jahren wird etwas relativiert durch den geringen Schweregrad der Befunde, denn nur ein Patient wies hämodynamisch relevante Koronarstenosen auf. Ohne Zweifel ist die visuelle Auswertung des Koronarangiogramms diagnostisch weniger sensitiv als eine quantitative oder intravaskuläre Methode, hat aber den Vorteil, spezifischer zu sein im Hinblick auf die Prognose (11). In einer quantitativen koronarangiographischen Untersuchung wurden signifikante Lumenvermindierungen bereits drei Jahre nach HTX bei fast allen Patienten dokumentiert (23).

Im Gegensatz dazu zeigten in der H.E.L.P.-Gruppe neun von zehn Patienten keinerlei koronarangiographische Auffälligkeiten.

Der Nutzen der H.E.L.P.-Apherese für die HTX-Patienten beschränkt sich aber nicht darauf, daß 50 % mehr LDL-C eliminiert werden kann als mit Diät und Medikation zusammen. Am Ende der Beobachtung unterschieden sich beide Gruppen nicht signifikant in ihrer LDL-C Konzentration bedingt durch die wesentlich höheren Ausgangswerte in der H.E.L.P.-Gruppe. Die statistische Auswertung dieser Studie läßt vielmehr erkennen, daß sich die beiden Gruppen am stärksten durch die Plasmafibrinogenkonzentrationen unterscheiden, die durch eine Therapie mit HMG-CoA-Reduktase-Hemmern nicht beeinflusst wird. Es ist sehr wahrscheinlich, daß die persistierende Hyperfibrinogenämie in der Simvastatin-Gruppe zur Entwicklung der TaV in dieser Gruppe wesentlich beigetragen hat und daß eine effiziente Senkung der Plasmafibrinogenspiegel wie in Gruppe II (H.E.L.P.) für die langfristige Prävention der TaV von Bedeutung ist.

Hohe Plasmafibrinogenspiegel beeinträchtigen die Mikrozirkulation erheblich, indem sie die Plasmaviskosität steigern und die Aggregabilität von Erythrocyten und Thrombocyten erhöhen (9,10,19,28,31,37). Fibrinogen steigert die Migration und das Wachs-

tum glatter Muskelzellen der Gefäßwand. Außerdem bildet Fibrinogen das Substrat für Thrombosen und Plaques.

In Plaques und Thromben kann die prokoagulatorische Aktivität des Fibrinogens durch die Anlagerung von Lp(a) erhöht werden, weil Lp(a) mögliche Bindungsstellen für Plasminogen blockiert und dadurch die fibrinolytische Aktivität schmälert (37). Hunt et al. (15) berichteten über signifikant höhere Fibrinogenkonzentrationen bei HTX-Patienten, die am höchsten sind, wenn eine TaV vorliegt. Hohe Fibrinogenkonzentrationen nach HTX beobachtet man zudem bei Patienten, die aufgrund einer ischämischen Kardiomyopathie transplantiert wurden (15), sowie passager infolge des operativen Traumas und bei Infektionen.

Es ist auch möglich, daß die steigenden Lp(a)-Konzentration nach HTX in der Simvastatin-Gruppe mit zur Progression der TaV beigetragen haben könnten, wie auch in den Arbeiten von Barbir et al. (1) und Park et al. (24) berichtet wurde. Diese Beobachtungen stimmen mit unseren Ergebnissen gut überein, aber die starke Streuung der Lp(a)-Werte in der vorliegenden Arbeit läßt keinen statistisch relevanten Unterschied zwischen beiden Gruppen erkennen.

LDL-C, Fibrinogen und Lp(a) sind entscheidende Risikofaktoren der Atherosklerose, die sich nachweislich in ihrer schädlichen Wirkung auf Endothel, Vasotonus und Hämorheologie gegenseitig verstärken (26, 31, 37). Ihre mögliche Bedeutung für die Pathogenese der TaV ist nur unzulänglich bekannt. Die Hypothese, die TaV als eine akzelerierte Form der KHK zu betrachten, stützt sich auf autopsische Befunde: Wenn eine Immunstabilisierung erreicht ist, findet man in den Plaques von Patienten mit TaV oft große Cholesterin- und Fibrinmengen sowie Schaumzellen, ähnlich den Befunden bei der KHK (2,21,25,35). Aber - das macht den Unterschied aus - die KHK braucht Jahrzehnte, um sich zu entwickeln. Aus therapeutischer Sicht ist es hauptsächlich der Zeitfaktor, d.h. der Akzelerationsprozeß der TaV, der es erforderlich macht, die entscheidenden endothelschädigenden Faktoren so frühzeitig und wirksam wie möglich nach HTX zu eliminieren.

Die Kombination von HMG-CoA-Reduktase-Hemmern mit der H.E.L.P.-Apherese hat sich schon in der Sekundärprävention der KHK als äußerst effektiv erwiesen und bewirkt eine signifikante Regression von Koronarstenosen und eine Senkung der Myokardinfarkt-Inzidenz (29,30). Wegen der simultanen und effizienten Elimination von LDL-C, Lp(a) und Fibrinogen, die nur mit diesem Behandlungskonzept möglich ist, wird die Homöostase zwischen Hämorheologie, Vasotonus und Endothelfunktion wesentlich verbessert (33). Unsere Ergebnisse lassen vermuten, daß dieses therapeutische Konzept für KHK deshalb auch für TaV paßt. Auf der Basis der vorliegenden Ergebnisse

ist derzeit eine Multicenter-Studie für HTX-Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie geplant.

## Literatur

- [ 1 ] Barbir M, Kushwaha S, Hunt B et al. (1992) Lipoprotein (a) and accelerated coronary artery disease in cardiac transplant recipients. *Lancet* 340:1500-1502
- [ 2 ] Bieber CP, Stinson EB, Shumway NE, Payne R, Kosek J (1970) Cardiac transplantation in man: cardiac allograft pathology. *Circulation* 41:753-772
- [ 3 ] Bosch T, Samleben W, Thiery J, Gurland HJ, Seidel D (1993) Reverse flux filtration: a new mode of therapy improving the efficacy of Heparin induced extracorporeal LDL-precipitation in hemodialysis patients. *Int J of Artif Organs* 16:75-85
- [ 4 ] Clauss A (1957) Gerinnungsphysiologische Schnellmethode zur Bestimmung des Fibrinogens. *Acta Haemat* 17:237
- [ 5 ] Corrier CL, Jones PH, Suki WN (1988) Rhabdomyolysis and renal injury with lovastatin use: report of two cases in two cardiac transplant recipients. *JAMA* 260: 239-241
- [ 6 ] De Logeril M, Richard MJ, Arnaud J et al. (1993) Lipid peroxides and antioxidant defenses in accelerated transplantation-associated coronary atherosclerosis. *Am Heart J* 125:974-980
- [ 7 ] Eich D, Thompson JA, Ko DJ et al. (1991) Hypercholesterolemia in long-term survivors of heart transplantation: an early marker of accelerated coronary artery disease. *J Heart Lung Transplant* 10:45-49
- [ 8 ] Eisenhauer T, Armstrong VW, Wieland H, Fuchs C, Scheler F, Seidel D (1987) Selective removal of low-density lipoproteins (LDL) by precipitation at low pH: first clinical application of the H.E.L.P. system. *Klinische Wochenschrift* 65:161-168
- [ 9 ] Ernst E (1990) Plasma fibrinogen - an independent cardiovascular risk factor. *J Int Med* 227:365-372
- [ 10 ] Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH (1992) The Pathogenesis of Coronary Artery Disease and the Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 326:310-318
- [ 11 ] Gao S, 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* 12:334-340
- [ 12 ] Grattan MT, Moreno-Cabral CE, Starnes VA, Oyer PE, Stinson EB, Shumway NE (1989) Cytomegalovirus infection is associated with cardiac allograft rejection and atherosclerosis. *JAMA* 261:3561-3566
- [ 13 ] Häyry P, Yilmaz S (1995) Role of growth factors in graft vessel disease. *Transplant Proc* 27(3):2066-2067
- [ 14 ] Hosenpud JD, Novick RJ, Bennett LE, Keck BM, Fiore B, Daily PO (1996) The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 15: 655-674
- [ 15 ] Hunt BJ, Segal H, Yacoub M (1993) Haemostatic changes after heart transplantation and their relationship to accelerated coronary sclerosis. *Transplant Proc* 23:1233 - 1235
- [ 16 ] Jang Y, Lincoff AM, Plow EF, Topol EJ (1994) Cell adhesion molecules in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 24(7):1591-1601
- [ 17 ] Keogh A, Simon L, Spatt P et al. (1988) Hyperlipidemia after heart transplantation *J Heart Transplant* 7:171-175
- [ 18 ] Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H et al. (1995) Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 333:621-627
- [ 19 ] Koenig W, Ernst E (1992) The possible role of hemorheology in atherothrombogenesis. *Atherosclerosis* 94/2,3:93-107
- [ 20 ] Libby P, Swanson SJ, Tanaka H et al. (1992) Immunopathology of coronary arteriosclerosis in the transplanted heart. *J Heart Lung Transplant* 11:5-6

- [ 21 ] Lin H, Wilson JW, Kendall TJ et al. (1994) Comparable proximal and distal severity of intimal thickening and size of epicardial coronary arteries in transplant arteriopathy of human cardiac allografts. *J Heart Lung Transplant* 13:824-833
- [ 22 ] Miller LW, Schlant RC, Kobashigawa JA (1993) 24th Bethesda conference: Cardiac transplantation task force 5: complications. *JACC* 22: 41-54
- [ 23 ] Mills RM, Hill JA, du TTheron H, Gonzales JI, Pepine CJ, Conti CR (1992). Serial quantitative coronary angiography in the assessment of coronary disease in the transplanted heart. *J Heart Lung Transplant* 11: 52-55
- [ 24 ] Park JW, Merz M, Braun P (1996) Regression of Transplant Coronary Artery Disease During Chronic LDL-Apheresis. *J Heart Lung Transplant* 15(6):572-579
- [ 25 ] Ravalli S, Marboe CC, D'Agati VD, Michler RE, Sigal E, Cannon PJ (1995) Immunohistochemical demonstration of 15-lipoxygenase in transplant coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 15:340-348
- [ 26 ] Reichart B, Meiser B, Wenke K, Brandl U, Seidel D, Thiery J (1995) What is the role of lipid lowering therapy in heart-allograft failure? *Kidney Int* 52:S52-55
- [ 27 ] Ross R, Glomset JA (1976) The pathogenesis of atherosclerosis. *N Engl J Med* 295:369-377, 420-425
- [ 28 ] Ross R (1986) The pathogenesis of atherosclerosis - an update. *N Engl J Med* 314:488-500
- [ 29 ] Schuff-Werner P, Schütz E, Seyde WC et al. (1989) Improved hemorheology associated with a reduction in plasma fibrinogen and LDL in patients being treated by Heparin-induced extracorporeal LDL-Precipitation (H.E.L.P.): *Eur J Clin Invest* 19:30-37
- [ 30 ] Seidel D, Armstrong VW, Schuff-Werner P and the HELP study group (1991) The HELP-LDL-apheresis multicenter study, an angiographically assessed trial into the role of LDL-apheresis in the secondary prevention of coronary heart disease: I. Evaluation of safety and cholesterol-lowering effects during the first 12 months. *Eur J Clin Invest* 21:375-383
- [ 31 ] Seidel D Genesis and Treatment Goals of Atherosclerosis. Submitted for Publication to *Atherosclerosis*
- [ 32 ] Seidel D (1995) Impact of lipids on progression and regression of atherosclerosis. *Transplant Proc* 27 (3):2057-2061
- [ 33 ] Seidel D (1994) The H.E.L.P. System, a new therapeutic tool in the treatment of atherosclerosis. In: Seidel D, ed. H.E.L.P. Report 1994 - 10 years of clinical experience. Munich: MMV Medizin Verlag GmbH Munich (ISBN 3-8208-1241-5):12-18
- [ 34 ] Smith EB, Massie JB, Alexander KM (1976) The release of an immobilized lipoprotein fraction from atherosclerotic lesions by incubation with plasmin. *Atherosclerosis* 25:71-84
- [ 35 ] Stary HC (1990) The sequence of cell and matrix changes in atherosclerotic lesions of coronary arteries in the first forty years of life. *Eur Heart J* 11:3-19
- [ 36 ] Thiery J, Walli AK, Janning G, Seidel D (1990) Low-density lipoprotein plasmapheresis with and without Lovastatin in the treatment of the homozygous form of familial hypercholesterolemia. *Eur J Pediatr* 149:716-721
- [ 37 ] Thompson WD, Smith EB (1989) Atherosclerosis and the coagulation system. *J of Pathology* 159:97-106
- [ 38 ] Yeatman M, Smith JA, Dunning JJ, Large SR, Wallwork J (1995) Cardiac transplantation: a review. *Cardiovasc Surgery* 3:1-14

Dr. B. R. Jaeger  
Institut für Klinische Chemie  
Klinikum Großhadern  
Ludwig-Maximilians-Universität  
Marchioninistr. 15  
D-81377 München