

¹ Herzchirurgie München-Bogenhausen² Institut für klinische Chemie und³ Herzchirurgische Klinik, Universität München

Lässt sich die Hyperlipidämie nach Herztransplantationen sicher und optimal behandeln?

K. WENKE¹, J. THIERY², N. ARNDTZ³, D. SEIDEL², B. REICHART³

Summary

«Is there any safe and optimal treatment of hyperlipidemia following heart transplantation?» The problem of hypercholesterolemia following heart transplantation is often underestimated. Up to now there is no concept of therapy allowing an optimal adjustment of lipid parameters. Therapeutical trials using ion exchange resins, derivatives of nicotinic acids and fibrates were not successful due to cyclosporine A interaction, hepatotoxicity and limited efficacy of the applied substances. In a prospective, randomized and controlled trial we investigated the effects of the HMG-CoA-reductase inhibitor simvastatin in heart transplant recipients. The study included 70 patients (simvastatin n = 37, control group n = 33). 8 patients died within the first three months following heart transplantation. Purpose of the study was the adjustment of the LDL-cholesterol values in the simvastatin treated group to ≤ 110 mg/dl. Following 24 months of treatment a mean LDL-cholesterol plasma level of 110 mg/dl was obtained. The corresponding mean value of the control group was 150 mg/dl. The difference between both groups was significant ($p < 0.001$). In the same period the mean HDL-cholesterol values increased by approx. 15% in both groups (no significant difference [$p > 0.05$]). The ratio of LDL/HDL-cholesterol was significant lower in the simvastatin treated group (2.28) than in the control group (2.94) ($p < 0.05$). There was no significant difference in Lp(a) values. No adverse side effects were observed within the observation period of 24 months, particularly no increase in the frequency of rejection episodes. Summarizing the above, we recommend low-dose simvastatin therapy as a safe and optimal treatment of hypercholesterolemia following heart transplantation.

Korrespondenz: Dr. Klaus Wenke, Herzchirurgie, München-Bogenhausen, Engelschalkinger Strasse 77, D-81925 München

Tabelle 1. Patientenbasisdaten

			Simvastatin- gruppe	Kontroll- gruppe
Patientenzahl		n	33	29
Alter	Jahre	Mittelwert \pm SD	49 \pm 11,5	46 \pm 14,3
Grösse	cm	Mittelwert \pm SD	174,2 \pm 7,4	176,6 \pm 7,51
Krankheitsdauer ...	Jahre	Mittelwert \pm SD	5,6 \pm 5,4	5,2 \pm 3,9
Spenderalter	Jahre	Mittelwert \pm SD	30,2 \pm 11,1	33,9 \pm 10,4
Geschlecht	m	n	30	27
	w	n	3	2
Kardiomyopathie ...	nicht-ischämisch	n	23	22
	ischämisch	n	10	7
Risikofaktoren	Hypercholest.-Ämie ..	n	13	12
	(präoperativ)			
	Rauchen	n	19	14
	Hypertonus	n	6	5
	Diabetes	n	4	3
	Alkoholabusus	n	4	5

Die Posttransplantations-Hypercholesterinämie stellt im Langzeitverlauf nach Herztransplantation eines der Hauptprobleme dar. Der Anstieg der Lipoproteine beruht einerseits auf der notwendigen Applikation von Cyclosporin A, von Glukokortikoiden und auch auf einer zu fettreichen Ernährung der Patienten [5, 6, 8]. Die chronische Hypercholesterinämie nach Herztransplantation wird u.a. mit der raschen Entwicklung der Transplantatatherosklerose in Zusammenhang gebracht [1–4]. Behandlungsversuche mit Fibraten, Ionenaustauschharzen und Nikotinsäurederivaten waren in ihrer lipidsenkenden Wirkung sehr limitiert, aufgrund von Organdysfunktionen kontraindiziert oder mussten aufgrund von Cyclosporin-A-Interaktionen abgebrochen werden [5, 7, 8]. Im Rahmen einer prospektiven, randomisierten und kontrollierten Untersuchung wollten wir ein Konzept entwickeln, das eine sichere und auch optimale Therapie der Posttransplantations-Hypercholesterinämie erlaubt. Als Behandlungsziel sollten unmittelbar postoperativ Plasma-LDL-Cholesterinkonzentrationen von ≤ 110 mg/dl erreicht werden.

Patienten und Methoden

Insgesamt wurden 62 herztransplantierte Patienten in eine Behandlungs- oder eine Kontrollgruppe randomisiert. Die Patientendaten sind in Tab. 1 zusammengefasst. In beiden Gruppen wurde über die gesamte Dauer der Untersuchung ein strenges cholesterinarmes Ernährungskonzept eingehalten. Patienten der Therapiegruppe erhielten Simvastatin in zunächst niedriger Dosierung von 5 mg/Tag, je nach LDL-Cholesterinwert bis zu 20 mg/Tag. Alle Patienten hatten das gleiche immunsuppressive Regime, bestehend aus Cyclosporin A, Azathioprin und Kortikoiden. Regelmässige

Methode, Studiendesign: kontrolliert, randomisiert, prospektiv

Behandlungsgruppe
n = 33Kontrollgruppe
n = 29LDL-Cholesterin \leq 110 mg/dl

- Diät (streng cholesterinarm)
- Simvastatin (5-20 mg/Tag)
- Ggf. HELP-Verfahren (Heparin-induzierte extrakorporale LDL-Cholesterin-Präzipitation)
- Nur wenn LDL-C trotz max. unter Simvastatingabe > 135 mg/dl

- Diät (streng cholesterinarm)
- Herkömmliche Medikamente, z.B. Fibrate

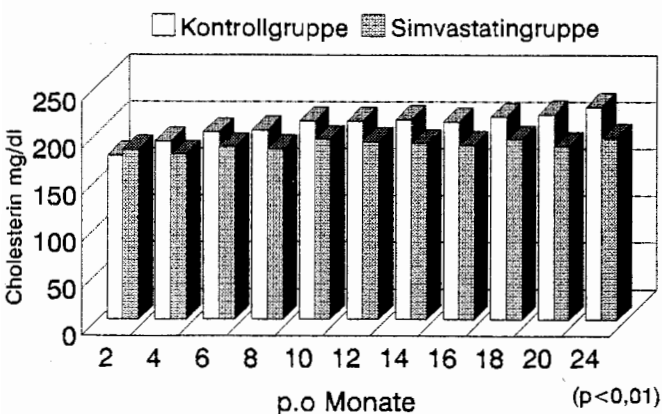


Abb. 1. Verlauf der Plasmacholesterinspiegel über 24 Monate nach Herztransplantation.

wurde ein laborchemisches Gesamtspektrum erhoben, eingeschlossen eine quantitative und qualitative Bestimmung der Lipoproteine. Zur genauen Überprüfung der medikamentösen Therapie wurden in 3tägigen Intervallen die Simvastatin-/Cyclosporin-Plasmaspiegel bestimmt, um Interaktionen sowie Kumulationen zwischen den Medikamenten zu vermeiden.

Ergebnisse

Die Resultate der 24monatigen Therapie mit Simvastatin sind in Abb. 1 bis Abb. 3 festgehalten. In der Behandlungsgruppe konnte bei 97% der Patienten (n = 32) die Zielgröße von LDL-Cholesterin <math>< 110</math> mg/dl erreicht werden. Demgegenüber waren in der Kontrollgruppe nur bei 10% aller Untersuchten (n = 2) entsprechende Werte zu erzielen. Die Gesamtcholesterin- bzw. LDL-

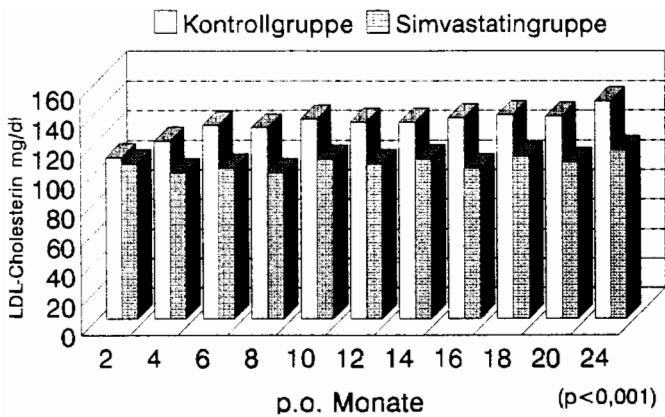


Abb. 2. Verlauf der LDL-Cholesterinspiegel über 24 Monate nach Herztransplantation.

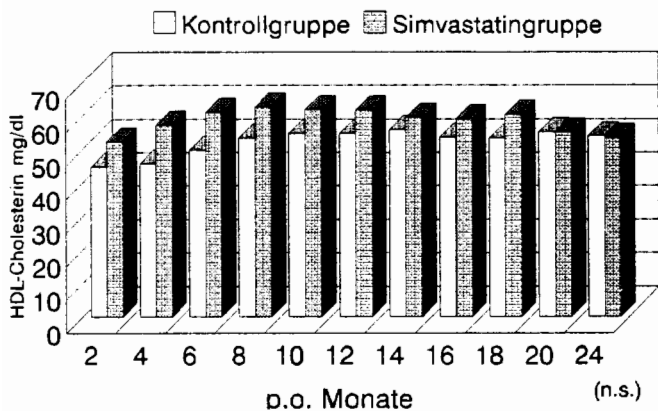


Abb. 3. Verlauf der HDL-Cholesterinspiegel über 24 Monate nach Herztransplantation.

Cholesterinwerte waren zwischen den Gruppen mit einer Differenz von 17,6% bzw. 29% signifikant unterschiedlich ($p < 0,001$) (Abb. 1 und 2). Betrachtet man über den gleichen Zeitraum die HDL-Cholesterinwerte, so war in beiden Gruppen ein Anstieg von ca. 15% messbar (Abb. 3). Hier ergab sich keine Signifikanz zwischen den beiden Gruppen. Erwartungsgemäß war der LDL-/HDL-Quotient über den Gesamtzeitraum zwischen den Gruppen signifikant unterschiedlich ($p < 0,01$). Das als genetisch determinierter Co-Faktor der Atherosklerose geltende Lipoprotein (a) stieg in beiden Gruppen um ca. 25% an. Auch hier ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p > 0,05$). Wie dem Histogramm der durchschnittlichen Cyclosporin-Plasmaspiegel (Abb. 4) entnommen werden kann, kam es im Gesamtverlauf von 24

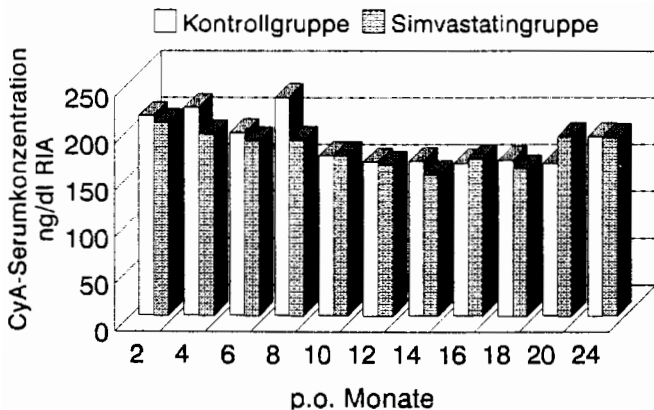


Abb. 4. Verlauf der Cyclosporin-A-Plasmaspiegel über 24 Monate nach Herztransplantation.

Monaten zu keinerlei signifikanten Unterschieden bzw. Interaktionen in den beiden Gruppen.

Auch hatte die Therapie keinen Einfluss auf die Transplantatabstossung. Die prozentuale Abstossungsfrequenz war in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Die Untersuchung der Leber- und Nierenfunktionsparameter zeigten im 24monatigen Verlauf, dass eine Therapie mit dem HMG-CoA-Reduktasehemmer Simvastatin problemlos bei herztransplantierten Patienten durchgeführt werden kann.

Diskussion

In der Therapie der Hypercholesterinämie nach Herztransplantation wurden bisher Medikamente eingesetzt, die nur einen sehr limitierten Therapieerfolg aufwiesen [5, 7, 8]. Die Verwendung von HMG-CoA-Reduktasehemmern wurde aufgrund der Gefahr von Cyclosporin-A-Interaktionen sowie der Kumulationsgefahr des Medikamentes abgelehnt [10]. Schwere Myalgien sowie tödlich verlaufende Rhabdomyolysen nach Therapie mit Lovastatin wurden beschrieben [10]. Nach unserer Erfahrung kann festgestellt werden, dass sich der HMG-CoA-Reduktasehemmer Simvastatin in niedriger Dosierung (5–20 mg/Tag) vorzugsweise für die Therapie der Posttransplantations-Hypercholesterinämie eignet [9]. Abgesehen von einem Patienten mit schwerer familiärer Hypercholesterinämie liessen sich die LDL-Cholesterinplasmaspiegel durchweg in einem Bereich von 110 mg/dl einstellen. Diese niedrigen Plasmaspiegel reduzieren den Risikofaktor LDL-Cholesterin bei der Entstehung der Transplantatatherosklerose auf ein Minimum. Das Plasma-HDL-Cholesterin sowie das Lipoprotein (a) wurden durch die Simvastatin-Therapie nicht beeinflusst.

Insbesondere herausgestellt werden muss die gute Verträglichkeit des Simvastatin bei den herztransplantierten Patienten. Es konnten während des Gesamtverlaufs der Studie keine schweren Nebenwirkungen festgestellt werden. Es kam zu keiner therapiebedingten Beeinflussung der Cyclosporin-Plasmaspiegel. Auch auf die Frequenz der Transplantatabstossung hatte die Therapie keinen Einfluss.

Zusammenfassend kann festgestellt werden:

- Die niedrig dosierte Simvastatin-Therapie (5–20 mg/Tag) eignet sich für eine effektive Behandlung der Hypercholesterinämie nach Herztransplantation.
- Die Behandlung muss als optimal und sicher gewertet werden.
- Schwere Nebenwirkungen der Simvastatin-Gabe sind bei regelmässiger Kontrolle der Simvastatin- und Cyclosporin-Plasmaspiegel nicht zu erwarten.
- Ein Einfluss der Therapie auf die Abstossungsfrequenz des transplantierten Herzens konnte nicht nachgewiesen werden.

- 1 Gao S. Z., Schroeder J. S., Alderman E. L., Hunt S. A., Silverman J. F., Wiederhold V., Stinson E. B.: Clinical and laboratory correlates of accelerated coronary artery disease in the cardiac transplant patient. *Circulation* 76, suppl. V, 56–61 (1987).
- 2 Gao S. Z., Schroeder J. S., Hunt S. A., Stinson E. B.: Retransplantation for severe accelerated coronary artery disease in heart transplant recipients. *Am. J. Cardiol.* 62, 876–881 (1988).
- 3 Gao S. Z., Alderman E. L., Schroeder J. S., Silverman J. F., Hunt S. A.: Accelerated coronary vascular disease in the heart transplant patient: coronary arteriographic findings. *JACC* 12, 334–340 (1988).
- 4 Grant S. C. D., Brooks N. H.: Accelerated graft atherosclerosis after heart transplantation. *Br. Heart J.* 69, 469–470 (1993).
- 5 Hunt B. J., Segal H., Barbir M., Prescott R., Yacoub M.: Changes in haemostasis with lipid-lowering treatment in hyperlipidaemic heart transplant recipients. 56th European Atherosclerosis Congress, Santa Margherita di Pula, Cagliari, Italy, October 10–13, 1990.
- 6 Keogh A., Simon L., Spratt P., Esmore D., Chang V., Hickie J., Baron D.: Hyperlipidemia after heart transplantation. *J. Heart Transplant.* 7, 171–175 (1988).
- 7 Anderson J. L., Schroeder J. S.: Effects of probucol on hyperlipidemic patients with cardiac allografts. *J. cardiovasc. Pharmacol.* 1, 353–365 (1975).
- 8 Ballantyne C. M., Jones P. H., Payton-Ross C., Patch W., Short III H. D., Noon G. P., Gotto A. M. jr., DeBakey M. E., Young J. B.: Hyperlipidemia following heart transplantation: natural history and intervention with mevinolin (lovastatin). *Transplant. Proc.* 14, Suppl. 5, 60–62 (1987).
- 9 Wenke K., Thiery J., Arndtz N., Meiser B., Seidel D., Reichart B.: Treatment of hypercholesterolemia and prevention of coronary artery disease after heart transplantation by combination of low-dose simvastatin an H.E.L.P.-LDL-apheresis. *Transplant. Proc.* 24, 6, 2674–2676 (1992).
- 10 Tobert J. H.: Efficacy and long-term adverse effects of lovastatin. *Am. J. Cardiol.* 62, 28 J–29 J (1988).