

K. Wenke  
J. Thiery  
B. Meiser  
N. Arndtz  
D. Seidel  
B. Reichart

# Therapie der Hypercholesterinämie nach Herztransplantation mit dem HMG-CoA-Reduktasehemmer Simvastatin im Langzeitverlauf

## Long-term Simvastatin therapy for hypercholesterolemia in heart transplant recipients

**Summary** The problem of hypercholesterolemia following heart transplantation (HTx) 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 Cyclosporin A interaction, hepatotoxicity and limited efficacy of the applied substances. In a prospective, randomized and controlled trial, we investigated the effects of monotherapy with the HMG-CoA-reductase inhibitor Simvastatin in

heart transplant recipients. The study included 70 patients (Simvastatin  $n = 37$ , control group  $n = 33$ ). Eight patients died within the first 3 month postoperatively following HTx. Purpose of the study was adjustment of 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 ( $p < .001$ ). In the same period the mean HDL-cholesterol values increased by approximately 15 % in both groups. The ratio of LDL-/HDL-cholesterol was significantly lower in the Simvastatin treated group (2.28) than in the control group (2.94) ( $p < .01$ ). There was no significant difference in Lp(a)-values. No adverse effects were observed within the following period of 24 months, particularly no increase in the frequency of rejection episodes. The drug induced hypercholesterolemia following HTx could be treated safely and effectively by low-dose Simvastatin.

**Key words:** Hypercholesterolemia – LDL-cholesterol – Heart transplantation – HMG-CoA-reductase inhibitor – Simvastatin

**Zusammenfassung** Lipidsenkende Maßnahmen nach Herztransplantation werden im postoperativen Verlauf häufig vernachlässigt. Behandlungsversuche mit Ionenaustauschharzen, Nikotinsäurederivaten und Fibraten waren aufgrund von Cyclosporin-A-Interaktionen, Hepatotoxizität und limitierter Wirksamkeit der angewendeten Substanzen wenig erfolgreich. Wir haben im Rahmen einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten Langzeitstudie untersucht, welchen Einfluß eine niedrig dosierte Simvastatin-Therapie (5–20 mg) unter kontrollierten Bedingungen auf den Lipidstatus herztransplantierten Patienten hat. 70 HTx-Patienten wurden in die Studie eingeschlossen (Simvastatin,  $n = 37$ , Kontrolle,  $n = 33$ ). 8 Patienten verstarben während der ersten drei Monate postoperativ. Nach einem Zeitraum von 24 Monaten konnten in der Behandlungsgruppe die LDL-Cholesterinwerte durchschnittlich auf 110 mg/dl eingestellt werden. In der Kontrollgruppe lagen sie durchschnittlich bei 150 mg/dl. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war signifikant ( $p < 0,001$ ). Die HDL-Cholesterinwerte lagen bei 54 mg/dl in der Behandlungsgruppe und bei 53 mg/dl im Mittel in der Kontrollgruppe. Die Unterschiede dieses Parameters waren nicht signifikant. Der LDL-/HDL-Quotient war in der Simvastatingruppe mit 2,28 signifikant niedriger als in

---

Eingegangen: 14. Juli 1994  
Akzeptiert: 5. November 1994

---

Dr. K. Wenke (✉)  
Herzchirurgische Klinik München-  
Bogenhausen  
Englschalkinger Straße 77  
81925 München

J. Thiery · D. Seidel  
Institut für klinische Chemie  
Marchioninistraße 15  
81366 München-Großhadern

B. Meiser · N. Arndtz · B. Reichart  
Herzchirurgische Klinik  
Marchioninistraße 15  
81366 München-Großhadern

der Kontrollgruppe mit 2,94 ( $p < 0,01$ ). Die Lp(a)-Werte waren in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Schwere Nebenwirkungen der Simvastatin-Therapie traten im Beobachtungszeitraum von 24 Monaten

nicht auf. Zusammenfassend muß für die Therapie der Hypercholesterinämie nach Herztransplantation eine niedrig dosierte Simvastatin-Gabe als optimale und sichere Behandlungsmethode gewertet werden.

**Schlüsselwörter** Hypercholesterinämie – LDL-Cholesterin – Herztransplantation – HMG-CoA-Reduktasehemmer – Simvastatin

## Einleitung

Nach Herztransplantationen stellt sich als eines der Probleme im Langzeitverlauf die Entwicklung einer „Transplantationshypercholesterinämie“ dar (13, 14, 15). Dieser Anstieg der Lipoproteine beruht auf der notwendigen Applikation von Cyclosporin A, von Kortikoiden, ggfs. Beta-blockern und auch auf einer zu fettreichen Ernährung der Patienten. Diese chronische Hypercholesterinämie wird u. a. auch mit der raschen Entwicklung der Transplantat-atherosklerose in Zusammenhang gebracht (1, 2, 4, 17, 22). Behandlungsversuche mit Fibraten, Ionenaustauschharzen, Nikotinsäurederivaten waren in ihrer lipidsenkenden Wirkung sehr limitiert, aufgrund von Organdysfunktionen kontraindiziert oder mußten aufgrund von Cyclosporin-A-Interaktionen abgebrochen werden (3, 5, 6, 16). Im Rahmen einer prospektiven, randomisierten und kontrollierten Untersuchung wollten wir ein Konzept entwickeln, das eine sichere und auch optimale Therapie der Posttransplantationshypercholesterinämie erlaubt.

Als Behandlungsziel sollten unmittelbar postoperative Plasma-LDL-Cholesterinkonzentrationen von  $< 110$  mg/dl erreicht werden. Damit wurden LDL-Cholesterin-Plasmakonzentrationen angestrebt, die unterhalb eines Atherosklerose-Schwellenwertes von etwa 120 mg/dl lagen (20).

## Patienten und Methode

Nach erfolgreicher, orthotoper Herztransplantation wurden insgesamt 62 herztransplantierte Patienten konsekutiv in eine Behandlungs- oder Kontrollgruppe nach einer Zufallszahlenreihe randomisiert. Angaben über Geschlecht, Alter, Größe, präoperatives Gewicht, Blutdruck, kardiale Grunderkrankungen und koronare Risikofaktoren ergaben sich aus der Anamnese (siehe Tab. 1). Präoperativ erhobene Lipoproteinprofile der Patienten lagen nur fragmentarisch vor, da sich die Patienten bis zum unmittelbaren Transplantationszeitpunkt nicht in unserer stationären Behandlung befanden. Die Evaluierung der präoperativen Lipidparameter erschien auch nicht sinnvoll, da die Fettstoffwechselfparameter im Stadium der terminalen Herzinsuffizienz keine Rückschlüsse auf die realen Lipoproteinkonstellationen des Patienten zuließen.

In den ersten drei postoperativen Wochen wurden alle Patienten täglich körperlich und laborchemisch untersucht. Des weiteren erhielten sie eine eingehende Beratung über die Wichtigkeit des Einhaltens einer cholesterinarmen Diät. Alle Patienten wurden auf ein cholesterinarmes Ernährungskonzept entsprechend Phase II, AHA eingestellt. Die Patienten der Simvastatin-Gruppe begannen im Laufe des ersten postoperativen Monats, nach Normalisierung der Laborparameter (keine Anzeichen für Cholestase und eingeschränkte Nieren-

Tab. 1 Patientenbasisdaten

Basisdaten			Simvastatin-Gruppe	Kontrollgruppe
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
Gewicht	kg	Mittelwert $\pm$ SD	68 $\pm$ 8,4	71,7 $\pm$ 10,6
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	Hypercholesterinämie (> 200 mg/dl)	n	13	12
(präoperativ)	Rauchen	n	19	14
	Hypertonus (> 140/95 mm/Hg)	n	6	5
	Diabetes	n	4	3

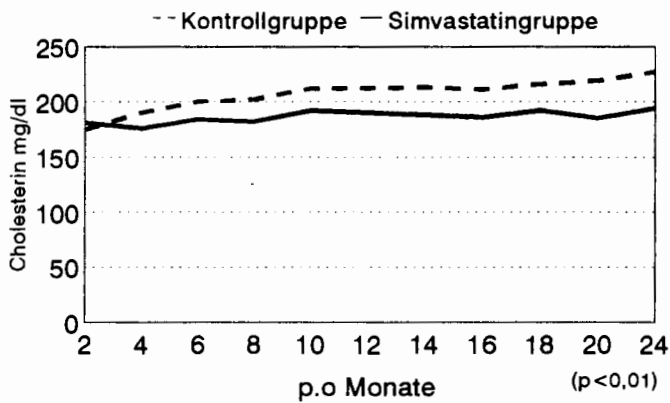


Abb. 1 Plasmacholesterinspiegel der Therapie- und Kontrollgruppe über 24 Monate postoperativ

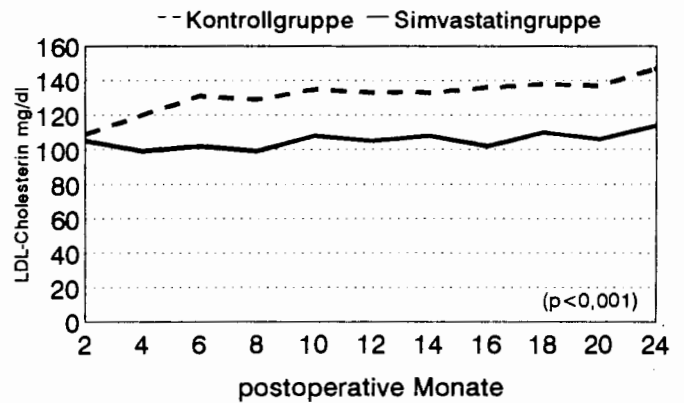


Abb. 2 LDL-Cholesterinspiegel der Therapie- und Kontrollgruppe über 24 Monate postoperativ

funktion) und Erreichen eines therapeutisch wirksamen Cyclosporinspiegels, mit der Einnahme von 5 mg Simvastatin einmal am Tag. Dabei wurde der Applikationszeitpunkt so gewählt, daß er genau in die Mitte zwischen die Cyclosporin-A-Einnahmezeiten fiel, um Interaktionen zwischen diesen beiden Medikamenten zu vermeiden. Ziel der medikamentösen Therapie war es, den LDL-Cholesterinspiegel  $< 110$  mg/dl zu halten. Bei Nichterreichen dieses LDL-Cholesterinwertes erfolgte innerhalb der folgenden drei Monate stufenweise eine Anpassung der Simvastatin-Dosierung um jeweils 5 mg (bis zu max. 20 mg/Tag). Dosisreduktionen in der Simvastatingruppe erfolgten in den Fällen, wenn die Simvastatinplasma-spiegel  $> 10$  ng/ml im Serum 12 Stunden nach Einnahme erreichten, ein Anstieg der Creatinkinase über 200 U/l vorlag, die Entwicklung einer Cholestase (Bilirubin  $> 2$  mg/dl) zu beobachten war oder wenn bei den Patienten Muskelschmerzen auftraten.

Eine Therapie der Kontrollgruppe mit konventionellen lipidsenkenden Substanzen (Fibrate, Nikotinsäure, Ionenaustauschharze) wurde nach ausdrücklicher Empfehlung in das Ermessen der weiterbehandelnden Ärzte gestellt. Insgesamt war nach einem Jahr nur ein einziger Patient mit Fibraten behandelt worden, alle anderen hatten keine den Fettstoffwechsel direkt beeinflussenden Medikamente erhalten. Die im Prüfungsablaufschemata vorgesehenen Kontrolluntersuchungen wurden auch in der Kontrollgruppe durchgeführt.

Bei herztransplantierten Patienten, bei denen an drei aufeinanderfolgenden laborchemischen Kontrollen trotz maximaler Simvastatingabe die LDL-Cholesterinspiegel höher als 135 mg/dl lagen, wurde das H.E.L.P.-Verfahren, ein extrakorporales LDL-Cholesterin-Eliminationsverfahren, angewendet, mit dem sich praktisch jeder gewünschte Plasmacholesterinspiegel einstellen läßt (19). Das Schema des Studiendesigns ist in Tabelle 2 abgebildet.

Alle Patienten hatten das gleiche immunsuppressive Regime, bestehend aus Cyclosporin A, Azathioprin und Kortikoiden. Im ersten postoperativen Monat wurden wöchentlich

laborchemische Gesamtspektren erhoben, eingeschlossen die quantitative und qualitative Bestimmung der Lipoproteine. Die Lipoprotein-Analyse wurde nach Entlassung aus stationärer Behandlung in zweimonatigen Intervallen durchgeführt. Zur Kontrolle der medikamentösen lipidsenkenden Therapie wurden in einwöchentlichen Intervallen die Simvastatin- und Cyclosporin-Plasmaspiegel bestimmt. Dadurch sollten Interaktionen sowie Kumulationen dieser Medikamente vermieden werden, die bekanntermaßen zu den gefürchteten Myolysen oder Rhabdomyolysen bei unkontrollierter Medikamenteneinnahme führen können (7, 9, 10, 11). Die medikamentösen Auswirkungen auf die Plasmalipide wurden über einen Zeitraum von 24 Monaten beobachtet.

## Ergebnisse

Die Resultate der 24monatigen Therapie auf den Lipidstoffwechsel sind in den Abbildungen 1–5 festgehalten. Interessanterweise konnte in der Behandlungsgruppe bei 97 % der Patienten ( $n = 32$ ) die Zielgröße LDL-Cholesterin  $< 110$  mg/dl erreicht werden. Demgegenüber waren in der Kontrollgruppe mit rein diätetischen Maßnahmen nur bei 10 % aller

Tab. 2 Studiendesign der prospektiven, randomisierten und kontrollierten Langzeitstudie

Behandlungsgruppe $n = 33$ LDL-Cholesterin $\leq 110$ mg/dl	Kontrollgruppe $n = 29$
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Cholesterinarme Diät (Phase II, AHA)</li> <li>▶ Simvastatin (5–20 mg/Tag)</li> <li>▶ H.E.L.P.-Verfahren, wenn LDL-C bei 20 mg Simvastatin <math>&gt; 135</math> mg/dl (Heparin-induzierte extrakorporale LDL-Cholesterin-Präzipitation)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Cholesterinarme Diät (Phase II, AHA)</li> <li>▶ Herkömmliche Medikamente, z. B. Fibrate</li> </ul>

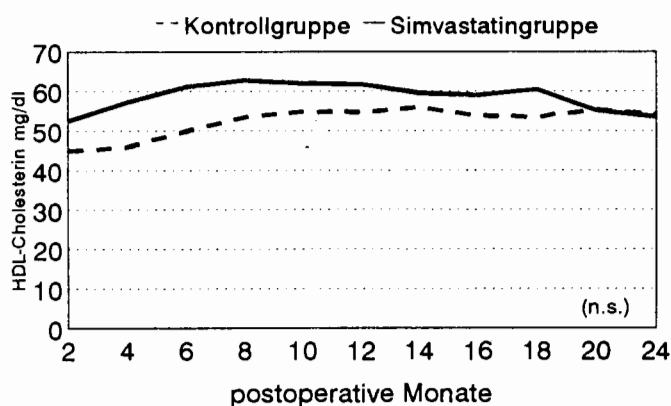


Abb. 3 HDL-Cholesterinspiegel der Therapie- und Kontrollgruppe über 24 Monate postoperativ

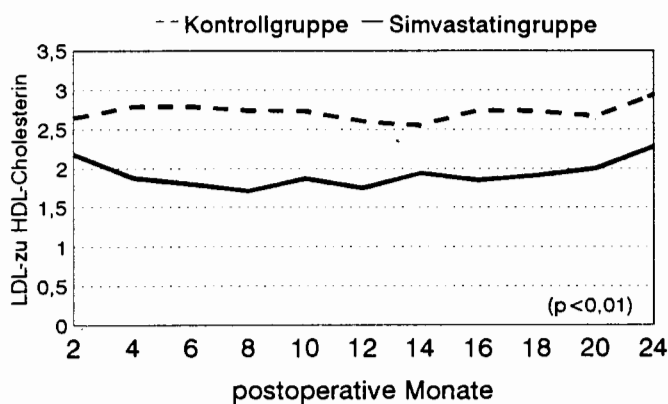


Abb. 4 LDL/HDL-Quotient der Therapie- und Kontrollgruppe über 24 Monate postoperativ

Untersuchten ( $n = 2$ ) entsprechende Werte zu erzielen. Die Gesamtcholesterin- bzw. LDL-Cholesterinwerte waren zwischen den Gruppen mit 17,6 % bzw. 29 % signifikant unterschiedlich (Abb. 1 und 2).

Im gleichen Zeitraum stiegen die HDL-Cholesterinwerte in beiden Gruppen um ca. 15 % an (Abb. 3). Hier ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Der LDL/HDL-Quotient ist über den Gesamtzeitraum signifikant unterschiedlich ( $p < 0,01$ ). In der Behandlungsgruppe liegt er bei 2,28 gegenüber 2,94 in der Kontrollgruppe (Abb. 4). Das als genetisch determinierter Kofaktor der Atherosklerose geltende Lipoprotein (a) (Lp(a)) stieg in beiden Gruppen um ca. 25 % an. Auch hier ergab sich kein signifikanter Unterschied (Abb. 5). Die Simvastatin-Therapie wurde von allen Patienten der Behandlungsgruppe exzellent vertragen. Wie dem Histogramm der durchschnittlichen Cyclosporin-A-Plasmaspiegel entnommen werden kann, kam es im gesamten Verlauf von 24 Monaten zu keinerlei signifikanten Unterschieden bzw. Interaktionen in beiden Gruppen (Abb. 6). Auch hatte die Therapie keinen Einfluß auf die

Transplantatabstoßung. Wie in Abbildung 8 zu erkennen ist, war die prozentuale Abstoßungsfrequenz in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Auch die Entwicklung des Körpergewichtes war in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (Abb. 7).

Die wichtigsten Serumenzyme wie alkalische Phosphatase, Amylase, Lipase, Pseudocholinesterase, Laktatdehydrogenase, Gamma-GT und Transaminasen zeigten im Studienverlauf keine Abweichungen vom Referenzwert (Abb. 3). Allerdings fanden sich bei einigen Patienten in beiden Gruppen vereinzelt erhöhte Serumaktivitäten, vor allem von Leber- und Muskelenzymen. In der mit Simvastatin behandelten Gruppe war 12 Monate nach HTx in insgesamt sieben Fällen eine erhöhte Gamma-GT-Aktivität festzustellen (38–63 U/l). Auch in der Kontrollgruppe zeigten 12 Patienten eine erhöhte Gamma-GT-Aktivität 12 Monate postoperativ (31–99 U/l). Bei zwei dieser Patienten bestand bereits vor der Transplantation eine stauungsbedingte Leberinsuffizienz, bei einem Patienten war präoperativ ein Alkoholabusus nachweisbar.

Abb. 5 Lipoprotein (a), atherogener Kofaktor, 24monatiger postoperativer Verlauf in der Therapie- und Kontrollgruppe

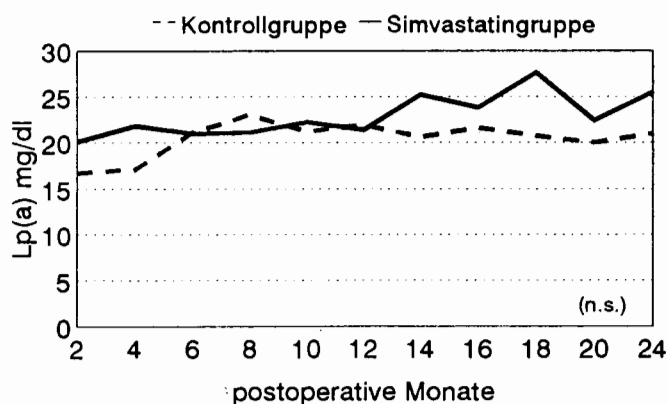
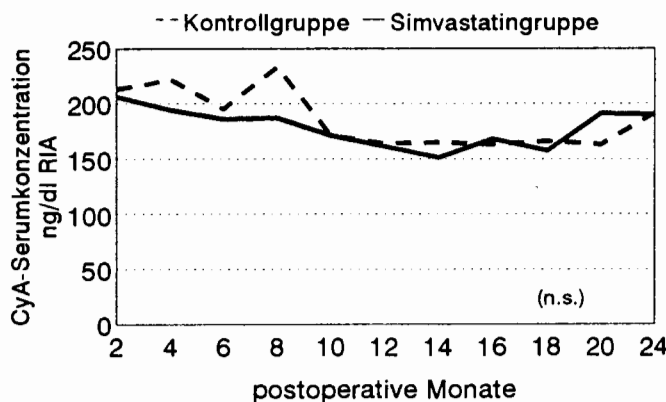


Abb. 6 Cyclosporin-A-RIA-Plasmaspiegel in der Therapie- und Kontrollgruppe



Die Aktivität der Creatininkinase war in den ersten Tagen nach Transplantation, bedingt durch die Operation, in beiden Gruppen auf ein Vielfaches des Normwertes erhöht. Nach Normalisierung kam es im weiteren Verlauf in beiden Gruppen in einzelnen Fällen sporadisch zu CK-Anstiegen. Fünf Patienten unter Simvastatin-Therapie (10 mg/Tag) waren 12 Monate nach Transplantation mit ihren Creatininkinasewerten oberhalb des Referenzwertes (97–359 U/l). Diese ließen sich jedoch, abgesehen von zwei Ausnahmen, durch kurzfristig vorausgegangene Muskelbelastungen (Bergtouren, Holzhacken, Gymnastik, Radwanderungen) erklären und lagen bei der nächsten Kontrolle sowie im 24. Monat nach HTx wieder im Normbereich. Im Fall eines belastungsunabhängigen CK-Anstieges wurde die Behandlung mit Simvastatin für vier Wochen unterbrochen. Nach Wiederaufnahme von Simvastatin in den Therapieplan kam es nur bei einem der beiden Patienten zu erneuten CK-Erhöhungen (bis 176 U/l), jedoch ohne nachweisbare Myalgien. Auch in der Kontrollgruppe fanden sich in vier Fällen 12 Monate postoperativ vorübergehend erhöhte Aktivitäten der Creatininkinase im Serum (90–460 U/l), am ehesten vereinbar mit sportlichen Aktivitäten bei diesen Patienten.

In beiden Gruppen lagen die mittleren Werte für die CK am Ende der Beobachtungsphase im Normbereich.

24 Monate nach Transplantation waren bei allen Patienten die mittleren Retentionswerte erhöht: Serum-Creatinin (1,53 mg/dl in beiden Gruppen), Serum-Harnstoff (72,4 mg/dl in der Simvastatin- und 70 mg/dl in der Kontrollgruppe) lagen über dem Normalwert, hatten jedoch diesen

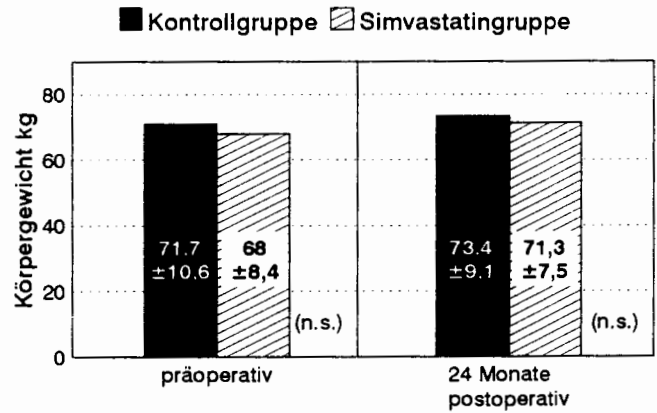


Abb. 7 Entwicklung des Körpergewichts. 24-monatiger postoperativer Verlauf in der Therapie- und Kontrollgruppe

auch während des ersten postoperativen Jahres im Mittel nie erreicht.

Während der ersten Wochen nach Transplantation erfolgte in Abhängigkeit von den Cholesterinbestimmungen ggfs. eine Dosisanhebung von Simvastatin. 18 Patienten der Behandlungsgruppe waren mit der Initialdosierung von 5 mg Simvastatin täglich auf den gewünschten LDL-Wert (< 110 mg/dl) einstellbar. Weitere 10 Studienteilnehmer benötigten 10 mg Simvastatin/Tag, weitere 4 Patienten 15 mg/Tag, und ein Patient benötigte die maximale Dosierung von 20 mg/Tag, um den oberen LDL-Cholesterin-Grenzwert nicht zu überschreiten. Der Simvastatin-Plasmaspiegel war während der 24mo-

Tab. 3 Enzyme-Plasmaspiegel. 24monatiger postoperativer Verlauf in der Therapie- und Kontrollgruppe

Simvastatingruppe Enzyme		1. postop. Woche MW ± SD	12 Monate MW ± SD	24 Monate MW ± SD
GOT	(U/l)	27 ± 33,5	11 ± 5,4	11 ± 6,9
GPT	(U/l)	53 ± 79,3	13 ± 10,5	14 ± 11,9
AP	(U/l)	171 ± 147	106 ± 31,4	113 ± 51,5
GGT	(U/l)	88 ± 86,6	34 ± 42,4	29 ± 30,3
CK	(U/l)	169 ± 376,3	65 ± 74,4	75 ± 189,3
LDH	(U/l)	420 ± 178,7	177 ± 34,3	175 ± 37,6
Amylase	(U/l)	84 ± 64,5	79 ± 42	74 ± 31,2
Lipase	(U/l)	110 ± 84,3	100 ± 138	83,3 ± 79,9
PCHE	(U/l)	2719 ± 806,6	4591 ± 1292	4600 ± 1278

Kontrollgruppe Enzyme		1. postop. Woche MW ± SD	12 Monate MW ± SD	24 Monate MW ± SD
GOT	(U/l)	26 ± 40,5	17 ± 33,7	16 ± 29,8
GPT	(U/l)	29 ± 21,2	21 ± 38,6	18 ± 33,1
AP	(U/l)	139 ± 82	135 ± 58,3	133 ± 54,7
GGT	(U/l)	81 ± 76,2	36 ± 26,1	30 ± 32,6
CK	(U/l)	151 ± 290,5	53 ± 77,2	53 ± 77,8
LDH	(U/l)	412 ± 177	202 ± 109,5	203 ± 94,5
Amylase	(U/l)	96 ± 177	68 ± 26,6	75 ± 34,2
Lipase	(U/l)	84 ± 53,2	67 ± 56,7	80 ± 51
PCHE	(U/l)	2960 ± 796,8	5064 ± 1170	5330 ± 1059

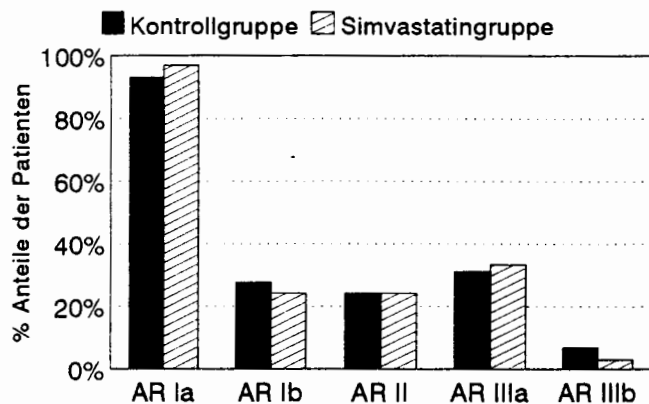


Abb. 8 Prozentuale Abstoßungsepisoden im 24monatigen postoperativen Verlauf in der Therapie- und Kontrollgruppe

nigen Beobachtungsphase bei 20 von 33 mit Simvastatin behandelten herztransplantierten Patienten 12 Stunden nach Einnahme noch detektierbar ( $< 2$  ng/ml). In den meisten Fällen war dies ein einmaliges Ereignis. Bei 10 Patienten konnte zweimal, bei drei Patienten dreimal eine restliche Simvastatin-Konzentration im Plasma nachgewiesen werden. Von den 32 positiven Messungen traten 15 (47%) innerhalb der ersten vier Wochen nach Transplantation auf, der Rest verteilte sich gleichmäßig über die folgenden Monate. Die nachgewiesenen Konzentrationen lagen zwischen 2 und 4 ng Simvastatin/dl Serum. Fünf Patienten wiesen höhere Werte auf (8–20 ng/dl). Nur bei einem Patienten war gleichzeitig eine leichte Bilirubinrhöhung (1,5 mg/dl) aufgefallen. Die Simvastatin-Therapie wurde in diesem Fall für die Dauer von vier Wochen unterbrochen. Es bestand bei keinem Studienteilnehmer gleichzeitig eine gesteigerte CK-Aktivität. Bei einer Kontrolluntersuchung waren die Parameter wieder im Normbereich.

## Diskussion

In der Therapie der Hypercholesterinämie nach Herztransplantation wurden bisher Medikamente eingesetzt, die nur einen sehr limitierten Therapieerfolg aufwiesen (3, 5, 6, 16). Die Verwendung von HMG-CoA-Reduktasehemmern wurde aufgrund der Gefahr von Cyclosporin-A-Interaktionen sowie der Kumulation abgelehnt (2, 10, 21). Schwere Myalgien sowie tödlich verlaufende Rhabdomyolysen nach Therapie mit Lovastatin wurden beschrieben (7, 9, 11, 21). Nach unserer Erfahrung kann festgestellt werden, daß sich der HMG-CoA-Reduktasehemmer Simvastatin in niedriger Dosierung (bis 20 mg/Tag) vorzugsweise für die Therapie bzw. die Prävention der Posttransplantationshypercholesterinämie nach Herztransplantation eignet. Abgesehen von einem Patienten mit schwerer familiärer Hypercholesterinämie, der zusätzlich einem extrakorporalen LDL-Cholesterin-Eliminationsverfah-

ren (H.E.L.P.) zugeführt werden mußte, ließen sich die LDL-Cholesterin-Plasmaspiegel durchweg in einen Bereich von 110 mg/dl einstellen. Mit diesem niedrigen Plasmaspiegel konnte der Risikofaktor LDL-Cholesterin für die Entstehung der Transplantatatherosklerose auf ein Minimum reduziert werden. Auch andere Autoren, die eine Lipidsenkung bei Herztransplantierten mit HMG-CoA-Reduktasehemmern durchgeführt haben, arbeiten mit der Arbeitshypothese, daß eine aggressive LDL-Cholesterinsenkung zu einer Reduktion der Transplantatatherosklerose führen kann (8, 18). Die Plasma-HDL-Cholesterinspiegel sowie das Lp(a) wurden erwartungsgemäß durch die Simvastatin-Therapie nicht signifikant beeinflusst. Ob das Lp(a) auch bei der Entstehung der Transplantatatherosklerose als Kofaktor angesehen werden muß, kann aufgrund der bisher vorliegenden Ergebnisse nicht verifiziert werden.

Während des 24monatigen Beobachtungszeitraumes war die Verträglichkeit des Simvastatin bei Herztransplantierten exzellent. Abgesehen von gelegentlichen Erhöhungen der Leberenzyme sowie der Creatinkinaseaktivität im Serum in beiden untersuchten Gruppen konnten keine schwere Nebenwirkungen festgestellt werden. Es muß jedoch betont werden, daß bei einer Simvastatin-Therapie bei gleichzeitiger Einnahme von Cyclosporin A in der Anfangsphase zumindest wöchentlich, im Langzeitverlauf zumindest zweimal monatlich eine Simvastatin-Plasmaspiegel-Kontrolle durchgeführt werden sollte. Dadurch kann die Kumulationsgefahr des Medikamentes weitgehend ausgeschlossen werden und somit die Gefahr einer Myolyse oder Rhabdomyolyse gebannt werden. Möglicherweise spielt der Applikationszeitpunkt eine entscheidende Rolle. In unserer Studie wurde er so gewählt, daß eine maximale Intervallzeit zwischen den Cyclosporin-A-Einnahmezeiten bestand und somit die Cyclosporin-A-Pharmakokinetik am wenigsten durch das Simvastatin beeinträchtigt wurde. Ein Einfluß auf die Frequenz der Transplantatabstoßung durch die Therapie konnte nicht festgestellt werden, sowohl in der Therapie- als auch in der Kontrollgruppe ergaben sich durchschnittlich die gleichen prozentualen Abstoßungsfrequenzen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß sich die niedrig dosierte Simvastatin-Therapie (5–20 mg/Tag) für eine effektive Behandlung der Hypercholesterinämie nach Herztransplantation eignet. Das Therapiekonzept muß als optimal und sicher für die transplantierten Patienten gewertet werden. Schwere Nebenwirkungen der Therapie sind bei regelmäßiger Kontrolle der Simvastatin- und Cyclosporin-Plasmaspiegel nicht zu erwarten. Ein Einfluß der Therapie auf die Abstoßungsfrequenz des transplantierten Herzens sowie auf die übrigen Organfunktionen konnte nicht nachgewiesen werden.

**Danksagung** Die Autoren bedanken sich bei Frau T. Meyer für die Bearbeitung des Manuskriptes.

## Literatur

1. Anderson SL, Schroeder JS (1975) Effects of probucol on hyperlipidemic patients with cardiac allografts. *J Cardiovasc Pharmacol* 1:353-365
2. Ballantyne CM, Jones PH, Payton-Ross C, Patch W, Short III HD, Noon GP, Gotto jr AM, Debakey ME, Young JB (1987) Hyperlipidemia following heart transplantation: Natural history and intervention with mevinolin (lovastatin). *Transplant-Proc* 14, Suppl 5:60-62
3. Ballantyne CM, Radovancevic B, Farmer JA, Frazier H, Chandler L, Payton-Ross CH, Cocanougher B, Jones PH, Young JB, Gott Jr AM (1992) Hyperlipidemia after heart transplantation: Report of a 6-year experience with treatment recommendations. *JACC* 19, 6:1315-1321
4. Barbir M, Hunt B, Trayner IK, Kehely A, Prescott R, Theodoropoulos S, Mitchell AA, Ilsey C, Thompson GR, Yacoub M (1990) Comparison of bezafibrate and maxepa in the treatment of dyslipidaemic transplant patients. 56th European Atherosclerosis Congress, Santa Margherita di Pula, Cagliari, Italy, Oct 10-13
5. Barbir M, Rose M, Kusuwa S, Akl S, Mitchell A, Yacoub M (1991b) Low-dose Simvastatin for the treatment of hypercholesterolemia in recipients of cardiac transplantation. *Int J Cardiol* 33:241-246
6. Barbir M, Hunt B, Kusuwa S, Kehely A, Prescott R, Thompson GR, Mitchell A, Yacoub M (1992) Maxepa versus Bezafibrate in hyperlipidemic cardiac transplant recipients. *Am J Cardiol* 70:1596-1601
7. Blaison G, Weber JC, Sachs D, Korganow AS, Martin T, Kretz JG, Pasquali JL (1992) Rhabdomyolysis caused by simvastatin in a patient following heart transplantation and cyclosporine therapy. *Rev Med Interne* 13:61-63
8. Carrier M, Pelletier GB, Genest J, Cartier R, Leclerc Y, Pelletier C (1994) Cholesterol-lowering intervention and coronary artery disease after cardiac transplantation. *Annals Thoracic Surgery* 57: 353-356
9. Corpier CL, Jones PH, Suki WN, Lederer ED, Paoletti R, Quinons CL, Schmidt SW, Young JB (1988) Rhabdomyolysis and renal injury with lovastatin use. Report of two cases in cardiac transplant recipients. *JAMA* 260.2:239-241
10. Deslypere JP, Vermeulen A (1991) Rhabdomyolysis and Simvastatin. *Ann Intern Med* 114:342
11. East C, Alivizatos PA, Grundy SM, Jones PH, Farmer JA (1988) Rhabdomyolysis in patients receiving lovastatin after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 318:47-48
12. Gao SZ, Schroeder JS, Alderman EL, Hunt SA, Silverman JF, Wiederhold V, Stinton EB (1987a) Clinical and laboratory correlates of accelerated coronary artery disease in the cardiac transplant patient. *Circulation* 76 suppl. V:V56-61
13. Gao SZ, Schroeder JS, Hunt SA, Stinson EB (1988a) Retransplantation for severe accelerated coronary artery disease in heart transplant recipients. *Am J Cardiol* 62:876-881
14. Gao SZ, Alderman EL, Schroeder JS, Silverman JF, Hunt SA (1988) Accelerated coronary vascular disease in the heart transplant patient: Coronary arteriographic findings. *JACC* 12:334-340
15. Grant SCD, Brooks NH (1993) Accelerated graft atherosclerosis after heart transplantation. *Br Heart J* 69:469-470
16. Hunt BJ, Segal H, Barbir M, Prescott R, Yacoub M (1990) 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
17. Keogh A, Simon L, Spratt P, Esmore D, Chang V, Hickie J, Baron D (1988b) Hyperlipidemia after heart transplantation. *J Heart Transplant* 7:171-175
18. Meiser BM, Wenke K, Thiery J, Wolf S, Devens CH, Seidel D, Hammer C, Billingham ME, Reichart B (1993) Simvastatin decreases accelerated graft vessel disease after heart transplantation in an animal model. *Transplan Proc*. Vol 25:2075-2077
19. Seidel D, Wieland H (1982) Ein neues Verfahren zur selektiven Messung und extrakorporalen Elimination von Low-Density-Lipoproteinen. *J Clin Chem Clin Biochem* 20:684-685
20. Thiery J (1988) Maximaltherapie der Hypercholesterinämie bei koronarer Herzkrankheit. *Therapiewoche* 38:3424-3437
21. Tobert JH (1988) Efficacy and long term adverse effects of Lovastatin. *Am J Cardiol* 62:28J-29J
22. Wenke K, Thiery J, Arndtz N, Meiser B, Seidel D, Reichart B (1992) 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* 24:2674-2676