

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Östrogensubstitution - eine mögliche Therapieoption bei Herztransplantierten in der Menopause

Prenner G, Tscheliessnigg KH

Wasler A

*Journal für Kardiologie - Austrian
Journal of Cardiology* 1999; 6 (8)
431-432

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Veranstaltungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Östrogensubstitution – eine mögliche Therapieoption bei Herztransplantierten in der Menopause

G. Prenner, A. Wasler, KH. Tscheliessnigg

Die transplantatspezifische Koronarangiopathie und die Komplikationen der immunsuppressiven Therapie beeinflussen wesentlich die Langzeitergebnisse der Herztransplantation. Viele Arbeitsgruppen vermuten als Ursache der Graftsklerose ein immunologisches Phänomen, wobei die chronische Abstoßung eine Rolle spielen dürfte. Die ärztliche Kunst ist es, zwischen Abstoßungsreaktion und erhöhtem Infektions- und Neoplasierisiko abzuwägen und die Immunsuppression anzupassen. Diese Form der Koronarsklerose führt rasch zur Transplantatinsuffizienz. Als spezifische Therapie dieser konzentrischen Form der Sklerose steht derzeit nur die Re-Transplantation zur Verfügung, so daß der Behandlung und Vermeidung von Risikofaktoren der koronaren Herzkrankheit ein hoher Stellenwert zukommt. Die Wirkung der Östrogene auf kardiovaskuläre Risikofaktoren und immunologische Prozesse könnte einen positiven Einfluß auf die Entwicklung der Graftsklerose haben.

Transplant-specific coronary angiopathy and complications resulting from immunosuppressive therapy essentially influence the long-term results of heart transplantation. Many working groups speculate that an immunological phenomenon is the cause of graft sclerosis, whereby chronic rejection also seems to play a role. The physician is faced with the task of accommodation of immunosuppressive therapy under careful consideration of rejection responses and increased risk of infection and neoplasia. This particular form of coronary sclerosis rapidly leads to transplant insufficiency. Retransplantation is the only possible therapy of the concentric form of coronary sclerosis. Therefore the treatment and avoidance of risk factors in coronary heart disease is of great importance. The effect of estrogens, regarding cardiovascular risk factors and immunological processes, could have a positive influence in the development of graft sclerosis. J Kardiologie 1999; 6: 431–2.

Die Herztransplantation hat sich auf Grund der herausragenden Ergebnisse als Therapie der terminalen Herzinsuffizienz etabliert. Es werden 1-Jahres Überlebensraten (ÜRL) von 83 %, 2-Jahres ÜRL von 78,9 %, 3-Jahres ÜRL von 75,4 % und 4-Jahres ÜRL von 71,7 % berichtet [1]. Die Spätmortalität wird wesentlich durch die transplantatspezifische koronare Herzkrankheit (Graftsklerose) beeinflusst. Das Auftreten der Graftsklerose im länger als 3 Jahre transplantierten Herzen beträgt 45 % [2].

Neben den Risikofaktoren Lipidstoffwechselstörungen, diabetische Stoffwechsellage und arterieller Hypertonus werden als Ursache der Graftsklerose immunologische Phänomene gesehen [3]. Als Graftsklerose wird die Proliferation der intimalen glatten Muskelzellen als Folge einer chronischen Immunreaktion mit Lipidablagerungen in der Gefäßwand angesehen [3]. Die chronische Abstoßungsreaktion als immunologisches Geschehen ist ein Risikofaktor für die Entwicklung dieser Gefäßerkrankung [4]. Durch engmaschige Laborkontrollen wird das kardiovaskuläre Risiko beurteilt und die entsprechende medikamentöse Therapie verordnet. In der Literatur findet man Anhaltspunkte der positiven Beeinflussung der koronaren Herzkrankheit durch Östrogene [5]. Dadurch werden Östrogene nicht nur wegen der Behandlung der Osteoporose für die Herztransplantation interessant.

An männlichen Herztransplantierten mit einem männlichen Spenderorgan konnte gezeigt werden, daß die zuvor durch den „cold pressure test“ herbeigeführte Vasokonstriktion der Koronargefäße mit intravenöser Östrogenverabreichung aufgehoben werden konnte [6]. Lou et al. konnte eine deutliche Vermehrung des Östrogenrezeptors alpha in Koronararterien von transplantierten männlichen Kaninchenherzen, welche 42 Tage immunsupprimiert wurden, nachweisen. Diese konnte in den explantierten Empfängerherzen, als auch in den nichtimplantierten Spenderherzen nicht nachgewiesen werden. Diese Beobachtung spricht für den gefäßprotektiven Effekt von Östrogenen [7]. Die Verabreichung von Östradiol führte in einem ähnli-

chen *in vivo* Tierexperiment zu einer verminderten Expression des IGF 1 (insulin-like growth factor 1) Proteins in der Gefäßwand der Herzkranzgefäße und damit zu einer geringeren myointimalen Verdickung innerhalb der Koronararterien gegenüber der mit Placebo behandelten Herztransplantate [8]. Weiters konnte gezeigt werden, daß Östradiol eine Reduktion der MHC (major histocompatibility complex) Klasse II Antigenexpression in den Koronargefäßen bewirkt. In weiterer Folge nimmt die zelluläre Infiltration der Gefäßwand durch Makrophagen und T-Lymphozyten ab. Über diesen immunologischen Weg scheint Östradiol eine positive Wirkung auf die Graftsklerose zu haben [9, 10].

Durch Erhöhung des HDL-Cholesterins und Senkung von Fibrinogen und LDL-Cholesterin ist ein positiver Einfluß auf kardiovaskuläre Risikofaktoren nachzuweisen [1, 11].

Ein weiterer Aspekt der Östrogene ist in der Prophylaxe der Osteoporose zu sehen. Bei Patienten auf der Warteliste zur Herztransplantation mit terminaler Herzinsuffizienz hat man bereits in der Prätransplantationsphase eine Abnahme der Knochenmineraldichte im Bereich der Wirbelsäule, des Schenkelhalses und der peripheren Meßstelle am distalen Unterarm festgestellt [12]. Nach erfolgter Transplantation kommt es durch die Immunsuppression, insbesondere durch die Glukokortikoidgabe, zu einem weiteren Knochenmasseverlust [13]. Die Hauptindikation der Östrogene in der Menopause besteht in der Behandlung der klimakterischen Beschwerden, es liegen jedoch noch keine Studien über Östrogensersatztherapie bei herztransplantierten Frauen in der Menopause vor.

Für den Einsatz der Östrogene in der Transplantationsmedizin spricht ihr protektiver Effekt im Hinblick auf die Graftsklerose, welche wegen ihrer diffusen Morphologie durch herkömmliche Revaskularisationsmaßnahmen meist nicht therapiert werden kann, sondern bei rechtzeitiger Diagnose eines fortgeschrittenen Stadiums nur durch eine Retransplantation behandelt werden kann. Die zunehmende Osteoporose mit der damit erhöhten Frakturgefährdung

nach erfolgter Transplantation ist ein weiterer Punkt, der für die Östrogensubstitution spricht. Demgegenüber steht das östrogeninduzierte erhöhte Mamma- und Uteruskarzinomrisiko. Dies stellt gerade bei Transplantierten mit lebenslang bestehender Immunsuppression eine potentielle Gefahr dar. Die Inzidenzerhöhung an Thrombosen und Thrombembolien [1] sowie Gallenblasenerkrankungen [14] ist ebenfalls abzuwägen. Es gilt nun entsprechende Studien mit herztransplantierten Frauen in der Menopause zu initiieren, um den tatsächlichen Benefit einer Östrogensubstitution, nicht nur auf die Osteoporose, sondern auch auf die Graftsklerose zu erkennen, und dadurch eventuell auch das Langzeitüberleben nach Herztransplantation positiv zu beeinflussen.

Literatur:

1. American Heart Association Inc. http://www.americanheart.org/Heart_and_Stroke_A_Z_Guide/htrans.html
2. Argenziano M, Michler RE, Rose EA. Cardiac transplantation for endstage heart disease. *Heart Vessels* 1997; (Suppl 12): 23–7.
3. Drexler H, Schroeder JS. Unusual forms of ischemic heart disease. *Current Opinion Cardiology* 1994; 9: 457–64.
4. Brunner La Rocca HP, Schneider J, Kunzli A, Turina M, Kiowski W. Cardiac allograft rejection late after transplantation is a risk factor for graft coronary artery disease. *Transplantation* 1998; 65: 538–43.
5. Taskinen MR. Oestrogen replacement therapy and coronary heart disease. *Ann Med* 1998; 30: 443–51.
6. Reis SE, Bhoopalam V, Zell KA, Counihan PJ, Smith AJC, Pham S, Murali S. Conjugated estrogens acutely abolish abnormal cold-induced coronary vasoconstriction in male cardiac allografts. *Circulation* 1998; 97: 23–5.
7. Lou H, Martin MB, Stoica A, Ramwell PW, Foegh ML. Upregulation of estrogen receptor-alpha expression in rabbit cardiac allograft. *Circulation Res* 1998; 83: 947–51.
8. Lou H, Zhao Y, Delafontaine P, Kodama T, Katz N, Ramwell PW, Foegh ML. Estrogen effects on insulin-like growth factor-I (IGF-I) - induced cell proliferation and IGF-I expression in native and allograft vessels. *Circulation* 1997; 96: 927–33.
9. Lou H, Kodama T, Zhao YJ, Maurice P, Wang YN, Katz N, Foegh ML. Inhibition of transplant coronary arteriosclerosis in rabbits by chronic estradiol treatment is associated with abolition of MHC class II antigen expression. *Circulation* 1996; 94: 3355–61.
10. Cheng LP, Kuwahara M, Jacobsson J, Foegh ML. Inhibition of myointimal hyperplasia and macrophage infiltration by estradiol in aorta allografts. *Transplantation* 1991; 52: 967–72.
11. Nathan L, Chaudhuri G. Estrogens and atherosclerosis. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1997; 37 : 477–515.
12. Lee AH, Mull RL, Keenan GF, Callegari PE, Dalinka MK, Eisen HJ, Mancini DM, DiSesa VJ, Attie MF. Osteoporosis and bone morbidity in cardiac transplant recipients. *Am J Med* 1994; 96: 35–41.
13. Shane E, Rivas M, McMahon DJ, Staron RB, Silverberg SJ, Seibel MJ, Mancini D, Michler RE, Aaronson K, Addesso V, Sha Hwa Lo. Bone loss and turn over after cardiac transplantation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1497–506.
14. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605–13.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung