

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Transplantvaskulopathie - Pathophysiologie, Diagnose und Therapie

Pölzl G, Frick M

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2009; 16

(3-4), 80-84

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

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

Transplantvaskulopathie – Pathophysiologie, Diagnose und Therapie

G. Pözl, M. Frick

Kurzfassung: Die Transplantvaskulopathie (CAV) ist die häufigste Todesursache im Langzeitverlauf nach Herztransplantation. Sowohl immunologische als auch nicht-immunologische Faktoren sind für die Entwicklung der meist konzentrischen, diffusen, überwiegend fibrösen Intimahyperplasie verantwortlich. Die klinische Symptomatik ist unspezifisch, regelmäßige Kontrolluntersuchungen sind daher erforderlich. Im Gegensatz zur konventionellen Koronarangiographie ermöglicht der intravaskuläre Ultraschall die frühzeitige Diagnose und Quantifizierung der Erkrankung und damit einen raschen Therapiebeginn. Dabei spielen die konsequente Einstellung kardiovaskulärer Risikofaktoren, die immunsuppressive Therapie und die Zytomegalie-Prophylaxe eine wichtige Rolle. Bei schweren Ver-

laufsformen kommen die perkutane Koronarintervention, seltener die Bypassoperation und in ausgewählten Fällen die Retransplantation zum Einsatz.

Abstract: Cardiac Allograft Vasculopathy – Pathophysiology, Diagnosis and Therapy. Cardiac allograft vasculopathy (CAV) is the leading cause of death in patients who survive beyond the first year after heart transplantation. Although the exact pathogenesis remains to be established, there is strong evidence that CAV involves both, immunologic mechanisms and non-immunologic risk factors including ischemia-reperfusion injury, viral infections, and

metabolic disorders. CAV is characterized by diffuse narrowing and occlusion of coronary arteries rather than the more focal lesions of conventional atherosclerosis. Intravascular ultrasound is the most sensitive method for detection of the disease, and progressive intimal thickening in the first posttransplant year identifies patients at high risk for future cardiovascular events. New immunosuppressant agents, e.g. the proliferation signal inhibitors, reduction in cardiovascular risk factors, and CMV prophylaxis have been suggested for disease prevention. In patients with severe CAV and suitable anatomy, coronary angioplasty and coronary bypass grafting may be considered. Selected patients with end-stage disease may be candidates for retransplantation. **J Kardiologie 2009; 16: 80–4.**

■ Einleitung

Die Herztransplantation hat sich über die vergangenen 40 Jahre zu einer sicheren und äußerst effizienten Therapie für die schwere Herzinsuffizienz entwickelt. Seit der ersten Herztransplantation im Jahre 1967 sind mittlerweile weltweit an die 80.000 Operationen durchgeführt worden. Fortschritte bei der Patienten- und Spenderselektion, bei chirurgischen Techniken, dem perioperativen Management und vor allem auf dem Gebiet der immunsuppressiven Therapie haben zu einer stetigen Verbesserung von Kurz- und Langzeitergebnissen geführt.

Das Register der „Internationalen Gesellschaft für Herz- und Lungentransplantation“ (ISHLT), in dem über 70.000 Patienten erfasst sind, gibt die durchschnittliche Überlebenszeit nach Herztransplantation mit ca. 10 Jahren an. Für Patienten, die das erste Jahr nach Transplantation überlebt haben, sind dies 13,6 Jahre. Die Überlebenszeit hat sich seit den Anfängen der Transplantation mit jeder Dekade weiter verbessert. Die hochgerechnete durchschnittliche Überlebenszeit für die Patienten der vergangenen 5 Jahre liegt bei ca. 11 Jahren (Abb. 1) [1]. Parallel zur verbesserten Überlebensrate hat auch die Lebensqualität nach Transplantation zugenommen. Ca. 1/3 der Patienten kehren als Voll- oder Teilzeitbeschäftigte wieder in das Berufsleben zurück und weniger als 5 % sind dauerhaft invalidisiert [1].

■ Häufigkeit und Charakterisierung

Im ersten Jahr nach der Transplantation wird das Überleben in erster Linie durch akutes Graftversagen, Infektionen und

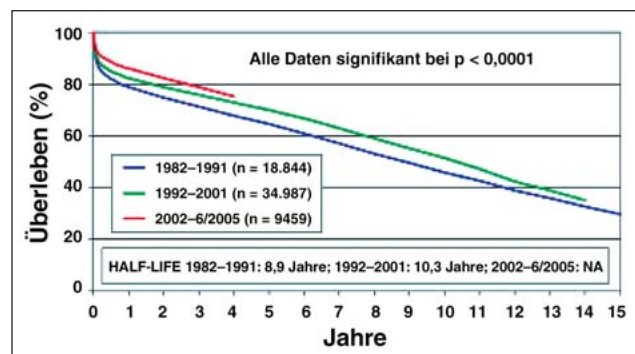


Abbildung 1: Der direkte Vergleich zeigt eine deutliche Verbesserung des Langzeitüberlebens in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Transplantation. Auffällig ist, dass der Überlebensvorteil für die jüngste „Patientengeneration“ hauptsächlich in den ersten 6 Monaten nach Transplantation zustande kommt. Dies spricht für ein verbessertes perioperatives Management, zeigt aber auch, dass sich der ungünstige Einfluss der CAV auf die Langzeitprognose im Verlauf der Jahre nicht wesentlich gebessert hat. Nachdruck mit Genehmigung aus [1].

Organabstoßung bestimmt [2]. Im Gegensatz dazu wird das Langzeitüberleben vor allem durch die progressive Erkrankung der Koronargefäße am implantierten Transplantat, der sogenannten Transplantvaskulopathie („cardiac allograft vasculopathy“ = CAV), beeinflusst [3]. Gemessen an angiographischen Kriterien beträgt die Prävalenz der CAV ein Jahr nach Transplantation ca. 10 %, nach 5 Jahren ca. 50 %. Das entspricht einer jährlichen Zuwachsrate von ca. 10 % [4]. Mittels intravaskulärem Ultraschall finden sich nach einem Jahr bereits bei ca. 75 % der Patienten mehr oder weniger stark ausgeprägte Veränderungen an den Koronargefäßen [5]. Erfolgreicherweise führen nicht alle Veränderungen zu einem klinisch relevanten Ereignis.

Die CAV ist eine rasch fortschreitende, häufig diffuse Form der Arteriosklerose, die anfänglich durch Intimaproliferation und Verschluss kleinerer intramuraler Gefäße und in späteren Stadien durch eine Lumenseinengung an den epikardialen Gefäßen charakterisiert ist [6]. Im Gegensatz zur Koronar-

Eingelangt am 16. Mai 2008; angenommen am 20. Mai 2008.

Aus der Klinischen Abteilung für Kardiologie, Medizinische Universität Innsbruck

Korrespondenzadresse: Univ.-Doz. Dr. med. Gerhard Pözl, FESC, Klinische Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35; E-Mail: gerhard.poelzl@uki.at

Sklerose am nicht-transplantierten Herzen mit häufig fokalen, meist exzentrischen Läsionen und atheromatösen Plaques ist die CAV gekennzeichnet durch eine konzentrische, diffuse Intimahyperplasie sowohl an den proximalen wie auch an den distalen Koronarabschnitten, einschließlich der intramyokardialen Gefäße und der kardialen Venen [7, 8]. Auffällig ist die in Einzelfällen besonders rasche Progression der Erkrankung. Intimaveränderungen können bereits 1–2 Wochen nach der Transplantation auftreten. Während anfänglich die fibröse, konzentrische Intimaverdickung im Vordergrund steht, können sich im Langzeitverlauf auch typische atheromatöse Plaques bilden [8]. Im Gegensatz zur Nativsklerose dürfte jedoch die Plaquekappe in der Regel ausreichend dick sein („thick-cap fibroatheroma“), da eine Plaqueruptur selten beobachtet wird. Die Lamina elastica interna bleibt im Gegensatz zur Nativsklerose intakt, Kalkablagerungen sind seltener zu beobachten als bei der Nativsklerose [3].

■ Prognose der CAV

Untersuchungen mit intravaskulärem Ultraschall (IVUS) haben gezeigt, dass die Progression der Erkrankung im ersten Jahr nach Transplantation am größten ist [9]. Die Zunahme der Intimadicke von $\geq 0,5$ mm ist ein verlässlicher Surrogatmarker für die nachfolgende Entwicklung angiographisch relevanter Koronarstenosen, das Auftreten eines Myokardinfarktes bzw. nicht-tödlicher kardiovaskulärer Ereignisse (= Herzinsuffizienz, perkutane Koronarintervention, Bypassoperation, ICD-Implantation, Schlaganfall, PAVK) und Tod [10, 11]. Im Endeffekt ist die Transplantvaskulopathie für ca. 30 % der Todesfälle 5 Jahre nach Transplantation verantwortlich [1]. Dies gilt besonders für Patienten mit einer besonders aggressiven Form der CAV, welche durch frühes Auftreten und eine rasch progrediente Verlaufsform gekennzeichnet ist.

Die deutliche Verbesserung der Langzeitprognose in den vergangenen Jahren ist in erster Linie auf ein verbessertes Überleben innerhalb der ersten 6 Monate nach Transplantation zurückzuführen. Die Tatsache, dass die Kaplan-Meier-Überlebenskurve der „letzten Patientengeneration“ im Langzeitverlauf weitgehend parallel zu der von früheren Generationen verläuft, spricht dafür, dass die CAV einen unverändert großen Einfluss auf das Überleben nimmt [1].

■ Pathogenese der CAV

Ebenso wie für die Nativsklerose wird auch für die Entstehung der Transplantvaskulopathie eine „Response-to-injury“-Hypothese postuliert. Neben den üblichen Risikofaktoren sind Todesursache und -umstände des Organspenders, Ischämie und Reperfusion bei der Transplantation, immunologische Faktoren und Virusinfektionen für die initiale Endothelschädigung verantwortlich [2, 4].

Das Transplantat reagiert sensibel auf ischämiebedingte Schäden, wie sie durch Gehirntrauma oder -blutung, hämodynamische Instabilität und/oder hohen Katecholaminbedarf beim Spender, Ischämie nach Graftentnahme und Reperfusion nach Implantation sowie die Qualität der Graftpreservation während des Transportes zustande kommen [12–14].

Pathophysiologisch derzeit nicht erklärbar weisen Patienten mit einem weiblichen Spenderorgan ebenfalls eine verstärkte Progression der CAV auf [13].

Die Tatsache, dass die CAV ausschließlich auf das Transplantat, also auf das implantierte „Fremdgewebe“ beschränkt ist, spricht für eine immunologische Ursache der Erkrankung. Dies wird bestätigt durch tierexperimentelle Untersuchungen, die zeigen, dass sich die CAV ausschließlich in allogenen, nicht aber in syngenem Grafts entwickelt. Dabei spielen sowohl zelluläre Abstoßungsereignisse in der Frühphase nach Transplantation wie auch chronische, humorale Abstoßungsmechanismen eine Rolle [15–17]. Als „proof of principle“ gilt der Nachweis, dass durch eine verbesserte immunsuppressive Therapie die Entwicklung der CAV verzögert werden kann [10].

Verschiedenste pathogene Keime wurden mit der Entstehung der CAV in Verbindung gebracht [2]. Die stichhaltigste Evidenz ist für das Zytomegalie-Virus (CMV) verfügbar. Neben epidemiologischen und tierexperimentellen Daten liegen hier auch Therapiestudien vor, die zeigen, dass durch eine konsequente Prophylaxe in den ersten Monaten nach Transplantation Entstehung und Verlauf der CAV günstig beeinflusst werden können [18].

Metabolische Veränderungen wie Hyperlipidämie, Hyperhomocysteinämie, Hyperglykämie, Adipositas, Insulinresistenz und Hypertonie, die üblicherweise mit der Arteriosklerose in Verbindung gebracht werden, sind Folge der immunsuppressiven Therapie und daher bei vielen Patienten nach Transplantation zu finden [19, 20]. Therapiestudien zeigen eine günstige Beeinflussung der CAV durch eine entsprechende Therapie.

Die Ätiologie der CAV ist also multifaktoriell und kann im Einzelfall nicht immer definitiv geklärt werden. Die gemeinsame Endstrecke ist die Endotheldysfunktion, d. h. eine verminderte NO-Verfügbarkeit, was letztendlich in Entzündung, Thrombose, Proliferation der glatten Gefäßmuskelzellen und Gefäßkonstriktion mündet und somit der Entwicklung der arteriosklerotischen Veränderungen zugrunde liegt [2, 15]

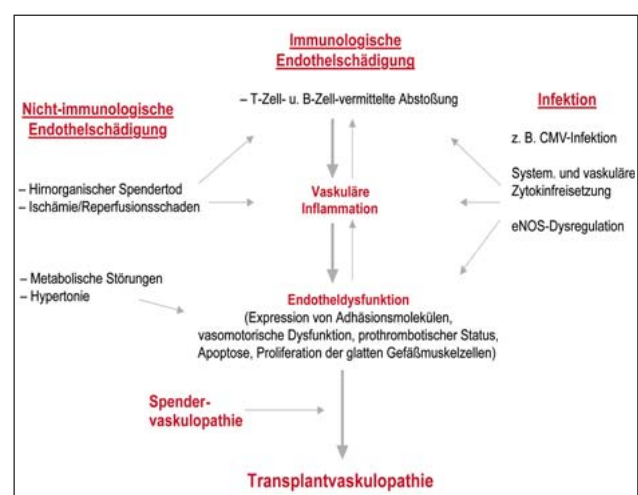


Abbildung 2: Die Interaktion immunologischer und nicht-immunologischer Faktoren verursacht eine Endotheldysfunktion am Transplantat und ist somit für die Entwicklung der CAV ursächlich verantwortlich. Mod. nach [21].

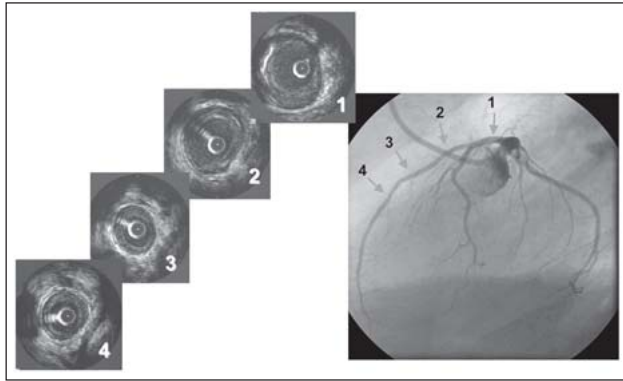


Abbildung 3: Ergebnis einer 1-Jahres-Untersuchung nach Herztransplantation. Die Angiographie des linken Koronarsystems ergibt einen weitgehend unauffälligen Befund. Im Gegensatz dazu zeigt sich im intravaskulären Ultraschall (IVUS) eine massive, konzentrische Intimahyperplasie in den korrespondierenden Schnitten des Ramus interventricularis anterior. Das angiographisch erhaltene Gefäßlumen ist auf kompensatorische Gefäßerweiterung („positives Remodelling“) zurückzuführen.

(Abb. 2). Die weit verbreitete Annahme, dass Spenderalter und damit das Ausmaß der Spendervaskulopathie die Entwicklung der CAV beschleunigen, kann nicht weiter aufrecht erhalten werden [22]. Die Progression der CAV verläuft unabhängig von und wesentlich rascher als das Fortschreiten der Spendervaskulopathie [22, 23]. Verständlicherweise zeigt allerdings die 1-Jahres-Untersuchung, bei der nicht zwischen CAV und Spendervaskulopathie unterschieden werden kann, ein größeres Plaqueburden nach Verwendung von Organen älterer Spender.

Zur Beurteilung der tatsächlichen CAV – und damit zur Prognoseabschätzung – ist daher eine Untersuchung der Koronargefäße kurz nach der Transplantation (= Quantifizierung der Spendervaskulopathie) und nach einem Jahr erforderlich.

Diagnose

Die frühe Transplantvaskulopathie verläuft in der Regel asymptomatisch. Eine klassische Angina pectoris tritt aufgrund der Denervation des implantierten Herzens lediglich bei einem kleinen Prozentsatz der Patienten auf. Oft sind plötzlicher Herztod, Rhythmusstörungen oder Herzinsuffizienz die ersten Symptome. Auch die nach dem ersten Jahr durchgeführte Koronarangiographie (CAG) ist in dieser Phase der Erkrankung nur selten aussagekräftig. Grund dafür ist eine kompensatorische Gefäßerweiterung („positives Remodelling“), welche vielfach dazu führt, dass der Gefäßdurchmesser selbst bei ausgeprägter Intimahyperplasie über lange Zeit erhalten bleibt [24] (Abb. 3).

Der intravaskuläre Ultraschall (IVUS) stellt eine wesentlich empfindlichere Methode zur Erkennung und Quantifizierung der Transplantvaskulopathie dar [25]. Mit dieser Technik kann in der Frühphase nach Transplantation das Ausmaß der Spendervaskulopathie, d. h. die bereits vor der Transplantation vorhandenen Gefäßveränderungen, erfasst und anlässlich der obligaten 1-Jahres-Untersuchung der Zuwachs an Plaque-masse exakt quantifiziert werden [10, 11]. Beurteilt werden neben der Intimadicke Lumen- und Plaquefläche, woraus der Intimal-Index (II) berechnet werden kann, und das zirkumferentielle Ausmaß der Plaquelast. Aus Gründen der Ver-

Klasse	0	I (minimal)	II (gering)	III (moderat)	IV (schwer)
Intimadicke	–	< 0,3 mm	< 0,3 mm	0,3–0,5 mm	> 0,5 mm
		und	und	oder	> 180° oder
Zirkumferentielles Ausmaß	–	< 180°	> 180°	> 0,5 mm < 180°	> 1 mm

Abbildung 4: Stanford-Klassifikation zur Beurteilung des Schweregrades der CAV (ID = Intimadicke). Mod. nach [26].

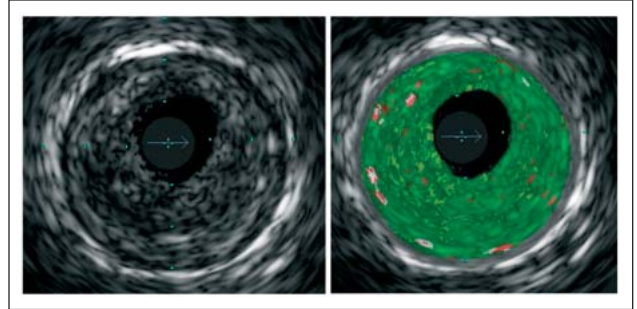


Abbildung 5: Gefäßquerschnitt des Ramus interventricularis anterior 5 Jahre nach Transplantation, dargestellt mittels konventionellem intravaskulären Ultraschall (links) und virtueller Histologie (rechts). Die konzentrische Plaque setzt sich überwiegend aus fibrösem Gewebe zusammen (grün = fibröse, hellgrün = fibrös-fettige, rot = nekrotische, weiß = kalzifizierte Plaqueanteile).

gleichbarkeit von Befunden hat sich vielerorts die Stanford-Klassifikation zur Beurteilung der intravaskulären Plaquelast durchgesetzt (Abb. 4) [26]. Mithilfe einer neuen Zusatztechnologie, der sogenannten virtuellen Histologie (IVUS-VH), können zudem Plaquemorphologie und -aufbau beurteilt werden [27, 28] (Abb. 5). Erste Ergebnisse zeigen, dass der fibröse Plaqueanteil größer ist als bei der Nativsklerose, was bisherige Obduktionsdaten bestätigen [7]. Der überwiegend fibröse Plaqueaufbau ist möglicherweise auch der Grund dafür, weshalb es hier im Gegensatz zur nativen Arteriosklerose weniger oft zu Plaquerupturen als vielmehr zur progressiven Lumenobstruktion vor allem in der Peripherie der Koronargefäße kommt (= Rarifizierung der Endäste).

Zur Beurteilung des Auftretens und zur Verlaufskontrolle der Transplantvaskulopathie werden in vielen Zentren serielle Kontrolluntersuchungen (z. B. 4 Wochen, 1, 3, 5, 7 und 10 Jahre nach Transplantation) mittels CAG und IVUS durchgeführt.

Die Rolle nicht-invasiver Untersuchungstechniken zur Diagnose der CAV ist noch nicht endgültig geklärt. Biomarker wie CRP und BNP sowie Genprofiling sind zwar mit der CAV assoziiert, spielen in der Routinediagnostik derzeit jedoch noch keine Rolle. Aufgrund häufig vorhandener Veränderungen im Ruhe-EKG ist die Aussagekraft der Ergometrie unzureichend [29]. Der prognostische Wert und eine ausreichende Genauigkeit für den Nachweis wirksamer Stenosen bei der CAV sind für Stress-Echokardiographie und Myokardszintigraphie gut belegt [30–32]. Der Nachweis subkritischer Intimaverdickungen und die Darstellung der Plaquemorphologie ist mit diesen Methoden jedoch nicht möglich. Es ist denkbar, dass Koronar-CT u/o kardiales MRI hier in Zukunft eine Rolle spielen werden [33]. Die bei herztransplantierten Patienten häufig erhöhte Herzfrequenz, die eingeschränkte

Darstellbarkeit der distalen Gefäßabschnitte und die vermehrte Strahlenbelastung haben die weite Verbreitung dieser Methode bislang jedoch beschränkt.

Zweifelloos stellt der intravaskuläre Ultraschall derzeit den goldenen Standard sowohl in der Diagnose als auch in der Prognoseabschätzung der CAV dar. Allerdings ist der Einsatz nicht-invasiver Techniken und damit die Reduktion der invasiven Untersuchungsfrequenz vor allem bei Patienten mit unauffälligem 1-Jahres-Untersuchungsergebnis durchaus sinnvoll. Im Falle eines relevanten Befundes ist jedoch eine nachfolgende invasive Untersuchung unumgänglich.

■ Therapie

Die „Behandlung“ der Transplantvaskulopathie beginnt bereits vor (= sorgfältige Spenderselektion) und mit der Transplantation (= kurze Ischämiezeit!).

Eine große Bedeutung in der Prophylaxe der CAV kommt der immunsuppressiven Therapie zu. Mehrere große, randomisierte Multicenter-Studien haben einen positiven Effekt der neuen antiproliferativen Substanzen wie Sirolimus, Everolimus und Mycophenolat-Mofetil auf die Entwicklung der CAV im ersten Jahr nach Transplantation gezeigt [34–36]. Als Surrogatparameter der CAV-Entwicklung wurde jeweils die Zunahme der Intimadicke im ersten Jahr herangezogen. Langzeituntersuchungen zum Nachweis der Reduktion angiographisch relevanter Koronarstenosen und einer möglichen Prognoseverbesserung sind bislang allerdings noch ausständig.

Auch der CMV-Prophylaxe in den ersten Monaten nach Transplantation dürfte eine prophylaktische Rolle zukommen [37].

Etabliert in der Vorsorge und Therapie der Transplantvaskulopathie ist weiters die konsequente Einstellung kardiovaskulärer Risikofaktoren. Spezielle Daten sind für Diltiazem, ACE-Hemmer [38] und Statine verfügbar [39]. In Studien nicht untersucht, aber allgemein im Einsatz, ist Aspirin.

Antioxidantien wie Riboflavin zur Wiederherstellung der Endothelfunktion und L-Arginin zur Steigerung der NO-Synthese sind in klinischen Studien noch nicht ausreichend erprobt. In einer kleinen Studie mit 40 Patienten konnte für Vitamin E/C ein mäßig protektiver Effekt auf die CAV gezeigt werden [40].

Bei Auftreten von umschriebenen Stenosen in den großen epikardialen Gefäßen (> 2,5 mm) weist die perkutane Angioplastie/Stentimplantation eine hohe primäre Erfolgsrate auf [41]. Die Restenoserate ist allerdings deutlich höher als bei nicht-transplantierten Patienten (ca. 40–45 % nach einem Jahr) [42–44]. Die wenigen, insgesamt kleinen Beobachtungsstudien zeigen eine etwas geringere Restenoserate für die Stentimplantation im Vergleich mit der konventionellen Angioplastie (PTCA) [42–44]. Im direkten, allerdings nicht prospektiv ermittelten Vergleich ist die Restenoserate mit Drug-eluting Stents tendenziell niedriger als mit Bare-metal Stents. Es ist jedoch besonders hervorzuheben, dass bislang

für keine dieser Interventionen ein längerfristiger Überlebensvorteil nachgewiesen werden konnte. Dies ist einerseits wohl auf die hohe Restenoserate, andererseits jedoch auf die rasche Progression der CAV zurückzuführen und unterstreicht den malignen Charakter dieser Erkrankung [36, 45].

Ähnliches wie für die Ergebnisse der perkutanen Angioplastie gilt auch für die Bypass-Chirurgie, deren Limitationen hauptsächlich in den bis weit in die Peripherie reichenden Gefäßveränderungen und den somit fehlenden Anschlussmöglichkeiten liegt [43]. Aufgrund des invasiven Charakters und der mäßigen Langzeiterfolge wird dieser Eingriff daher nur selten durchgeführt.

Im Falle einer rasch progredienten, nicht-intervenierbaren Transplantvaskulopathie ist im Einzelfall die Möglichkeit der Retransplantation zu evaluieren. Im Gegensatz zu Patienten mit akutem Transplantatversagen und schwerer Abstoßung zeigen rezente Registerdaten akzeptable Frühkomplikations- und Langzeitüberlebensraten für Patienten mit chronischer CAV [46–48]. Dies gilt im Speziellen für die Spätmanifestation der CAV (> 2 Jahre nach HTx).

Insgesamt zeigt sich also, dass die Therapiemöglichkeiten der CAV beschränkt sind. Dies unterstreicht umso mehr die Notwendigkeit einer konsequenten Prophylaxe und frühzeitigen Intervention.

Literatur:

1. Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, Trulock EP, Aurora P, Christie J, Dobbels F, Rahmel AO, Keck BM, Hertz MI. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fourth official adult heart transplant report – 2007. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: 769–81.
2. Valentine HA. Cardiac allograft vasculopathy: central role of endothelial injury leading to transplant "atheroma". *Transplantation* 2003; 76: 891–9.
3. Baron H, Plenz G, Deng MC. [Mechanisms of transplant vasculopathy]. *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129: 2193–7.
4. Weis M, von Scheidt W. Cardiac allograft vasculopathy: a review. *Circulation* 1997; 96: 2069–77.
5. Yeung AC, Davis SF, Hauptman PJ, Kobashigawa JA, Miller LW, Valentine HA, Ventura HO, Wiedermann J, Wilensky R. Incidence and progression of transplant coronary artery disease over 1 year: results of a multicenter trial with use of intravascular ultrasound. Multicenter Intravascular Ultrasound Transplant Study Group. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14 (6 Pt 2): S215–S220.
6. Avery RK. Cardiac-allograft vasculopathy. *N Engl J Med* 2003; 349: 829–30.
7. Billingham ME. Histopathology of graft coronary disease. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11 (3 Pt 2): S38–S44.
8. Rahmani M, Cruz RP, Granville DJ, McManus BM. Allograft vasculopathy versus atherosclerosis. *Circ Res* 2006; 99: 801–15.
9. Kobashigawa JA. First-year intravascular ultrasound results as a surrogate marker for outcomes after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22: 711–4.
10. Kobashigawa JA, Tobis JM, Starling RC, Tuzcu EM, Smith AL, Valentine HA, Yeung AC, Mehra MR, Anzai H, Oeser BT, Abeywickrama KH, Murphy J, Cretin N. Multicenter intravascular ultrasound validation study among heart transplant recipients: outcomes after five years. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1532–7.
11. Tuzcu EM, Kapadia SR, Sachar R, Ziada KM, Crowe TD, Feng J, Magyar WA, Hobbs RE, Starling RC, Young JB, McCarthy P, Nissen SE. Intravascular ultrasound evidence of angiographically silent progression in coronary atherosclerosis predicts long-term morbidity and mortality after cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1538–42.
12. Day JD, Rayburn BK, Gaudin PB, Baldwin WM 3rd, Lowenstein CJ, Kasper EK, Baughman KL, Baumgartner WA, Hutchins GM, Hruban RH. Cardiac allograft vasculopathy: the central pathogenetic role of ischemia-induced endothelial cell injury. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14 (6 Pt 2): S142–S149.
13. Erinc K, Yamani MH, Starling RC, Young JB, Crowe T, Ratliff NB, Cook DJ, Hobbs R, Bott-Silverman C, Rincon G, Smedira N, Tuzcu EM. The influence of donor gender on allograft vasculopathy: evidence from intravascular ultrasound. *Transplant Proc* 2004; 36: 3129–31.
14. Rickenbacher PR, Pinto FJ, Lewis NP, Hunt SA, Gamber P, Alderman EL, Schroeder JS, Valentine HA. Correlation of donor characteristics with transplant coronary artery disease as assessed by intracoronary ultrasound and coronary angiography. *Am J Cardiol* 1995; 76: 340–5.
15. Valentine HA. Cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation: risk factors and management. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23 (5 Suppl): S187–S193.
16. Poelzl G, Ullrich R, Huber A, Ulmer H, Antretter H, Hofer D, Hofer D, Mairinger T, Laufer G, Pachinger O, Schwarzacher S. Capillary deposition of the complement fragment C4d in cardiac allograft biopsies is associated with allograft vasculopathy. *Transpl Int* 2005; 18: 313–7.

17. Wehner J, Morrell CN, Reynolds T, Rodriguez ER, Baldwin WM 3rd. Antibody and complement in transplant vasculopathy. *Circ Res* 2007; 100: 191–203.
18. Valentine HA. The role of viruses in cardiac allograft vasculopathy. *Am J Transplant* 2004; 4: 169–77.
19. Radovancevic B, Poindexter S, Biroljev S, Velebit V, McAllister HA, Duncan JM, Vega D, Lonquist J, Burnett CM, Frazier OH. Risk factors for development of accelerated coronary artery disease in cardiac transplant recipients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1990; 4: 309–12.
20. Kapadia SR, Nissen SE, Ziada KM, Rincon G, Crowe TD, Boparai N, Young JB, Tuzcu EM. Impact of lipid abnormalities in development and progression of transplant coronary disease: a serial intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 206–13.
21. Schmauss D, Weis M. Cardiac allograft vasculopathy: recent developments. *Circulation* 2008; 117: 2131–41.
22. Li H, Tanaka K, Anzai H, Oeser B, Lai D, Kobashigawa JA, Tobis JM. Influence of pre-existing donor atherosclerosis on the development of cardiac allograft vasculopathy and outcomes in heart transplant recipients. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2470–6.
23. Kapadia SR, Nissen SE, Ziada KM, Guetta V, Crowe TD, Hobbs RE, Starling RC, Young JB, Tuzcu EM. Development of transplantation vasculopathy and progression of donor-transmitted atherosclerosis: comparison by serial intravascular ultrasound imaging. *Circulation* 1998; 98: 2672–8.
24. Schwarzacher SP, Uren NG, Ward MR, Schwarzkopf A, Giannetti N, Hunt S, Fitzgerald PJ, Oesterle SN, Yeung AC. Determinants of coronary remodeling in transplant coronary disease: a simultaneous intravascular ultrasound and Doppler flow study. *Circulation* 2000; 101: 1384–9.
25. Kapadia SR, Nissen SE, Tuzcu EM. Impact of intravascular ultrasound in understanding transplant coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol* 1999; 14: 140–50.
26. Botas J, Pinto FJ, Chenzbraun A, Liang D, Schroeder JS, Oesterle SN, Alderman EL, Popp RL, Yeung AC. Influence of preexistent donor coronary artery disease on the progression of transplant vasculopathy. An intravascular ultrasound study. *Circulation* 1995; 92: 1126–32.
27. Konig A, Kilian E, Sohn HY, Rieber J, Schiele TM, Siebert U, Gothe RM, Reichart B, Klaus V. Assessment and characterization of time-related differences in plaque composition by intravascular ultrasound-derived radiofrequency analysis in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2008; 27: 302–9.
28. Konig A, Sohn HY, Rieber J, Schiele TM, Kilian E, Klaus V. Coronary plaque classification using intravascular ultrasound-radiofrequency analysis in a heart transplant patient with severe atherosclerosis. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: 960–1.
29. Smart FW, Ballantyne CM, Cocanougher B, Farmer JA, Sekela ME, Noon GP, Young JB. Insensitivity of noninvasive tests to detect coronary artery vasculopathy after heart transplant. *Am J Cardiol* 1991; 67: 243–7.
30. Hacker M, Tausig A, Rommuller B, Hoyer X, Klaus V, Stempfle U, Reichart B, Hahn K, Tiling R. Dobutamine myocardial scintigraphy for the prediction of cardiac events after heart transplantation. *Nucl Med Commun* 2005; 26: 607–12.
31. Mondillo S, Maccherini M, Galderisi M. Usefulness and limitations of transthoracic echocardiography in heart transplantation recipients. *Cardiovasc Ultrasound* 2008; 6: 2.
32. Sechtem U. Do heart transplant recipients need annual coronary angiography? *Eur Heart J* 2001; 22: 895–7.
33. Bogot NR, Durst R, Shaham D, Admon D. Cardiac CT of the transplanted heart: indications, technique, appearance, and complications. *Radiographics* 2007; 27: 1297–309.
34. Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, Kobashigawa J, Mancini D, Valentine-von Kaeppler HA, Starling RC, Sørensen K, Hummel M, Lind JM, Abeywickrama KH, Bernhardt P; RAD B253 Study Group. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med* 2003; 349: 847–58.
35. Keogh A, Richardson M, Ruygrok P, Spratt P, Galbraith A, O'Driscoll G, Macdonald P, Esmore D, Muller D, Faddy S. Sirolimus in de novo heart transplant recipients reduces acute rejection and prevents coronary artery disease at 2 years: a randomized clinical trial. *Circulation* 2004; 110: 2694–700.
36. Kobashigawa JA, Tobis JM, Mentzer RM, Valentine HA, Bourge RC, Mehra MR, Smart FW, Miller LW, Tanaka K, Li H, Gjertson DW, Gordon RD. Mycophenolate mofetil reduces intimal thickness by intravascular ultrasound after heart transplant: reanalysis of the multicenter trial. *Am J Transplant* 2006; 6 (5 Pt 1): 993–7.
37. Valentine HA, Gao SZ, Menon SG, Renlund DG, Hunt SA, Oyer P, Stinson EB, Brown BW Jr, Merigan TC, Schroeder JS. Impact of prophylactic immediate posttransplant ganciclovir on development of transplant atherosclerosis: a post hoc analysis of a randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 1999; 100: 61–6.
38. Erinc K, Yamani MH, Starling RC, Crowe T, Hobbs R, Bott-Silverman C, Rincon G, Young JB, Feng J, Cook DJ, Smedira N, Tuzcu EM. The effect of combined angiotensin-converting enzyme inhibition and calcium antagonism on allograft coronary vasculopathy validated by intravascular ultrasound. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 1033–8.
39. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, Johnson JA, Yeatman L, Wang XM, Chia D, Terasaki PI, Sabad A, Cogert GA, Trosian K, Hamilton MA, Moriguchi JD, Kawata N, Hage A, Drinkwater DC, Stevenson LW. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1995; 333: 621–7.
40. Fang JC, Kinlay S, Beltrame J, Hikiti H, Wainstein M, Behrendt D, Suh J, Frei B, Mudge GH, Selwyn AP, Ganz P. Effect of vitamins C and E on progression of transplant-associated arteriosclerosis: a randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 1108–13.
41. Bader FM, Kfoury AG, Gilbert EM, Barry WH, Humayun N, Hagan ME, Thomas H, Renlund D. Percutaneous coronary interventions with stents in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 298–301.
42. Simpson L, Lee EK, Hott BJ, Vega DJ, Book WM. Long-term results of angioplasty vs stenting in cardiac transplant recipients with allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 1211–7.
43. Musci M, Loebe M, Wellnhofer E, Meyer R, Pasic M, Hummel M, Bocksch W, Grauhan O, Weng Y, Hetzer R. Coronary angioplasty, bypass surgery, and retransplantation in cardiac transplant patients with graft coronary disease. *Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 46: 268–74.
44. Wellnhofer E, Hiemann NE, Hug J, Dreyse S, Knosalla C, Graf K, Meyer R, Lehmkuhl HB, Hetzer R, Fleck E. A decade of percutaneous coronary interventions in cardiac transplant recipients: a monocentric study in 160 patients. *J Heart Lung Transplant* 2008; 27: 17–25.
45. Jonas M, Fang JC, Wang JC, Giri S, Elan D, Har-Zahav Y, Ly H, Seifert PA, Popma JJ, Rogers C. In-stent restenosis and remote coronary lesion progression are coupled in cardiac transplant vasculopathy but not in native coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 453–61.
46. Radovancevic B, McGiffin DC, Kobashigawa JA, Cintron GB, Mullen GM, Pitts DE, O'Donnell J, Thomas C, Bourge RC, Naftel DC. Retransplantation in 7,290 primary transplant patients: a 10-year multi-institutional study. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22: 862–8.
47. Johnson MR. When is retransplantation a viable option? *Heart Fail Clin* 2007; 31: 97–105.
48. Tjäng YS, Tenderich G, Hornik L, Wlost S, Bairaktaris A, Korfer R. Long-term experiences on cardiac retransplantation in adults. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32: 923–5.

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