

# Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

## Herztransplantationsprogramm der Universität Wien: Erfahrungen über 20 Jahre

Bohdjalian A, Devyatko E

Dunkler D, Ehrlich M, Grimm M

Rödler S, Wieselthaler G, Wolner E

Zuckermann A

*Journal für Kardiologie - Austrian*

*Journal of Cardiology 2004; 11*

(1-2), 3-8

Homepage:

[www.kup.at/kardiologie](http://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

## IM FOKUS

# Patientenfälle aus der klinischen Praxis zum Thema „Antikoagulation“

Teilnahme kostenlos

Die „Direkten oralen Antikoagulantien“ (DOAKs) haben einen großen Stellenwert in der Prophylaxe von Schlaganfällen bei Patient:innen mit Vorhofflimmern und der Therapie venöser Thromboembolien. Mit dem AF-CARE Konzept legen die 2024 aktualisierten ESC-Guidelines für das Management von Vorhofflimmern den Fokus auf einen patientenzentrierten, interdisziplinären Ansatz. Eine bedeutende Rolle spielt dabei das Management von Komorbiditäten. In diesem Webinar werden verschiedene klinische Situationen anhand von Patientenfällen diskutiert und Ihre Fragen zur Antikoagulation beantwortet.

**Live stream und on demand**



**13.05.2025**

18:00 – 18:45 Uhr

[link.fomf.at/daiichi-0525](https://link.fomf.at/daiichi-0525)



**Referent**

Prim. Priv.-Doz. Dr. Hannes Alber  
Klinikum Klagenfurt am Wörthersee



**03.06.2025**

18:00 – 18:45 Uhr

[link.fomf.at/daiichi-0625](https://link.fomf.at/daiichi-0625)



**Referent**

Priv.-Doz. Dr. Sebastian Reinstadler  
Universitätsklinik Innsbruck

In freundlicher Zusammenarbeit mit



Daiichi-Sankyo

AT/AFI/03/25/0002

# Herztransplantationsprogramm der Universität Wien: Erfahrungen über 20 Jahre

A. Bohdjalian, A. Zuckermann, S. Rödler, G. Wieselthaler, M. P. Ehrlich, E. Devyatko, D. Dunkler, E. Wolner, M. Grimm

**Kurzfassung:** Seit dem Beginn des Herztransplantationsprogrammes der Universität Wien im Jahre 1984 wurden über 900 Herztransplantationen durchgeführt. Die Ein- und die Fünf-Jahres-Überlebensrate nahmen über diesen Zeitraum ständig zu (80 % und 75 %), die Zehn-Jahres-Überlebensrate beträgt 55 %. Während der letzten 10 Jahre erfuhr das Programm Veränderungen hinsichtlich der Patientenselektion, wobei nun auch Patienten mit mehreren Risikofaktoren akzeptiert werden (Alter, Diabetes, erhöhter pulmonaler Widerstand etc.). Entwicklungen im Bereich der Immunsuppression haben die Inzidenz von Infektionen, Absto-

ßung und Transplantat-Arteriosklerose kontinuierlich reduziert. Das Programm wird weiterhin neue Strategien verfolgen, um das Überleben und die Lebensqualität der herztransplantierten Patienten weiter zu verbessern.

**Abstract: Cardiac Transplant Program of the University of Vienna: Experiences of 20 years.** Since the beginning of the University of Vienna Cardiac Transplant Program in 1984, more than 900 heart

transplant procedures have been performed until the end of 2001. One- and five-year-survival has increased steadily over time (80 % and 75 %). Ten-year survival is 55 %. Over the past 10 years our program has seen dramatic changes in patient selection, accepting now patients with more risk factors (age, diabetes, elevated pulmonary resistance etc.). Developments in immunosuppression have decreased incidence of infection, rejection and graft arteriosclerosis continuously. Our program continues to pursue novel strategies to improve the survival and quality of life of our heart transplant patients. **J Kardiologie 2004; 11: 3-8.**

## ■ Einleitung

Bei medizinisch refraktären terminalen Herzerkrankungen stellt die Transplantation des Herzens nach wie vor die Therapie der Wahl dar. Trotz intensiver Bemühungen von seiten der behandelnden Institutionen, die aktuellen Kenntnisse über die Herzinsuffizienz und ihre neueren Behandlungsmöglichkeiten zu verbreiten, müssen pro Jahr in Österreich zwischen 100 und 150 Patienten auf die Warteliste gesetzt werden. Seit 1984, dem Jahr in dem die Herztransplantation in Österreich gestartet wurde, sind über 900 Herzen in Wien transplantiert worden. Dieser Artikel soll sich auf die Themenkreise konzentrieren, welche die über die Jahre veränderten Demographien der Patienten sowie die Bemühungen, die Mortalität der Patienten, die sich auf der Warteliste befinden, durch neue Therapiekonzepte zu senken und schließlich die Langzeitprognose unter Verwendung verschiedener Konzepte der Immunsuppression bzw. den potentiellen Einfluß neuer Protokolle, zum Inhalt haben.

## ■ Indikation zur HTx/Patientenselektion

Die HTx soll für jene Patienten reserviert werden, bei denen eine fortgeschrittene Herzinsuffizienz besteht und die durch diese Maßnahme mit großer Wahrscheinlichkeit sowohl hinsichtlich der Lebensqualität als auch hinsichtlich der Überlebenszeit profitieren. Diese Kriterien schließen folgende Patienten ein:

1. Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz trotz optimaler medikamentöser Therapie und unakzeptabel schlechter Lebensqualität aufgrund der Behinderung durch die Symptome der Herzinsuffizienz.
2. Patienten mit weniger schweren Symptomen von seiten der Herzinsuffizienz, aber mit einem nicht akzeptablen Risiko, innerhalb eines Jahres einen Herztod zu erleiden, weil es keine andere medizinische oder chirurgische Therapie gibt.

Aus der Abteilung für Herz-Thorax-Chirurgie, Universität Wien

**Korrespondenzadresse:** Dr. med. Arthur Bohdjalian, Abteilung für Herz-Thorax-Chirurgie, AKH-Wien, Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien;

E-Mail: arthur.bohdjalian@akh-wien.ac.at

Kontraindikationen für eine HTx sind in Tabelle 1 aufgelistet. Einige Kontraindikationen wurden in unserem Programm seit den Anfängen der HTx abgeändert. So wurde die obere Altersgrenze langsam auf 70 Jahre angehoben. In einer retrospektiven Analyse haben wir gezeigt, daß Patienten im Alter zwischen 60 und 65 Jahren eine vergleichbare 10-Jahres-Prognose haben wie jüngere Patienten. Weiters akzeptieren wir heute auch insulinpflichtige Diabetiker, die noch keine Endorganschäden haben. Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wurde in unserem Zentrum mit Erfolg auch die kombinierte Herz-Nieren-Tx vorgenommen, diese Patienten haben eine ähnliche Prognose wie Patienten im Gesamtkollektiv. Patienten mit fixiertem erhöhtem Pulmonalwiderstand, die andererseits als gute HTx-Kandidaten gelten, bekommen entweder eine heterotope HTx oder eine kombinierte Herz-Lungen-Tx.

Deutlich ist, daß sich über die Jahre wesentliche Änderungen ergeben haben. Sowohl Empfänger als auch Spender können beim Eingriff älter sein, der Anteil der Patienten, die zur Zeit der HTx hospitalisiert sind, ist größer geworden, gleich-

**Tabelle 1:** Kontraindikationen zur HTx

- Alter > 70 Jahre
- Infektionen
- HIV-positiv
- Pulmonaler Gefäßwiderstand > 4,5
- Irreversible Multiorgandysfunktion
- Fixierter erhöhter Pulmonalwiderstand
- Schwere renale Insuffizienz (potentieller Kandidat zur kombinierten Herz-Nieren-Transplantation)
- Schwere hepatische Insuffizienz (potentieller Kandidat zur kombinierten Herz-Leber-Transplantation)
- Diabetes mellitus mit Organmanifestationen
- Gefäßkrankungen
- Ulkus
- Adipositas per magna
- Extreme Kachexie
- Malignome
- Tumorfreiheit < 5 Jahren
- Bekannte Noncompliance des Patienten
- Schwere psychische Erkrankungen

zeitig sind weniger Patienten intensivpflichtig. Für die pharmakologische Überbrückungstherapie wird zunehmend Prostaglandin E eingesetzt, während positiv-inotrope Substanzen zurückgehen. Die Anzahl der Patienten mit früheren Voroperationen am Herzen hat zugenommen. Patienten bleiben länger auf der Warteliste. Sowohl Ischämiezeiten als auch die extrakorporeale Zirkulation sind länger geworden. Die Patienten bleiben nach der HTx länger auf der ICU, insgesamt ist aber die Aufenthaltsdauer im Spital gleichgeblieben.

## ■ Überbrückung zur HTx

Die Versorgung mit Spenderherzen, selbst bei voller Ausschöpfung des Spenderangebots, wird nie vollständig den Bedarf der Patienten auf der Warteliste decken. Außerdem ist die Verfügbarkeit von Spendern nicht vorhersagbar, was eine schlechte Prognose für den HTx-Kandidaten impliziert, der sich auf der Warteliste akut hämodynamisch verschlechtert oder bei dem eine Arrhythmie auftritt, die zum plötzlichen Herzstillstand führen kann. Multiinstitutionale Kooperationen zwischen Chirurgen und Kardiologen sichern hier für jeden Patienten auf der Warteliste eine optimale Überbrückung bis zur HTx.

## ■ Implantierbare Defibrillatoren

Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz auf der Warteliste zur HTx sind in relativ großer Gefahr, einen plötzlichen Herztod zu erleiden. Für Patienten, bei denen bereits eine maligne Arrhythmie aufgetreten ist, kann die Implantation eines Defibrillators lebensrettend sein. Wir haben unsere Erfahrung bei 854 unselektionierten Patienten (davon 102 Patienten mit Defibrillatoren) retrospektiv analysiert [4]. Es zeigte sich, daß bei einer 1-Jahres-Mortalität von 24 % auf der Warteliste  $\frac{2}{3}$  der Todesfälle durch „sudden death“ bedingt waren. Wie erwartet, war die Gesamtmortalität der Patienten mit Defibrillatoren deutlich geringer als die der Patienten ohne Defibrillatoren. Im Gegensatz dazu hatten Patienten ohne Defibrillator eine Sudden-death-Rate von 20 %. In der multivariaten Analyse stellte sich die Abwesenheit eines Defibrillators als unabhängige Determinante sowohl für die Gesamtmortalität als auch für den sudden death heraus.

## ■ Pharmakologisches Bridging

Seit orale neurohumorale Antagonisten in der Therapie der Herzinsuffizienz routinemäßig eingesetzt werden, hat sich die Rolle sehr geändert. Heute bleiben nur zwei Indikationen für die intravenöse Therapie: Erstens als Kurzzeitinfusion (Stunden bis Tage) bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz, die in ein symptomatisches NYHA-IV-Stadium dekompensieren und deshalb für eine rasche hämodynamische Unterstützung mit intravenöser Vasodilatation oder inotropen Substanzen zugewiesen worden sind. Bei solchen Patienten muß nach Rekompensation und klinischer Stabilisierung die Optimierung der oralen Therapie angestrebt werden. Zweitens sind auch Patienten, die unter optimaler medikamentöser Therapie entgleisen, Anwärter auf eine intravenöse Behandlung. Diese Patienten werden zunächst zur Infusion hospitalisiert, können aber mit tragbaren Pumpen entlassen werden

und die Infusionen zu Hause fortsetzen, bis ein Spenderherz gefunden ist [5].

Unter den derzeit verfügbaren Substanzen zur Überbrückung wurde zur Unterstützung der Kontraktilität meist der  $\beta$ -Agonist Dobutamin bevorzugt. Mittlerweile steht für die Kurzzeitinfusion (bis zu 24 Stunden) auch der neue Kalziumsensitizer Levosimendan zur Verfügung. Eine Alternative ist Prostaglandin E1, ein natürlicher pulmonaler und systemischer Vasodilatator, der die Vor- und Nachlast der versagenden Ventrikel reduziert. In eigenen Studien konnte gezeigt werden, daß chronische Infusionen mit niedrig dosiertem PGE praktikabel und sicher sind und die Patienten auf diese Weise auch ohne Dobutamin überbrückt werden können [6–8].

## ■ Mechanisches Bridging

Wegen der immer längeren Wartezeit zur HTx verschlechtert sich der Zustand von immer mehr Patienten vor der HTx, sie benötigen eine Überbrückung. Diese kann auch mechanisch mit einem LVAD (left ventricular assistant device) erfolgen. In unserem Zentrum wurden (bis Ende 2003) 105 LVADs eingesetzt. 42 dieser Patienten wurden anschließend erfolgreich transplantiert. Bis 1995 wurden nur Kurzzeit-LVADs verwendet (Vienna total artificial heart, Biomedicus Pumpe), danach kam eine neue LVAD-Generation zum Einsatz.

9 Patienten erhielten jeweils eine Novacor-, 7 eine Thoratec- und weitere 7 eine Micromed-Pumpe [9, 10]. Bis 1998 hatten Patienten, die mechanisch überbrückt worden waren, eine schlechtere Prognose als Patienten, die eine medikamentöse Überbrückungstherapie erhielten (6-Monats-Überleben 60 % vs. 82 %;  $p < 0,05$ ). Mit steigender Erfahrung, strengerer Patientenselektion und neueren Pumpen konnte das 6-Monats-Überleben auf 82 % gesteigert werden. Schließlich hatten die Patienten aus dieser Zeitperiode auch eine ähnliche Überlebensrate 1 Jahr nach HTx (82 %) wie Patienten, die ohne LVAD transplantiert worden waren.

## ■ Spenderkriterien

Auch die Charakteristika der Organspender haben sich in Österreich in den vergangenen 10 Jahren grundlegend geändert. Im Bemühen, den Spenderpool zu erweitern, hat unser Zentrum die Maßnahme etabliert, ältere Spender zu akzeptieren [11]. Da in den vergangenen Jahren immer mehr potentielle Spenderherzen von grenzwertiger Qualität angeboten wurden, haben wir einen rigorosen Auswahlprozeß erarbeitet, um das Risiko eines akuten Transplantatversagens minimal zu halten. Ein wesentlicher Punkt bei der Überprüfung der Funktion der Spenderherzen ist das transthorakale oder transösophageale Echokardiogramm in der ICU des Spenderspitals. Während der Entnahme messen wir routinemäßig den Pulmonaldruck, den linksatrialen Druck und den zentralen Venendruck, um die hämodynamische Situation des Spenderherzens abzuschätzen.

## ■ Operationstechnik

Spenderherzen werden routinemäßig mit kalter Kardioplegie und topischer Hypothermie zum Stillstand gebracht. Unsere

Institution hat verschiedene extrazelluläre kardioplegische Lösungen benützt.

Von 1984–1989 wurde die St.-Thomas-Lösung, von 1989–1996 die HTK-Lösung verwendet, seit 1996 schließlich wird die Celsior-Lösung eingesetzt. In unserem Zentrum werden Ischämiezeiten von bis zu 5 Stunden toleriert, außer bei Patienten mit erhöhtem Lungenwiderstand ( $> 3,5$  Wood: Ischämiezeiten unter 4 Stunden). Seit 1995 werden die orthotope Transplantation und die bikavale Technik routinemäßig angewandt. Von 1984–1995 wurde die orthotope Technik nach Lower und Shumway angewandt, in 2 Fällen (Patienten mit erhöhtem Pulmonaliswiderstand) entschied man sich für die heterotope (Huckepack-)Technik.

## ■ Postoperatives Management

Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer an der Wiener Universitätsklinik beträgt 21 Tage. Gewöhnlich werden die Patienten 1–3 Tage nach dem Eingriff extubiert und 2–4 Tage später aus der ICU entlassen. Weder auf der ICU noch auf der Normalstation werden die Patienten „isoliert“. Es wird ein intensives postoperatives, multidisziplinäres Programm verfolgt, z. B. forcierte Bronchialtoilette, frühzeitige physikalische Therapie sowie Patientenschulung und psychologische Supervision. Während des Spitalsaufenthalts werden einmal pro Woche eine Endomyokardbiopsie, ein Echokardiogramm, ein Lungenröntgen und ein Infektionsscreening durchgeführt. Labortests werden zweimal pro Woche vorgenommen. Die Patienten werden gewöhnlich direkt ins Rehabilitationszentrum entlassen, wo sie weitere 2–3 Wochen verbleiben. Während des ersten Jahres kommen die Patienten ambulant jeden Monat zur Kontrolle in die Spezialambulanz. Ein Jahr nach der HTx und danach einmal pro Jahr werden die Patienten wieder einem Rehabilitationszentrum für einen Check-up zugewiesen.

## ■ Immunsuppression

Unser gegenwärtiges Protokoll für die Immunsuppression besteht aus einer Triple-Therapie mit Antikörper-Induktionstherapie. Seit 1991 wird in unserem Zentrum als Antikörpertherapie Thymoglobulin® (2 mg/kg KG über 3–7 Tage) verwendet.

In einer großen retrospektiven Analyse haben wir die möglichen Langzeitvorteile von 2 verschiedenen Kaninchen-Antithymozyten-Induktionstherapien verglichen. Dabei wurden 342 Patienten, die mit Thymoglobulin® behandelt wurden, mit 142 Patienten verglichen, die Fresenius ATG erhalten hatten. In der Thymoglobulin-Gruppe war nicht nur das 5-Jahres-Überleben signifikant besser (76 % vs. 60 %), diese Patienten hatten auch eine niedrigere Mortalität durch Abstoßung (2,3 % vs. 10 %,  $p < 0,01$ ). Nach 5 Jahren waren in der Thymoglobulin-Gruppe 72 % abstoßungsfrei, in der ATG-Fresenius-Gruppe nur 42 % ( $p < 0,01$ ). Eine Koronarsklerose im Transplantat trat bei 14 % der Patienten in der Thymoglobulin-Gruppe gegenüber 28 % in der ATG-Fresenius-Gruppe auf ( $p < 0,01$ ) [20]. Die Triple-Immunsuppression beinhaltet einen Calcineurinhemmer, einen Antimetaboliten und Kortikoide.

## ■ Immunsuppressive Erhaltungstherapie

### Calcineurin-Antagonisten

Intravenöses oder orales Cyclosporin A oder Tacrolimus wird normalerweise nach der Antikörpertherapie gestartet, sobald die Nierenfunktion normalisiert ist. Während der Antikörper-Induktionstherapie halten wir die Calcineurinhemmertherapie zurück, um eine möglichst nephroprotektive Therapie zu erzielen. Im 1. postoperativen Monat wird CyA progressiv bis zu einem angestrebten Blutspiegel von 200–300 ng/ml (monoklonale FPIA-Bestimmung) hinauf titriert. Während des 2. und 6. Monats werden die CyA-Spiegel auf 150–200 ng/ml abgesenkt, anschließend weiter auf 100–150 ng/ml. Falls Tacrolimus als Calcineurinhemmer verwendet wird, werden Spiegel von 10–15 ng/ml angestrebt und vom 1.–6. Monat aufrechterhalten. Nach 6 Monaten wird der therapeutische Spiegel von Tacrolimus auf 5–10 ng/ml gesenkt.

### Antimetaboliten

Unter den Antimetaboliten wurde bis 1997 routinemäßig Azathioprin eingesetzt, anschließend erfolgte ein fließender Übergang auf Mykophenolat-Mofetil (MMF). Dabei wurden zunächst jene Patienten auf MMF umgestellt, deren Transplantation bereits länger zurücklag, dann folgte der routinemäßige Einsatz von MMF bei *De-novo*-Transplantation. MMF wird initial in einer Dosis von 2 g/Tag verabreicht und anschließend auf die Leukozytenzahl (Grenzwert 3000 Zellen/mm) und auf den Anteil der neutrophilen Granulozyten abgestimmt.

### Kortikosteroide

Steroide werden bereits intraoperativ verabreicht, beginnend mit intravenös 500 mg Methylprednisolon vor der Revaskularisation des Transplantats, dann 125 mg Methylprednisolon alle 8 Stunden über die ersten 24 Stunden. Am 7. postoperativen Tag wird orales Prednisolon gestartet (0,15 mg/kg/Tag). Bei den Patienten, deren postoperativer Verlauf innerhalb der ersten 6 Monate immunologisch unauffällig war, werden die Steroide weiter (auf 0,05–0,1 mg/kg/Tag) reduziert, die Patienten aber nicht gänzlich von Steroiden entwöhnt.

## ■ Abstoßung

Obwohl die akute zelluläre Abstoßung viel von ihrem Schrecken verloren hat, stellt sie dennoch nach wie vor eine wesentliche postoperative Komplikation dar. Seit 1991 wird an unserem Zentrum ein standardisiertes Biopsieschema, das SUE-Schema, angewandt. Es unterteilt Biopsien in 3 Kategorien:

1. S (Scheduled standard biopsy): Biopsien werden während des 1. postoperativen Monats wöchentlich durchgeführt, dann in Woche 7, 13 sowie in Monat 6 und Monat 12.
2. U (Unscheduled routine biopsy): Biopsien, die als Kontrolle eine Woche nach Behandlung der akuten Abstoßung durchgeführt werden, oder Biopsien, die nach wesentlichen Änderungen der Immunsuppression (z. B. wegen Nebenwirkungen) durchgeführt werden.
3. E (Emergency biopsy): Solche Biopsien werden immer dann durchgeführt, wenn ein klinischer Verdacht auf akute Abstoßung vorliegt.

## ■ Infektion

### Infektionsprophylaxe

Alle Patienten erhalten 5 Tage lang Antistaphylokokken-Antibiotika sowie am 1., 7., 14., 21. und 28. postoperativen Tag orales Nystatin zur Pilzprophylaxe. Bei Hochrisikopatienten wird seit 1996 eine Ganciclovir-Prophylaxe unmittelbar nach der Transplantation durchgeführt. Diese Therapie wurde in einer retrospektiven Analyse von Hochrisikopatienten überprüft, in der Hyperimmunglobulin alleine (96 Patienten) mit Hyperimmunglobulin in Kombination mit Ganciclovir-Prophylaxe (111 Patienten) verglichen wurde. Das Auftreten einer Zytomegalie-Virus (CMV)-Erkrankung bei Patienten, die die „Doppel“-Prophylaxe erhielten, war 11,7 %, verglichen mit 32,2 % bei der Vergleichsgruppe mit Hyperimmunglobulin allein ( $p < 0,01$ ) [22].

### Inzidenz

Von 1984–1991 traten bei 24 % der Patienten im ersten Monat, bei 46 % der Patienten innerhalb der ersten 12 Monate Infektionen auf. 58 % dieser Infektionen wurden durch bakterielle Erreger ausgelöst, 37 % waren viral; 5 % der Infektionen lagen andere Erreger zugrunde. Nach einem Jahr waren 80 % der Patienten frei von CMV. Seit 1996 traten bei 16 % der Patienten im ersten Monat, bei 27 % der Patienten innerhalb der ersten 12 Monate Infektionen auf. 80 % dieser Infektionen wurden durch bakterielle Erreger ausgelöst, 14 % waren viral; 6 % der Infektionen lagen andere Erreger zugrunde. Diese Tatsache ist durch die Prophylaxe mit Ganciclovir bei High-risk-Patienten (Spender +/Empfänger –) zu erklären.

## ■ Arteriosklerose im Transplantat

Die Transplantat-Arteriosklerose stellt eine besondere Gefährdung für das Transplantat und für die Langzeitprognose nach HTx dar. Die Analysenveröffentlichungen der „Cardiac Transplant Research Database“ (CTRD) zeigen eine angiographische Inzidenz der Transplantat-Arteriosklerose von 28 % nach 3 Jahren bzw. 47 % nach 5 Jahren. Die Pathogenese für die Entwicklung der Arteriosklerose im Transplantat ist hypothetisch, es dürfte jedoch initial zu einer Verletzung des Endothels kommen, die eine Verbreiterung der Intima und eine Proliferation der glatten Muskelzellen zur Folge hat („Response to Injury“-Theorie). An der Entwicklung der Transplantat-Arteriosklerose dürften sowohl immunologische als auch nichtimmunologische Faktoren beteiligt sein.

An unserem Zentrum wurde eine Population von 662 Patienten, die im Zeitraum von 1984–2000 transplantiert worden

**Tabelle 2:** Unabhängige prädiktive Faktoren für Transplantat-Arteriosklerose

Variable	RR	p-Wert
Art der Antikörper und Induktionstherapie (keine Thymoglobuline verwendet)	1,6	< 0,0001
Geschlecht (männlich)	3,4	0,0015
Akute Abstoßung (> 0 ISHLT im 1. Jahr)	2,3	0,0018
Spenderalter > 40 Jahre	1,9	0,0023
Cholesterin	1,7	0,0053
Body Mass Index	1,6	< 0,05

waren und das 1. Jahr nach Transplantation überlebt hatten, hinsichtlich der Risikofaktoren für eine angiographisch sichtbare Transplantat-Arteriosklerose analysiert. Bei allen Patienten wurde routinemäßig 1, 3 und 5 Jahre nach Transplantation eine Angiographie durchgeführt. Zusätzliche Angiographien erfolgten bei klinischem Verdacht auf eine Transplantat-Arteriosklerose. Dabei zeigten 10 Jahre nach Transplantation nur 22 % (111 Patienten) Zeichen einer angiographischen Transplantat-Arteriosklerose, die bei 10 % (47 Patienten) höhergradig war.

In der multivariaten Analyse (Cox-proportional hazard) wurden die in Tabelle 2 dargestellten unabhängigen prädiktiven Faktoren gefunden.

Auch Patienten, die nur eine minimale Irregularität in der Angiographie aufwiesen, hatten eine 4,4fach erhöhte Mortalität. Bei Patienten, die Zeichen einer > 50%igen Stenose in einem Gefäß hatten, betrug das Risiko das 8,8fache ( $p = 0,0001$ ). Der intravaskuläre Ultraschall (IVUS) ist eine neuere, sensitivere Methode zur Diagnose der Transplantat-Arteriosklerose, die in unserem Zentrum seit 1992 angewandt wird. Dementsprechend ist die Nachbeobachtungszeit noch begrenzt. Wir fanden in einem Jahr eine Intimaverdickung von > 0,3 mm bei 7,8 % der Patienten, nach 3 Jahren bei 26 % der Patienten. Insgesamt ist die Inzidenz der Transplantat-Arteriosklerose an unserem Zentrum eher niedrig. Als Schutz gegen die Entwicklung einer Transplantat-Arteriosklerose fanden sich in der multivariaten Analyse folgende Faktoren: niedrige Lipidwerte, Gewichtsreduktion, Schutz gegen Abstoßung sowie Art der Induktionstherapie.

## ■ Retransplantation

Aufgrund unserer Erfahrung haben wir die Retransplantation mittlerweile auf Patienten mit Arteriosklerose im Transplantat beschränkt. Die akute Abstoßung ist heute nur noch sehr selten mit hämodynamischer Einschränkung verbunden. Neue Möglichkeiten der Immunsuppression haben diese Indikation zur Retransplantation wegen primären Transplantatversagens inzwischen sehr selten werden lassen. Es kann außerdem bis zu einer Woche dauern, bis ein geeigneter Spender zur Verfügung steht. Heute wird zur mechanischen Unterstützung eine ECMO (extra corporeal membrane oxygenator) oder assist device als „bridge to recovery“ des primären Transplantatversagens eingesetzt.

## ■ Neoplasien

Die Inzidenz der Neoplasien bei Patienten nach HTx ist ungefähr 3–4mal höherer als bei der Bevölkerung im allgemeinen. Gestörte Immunregulation, synergistische Wirkung der Immunsuppressiva mit anderen Karzinogenen oder die andauernde Belastung durch die chronische Immunsuppression bilden den Hintergrund für die Krebsentstehung. Bei unseren Patienten wurden insgesamt 133 semimaligne Tumoren registriert.

44 % der Tumoren waren Neoplasien der Haut, die meisten semimaligne (51 Patienten). Sie entwickelten sich nach einer mittleren Beobachtungszeit von  $62 \pm 39$  Monaten. Im allgemeinen waren die Neoplasien der Haut leicht zu diagnostizie-

ren und zu therapieren. In unserem Zentrum pflegen wir eine enge Kooperation mit den Dermatologen, jeder transplantierte Patient wird in halb- bis einjährigen Abständen dermatologisch untersucht. Patienten, bei denen eine Neoplasie der Haut entdeckt wurde, werden engmaschig nachkontrolliert. Die 1-Jahres- bzw. 5-Jahres-Überlebensraten nach Diagnose eines Hauttumors sind mit 96 % bzw. 71 % durchaus zufriedenstellend.

40 % der Tumoren sind solide Organneoplasien. Ein Drittel dieser Patienten entwickelte ein Bronchuskarzinom. Alle dieser Patienten waren vor der Transplantation Raucher und haben das Rauchen nach der Transplantation wiederaufgenommen. 15 % der soliden Tumoren betrafen den Verdauungstrakt und 13 % das Urogenitalsystem. Insgesamt entwickelten sich die soliden Neoplasien nach einer mittleren Beobachtungszeit von  $47 \pm 38$  Monaten nach Transplantation und waren mit einem hohen Mortalitätsrisiko behaftet (1-Jahres-Überlebensrate 57 %, 5-Jahres-Überlebensrate 25 %).

Nur bei 16 % der Patienten, die eine Neoplasie entwickelten, wurde eine PTLD (post transplant lymphoproliferative disorder) diagnostiziert. Das ergibt eine Inzidenz von 2,46 % bezogen auf das gesamte Patientengut von 892 Patienten, was relativ niedrig ist und sich von Zentren, die keine Induktionstherapie durchführen, nicht wesentlich unterscheidet. Die PTLD wurde nach einer mittleren Beobachtungszeit von  $39 \pm 34$  Monaten diagnostiziert. Die Überlebenszeit nach Entdeckung einer PTLD war mit den Klassifikationen der histologischen Veränderungen der PTLD assoziiert. Mit der Knowles-Klassifikation fanden wir bei Fällen von Plasmazellenhyperplasie eine Überlebensrate von 100 %, bei Fällen von polymorphem B-Zell-Lymphom 58,3 % und bei monomorphem Lymphom/multiplem Myelom 20 %.

Die Standardtherapie der PTLD ist die Reduktion der Immunsuppression. Gewöhnlich wird die Calcineurin-Inhibitor-Therapie um 50 % herabgesetzt und die Antimetabolittherapie gestoppt. Wenn es zu keiner Regression kommt, werden die Patienten zur weiteren Behandlung (insbesondere Chemotherapie oder Anti-B-Zell-Antikörper) auf die hämatologische Abteilung transferiert.

## ■ Niereninsuffizienz

Die Calcineurin-Inhibitor-Therapie ist sowohl mit akuter als auch chronischer Niereninsuffizienz assoziiert. Während die akute Niereninsuffizienz relativ leicht mit der ATG-Induktionstherapie kurzfristig nach der Transplantation vermieden werden kann, kommt es nach 4 Jahren bei 7 % der Patienten zu einer Erhöhung des Serumkreatinins von  $> 2,5$  mg/dl [21].

In unserem Zentrum haben 2,5 % aller Patienten nach einer mittleren Beobachtungszeit von  $6,4 \pm 3,2$  Jahren nach Transplantation eine terminale Niereninsuffizienz (ESRD) entwickelt. Alle Patienten brauchten eine chronische Dialyse und wurden auf die Nierentransplantationsliste gesetzt. Patienten mit ESRD hatten generell eine schlechte Prognose: Nach Beginn der Dialyse war ihre 1-Jahres-Überlebensrate 41 %, die 3-Jahres-Überlebensrate 23 %. Eine Nierentransplantation allerdings konnte die Überlebensraten dramatisch auf 78 % nach 1 Jahr und auf 67 % nach 3 Jahren steigern.

In unserem Zentrum wurden im Hinblick auf die chronische Niereninsuffizienz verschiedene Strategien entwickelt.

1996 begannen wir eine prospektive Pilotstudie, in der Langzeitpatienten mit Kreatininwerten  $> 1,8$  mg/dl einerseits von Azathioprin auf MMF umgestellt wurden, andererseits wurde die Cyclosporindosis um 30 % reduziert [25]. Die Cyclosporinspiegel im Plasma sanken dadurch von durchschnittlich  $148 \pm 77$  auf  $74 \pm 25$  ng/ml. Diese Maßnahme führte zunächst zu einer Absenkung des Plasmakreatinins von  $1,9 \pm 0,5$  mg/dl auf  $1,8 \pm 0,4$  mg/dl ( $p < 0,05$ ). Nach 3 Jahren blieb dieser niedrigere Kreatininspiegel erhalten ( $1,79 \pm 0,5$  mg/dl). Während dieses Zeitintervalls fielen auch die Lipidwerte signifikant, während der Blutdruck konstant blieb. Es kam zu keiner bedeutenden immunologischen Komplikation. Aufgrund dieser Ergebnisse haben wir eine Studie in Gang gesetzt, die zum Ziel hat, Langzeitpatienten mit chronischer Niereninsuffizienz gänzlich von Cyclosporin zu entwöhnen.

## ■ Herztransplantation bei Kindern

An der Universität Wien wurden bei 34 Kindern (22 Buben und 12 Mädchen) im Alter von 6 Monaten bis 18 Jahren Herztransplantationen durchgeführt. Bei 50 % bestand eine idiopathische Kardiomyopathie, bei 26 % ein kongenitales Vitium und bei 3 % ein kardialer Tumor. Bei 37 % der Kinder ging der Transplantation ein anderer herzchirurgischer Eingriff voraus. Das Überleben in dieser besonderen Gruppe gleicht jenem Erwachsener.

## ■ Überlebensraten und Todesursachen

Die 10-Jahres-Überlebensraten sind in 3 Zeitperioden dargestellt (Abb. 1). Das 1-Monats-Überleben war in allen 3 Perioden ähnlich, nämlich 87 % von 1984–1991, 88 % von 1991–1996 und 86 % von 1996–2003. Hingegen nahmen sowohl die 1-Jahres-Überlebensrate als auch die 5-Jahres-Überlebensrate über die 3 Zeitperioden ständig zu. Die 1-Jahres-Überlebensrate stieg von 75 % in der ersten Periode auf 80 % in der zweiten und 82 % in der dritten, die 5-Jahres-Überlebensrate schließlich stieg von 49 % in der ersten Periode auf 55 % in der zweiten Periode. Prä-, peri- und postoperative Risikofaktoren für den frühzeitigen Tod ( $< 1$  Monat nach Herztransplantation) und den späteren Tod ( $> 1$  Monat nach Herztransplantation) wurden in einer multivariaten Analyse ermittelt und zusammengefasst [26].

Es zeigte sich, daß Patienten mit einem oder mehreren Risikofaktoren eine signifikant schlechtere 5-Jahres-Progno-

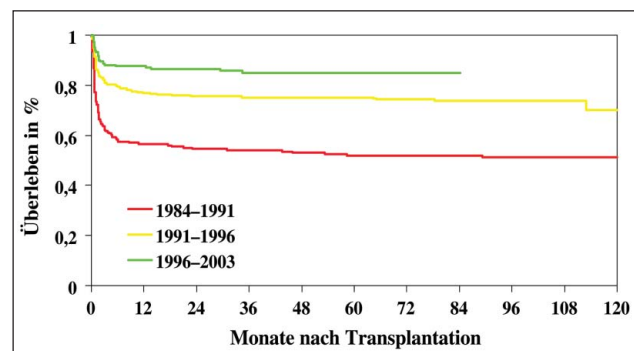


Abbildung 1: Überlebenskurve

se hatten. Allerdings änderte sich mit der Zeit die Zusammensetzung der Todesursachen. Im ersten Monat nach der Transplantation ging der Tod durch Infektionen und akute Abstoßung zurück und der Tod durch Transplantatversagen nahm zu. Auch im verbleibenden ersten Jahr nach Transplantation nahmen Infektionen und akute Abstoßungen als Todesursachen dramatisch ab. Seit 1996 haben wir keinen einzigen Patienten wegen akuter Abstoßung im ersten Jahr nach Herztransplantation verloren. Nach dem 1. Jahr sind Neoplasien und Arteriosklerose im Transplantat die wichtigsten Todesursachen. Während die Arteriosklerose im Transplantat als Todesursache über die Jahre zurückgegangen ist, ist der Tod durch Neoplasien konstant geblieben. Infektion und Abstoßung nach dem ersten Jahr scheinen als Todesursachen über die Jahre ebenfalls signifikant weniger auf ( $p < 0,001$ ). Seit 1996 kam es in keinem Fall nach dem ersten Jahr zu einer tödlich verlaufenden Infektion, und nur ein Patient starb nach dem ersten Jahr an akuter Abstoßung wegen schlechter Medikamenten-Compliance.

## ■ Diskussion/Ausblick

Das Wiener Zentrum für Herztransplantation hat sich über die letzten 20 Jahre mit über 40–50 Transplantationen pro Jahr zu einem der größten Zentren in Europa entwickelt. Durch die Fortschritte der Behandlung der Herzinsuffizienz auf der einen Seite und durch die abnehmenden Spenderangebote auf der anderen sind die Transplantationen über die letzten Jahre zurückgegangen. Bessere Formen der Überbrückung haben sich entwickelt, und Überlegungen sind im Gange, ob mechanische Überbrückungshilfen (LVAD) bei manchen Patienten als permanente Implantate an Stelle der Transplantation eingesetzt werden sollten.

Während der vergangenen 10 Jahre wurde die Patientenselektion in unserem Transplantationsprogramm drastisch verändert. Wir transplantieren mittlerweile routinemäßig Patienten, die älter als 65 Jahre sind, insulinabhängige Diabetiker, Patienten mit terminaler Nierenerkrankung, Patienten mit mechanischer oder pharmakologischer Überbrückungstherapie und Patienten mit erhöhtem pulmonalem Widerstand. Ältere Spender, längere Ischämiezeiten und marginal akzeptable Spender wurden mit Erfolg akzeptiert. Gewiß haben

Verbesserungen der Operationstechnik, postoperative Nachsorge und Erfahrung ihren Anteil an diesem Erfolg. Aber auch die Fortschritte in der Immunsuppression haben diese Ergebnisse positiv beeinflusst, z. B. neue Medikamente mit dem Potential, die Immunsuppression an die Bedürfnisse der Patienten individuell anzupassen.

## Literatur

- Zuckermann AO, Dunkler D, Deviatko E et al. Long-term survival of old patients (> 60 years) with induction therapy after cardiac transplantation. 16<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Monaco, 22.–25. September 2002.
- Czerny M, Sahin V, Fasching P et al. The impact of diabetes mellitus at the time of heart transplantation on long-term survival. *Diabetologia* 2002; 45: 1498–508.
- Laufer G, Kocher A, Grabenwoger M et al. Simultaneous heart and kidney transplantation as treatment for end-stage heart and kidney failure. *Transplantation* 1997; 64: 1129–34.
- Sandner SE, Wieselthaler G, Zuckermann A et al. Survival benefit of the implantable cardioverter-defibrillator in patients on the waiting list for cardiac transplantation. *Circulation* 2001; 104 (12 Suppl 1): 1171–1176.
- Pacher R, Schrank K, Spohner D et al. Reduction of readmission rate by a novel outpatient program in heart failure patients: combination of outpatient clinic and home nurse. *Eur Heart J* 2002; 4 (Suppl): A2402.
- Pacher R, Stanek B. Prostaglandin in heart failure: the Vienna experience. *Wiener Klin Wochenschr* 1996; 108: 491–5.
- Pacher R, Stanek B, Hülsmann M et al. Prostaglandin E1-bridge to cardiac transplantation: technique, dosage, results. *Eur Heart J* 1997; 18: 318–29.
- Frey B, Zuckermann A, Koller-Strametz J et al. Effects of continuous, long-term therapy with prostaglandin E1 preoperatively on outcome after heart transplantation. *Transplant Proc* 1999; 31: 80–1.
- Wieselthaler GM, Schima H, Hiesmayr M et al. First clinical experience with the DeBakey VAD continuous-axial-flow pump for bridge to transplantation. *Circulation* 2000; 101: 356–9.
- Wieselthaler GM, Schima H, Lassnigg AM et al. Lessons learned from the first clinical implants of the DeBakey ventricular assist device axial pump: a single center report. *Ann Thorac Surg* 2001; 71 (3 Suppl): S139–S143; Discussion S144–S146.
- Zuckermann A, Kocher A, Simon P et al. Expanding the donor pool in cardiac transplantation by accepting donor hearts > 40 years. *Transplant Proc* 1996; 28: 179–80.
- Bunzel B, Wollenek G. Heart Transplantation: Are there psychosocial predictors for clinical success of surgery? *Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 42: 103–7.
- Bunzel B, Laederach-Hofmann K. Long-term effects of heart transplantation: The gap between physical performance and emotional well-being. *Scand J Rehabil Med* 1999; 31: 214–22.
- Bunzel B, Laederach-Hofmann K. Survival, clinical data and quality of life 10 years after heart transplantation: a prospective study. *Z Kardiol* 2002; 92: 319–27.
- Bunzel B, Wollenek G, Grundböck A et al. Psychosocial problems of donor heart recipients adversely affecting quality of life. *Quality Life Res* 1992; 1: 307–13.
- Bunzel B, Schmid-Mohl B, Wollenek G et al. Does changing the heart also mean changing personality? A retrospective inquiry on 47 heart transplant patients. *Quality Life Res* 1992; 1: 251–6.
- Bunzel B, Wollenek G, Grundböck A et al. Living with a donor heart. Feelings and attitudes of patients towards the donor and the donor organ. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: 1151–5.
- Bunzel B, Laederach-Hofmann K, Schubert M et al. Patients benefit, partners suffer? The impact of heart transplantation on the partner relationship. *Transplant Int* 1999; 12: 33–41.
- Wollenek G, Laufer G, Laczkovics A et al. Comparison of a monoclonal anti-T cell antibody vs ATG as prophylaxis after heart transplantation. *Transplant Proc* 1989; 21: 2499–501.
- Zuckermann AO, Grimm M, Czerny M et al. Improved long-term results with thymoglobulin induction therapy after cardiac transplantation: a comparison of two different rabbit-antithymocyte globulines. *Transplantation* 2000; 69: 1890–8.
- Billingham ME, Cary NR, Hammond ME et al. A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: Heart Rejection Study Group. *The International Society for Heart Transplantation. J Heart Transplant* 1990; 9: 587–93.
- Kocher A, Ploner M, Zweyck B et al. Long-term results of hyperimmunoglobulin CMV-prophylaxis in 377 heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 178.
- Zuckermann A, Ploner M, Czerny M et al. Low incidence of graft arteriosclerosis after cardiac transplantation: risk factor analysis for patients with induction therapy. *Transplant Proc* 2002; 34: 1869–71.
- Satchithananda DK, Parameshwar J, Sharples L et al. The incidence of end-stage renal failure in 17 years of heart transplantation: a single center experience. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21: 651–7.
- Zuckermann A, Ploner M, Keziban U et al. Benefit of mycophenolate-mofetil (MMF) in patients with cyclosporine (CYA) induced nephropathy after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 163.
- Zuckermann AO, Ofner P, Holzinger C et al. Pre- and early postoperative risk factors for death after cardiac transplantation: a single center analysis. *Transpl Int* 2000; 13: 28–34.



# Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

## [Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD 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](#)