

Άρθρο Ανασκόπησης

Ορθοτοπική Μεταμόσχευση Καρδιάς. Δεκαετής Κλινική Εμπειρία και Αποτελέσματα

ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΜΑΓΓΙΝΑΣ,² ΠΕΤΡΟΣ ΣΦΥΡΑΚΗΣ,¹ ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΣΤΑΥΡΙΔΗΣ,¹ ΛΟΥΗ ΛΟΥΚΑ,¹ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΖΑΡΚΑΛΗΣ,¹ ΛΟΥΚΑΣ ΤΣΟΥΡΕΛΗΣ,¹ ΣΤΑΜΑΤΗΣ ΑΔΑΜΟΠΟΥΛΟΣ,² ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΚΑΡΑΒΟΛΙΑΣ,² ΣΩΤΗΡΙΑ ΑΠΟΣΤΟΛΟΠΟΥΛΟΥ,² ΘΕΟΦΑΝΗ ΑΝΤΩΝΙΟΥ,³ ΑΠΟΣΤΟΛΟΣ ΘΑΝΟΠΟΥΛΟΣ,³ ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ ΡΕΛΛΙΑ,³ ΛΟΥΚΑΣ ΚΑΚΛΑΜΑΝΗΣ,⁴ ΕΥΘΥΜΙΑ ΜΕΛΙΣΣΑΡΗ,⁴ ΕΙΡΗΝΗ ΜΑΣΤΟΡΑΚΟΥ,⁴ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΝΤΕΓΙΑΝΝΗΣ,⁴ ΕΛΕΝΗ ΜΑΝΩΛΗ,⁴ ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΣΑΡΟΓΛΟΥ,⁵ ΣΤΕΦΑΝΟΣ ΓΕΡΟΥΛΑΝΟΣ,⁶ ΠΕΤΡΟΣ Α. ΑΛΙΒΙΖΑΤΟΣ¹

¹Α' Καρδιοχειρουργικό Τμήμα και Μονάδα Μεταμοσχεύσεων/Μηχανικής Υποστήριξης της Κυκλοφορίας, ²Α' και Β' Καρδιολογικό και Παιδοκαρδιολογικό Τμήμα, ³Αναισθησιολογικός Τομέας, ⁴Εργαστηριακός Τομέας, ⁵Νοσηλευτική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, ⁶Καρδιοχειρουργική Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο

Λέξεις ευρετηρίου:
**Μεταμόσχευση,
καρδιακή
ανεπάρκεια,
συσκευές
υποστήριξης
καρδιάς.**

Ημερ. παραλαβής
εργασίας:
1 Νοεμβρίου 2007
Ημερ. αποδοχής:
30 Ιανουαρίου 2008

Διεύθυνση
Επικοινωνίας:
Πέτρος Α. Αλιβιζάτος

Α' Καρδιοχειρουργικό
Τμήμα και Μονάδα
Μεταμοσχεύσεων/
Μηχανικής
Υποστήριξης της
Κυκλοφορίας
Ωνασείου
Καρδιοχειρουργικού
Κέντρου, Συγγρού 356,
176 74 Αθήνα
e-mail: [paliviz@ocsc.gr](mailto:p.aliviz@ocsc.gr)

Εισαγωγή: Η μεταμόσχευση καρδιάς αποτελεί τον «χρυσούν κανόνα» θεραπείας ασθενών καρδιακής ανεπάρκειας τελικού σταδίου που ικανοποιούν τα αυστηρά κριτήρια επιλογής.

Μέθοδος: Παρουσίαση της δεκαετούς (1996-2006) κλινικής εμπειρίας του Κέντρου επί 53 ορθοτοπικών μεταμοσχεύσεων.

Αποτελέσματα: Η χαμηλή περιεγχειρητική (3,7%) και η απώτερη (7,5%) θνητότητα επέτρεψαν επιβίωση 95% το πρώτο έτος, 92% το πέμπτο και 70% το δέκατο, που σημαντικά υπερβαίνει τη διεθνή θνητότητα. Επιπλέον, η λειτουργική αποκατάσταση όλων των μεταμοσχευμένων είναι άριστη.

Συμπεράσματα: Η αυστηρή εφαρμογή διεθνών προδιαγραφών στην επιλογή υποψηφίων, αλλά και δοτών, καθώς και η συνεχής πολύπλευρη παρακολούθηση, καθιστούν εφικτή τη διενέργεια μεταμοσχεύσεων καρδιάς με άριστα αποτελέσματα, παρά την παραδόξως χαμηλή προσέλευση υποψηφίων και την αραιή προσφορά αποδεκτών μοσχευμάτων.

Η μεταμόσχευση καρδιάς αποτελεί την πλέον αποτελεσματική μέθοδο θεραπείας ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια τελικού σταδίου, με διεθνώς αποδεδειγμένη την πλήρη και μακροχρόνια λειτουργική αποκατάστασή τους.¹ Απαραίτητες προϋποθέσεις ένταξης στη «λίστα» αναμονής για μεταμόσχευση είναι η εξάντληση όλων των συμβατικών φαρμακευτικών και χειρουργικών μεθόδων θεραπείας^{2,3} και η απόδειξη, αφ' ενός μεν της χαμηλής λειτουργικής τάξης⁴ (Σταδίου C και D κατά ACC/AHA, προηγουμένως Class III και IV κατά NYHA), αφ' ετέρου δε του πτωχού προσδόκιμου επιβίωσης, σύμφωνα με τα διε-

θνώς αποδεκτά κριτήρια.⁵ Κατά τα τελευταία έτη, η χρησιμοποίηση των Συσκευών Υποστήριξης της Κυκλοφορίας (Σ.Υ.Κ., Ventricular Assist Devices,) έχει μεταβάλλει ουσιαστικά το μέχρι τώρα ορίζοντα των μεταμοσχεύσεων,⁶ με την προσωρινή κλινική σταθεροποίηση ως «γέφυρα» θεραπείας επιλεγμένων ασθενών, μέχρι την ανεύρεση του καταλλήλου μοσχεύματος.^{7,8}

Έχουν ήδη δημοσιευθεί τα αρχικά αποτελέσματα επί είκοσι δύο (22) ασθενών, οι οποίοι υπεβλήθησαν σε μεταμόσχευση στο Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο (Ω.Κ.Κ.) κατά τη διάρκεια των πρώτων πέντε ετών λειτουργίας του Προ-

γράμματος.⁹ Στην παρούσα μελέτη περιγράφονται τα αποτελέσματα επί των πενήντα τριών (53) ασθενών, οι οποίοι μεταμοσχεύθηκαν λόγω τελικού σταδίου καρδιακής ανεπαρκείας, στη δεκαετία της λειτουργίας του Προγράμματος (1996-2006).

Ασθενείς - Μέθοδοι

Επιλογή

Η Μεταμοσχευτική Ομάδα του Ωνασείου Καρδιοχειρουργικού Κέντρου ακολουθεί τις κατευθυντήριες γραμμές των Αμερικανικών Καρδιολογικών Εταιρειών (ACC/AHA)¹⁰ και της International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT).¹¹ Εν συντομία, κατάλληλοι ασθενείς για μεταμόσχευση κρίνονται οι νεότεροι των 65 ετών, σε τελικό στάδιο καρδιακής ανεπάρκειας, χωρίς σοβαρές παθήσεις άλλων οργάνων ή πρόσφατη λοίμωξη. Απαραίτητες προϋποθέσεις είναι, η εξάντληση των συμβατικών μεθόδων θεραπείας, η συνεργασιμότητα, η απουσία εξάρτησης από φαρμακευτικές ουσίες, αλκοόλη ή νικοτίνη και η παρουσία υποστηρικτικού οικογενειακού/κοινωνικού περιβάλλοντος.¹² Μεταξύ των κριτηρίων επιλογής ιδιαίτερη έμφαση δίδεται στην εκτίμηση της πνευμονικής κυκλοφορίας, η οποία προσβάλλεται ενωρίς στην κλινική πορεία με την εμφάνιση πνευμονικής υπέρτασης.¹³⁻¹⁵ Η προεγχειρητική εκτίμηση της πνευμονικής κυκλοφορίας και η μέτρηση των πνευμονικών αντιστάσεων [Διαπνευμονικής Κλίσης Πίεσης (Δ.Κ.Π.)/Trans-pulmonary gradient (TPG) και Πνευμονικών Αρτηριακών Αντιστάσεων (Π.Α.Α.)/Pulmonary Vascular Resistance (PVR)], πραγματοποιείται με δεξιό καθετηριασμό καρδιάς υπό βασικές συνθήκες, καθώς και μετά χορήγηση αγγειοδραστικών φαρμάκων (νιτροπροσωσικού νατρίου, δοβουταμίνης, μιλρινόνης, nitric oxide).¹⁶⁻¹⁸ Η διαπίστωση μη αναστρέψιμης υπέρτασης (> 4 Wood units ή TPG > 15mmHg) αποτελεί απόλυτη αντένδειξη για ορθοπική μεταμόσχευση καρδιάς, συνδεδεμένη με μεγάλη πιθανότητα άμεσης δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας του μοσχεύματος.^{19,20}

Προεγχειρητική υποστήριξη

Σε 19 συνολικά ασθενείς (35,8%) υπήρξε ανάγκη προεγχειρητικής υποστήριξης με ενδοφλέβια ινóτροπα/αγγειοδιασταλτικά υπό συνεχή, χαμηλή δόση δοβουταμίνης ή μιλρινόνης μέσω διαφλέβιου (μόνιμου) καθετήρα Hickman και φορητής αντλίας έγχυσης.²¹ Η χορήγηση αυτή είχε ως επί πλεόν ευεργετι-

κό αποτέλεσμα τη μείωση των αντιστάσεων επί επίμονης πνευμονικής υπέρτασης και έχουμε ήδη ανακοινώσει εμπειρία επί 20 ασθενών που έγιναν δεκτοί στην «λίστα» αναμονής, όταν η Δ.Κ.Π. υποχώρησε σε αποδεκτά επίπεδα.²² Συνολικά, 19 ασθενείς ήσαν σε κατ' οίκον χορήγηση ινοτρόπων πριν τη μεταμόσχευση. Άλλοι 6 (11,3%) ελάμβαναν ινóτροπη υποστήριξη και ήσαν σε μηχανική υποστήριξη με ενδοαορτική αντλία αντιώθησης στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, πριν την επέμβαση. Εμφύτευση Σ.Υ.Κ. (αριστερή ή αμφικολιακή) πραγματοποιήθηκε σε 23 ασθενείς, από τους οποίους οκτώ (8) έλαβαν καρδιακό μόσχευμα με απόλυτη επιτυχία. Τέλος, 25 ασθενείς (47,1%) υπεβλήθησαν σε προεγχειρητική εμφύτευση απινιδιστή για την αντιμετώπιση κακοηθών ταχυαρρυθμιών.

Επιλογή Δότου

Έγιναν αποδεκτά καρδιακά μοσχεύματα από εγκεφαλικά νεκρούς μετά από τροχάιο ατύχημα ή αυτόματη εγκεφαλική αιμορραγία, κατά προτίμηση νεωτέρους των 35 ετών, για την κατά το δυνατόν αποφυγή στεφανιαίας νόσου. Η λεπτομερής λήψη ιστορικού για τον αποκλεισμό σακχαρώδους διαβήτη, υπέρτασης και στεφανιαίας νόσου, είναι ζωτικής σημασίας.²³ Ευκαταία, άλλ' όχι απαγορευτική, ήταν η απουσία ιστορικού καρδιακής ανακοπής μετά το ατύχημα, παρατεταμένης υπότασης (Α.Π. < 90 mm Hg), καθώς και χορήγησης υπέρμετρων δόσεων συμπαθομιμητικών ουσιών για τη διατήρηση της αρτηριακής πίεσης του δότη.²⁴ Η συντήρηση του καρδιακού μοσχεύματος έγινε «in situ» με τη χορήγηση ψυχρής (4°C) ΗΤΚ καρδιοπληγίας (Histidine/Tryptophane/Ketoglutarate, "Custodiol", Dr. F. Köhler Chemie GmbH, D-64665 Alsbach-Hähnlein, Neue Bergstraße 3-7, Germany).^{25,26} Η μέση ηλικία των δοτών για τη διενέργεια των 53 μεταμοσχεύσεων ήταν 27,1 ± 9,6 έτη (Πίνακας 6) και ο μέσος χρόνος ισχαιμίας του μοσχεύματος 208,6 ± 50,4 min. Σε όλες τις περιπτώσεις διενεργήθηκε αντίχνευση αντισωμάτων έναντι αντιγόνων τάξης I και II κατά HLA, καθώς και διασταύρωση δότη-λήπτη με κυτταρομετρία ροής.

Εγχειρητική τεχνική

Παρά την εισαγωγή της τεχνικής της αναστόμωσης του μοσχεύματος στο επίπεδο των κοίλων φλεβών (bicaval) στη δεκαετία του 1990,^{27,28} η τεχνική της μεταμόσχευσης δεν έχει ουσιαστικά απομακρυνθεί

από τη μεγαλοφυή σε απλότητα μέθοδο των Lower και Shumway (1960), η οποία συνίστατο στη συρραφή δύο κόλπων (δεξιού και αριστερού) και δύο μεγάλων αγγείων (αορτής και πνευμονικής).²⁹ Αυτή και ακολουθήθηκε στη μεγάλη πλειονότητα (51) των ασθενών.

Μετεγχειρητική αγωγή

Η μετεγχειρητική ανοσοκατασταλτική αγωγή περιελάμβανε ολιγοήμερη θεραπεία «εισαγωγής» (induction) με αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη (ATG)³⁰ και θεραπεία «συντήρησης» (maintenance) με κυκλοσπορίνη/χαμηλή δόση στεροειδών³¹ και με τον αντιμεταβολίτη των λεμφοκυττάρων mycophenolate mofetil (MMF),³² αντί της αζαθειοπρίνης. Την υπόλοιπη φαρμακευτική αγωγή απετέλεσαν αντι-υπερτασικά, στατίνες, ασπιρίνη και η προληπτική έναντι ευκαριακών λοιμώξεων αγωγή, καθώς και παράγοντες για την αποφυγή οστεοπόρωσης από τη χρόνια χορήγηση στεροειδών.

Μετά παρέλευση εβδομάδας από την επιτυχή μεταμόσχευση οι ασθενείς ακολούθησαν προκαθορισμένο πρωτόκολλο βιοψιών μυοκαρδίου για την έγκαιρη διάγνωση οξείας απόρριψης του μοσχεύματος.^{33,38} Ο βαθμός της απόρριψης καθορίζεται κατά το διεθνώς ισχύον σύστημα της ISHLT³⁴ και αντιμετωπίζεται με ενδοφλέβια χορήγηση μεθυλ - πρεδνιζολόνης, 1 γραμ. επί 3 συνεχείς ημέρες, για βαθμούς «1B», «2», «3A/B».³⁵ Η βιοψία επαναλαμβάνεται μετά 5-7 ημέρες από τη συμπλήρωση της αγωγής με στεροειδή, για να διαπιστωθεί η πλήρης αποδρομή. Επί επίμονης στα στεροειδή απόρριψης προστίθεται εκ νέου αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη επί 7-10 ημέρες,³⁶ μετά την περάτωση της οποίας υποκαθίσταται η κυκλοσπορίνη από το νεότερο ανοσοκατασταλτικό tacrolimus, που έχει αποδειχθεί αποτελεσματικό στην αντιμετώπισή της.³⁷

Ο συνολικός χρόνος νοσηλείας στο Κέντρο, επί συνόλου 51 ασθενών που έλαβαν εξιτήριο, ήταν $31,1 \pm 18,9$ ημέρες, με εύρος τις 15-105 ημέρες ($11,3 \pm 12,9$ ημέρες στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας και $20,1 \pm 11,3$ ημέρες στο Τμήμα).

Αποτελέσματα

Στη δεκαετία 1996-2006, 348 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια προχωρημένου σταδίου, χωρίς εμφανείς κλινικές αντενδείξεις για μεταμόσχευση καρδιάς, υπεβλήθησαν σε ενδελεχή προμεταμοσχευτικό έλεγχο, τον οποίο έχουμε ήδη περιγράψει. Μετά την

ολοκλήρωσή του, 175 ασθενείς παρεπέμφθησαν στην Επιτροπή Επιλογής, η οποία πλην του τακτικού ιατρικού προσωπικού της Μονάδας Μεταμοσχεύσεων περιλαμβάνει Συμβούλους Ειδικοτήτων, καθώς και τις Συντονίστριες Μεταμοσχεύσεων που αποτελούν την «σπονδυλική στήλη» του Προγράμματος. Μετά λεπτομερειακή συζήτηση επί των ευρημάτων, 114 ασθενείς ευρέθησαν να πληρούν τα κριτήρια για ένταξη στην «λίστα» αναμονής. Εν τούτοις, 29 εξ αυτών αρνήθηκαν να προχωρήσουν, ώστε τελικώς μόνον 85 εδηλώθησαν στον Εθνικό Οργανισμό Μεταμοσχεύσεων. Όπως ανεμένετο, αριθμός υποψηφίων (32 ασθενείς) κατέληξε πριν βρεθεί κατάλληλο μόσχευμα (θνητότητα «λίστας» 37,6%), μετά $123,3 \pm 252,8$ ημέρες αναμονής (εύρος 3-1387 ημέρες). Όμως, η πιθανότητα θανάτου κατά την αναμονή δεν ήταν η ίδια κατά τα πρώτα έτη λειτουργίας του Προγράμματος, συγκρινόμενη με την πλέον πρόσφατη χρονική περίοδο. Αιτία ήταν η κατά το έτος 2003 εισαγωγή των Σ.Υ.Κ., οι οποίες εχρησιμοποιήθηκαν - και χρησιμοποιούνται - ως «γέφυρα» προς μεταμόσχευση. Ο χρόνος αναμονής μέχρι τη μεταμόσχευση/θάνατο σε 55 ασθενείς που ενεργοποιήθηκαν πριν την εισαγωγή των Σ.Υ.Κ. ήταν $143,2 \pm 216,1$ ημέρες, με αποτέλεσμα 26 ασθενείς να αποβιώσουν χωρίς να μεταμοσχευθούν (θνητότητα εντός «λίστας», 47,2%). Αντιθέτως, επί 41 υποψηφίων για μεταμόσχευση μετά την εισαγωγή των Σ.Υ.Κ. στο Κέντρο, αν και ο χρόνος αναμονής δεν διέφερε σημαντικά ($131,8 \pm 162,9$ ημέρες), οι θάνατοι ήσαν κατά πολύ ολιγότεροι, αφού 6 μόνον κατέληξαν χωρίς να μεταμοσχευθούν (θνητότητα εντός «λίστας», 14,6%) και μόνον ένας εξ αυτών ήταν σε μηχανική υποστήριξη. Συνολικά, κατά τη διάρκεια της δεκαετίας 53 ασθενείς έλαβαν καρδιακό μόσχευμα με χρόνο αναμονής $146,2 \pm 158,4$ ημέρες (εύρος 0-744 ημέρες), με αιτιολογία τη διατακτική μυοκαρδιοπάθεια σε 36, την ισχαιμική σε 13 και τη βαλβιδική σε 4 ασθενείς (Πίνακας 1). Συμπληρωματικώς αναφέρεται, ότι στο χρονικό διάστημα πριν τη μεταμόσχευση επραγματοποιούντο περιοδικοί κλινικοί και αιμοδυναμικοί έλεγχοι σε όλους τους υποψηφίους, συμπεριλαμβανομένων και εκείνων σε μηχανική υποστήριξη. Διευκρινίζεται, ότι παρά την ταχεία κλινική σταθεροποίηση των τελευταίων, ουδείς εξ αυτών παρουσίασε ανάκαμψη της καρδιακής λειτουργίας κατά την περίοδο της υποστήριξης με Σ.Υ.Κ., με βάση τα αιμοδυναμικά και υπερηχοκαρδιογραφικά κριτήρια. Οι κλινικές πληροφορίες επί των 53 μεταμοσχευμένων εμφανίζονται στους Πίνακες 1-5.

Δύο ασθενείς απεβίωσαν ενδονοσοκομειακά

A. Μαγγίνας και συν.

Πίνακας 1. Κλινικά χαρακτηριστικά 53 μεταμοσχευμένων ασθενών.

Ηλικία (έτη)	38,1 ± 13,3
Φύλο (Α/Θ)	41/12
Αιτιολογία καρδιακής ανεπάρκειας	
Ισχαιμική Μυοκαρδιοπάθεια	13 (24,5%)
Διατακτική Μυοκαρδιοπάθεια	36 (68,0%)
Βαλβιδική Μυοκαρδιοπάθεια	4 (7,5%)
Λειτουργική ταξινόμηση (ACC/AHA)	
Στάδιο C	35 (66%)
Στάδιο D	18 (34%)
Μεγίστη κατανάλωση οξυγόνου (ml/kg/min)	14,3 ± 7,4
Κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (%)	19,8 ± 5,8

Πίνακας 2. Προεγχειρητικές αιμοδυναμικές παράμετροι.

Μέση πίεση πνευμ. αρτηρίας (mmHg)	31,1 ± 9,9
Ενσφηνωση πνευμ. τριχοειδών (mmHg)	24,0 ± 9,8
Διαπνευμονική κλίση πίεσης (mmHg)	7,2 ± 3,2
Πνευμονικές αντιστάσεις (Wood units)	1,85 ± 0,92

Πίνακας 3. Προεγχειρητική φαρμακευτική αγωγή.

Διουρητικά	53 (100%)
A-MEA	38 (71,6%)
Αναστ. Υποδοχέων Αγγειοτασίνης II	10 (18,8%)
Διγοξίνη	34 (64,1%)
β-αναστολείς	27 (50,9%)
Αμωδαρόνη	27 (50,9%)

Πίνακας 4. Προεγχειρητική υποστήριξη.

Εμφυτεύσιμος απινιδιστής	25 (47,1%)
Προεγχειρητική χρήση ενδοαορτικής αντλίας	6 (11,3%)
Συσκευή υποστήριξης κυκλοφορίας (Σ.Υ.Κ.)	8 (13,2%)
Κατ' οίκον χορήγηση ινοδιασταλτικών	19 (3,8%)

Πίνακας 5. Ηλικία ληπτών-δοτών.

Ηλικία	Λήπτες	Δότες
10-19	6	10
20-29	8	25
30-39	9	13
40-49	17	3
50-59	10	2
60-69	3	-
Μέσος όρος	38,1 ± 13,3	27,1 ± 9,6

(3,7%). Ο πρώτος, από διάχυτη διεγχειρητική αιμορραγία μετά τρεις προηγηθείσες εγχειρήσεις για βαλβιδοπάθεια και ο άλλος λόγω κεραινοβόλου πνευμονίας από πολυανθεκτική ψευδομονάδα, την 3η μετεγχειρητική ημέρα.

Οι επιπλοκές μετά τη μεταμόσχευση ήσαν συχνές, αλλά στη μεγίστη πλειονότητα αντιμετωπίστηκαν επιτυχώς. Άμεσα μετεγχειρητικά, όλοι οι μεταμοσχευμένοι απαίτησαν ινóτροπη υποστήριξη με δοβουταμίνη ή και αδρεναλίνη, από 24 ώρες έως και 7 ημέρες, ενώ σε 12 περιπτώσεις απαιτήθηκε και η χρήση ενδοαορτικής αντλίας λόγω παροδικής, αλλά σοβαρής, δυσλειτουργίας του μοσχεύματος. Χορήγηση προσταγλανδινών και nitric oxide στο εισπνεόμενο μείγμα βοήθησε αποφασιστικά στην αντιμετώπιση των ασθενών με πνευμονική υπέρταση.

Πηκτολογικά προβλήματα διαγνώστηκαν και αντιμετωπίστηκαν άμεσα από το Τμήμα Πήξης-Αιμόστασης με την έγκαιρη χορήγηση των καταλλήλων παραγώγων αίματος.

Κατά τη διάρκεια προγραμματισμένων μυοκαρδιακών βιοψιών 24 ασθενείς (45,3%) παρουσίασαν απόρριψη του μοσχεύματος, η οποία αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με βελτιστοποίηση (επί πλέον στεροειδή, αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη) της ανοσοκατασταλτικής αγωγής. Σε 4 ασθενείς κρίθηκε αναγκαία η υποκατάσταση της κυκλοσπορίνης με tacrolimus για τον έλεγχο επίμονης κυτταρικής απόρριψης.

Πέντε ασθενείς (9,4%) παρουσίασαν οξεία νεφρική ανεπάρκεια μετά τη μεταμόσχευση για την οποία υποβλήθηκαν, παροδικά, σε αιμοκάθαρση. Άλλοι 11 (7 άνδρες και 4 γυναίκες) παρουσίασαν νεφρική δυσλειτουργία με αυξημένη κρεατινίνη ορού (ανώτατα φυσιολογικά όρια κρεατινίνης επί ανδρών 1,6mg/dL και επί γυναικών 1,4mg/dL). Όσον αφορά το σακχαρώδη διαβήτη λόγω χορήγησης στεροειδών, αυτός παρατηρήθηκε σε 9 μεταμοσχευμένους, στους οποίους οι τιμές σακχάρου επανήλθαν στο φυσιολογικό μετά τη διακοπή των. Τέλος, 2 ακόμη ασθενείς παρουσίασαν υπερχρωση λόγω της κυκλοσπορίνης, που βαθμιαία υποχώρησε με τη μείωσή της ή την αλλαγή της ανοσοκαταστολής σε tacrolimus (Πίνακας 6).

Μετεγχειρητικές λοιμώξεις παρουσιάστηκαν σε 50 ασθενείς (94,3%), με 81,1% των επεισοδίων εντός των πρώτων 6 μηνών. Είκοσι ένας εξ αυτών παρουσίασαν πνευμονία (39,6%), 20 ουρολοίμωξη, 2 γαστρεντερίτιδα, 5 έρπητα ζωστήρα και 2 φλέγμονα της έσω σφαγίτιδος φλεβός. Πρωτοπαθής μικροβιαμία απεδείχθη και αντιμετωπίστηκε επιτυχώς σε 17 ασθενείς. Επί πλέον, σε 28 ασθενείς διαπιστώθηκε (εργαστηριακά) λοίμωξη με μεγαλοκυτταροϊό (CMV) που αντιμετωπίστηκε με χορήγηση ganciclovir. Ένας ασθενής εμφάνισε ραβδομυόλυση και δύο άλλοι πολυνευροπάθεια, από τις οποίες ανέκαμψαν. Πέντε ασθενείς υπέστησαν παροδικό εγκεφαλικό επεισό-

Πίνακας 6. Κλινικά συμβάντα επί 53 μεταμοσχευμένων ασθενών σε σχέση με το χρόνο από την επέμβαση.

	0-30 ημέρες	1ος-6ος μήνας	6ος-12ος μήνας	>1 έτος
Αριθμός ασθενών	53	51	51	51
Θνητότητα	2	-	-	4
Απόρριψη	22	19	10	15
Λοιμώξεις	28	15	1	6
Ανεπάρκεια τριγλώχιнос	4	-	-	1
Αρτηριοπάθεια μοσχεύματος	-	-	3	11
Οξεία νεφρ. ανεπάρκεια (παροδική αμοκάθαρση)	5	-	-	-
Νεφρική δυσλειτουργία	-	3	4	4
Βραδυαρρυθμία	-	1	-	3
Σακχ. διαβήτης (de novo)	9	-	-	-
Νεόπλασμα	-	-	-	2
Υπερτροφίωση	-	2	-	-

διο, εκ των οποίων ένα ωφείλετο σε απόστημα από ασπέργιλλο (διαπιστωμένο με παρακέντηση) που υποχώρησε με υπερεντατική αντιμυκητιασική αγωγή. Τέσσερις ασθενείς (7,5%) έλαβαν, απώτερα μετεγχειρητικά, μόνιμο βηματοδότη λόγω συμπτωματικών βραδυαρρυθμιών, ενώ άλλοι 4 εμφάνισαν πρῶμα (εντός 30 ημερών) μέτρια ανεπάρκεια τῆς τριγλώχιнос. Σε ένα πέμπτο ασθενή, αυτή εκδηλώθηκε μετά το πρώτο έτος. Μέχρι τώρα δεν εχρειάστηκε πλαστική ή αντικατάσταση της βαλβίδος σε κάποιον εξ αυτών.

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε στεφανιογραφία, ένα μήνα μετά τη μεταμόσχευση καθώς και ετησίως, που στα τελευταία έτη συνοδεύεται και από ενδοστεφανιαίο υπερηχογράφημα (IVUS). Παρά τη χορήγηση στατίνης και ασπιρίνης, η μελέτη κατέδειξε την παρουσία αρτηριοπάθειας του μοσχεύματος (χρόνιας απόρριψης, cardiac allograft vasculopathy, CAV) σε 14 ασθενείς (27,4%), συνήθως μετά παρέλευση έτους από την επέμβαση. Σε 2 μεταμοσχευμένους διαπιστώθηκε αρτηριοπάθεια, ήδη με την πρώτη στεφανιογραφία, που απεδόθη στην παρουσία στεφανιαίας νόσου στους δότες, ηλικίας 50 και 53 ετών, αντίστοιχα. Σε δύο μεταμοσχευμένους πραγματοποιήθηκε επιτυχής αγγειοπλαστική με τοποθέτηση φαρμακευτικού stent.

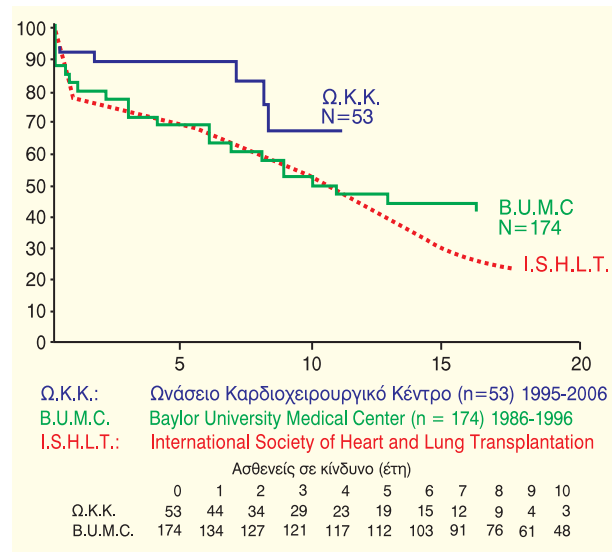
Από τους 51 ασθενείς που έλαβαν εξιτήριο, 4 απεβίωσαν στη διάρκεια της δεκαετίας. Δύο από λέμφωμα, 15 μήνες ο ένας και 8 έτη ο άλλος από τη μεταμόσχευση, ένας από αλκοολισμό (μετά 6,5 έτη) και ο τέταρτος από χρόνια απόρριψη του μοσχεύματος (μετά 8 έτη). Επομένως, η συνολική θνητότητα, περιλαμβανομένης και της άμεσης μετεγχειρητικής,

ήταν 11,2% (6 ασθενείς) σε χρονικό διάστημα παρακολούθησης $49,1 \pm 38,6$ μηνών (εύρος 1 - 127 μήνες).

Συζήτηση

Η παρούσα μελέτη περιγράφει τα αποτελέσματα επί 53 ασθενών καρδιακής ανεπάρκειας τελικού σταδίου, που αντιμετωπίστηκαν με ορθοτοπική μεταμόσχευση καρδιάς στη διάρκεια 10 ετών λειτουργίας του Προγράμματος. Η επιβίωση τον πρώτο χρόνο είναι 95%, τον πέμπτο 92% και το δέκατο 70%, δηλαδή σημαντικά υπερβαίνει εκείνη της ISHLT (Εικόνα 1). Από τον έκτο μήνα του 1998 και μετέπειτα δεν υπήρξε περιεγχειρητικός θάνατος και όλοι οι μεταμοσχευθέντες (42) έλαβαν εξιτήριο. Οι 47 επιζώντες μεταμοσχευμένοι είναι ελεύθεροι συμπτωμάτων καρδιακής ανεπάρκειας και απολαμβάνουν εξαιρετική ποιότητα ζωής. Όπως ήδη αναφέρθηκε, η περιεγχειρητική θνητότητα (30 ημερών) ήταν 3,7% (2 ασθενείς), η απώτερη 7,5% (4 ασθενείς) και η συνολική 11,2%, ανάλογη εκείνης των πλέον ανεγνωρισμένων μεταμοσχευτικών Προγραμμάτων της αλλοδαπής.³⁹

Παρά τη γνωστή, πτωχή, προσφορά μοσχευμάτων στην Ελλάδα⁴⁰ που έμμεσα αποθαρρύνει και την προσέλευση υποψηφίων, με τελικό αποτέλεσμα το σχετικά χαμηλό αριθμό μεταμοσχεύσεων καρδιάς στο Κέντρο, η σχολαστική προεγχειρητική επιλογή και προετοιμασία, καθώς και η επιθετική αντιμετώπιση μετεγχειρητικών επιπλοκών, συνέβαλαν στα ικανοποιητικά ποσοστά επιβίωσης και λειτουργικής



Εικόνα 1. Καμπύλη επιβίωσης μεταμοσχευμένων ασθενών (N=53), συγκριτικά με τη Διεθνή Εταιρεία Μεταμοσχεύσεων καρδιάς – πνευμόνων και του Προγράμματος Καρδιάς στο Baylor University Medical Center (Dallas, Texas)

αποκατάστασης των ασθενών. Είναι προφανές, ότι η αυστηρή επιλογή διασφάλισε τη βέλτιστη κλινική πορεία κατά την περίοδο αναμονής καρδιοπαθών, οι οποίοι και έγιναν αποδέκτες της προσφοράς μικρού αριθμού συμβατών μοσχευμάτων. Τονίζεται, ότι η αποδοχή του λήπτου αποτελεί το κρισιμότερο βήμα προς την επιτυχή μεταμόσχευση,^{41,42} με κύριες συνιστώσες: την αυστηρή επιλογή ασθενών με αναστρέψιμη πνευμονική υπέρταση^{43,44} και την άμεση ινδύροπη/μηχανική υποστήριξη επί ραγδαίας αιμοδυναμικής επιβάρυνσης.⁴⁵ Παρά την ογκώδη βιβλιογραφία δεν υπάρχει συμφωνία, ούτε στον καθορισμό των απαγορευτικών για μεταμόσχευση τιμών πνευμονικής υπέρτασης, ούτε στην αποδοχή της αντιπροσωπευτικότερης παραμέτρου που την εκφράζει.^{14,19} Η προσωπική μας εμπειρία υπαγορεύει, ότι η Δ.Κ.Π./TPG είναι ο πλέον ευαίσθητος δείκτης και ότι θα πρέπει να τεκμηριωθεί μείωσή της κάτω των 15 mmHg, μετά από φαρμακολογικούς χειρισμούς, πριν ο υποψήφιος γίνη δεκτός προς μεταμόσχευση.^{13,49}

Η συντήρηση των υποψηφίων πριν τη μεταμόσχευση (φαρμακευτική, αιμοδυναμική και αρρυθμιολογική) ήταν εντατική και συνεχής, όπως καταφαίνεται από τα υψηλά ποσοστά χρησιμοποίησης ενδοφλέβιας ινοδιασταλτικής αγωγής, αμφικοιλιακής βηματοδότησης, απινιδιστών και Σ.Υ.Κ. Η θνητότητα της «λίστας» εμειώθηκε μετά την έναρξη χρησιμοποίησης των Σ.Υ.Κ., γεγονός που ενισχύει τη χρησιμότητα της μηχανικής υποστήριξης ως «γέφυρας» προς τη μεταμόσχευση⁴⁶ συμπεριλαμβανομένης και της αποδεδειγμένης, πλέον, μείωσης των αντιστάσεων επί υπέρξεως πνευμονικής υπέρτασης.^{47,48} Μέχρι σήμερα έχουν γίνει 23 εμφυτεύσεις Σ.Υ.Κ. σε 22 ασθενείς, εκ των οποίων οι 8 υπεβλήθησαν σε μεταμόσχευση με απόλυτη (8/8) επιτυχία. Πρέπει πάντως να τονισθεί, ότι οι Σ.Υ.Κ. δεν ευντόμευσαν το χρόνο αναμονής στη «λίστα». Απλώς εξασφάλισαν την επιβίωση μέχρι την ανεύρεση του μοσχεύματος.

Όσον αφορά την επιλογή του δότη, σημαντικούς παράγοντες αποδοχής ή μη του μοσχεύματος (εκτός της ομάδας αίματος) αποτελούν οι σωματικές διαστάσεις δότη και λήπτη, καθώς και η απόσταση από το νοσοκομείο του δότη, καθοριστική του χρόνου ισχαιμίας.⁵⁰ Ο συσχετισμός ηλικίας, φύλου, διαστάσεων, προβλεπομένου χρόνου ισχαιμίας και παρουσίας πνευμονικής υπέρτασης, είναι κρισιμώτατος για την άμεση έκβαση του εγχειρήματος και αποτελεί προϊόν πείρας αποκτώμενης με τη διενέργεια ικανού αριθμού μεταμοσχεύσεων.⁵¹ Για παράδειγ-

μα, μοσχεύματα από μεσήλικες δότες αποτελούν σχετικό παράγοντα κινδύνου,^{52,53} χωρίς αυτό να σημαίνει ότι μοσχεύματα από νεαρά άτομα είναι πάντοτε κατάλληλα.⁵⁴ Σχεδόν καταστροφική δυσλειτουργία του μοσχεύματος παρατηρήθηκε σε τρεις ασθενείς που έλαβαν μόσχευμα από νεαρούς δότες (19-22 ετών), αλλά μετά από χορήγηση ασυνήθιστα υψηλών δόσεων αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων.⁵⁵ Τα μοσχεύματα ανέκαμψαν μετά 3ωρη, 7ωρη και 9ωρη υποστήριξη υπό εξωσωματική κυκλοφορία.⁵⁶ Στο σημείο αυτό επιβάλλεται μία αναφορά στα λεγόμενα «διευρυμένα» (expanded) κριτήρια αποδοχής και κατ' επέκταση στους δότες «υψηλού κινδύνου» (high-risk donors) που είναι αποτέλεσμα της σταθερής (ή και μειωμένης) προσφοράς μοσχευμάτων έναντι της διαρκώς αυξανόμενης ζήτησης.⁵⁷ Υπάρχει, σχετικά, πληθώρα αντιφατικών βιβλιογραφικών αναφορών, όσον αφορά τη χρήση μειονεκτικών μοσχευμάτων.^{24,58} Ίσως κατόπιν προσεκτικής επιλογής, ώριμες μεταμοσχευτικές ομάδες να επιτυγχάνουν αποδεκτά βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα,^{59,60} όχι όμως και μακροπρόθεσμα.⁶¹ Εν προκειμένω ή πεποίθησή μας, βασισμένη σε προηγούμενη δυσμενή εμπειρία,⁴⁹ είναι σαφής: Μοσχεύματα από δότες ηλικίας άνω των 50 ετών (ιδίως χωρίς στεφανιογραφία), από καπνιστές, υπερτασικούς ή διαβητικούς, καθώς και από εκείνους με υπερτροφία της αριστερής κοιλίας ή υπό αλόγιστη έγχυση νοραδρεναλίνης, συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο για πρώιμη, καταστροφική, δυσλειτουργία (early graft failure).^{39,49,58} Ακόμη και όταν ο λήπτης επιζεί η πιθανότητα μελλοντικής αρτηριοπάθειας του μοσχεύματος είναι αυξημένη επηρεάζοντας έτσι την επιβίωση.⁶² Υπενθυμίζεται, ότι 2 ασθενείς του Προγράμματος έλαβαν μοσχεύματα με αθηρωματικές αλλοιώσεις, από δότες ηλικίας άνω των 50 ετών.

Ένα βραχύ σχόλιο για την εγχειρητική τεχνική: Η εισαγωγή, το 1990, της αναστομώσεως του μοσχεύματος στο επίπεδο των κοίλων φλεβών (bicaval) και των παραλλαγών της,^{27,63,64} για καλλίτερο προσανατολισμό, πληρέστερη κένωση των κόλπων, αποφυγή παραμόρφωσης του τριγλωχινικού δακτυλίου (άρα και ανεπαρκείας της βαλβίδας) και μικρότερη συχνότητα διαταραχών της αγωγιμότητας, δεν έτυχε καθολικής αποδοχής. Σημαντικό ποσοστό Μεταμοσχευτικών Κέντρων ακόμη χρησιμοποιεί την κλασική τεχνική (κατά Lower), είτε αποκλειστικά, είτε σε συνδυασμό με τη bicaval,⁶⁵ ενώ υπάρχουν αναφορές ότι και η νεότερη τεχνική δεν αποφεύγει τις επιπλοκές.²⁸ Φαίνεται, ότι το υποτιθέμενο κύριο πλεονέκτημά της, η πρόληψη τριγλωχινικής ανεπαρκείας,

πρώιμα μεν εξαρτάται από την παρουσία σημαντικής πνευμονικής υπέρτασης, ενώ όψιμα συνδέεται με τη συχνότητα των βιοψιών μυοκαρδίου που τραυματίζουν τον υποβαλβιδικό μηχανισμό.⁶⁶⁻⁶⁸ Η μέχρι τώρα εμπειρία μας δεν έχει αποδείξει τέτοια μειονεκτήματα, ώστε να εγκαταλείψουμε την κλασική μέθοδο (Πίνακας 6).

Επιγραμματικά, η επιλογή του καρδιακού μοσχεύματος αποτελεί ίσης βαρύτητας απόφαση με εκείνη της αποδοχής του καταλλήλου λήπτη, ενώ το τεχνικό μέρος είναι το απλούστερο στο όλο εγχείρημα. Η μεταμόσχευση καρδιάς πραγματικά αρχίζει μετά την επέμβαση.⁶⁹

Η οξεία απόρριψη δεν αποτέλεσε αιτία θανάτου στην παρούσα σειρά μεταμοσχευμένων, πιθανόν λόγω της επιθετικής ανοσοκαταστολής, ακόμη και για χαμηλούς βαθμούς («1B» ή «2» κατά το σύστημα ISHLT). Συμμεριζόμεθα την πεποίθηση, ότι χρονίζουσα χαμηλού βαθμού κυτταρική απόρριψη, χωρίς θεραπεία, οδηγεί βαθμιαία στην εμφάνιση αρτηριοπάθειας του μοσχεύματος.^{70,71} Εξ άλλου, η συχνότητα της απόρριψης μειώνεται με την πάροδο του χρόνου από την επέμβαση, γι' αυτό και επί 66 περιστατικών τα 41 (62,1%) παρατηρήθηκαν εντός του πρώτου εξαμήνου.³⁸ Η τακτική αυτή ίσως οδήγησε σε μεγαλύτερη συχνότητα λοιμώξεων, αλλά χωρίς βαρύ τίμημα, όπως αποδεικνύεται κατωτέρω. Ας σημειωθεί, ότι ούτε η χαμηλή συχνότητα του λεμφώματος (2 περιπτώσεις) συνηγορεί για υπερχορήγηση ανοσοκατασταλτική αγωγής.^{72,73}

Η εισαγωγή της κυκλοσπορίνης, στη δεκαετία του 1980, άλλαξε δραματικά τον ορίζοντα των μεταμοσχεύσεων με τη μείωση της οξείας απόρριψης και των λοιμώξεων.^{74,75} Τα αρχικά «διπλά» σχήματα κυκλοσπορίνης/αζαθειοπρίνης ή κυκλοσπορίνης/στεροειδών που επροτάθησαν,^{31,76} δεν απέδωσαν όπως ανεμένετο^{49,77} και αντικαταστάθηκαν από το «τριπλό» σχήμα (κυκλοσπορίνης/αζαθειοπρίνης/στεροειδών), με καλλίτερη επιβίωση.^{78,79} Στη συνέχεια (1993), η υποκατάσταση της αζαθειοπρίνης από το mycophenolate mofetil ελάττωσε και περαιτέρω την οξεία απόρριψη αυξάνοντας την επιβίωση.⁸⁰⁻⁸² Πλέον πρόσφατες πληροφορίες συνηγορούν υπέρ της πιθανής ευεργετικής δράσης του mycophenolate mofetil στην πρόληψη της αρτηριοπάθειας του μοσχεύματος και στη μείωση των νεοπλασιών.^{83,84}

Όσον αφορά στην περιεγχειρητική χορήγηση της αντιθυμοκυτταρικής σφαιρίνης (ATG), αυτή έχει αποδειχθεί ανεκτίμητη στη μέχρι τώρα εμπειρία μας. Επιτρέπει την αναβολή έναρξης της νεφροτοξικής κυκλοσπορίνης μέχρι την επίτευξη αιμοδυ-

ναμικής σταθερότητας και την αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας (1-7 ημέρες), χωρίς τον κίνδυνο της οξείας απόρριψης.^{85,86} Τα νεότερα κυτταρολυτικά μονοκλωνικά αντισώματα (basiliximab, daclizumab) δεν υπερτερούν σε ανοσοκατασταλτική δράση, αν και πιθανώς συνεπάγονται ολιγώτερες λοιμώξεις.⁸⁷⁻⁸⁹

Τέλος, το νεότερο της κυκλοσπορίνης ανοσοκατασταλτικό tacrolimus, με παραπλήσιο μηχανισμό δράσης (calcineurin inhibitor), υπερτερεί όταν ή απόρριψη δεν υπακούει στην αυξημένη (bolus) χορήγηση στεροειδών Υποκαθιστά, τότε, την κυκλοσπορίνη ως «rescue therapy».⁹⁰ Αυτός είναι και ο λόγος που κρατείται σαν «εφεδρεία» και όχι σαν φάρμακο πρώτης επιλογής του Προγράμματος. Νεότερες πληροφορίες φέρουν το tacrolimus ως πλέον αποτελεσματικό στην πρόληψη της σοβαρής (> 3A) απόρριψης,⁹¹ ενώ είναι ήδη γνωστή η υπεροχή του στον έλεγχο της υπερχορηχαιμίας και της υπέρτασης.⁹²

Οι μετεγχειρητικές λοιμώξεις ήταν συχνές, αλλά πλην μιας σε ασθενή με καρδιακή καχεξία, όλες αντιμετωπίστηκαν επιτυχώς με την κατάλληλη αντιβιοτική και αντιμυκητική αγωγή.⁹³ Η διάγνωση των λοιμώξεων ήταν προϊόν συνεχούς και εκ του σύνεγγυς παρακολούθησης, η δε αντιμετώπιση εξαιρετικά επιθετική και πολλές φορές μακροχρόνια. Η απώλεια ενός και μόνον μεταμοσχευμένου από τους 21 με μετεγχειρητική πνευμονία, επιπλοκής που συνοδεύεται από 15% θνητότητα,⁹⁴ αποδεικνύει πέραν αμφιβολίας την ετοιμότητα της λοιμοξιολογικής ομάδας. Ιδιαίτερα εντατική ήταν η θεραπεία του κυτταρομεγαλοϊού λόγω της καταστροφικής του δράσης σε όργανα-στόχους και της ενοχοποίησής του στην πρόκληση πρώιμης αρτηριοπάθειας του μοσχεύματος.⁹⁵

Η εμφάνιση αρτηριοπάθειας (χρόνιας απόρριψης) αποτελεί την κυριότερη αιτία μείωσης του προσδόκιμου επιβίωσης των μεταμοσχευμένων καρδιάς.⁹⁶ Παρατηρήθηκε σε συχνότητα (27,4%), χαμηλότερη της διεθνώς αναφερομένης, όπου 50% των μεταμοσχευμένων παρουσιάζουν εντός πενταετίας διαφόρου βαθμού αλλοιώσεις των στεφανιαίων.⁹⁷ Ήταν, πάντως, υπεύθυνη για την απώλεια του πρώτου ασθενούς του Προγράμματος, 8 έτη μετά τη μεταμόσχευση. Εν προκειμένω, όλοι οι μεταμοσχευμένοι έλαβαν την ενδεδειγμένη αντιυπερτασική αγωγή (αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου, αναστολείς της αγγειοτασίνης II, αναστολείς ασβεστίου),⁹⁸ άπαντες πλην τριών έλαβαν στατίνες για τη ρύθμιση χοληστερίνης/τριγλυκεριδίων^{99,100} και όλοι ήσαν σε ασπιρίνη.^{101,102} Πρέπει να τονισθεί, ότι η παγία τακτική της βαθμι-

αίας μείωσης των στεροειδών με πλήρη διακοπή τους μετά το πρώτο έτος έχει συμβάλει αποφασιστικά, αν όχι στην πρόληψη της αρτηριοπάθειας,¹⁰³ τουλάχιστον στην ευχερέστερη ρύθμιση των μεταβολικών διαταραχών, όπως της παχυσαρκίας, του σακχαρώδους διαβήτη, της υπέρτασης και της δυσλιπιδαιμίας που παρατηρούνται, κατά κανόνα, μετά τη μεταμόσχευση.^{104,105} Επίσης, η διακοπή σχετίζεται με μείωση των λοιμώξεων και πιθανώς και των νεοπλασιών.^{106,107} Οστεοπόρωση με καθίζηση σπονδύλων παρουσιάστηκε σε μία ασθενή στις αρχές του Προγράμματος και έκτοτε όλοι οι μεταμοσχευμένοι λαμβάνουν ασβέστιο, βιταμίνη D και όπου απαιτείται, καλσιτονίνη.^{108,109}

Η εισαγωγή της στεφανιαίας υπερηχογραφίας (IVUS) έχει αυξήσει την ικανότητα έγκαιρης διάγνωσης της αρτηριοπάθειας του μοσχεύματος.¹¹⁰ Πάχυνση του ενδοθηλίου > 0,5 mm εντός του πρώτου χρόνου από τη μεταμόσχευση προδικάζει την αγγειογραφική εκδήλωση αρτηριοπάθειας εντός πενταετίας και συνεπάγεται θνητότητα.¹¹¹ Αποτελεί ένδειξη για υποκατάσταση του mycophenolate mofetil από τα νεότερα ανοσοκατασταλτικά, sirolimus και everolimus (proliferation signal inhibitors), τα οποία φαίνεται ότι αναστέλλουν την περαιτέρω υπερπλασία του αγγειακού τοιχώματος.^{112,113} Ήδη 14 μεταμοσχευμένοι του Προγράμματος λαμβάνουν everolimus, ενώ αναμένονται τα αποτελέσματα των ετησίων ελέγχων με IVUS.

Η παρούσα ανακοίνωση δικαιώνει την κλινική μας φιλοσοφία για επιμελή και άνευ συμβιβασμών επιλογή καταλλήλων υποψηφίων για μεταμόσχευση καρδιάς. Επίσης, για την αναγκαιότητα συνεχούς, πολύπλευρης και οργανωμένης αντιμετώπισης των μετεγχειρητικών επιπλοκών. Αποδεικνύει, ακόμη, λανθασμένη την ευρέως παραδεκτή αντίληψη, ότι η περιστασιακή διενέργεια μεταμοσχεύσεων συνεπάγεται απαραίτητως και δυσμενή αποτελέσματα.¹¹⁴

Ίσως είναι χρήσιμη, εν προκειμένω, η αναδρομή στα αποτελέσματα μίας δεκαετίας (1986-1996) επί 174 μεταμοσχεύσεων του Προγράμματος Καρδιάς στο Baylor University Medical Center (Dallas, Texas), το οποίο είχε την ίδια φιλοσοφία, ηγεσία και διαδικασίες, όπως και το υπό συζήτηση του Ω.Κ.Κ.⁴⁹ Καίτοι η επιβίωση του πρώτου έτους στο Baylor ήταν 82% έναντι 95% στο Ω.Κ.Κ., περαιτέρω ανάλυση των στατιστικών δεδομένων (προσωπική επικοινωνία) επέτρεψε τη δημιουργία καμπύλης επιβίωσης (Εικόνα 1), η οποία μακροχρόνια σαφώς υπολείπεται εκείνης του Ωνασείου. Η διαφορά αποδίδεται στην ανάθεση της απώτερης φροντίδας των μεταμο-

σχευμένων σε οικογενειακούς γιατρούς και τοπικά νοσοκομεία (εκτός Baylor) με εμφανή εκ των υστέρων τη διαφορά στην αντιμετώπιση προβλημάτων και επιπλοκών. Αντιθέτως, στο Πρόγραμμα του Ω.Κ.Κ. ισχύει η επί 24ώρου βάσεως και επί 365 ημέρες το χρόνο παρακολούθηση και επανεισαγωγή των ασθενών, όπου απαιτείται, υπό την άμεση επίβλεψη των Συντονιστριών. Με βάση αυτά τα διδάγματα είναι αδιανόητη ή μεταβίβαση της μακροχρόνιας ευθύνης των μεταμοσχευμένων σε μη ειδικούς, στην παρούσα τουλάχιστον φάση του Προγράμματος.

Τέλος αξιωματικώς, ότι το κόστος νοσηλείας ανά ασθενή (από την ημέρα της μεταμόσχευσης μέχρι το εξιτήριο) κυμαίνεται μεταξύ 40-60.000 Ευρώ και ότι η Πολιτεία αποδίδει στο Κέντρο (μέσω των Ταμείων) μόνον τις 16.000 Ευρώ.

Συμπέρασμα

Η παρούσα ανασκόπηση δεκαετούς εμπειρίας του Προγράμματος του Ωνασείου Καρδιοχειρουργικού Κέντρου επιβεβαιώνει, ότι η μεταμόσχευση καρδιάς αποτελεί τον «χρυσούν κανόνα» θεραπείας ασθενών καρδιακής ανεπαρκείας τελικού σταδίου. Το εγχείρημα προσφέρει μία δεύτερη ευκαιρία για μακροχρόνια επιβίωση και για ασυγκρίτως βελτιωμένη ποιότητα ζωής. Για την επιτυχία, απαραίτητη είναι η στήριξη του Προγράμματος με κατά προτεραιότητα διάθεση όλων των απαραίτητων πόρων και η εργασία Ομάδας με σύμπνοια και πειθαρχία. Η επιλογή των κατ' ανάγκη ολίγων υποψηφίων, για να είναι αδιάβλητη, πρέπει να είναι συλλογική και να βασίζεται σε αντικειμενικά κριτήρια. Παρορμητικές αποφάσεις δεν έχουν θέση σε ώριμα μεταμοσχευτικά Προγράμματα, γιατί συνεπάγονται απώλεια και του ασθενούς και του πολυτίμου μοσχεύματος. Μετά την επιτυχή μεταμόσχευση, ο δεσμός του ασθενούς με την Ομάδα παραμένει άρρηκτος και διηνεκής. Την επιτυχία και τελική αναγνώριση του Προγράμματος καθορίζει η συνεχής, πολύπλευρη και μακροχρόνια παρακολούθηση των μεταμοσχευμένων και μόνον.

Ευχαριστίες

Η Μεταμοσχευτική Ομάδα του Κέντρου ευχαριστεί το Κοινωνικό Ίδρυμα «Αλέξανδρος Σ. Ωνάσης» για την υποδομή του Προγράμματος, καθώς και για την εκπαίδευση των στελεχών του στην αλλοδαπή. Λόγω της συμμετοχής πλείστων Ιατρών, Νοσηλευτών, Τεχνολόγων, Φυσικοθεραπευτών κ.ά. από

όλους τους Τομείς του Κέντρου, δεν είναι δυνατή η μείωση εκάστου. Τους ευχαριστούμε συλλογικά για τη συμβολή τους.

ΣΥΜΒΟΥΛΟΙ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΩΝ

Αγγειοχειρουργοί: Ι. Ηλιόπουλος, Κ. Ζαζαμακούρης
Γαστρεντερολόγοι: Π. Τάσσιος, Ι. Ρομποτής
Γενικοί χειρουργοί: Δ. Βελεχέρης, Μ. Παπασταματίου
Γναθοχειρουργός: Φ. Τζέρμπος
Γυναικολόγος: Ν. Βερούκιος
Δερματολόγος: Ν. Γκομούζας
Ενδοκρινολόγοι: Δ. Παπαχρήστου, Τ. Ζήσης
Θωρακοχειρουργός: Ι. Μπελλένης
Λοιμωξιολόγοι: Γ. Σαρόγλου, Α. Στούπη
Νευρολόγοι: Σ. Γκατζώνης, Α. Σουφλέρη

Νευροχειρουργοί: Σ. Τζαννής, Γ. Βρεττάκος
Νεφρολόγος: Δ. Βλαχάκος
Ογκολόγος: Θ. Καρμίρης
Ορθοπεδικός: Α. Αντωνόπουλος
Ουρολόγος: Γ. Αλιβιζάτος
Οφθαλμίατρος: Ι. Δατσέρης
Πλαστ. Χειρ/ργός: Α. Βλαστού
Ρευματολόγος: Μ. Τεκτονίδου
Ψυχίατρος: Δ. Σούρας
Ωτοριν/λόγος: Τ. Τερζής

ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΕΩΝ

Δ. Χιλίδου, Ε. Κίτσου, Α. Πλατανιά, Δ. Μπαλάνος

ΕΠΟΠΤΗΣ Σ.Υ.Κ.

A. Dierlam, R.N., B.S.

Η Ομάδα Μεταμοσχεύσεων αναγνωρίζει τη συμβολή των προσηγουμένων Συντονιστριών Μεταμοσχεύσεων, Χ. Λούρη, Δ. Κόλλια, Χ. Ζαμανίκα και Φ. Αντώνογλου, οι οποίες με τη συνεχή και άοκνη παρακολούθηση των μεταμοσχευμένων συνετέλεσαν στην επιτυχία του Προγράμματος.

Βιβλιογραφία

1. Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, et al: Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fourth official adult heart transplant report-2007. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: 769-781.
2. Copeland JG, Emery RW, Levinson MM, et al: Selection of patients for cardiac transplantation. *Circulation* 1987; 75: 2-9.
3. Hunt SA: 24th Bethesda Conference: Cardiac transplantation, Nov. 5-6, 1992; *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1-64.

4. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH Jr, Wilson JR: Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991; 83: 778-786.
5. Kirklin JK, Young JB, Mc Giffin DC (Editors): Recipient evaluation and selection. *Heart Transplantation*, 1st edition. Churchill Livingstone, N.Y. 2002; pp 198-231.
6. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al: Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1435-1443.
7. Stevenson LW, Kormos RL, Bourge RC, et al: Mechanical cardiac support 2000: current applications and future trial design. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 340-370.
8. Drakos SG, Kfoury AG, Long JW, et al: Effect of mechanical circulatory support on outcomes after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 22-28.
9. Μαγγίνας Α, Αδαμόπουλος Σ, Καραβόλιας Γ και συν.: Ορθότοπη μεταμόσχευση καρδιάς: Αρχική Κλινική Εμπειρία και αποτελέσματα ενός νέου Μεταμοσχευτικού Κέντρου. *Ελλ Καρδιολ Επιθ* 2003; 44: 113-119.
10. A report of the ACC/AHA Task force on practical guidelines for the evaluation and management of heart failure. In collaboration with the American College of Chest Physicians and the ISHLT. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1116-1143.
11. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, et al: Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates-2006. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 1024-1042.
12. Boyle A, Colvin-Adams M: Recipient selection and management. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 16: 358-363.
13. Kormos RL, Thompson ME, Hardesty RL, et al: Utility of preoperative right heart catheterization data as a predictor of survival after heart transplantation. *J Heart Transplant* 1986; 5: 391.
14. Dreyfus G, Jebara VA, Guillemain R, Amrein C, Carpentier AF: Improved evaluation of pulmonary vascular resistance prior to heart transplantation. *Transplant Proc* 1989; 21: 2559-2561.
15. Murali S, Kormos RL, Uretsky BF, et al: Preoperative pulmonary hemodynamics and early mortality after orthotopic cardiac transplantation: The Pittsburg experience. *Am Heart J* 1993; 126: 896-904.
16. Fojón S, Fernández-González C, Sánchez-Andrade J, et al: Inhaled nitric oxide through a noninvasive ventilation device to assess reversibility of pulmonary hypertension in selecting recipients for heart transplant. *Transplant Proc* 2005; 37: 4028-4030.
17. Deeb GM, Bolling SF, Guynn TP, Niklas JM, et al: Amrinone versus conventional therapy in pulmonary hypertensive patients awaiting cardiac transplantation. *Ann Thor Surg* 1989; 48: 665-669.
18. Mercou AM, Herlihy WG, Bret JR, Alivizatos PA: Comparison of the usefulness of pharmacological manipulation of pulmonary hemodynamics versus lung biopsy in predicting outcome of cardiac transplant recipients with pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: S26.
19. Stobierska-Dzierzek B, Awad H, Michler RE: The evolving management of acute right-sided heart failure in cardiac transplant recipients. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 923-931.
20. Klotz S, Wenzelburger F, Stypmann J, et al: Reversible pulmonary hypertension in heart transplant candidates: to transplant or not to transplant. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 1770-1773.

21. Canver CC, Chanda J: Milrinone for long-term pharmacologic support of the Status 1 heart transplant candidates. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 1823-1826.
22. Karavolias GK, Adamopoulos SN, Manginas AN, Alivizatos PA: Prolonged continuous outpatient parenteral inotropic support in heart transplant candidates with reversible pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2000; 21: 1 (69-70).
23. Cooper DKC, Paradis IL: Selection and management of the donor. *The Transplantation and Replacement of Thoracic Organs*, 1st edition. Edited by DKC Cooper, LW Muller and AG Patterson. Kluwer Academic Publishers, 1996; pp 19-34.
24. Khasati N, Barnard J, Bittar MN, Machaal A, Waterworth P, Yonan N: Donor heart selection: Wythenshawe experience. *Transplant Proc* 2005; 37: 1331-1332.
25. Hendry PJ, Labow RS, Keon WJ: A comparison of intracellular solutions for donor heart preservation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 667-673.
26. Gu K, Kin S, Saitoh Y, et al: HTK solution is more effective than UW solution for cardiac preservation. *Transplant Proc* 1996; 28: 1906-1907.
27. Sievers HH, Weyand M, Kraatz EG, Bernhard A: An alternative technique for orthotopic cardiac transplantation, with preservation of the normal anatomy of the right atrium. *Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 39: 70-72.
28. El Gamel A, Yonan NA, Rahman AN, Deiraniya AK, Campbell CS, Sarsam MA: Alternative heart transplantation technique. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 258-260.
29. Lower RR, Shumway NE: Studies on orthotopic homotransplantation of the canine heart. *Surg Forum* 1960; 11: 18-19.
30. Bieber CP, Griep RB, Oyer PE, Wong J, Stinson EB: Use of rabbit antithymocyte globulin in cardiac transplantation. Relationship of serum clearance rates to clinical outcome. *Transplantation* 1976; 22: 478-488.
31. Yacoub M, Alivizatos P, Khaghani A, Mitchell A: The use of cyclosporine, azathioprine and antithymocyte globulin with or without low-dose steroids for immunosuppression of cardiac transplant patients. *Transplant Proc* 1985; 17: 221-222.
32. Ensley RD, Bristow MR, Olsen SL, et al: The use of mycophenolate mofetil (RS-61443) in human heart transplant recipients. *Transplantation* 1993; 56: 75-82.
33. Caves PK, Stinson EB, Billingham ME, Rider AK, Shumway NE: Diagnosis of human cardiac allograft rejection by serial cardiac biopsy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1973 66: 461-466.
34. 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: 587-593.
35. Patel JK, Kobashigawa JA: Immunosuppression, diagnosis, and treatment of cardiac allograft rejection. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 16: 378-385.
36. Daoud AJ, Schroeder TJ, Kano J, Horn HR, Moran HB, First MR: The US compassionate experience with thymoglobulin for the treatment of resistant acute rejection. *Transplant Proc* 1997; 29 (Suppl 7A): 18S-20S.
37. Mentzer RM Jr, Jahania MS, Lasley RD: Tacrolimus as a rescue immunosuppressant after heart and lung transplantation. The US multicenter FK506 study group. *Transplantation* 1998; 65: 109-113.
38. Griep RB, Stinson EB, Dong E Jr, Clark DA, Shumway NE: Acute rejection of allografted human heart. *Ann Thorac Surg* 1971; 12: 113-126.
39. Kirklin JK, Pambukian SV, McGiffin DC, Benza RL: Current outcomes following heart transplantation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 16: 395-403.
40. Εθνικός Οργανισμός Μεταμοσχεύσεων. *Πεπραγμένα* 2004, σελ. 49.
41. Bonet LA: Predictors of mortality following heart transplantation: Spanish registry of heart transplantation 1984-2001. *Transplant Proc* 2003; 35: 1946-1950.
42. Almenar L, Cardo ML, Martínez-Dolz L, et al: Risk factors affecting survival in heart transplant patients. *Transplant Proc* 2005; 37: 4011-4013.
43. Chang PP, Longenecker JC, Wang NY, et al: Mild vs severe pulmonary hypertension before heart transplantation: different effects on posttransplantation pulmonary hypertension and mortality. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 998-1007.
44. Goland S, Czer LS, Kass RM, et al: Pre-existing pulmonary hypertension in patients with end-stage heart failure: impact on clinical outcome and hemodynamic follow-up after orthotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: 312-318.
45. Smedira NG, Massad MG, Navia J, et al: Pulmonary hypertension is not a risk factor for RVAD use and death after left ventricular assist system support. *ASAIO J* 1996; 42: M733-M735.
46. Deng MC, Edwards LB, Hertz MI, et al: Mechanical circulatory support device database of the International Society for Heart and Lung Transplantation: third annual report – 2005. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24:1182-1187.
47. Salzberg SP, Lachat ML, von Harbou K, Zund G, Turina MI. Normalization of high pulmonary vascular resistance with LVAD support in heart transplantation candidates. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27: 222-225.
48. Zimpfer D, Zrunek P, Roethy W, et al: Left ventricular assist devices decrease fixed pulmonary hypertension in cardiac transplant candidates. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133: 689-695.
49. Mercou de Gandolfo A, Adam M, Bret JR, Capehart JE, Ramsay, MAE, Alivizatos, PA: Heart transplantation at Baylor University Medical Center: an 8-year experience. *BUMC Proceedings* 1994; 7: 7-12.
50. Russo MJ, Chen JM, Sorabella RA, et al: The effect of ischemic time on survival after heart transplantation varies by donor age: an analysis of the United Network for Organ Sharing database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133: 554-559.
51. Αλιβιζάτος ΠΑ. Χειρουργική αντιμετώπιση, μεταμόσχευση καρδιάς. *Καρδιακές Παθήσεις* (Π. Τούτουζας, Χ. Στεφαννάδης, Χ. Μπουντούλας). Εκδ. Παρισιάνου, 2001; Τόμος Α': 586-587.
52. Gupta D, Piacentino V 3rd, Macha M, et al: Effect of older donor age on risk for mortality after heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 890-899.
53. Reiss N, Leprince P, Bonnet N, et al: Results after orthotopic heart transplantation accepting donor hearts > 50 years: experience at La Pitie Salpetriere, Paris. *Transplant Proc* 2007; 39: 549-553.
54. Pratschke J, Volk, HD: Brain death-associated ischemia and reperfusion injury. *Curr Opin Organ Transplant* 2004; 9: 153-158.
55. Chamorro C, Silva JA, Romera MA: Cardiac donor management: another point of view. *Transplant Proc* 2003; 35: 1935-1937.
56. Taghavi S, Zuckermann A, Ankersmit J, et al: Extracorporeal membrane oxygenation is superior to right ventricular as-

- sist device for acute right ventricular failure after heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 1644-1649.
57. Schuler S, Warnecke H, Loebe M, Fleck E, Hetzer R: Extended donor age in cardiac transplantation. *Circulation* 1989; 80 (Suppl): III-133-139.
 58. Ott GY, Herschberger RE, Ratkovec RR, Norman D, Hosenpud JD, Cobanoglu A: Cardiac allografts from high-risk donors: excellent clinical results. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 76-82.
 59. Blanche C, Kamlot A, Blanche DA, et al: Heart transplantation with donors fifty years of age and older. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123: 810-815.
 60. Laks H, Marelli D, Fonarow GC, et al: Use of two recipient lists for adults requiring heart transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 49-59.
 61. Opelz G: Collaborative Transplant Study Newsletter 5: 1991 from Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Institut für Immunologie Abteilung Transplantations-immunologie.
 62. Walker AH, Fildes JE, Leonard CT, Yonan N: The influence of donor age on transplant coronary artery disease and survival post heart transplantation: is it safe to extend donor age? *Transplant Proc* 2004; 36: 3139-3141.
 63. Kitamura S, Nakatani T, Bando K, Sasako Y, Kobayashi J, Yagihara T: Modification of bicaval anastomosis technique for orthotopic heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 1405-1406.
 64. Tsilimingas NB: Modification of bicaval anastomosis: an alternative technique for orthotopic cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 1333-1334.
 65. Aziz TM, Burgess MI, El-Gamel A, et al: Orthotopic cardiac transplantation technique: a survey of current practice. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 1242-1246.
 66. Nguyen V, Cantarovich M, Cecere R, Giannetti N: Tricuspid regurgitation after cardiac transplantation: how many biopsies are too many? *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: S227-S231.
 67. Aziz TM, Burgess MI, Rahman AN, Campbell CS, Deiraniya AK, Yonan NA: Risk factors for tricuspid valve regurgitation after orthotopic heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 1247-1251.
 68. Stahl RD, Karwande SV, Olsen SL, Taylor DO, Hawkins JA, Renlund DG: Tricuspid valve dysfunction in the transplanted heart. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 477-480.
 69. Αλιβιζάτος ΠΑ: Μεταμόσχευση ενδοθωρακικών οργάνων. Καρδιακή Ανεπάρκεια. Από τη Διάγνωση στη Θεραπεία. (Γ. Φιλίππτος, Σ. Αδαμόπουλος, Ι. Παρίσης, Λ. Ανθόπουλος, Δ. Κρεμαστινός). Εκδ. Πασχάλιδη, 2005; σελ. 344.
 70. Stoica SC, Cafferty F, Pauriah M., et al: The cumulative effect of acute rejection on development of cardiac allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 420-425.
 71. Kobashigawa JA, Miller L, Yeung A., et al: Does acute rejection correlate with the development of transplant coronary artery disease? A multicenter study using intravascular ultrasound: Sandoz/CVIS investigators. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14: S221-S226.
 72. Weintraub J, Warnke RA: Lymphoma in cardiac allograft recipients. Clinical and histological features and immunological phenotype. *Transplantation* 1982; 33: 347-351.
 73. Starzl TE, Porter KA, Iwatsuki S., et al: Reversibility of lymphomas and lymphoproliferative lesions developing under cyclosporine-steroid therapy. *The Lancet*, 17 March 1984: 583-587.
 74. Gorensen MJ, Stewart RW, Keys TF, et al: Decreased infections in cardiac transplant recipients on cyclosporine with reduced corticosteroid use. *Cleve Clin J Med* 1989; 56: 690-695.
 75. Hummel M, Hetzer R: Impact of cyclosporine on cardiac transplantation in Berlin. *Transplant Proc* 2004; 36 (Suppl 2S): 337S-345S.
 76. Yacoub M, Alivizatos PA, Radley-Smith R, Khaghani A: Are steroids really necessary? *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 533.
 77. John R, Rajasinghe HA, Chen JM, et al: Long-term outcomes after cardiac transplantation: an experience based on different eras of immunosuppressive therapy. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 440-449.
 78. Hosenpud JD, Norman DJ, Pantely GA, Cobanoglu A, Starr A: Low morbidity and mortality from infection following cardiac transplantation using maintenance triple therapy and low-dose corticosteroids for acute rejection. *Clin Transplantation* 1988; 2: 201-206.
 79. Hausen B, Demertzis S, Rohde R, Albes JM, Schäfers HJ, Borst HG: Low-dose cyclosporine therapy in triple-drug immunosuppression for heart transplant recipients. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 999-1004.
 80. Hosenpud JD, Bennett LE: Mycophenolate mofetil versus azathioprine in patients surviving the initial cardiac transplant hospitalization: an analysis of the joint UNOS/ISHLT thoracic registry. *Transplantation* 2001; 72: 1662-1665.
 81. Kobashigawa J, Miller L, Renlund D, et al: A randomized active-controlled trial of mycophenolate mofetil in heart transplant recipients. *Transplantation* 1998; 66: 507-515.
 82. Eisen HJ, Kobashigawa J, Keogh A., et al: Three-year results of a randomized, double-blind, controlled trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 517-525.
 83. Kaczmarek I, Ertl B, Schmauss D, et al: Preventing cardiac allograft vasculopathy: long-term beneficial effects of mycophenolate mofetil. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 550-556.
 84. O'Neill JO, Edwards LB, Taylor DO: Mycophenolate mofetil and risk of developing malignancy after orthotopic heart transplantation: analysis of the transplant registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 1186-1191.
 85. Gonwa TA, Mai ML, Alivizatos PA: Stability of long-term renal function in cardiac transplant patients treated with induction therapy and low dose cyclosporine. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: 926-928.
 86. Beaufigeau M, Dumesnil D, Carrier M, White M, Pelletier GB: Seven-year experience with rabbit antithymocyte globulin after cardiac transplantation at the Montreal Heart Institute. *Transplant Proc* 1997; 29: 10S-12S.
 87. Carlsen J, Johansen M, Boesgaard S, et al: Induction therapy after cardiac transplantation: a comparison of anti-thymocyte globulin and daclizumab in the prevention of acute rejection. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 296-302.
 88. Flaman F, Zieroth S, Rao V, Ross H, Delgado DH: Basiliximab versus rabbit anti-thymocyte globulin for induction therapy in patients after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 1358-1362.
 89. Mattei MF, Redonnet M, Gandjbakhch I, et al: Lower risk of infectious deaths in cardiac transplant patients receiving basiliximab versus anti-thymocyte globulin in induction therapy. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: 693-699.
 90. Onsager DR, Canver CC, Jahania MS, et al: Efficacy of tacrolimus in the treatment of refractory rejection in heart and lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18: 448-455.

91. Grimm M, Rinaldi M, Yonan NA, et al: Superior prevention of acute rejection by tacrolimus vs. cyclosporine in heart transplant recipients – a large European trial. *Am J Transplant* 2006; 6: 1387-1397.
92. Crespo-Leiro MG: Calcineurin inhibitors in heart transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37: 4018-4020.
93. Avery KR, Pappas GP: Infections after heart (and heart/lung) transplantation. *Heart Transplantation*, 1st edition. Churchill Livingstone. Kirklin JK, Young JB, Mc Giffin DC (Editors) N.Y. 2002, pp 521-583.
94. Atasever A, Bacakoglu F, Uysal FE, et al: Pulmonary complications in heart transplant recipients. *Transplant Proc* 2006; 38: 1530-1534.
95. Gao SZ, Hunt SA, Schroeder JS, Alderman EL, Hill IR, Stinson EB: Early development of accelerated graft coronary artery disease: Risk factors and course. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 673-679.
96. Pinney SP, Mancini D: Cardiac allograft vasculopathy: advances in understanding its pathophysiology, prevention, and treatment. *Curr Opin Cardiol* 2004; 19: 170-176.
97. Eisen H, Kobashigawa J, Starling RC, Valantine H, Mancini D: Improving outcomes in heart transplantation: the potential of proliferation signal inhibitors. *Transplant Proc* 2005; 37 (Suppl 4S): 4S-17S.
98. Lubitz SA, Baran DA, Alwarshetty MM, et al: Improved survival with statins, angiotensin receptor blockers, and steroid weaning after heart transplantation. *Transplant Proc* 2006; 38: 1501-1506.
99. Kobashigawa J, Katznelson S, Laks H, et al: Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1995; 333: 621-627.
100. Carrier M, Pelletier GB, Genest J Jr, Cartier R, Leclerc Y, Pelletier LC: Cholesterol-lowering intervention and coronary artery disease after cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 353-356.
101. de Lorgeril M, Dureau G, Boissonnat P, et al: Increased platelet aggregation after heart transplantation: influence of aspirin. *J Heart Lung Transplant* 1991; 10: 600-603.
102. Lindenfeld J, Page RL, Zolty R, Shakar SF, et al: Drug therapy in the heart transplant recipient. *Circulation* 2005; 111: 113-117.
103. Aichberger C, Eberl T, Riedmann B, et al: Long-term outcome after switch from cyclosporine-based triple-drug immunosuppression to double therapy at three months. *Clin Transplantation* 1996; 10: 209-212.
104. Reisæter AV, Hartmann A: Risk factors and incidence of posttransplant diabetes mellitus. *Transplant Proc* 2001; 33 (Suppl 5A): 8S-18S.
105. Loucaidou M, Borrows R, Cairns T, et al: Late steroid withdrawal for renal transplant recipients on tacrolimus and MMF is safe. *Transplant Proc* 2005; 37: 1795-1796.
106. Mehra MR, Uber PA, Park MH, Ventura HO, Scott RL: Corticosteroid weaning in the tacrolimus and mycophenolate era in heart transplantation: clinical and neurohormonal benefits. *Transplant Proc* 2004; 36: 3152-3155.
107. Rosenbaum DH, Adams BC, Mitchell JD, et al: Effects of early steroid withdrawal after heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 637-644.
108. Cremer J, Strüber M, Wagenbreth I, et al: Progression of steroid-associated osteoporosis after heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 130-133.
109. Kapetanakis EI, Antonopoulos AS, Antoniou TA, et al: Effect of long-term calcitonin administration on steroid-induced osteoporosis after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 526-532.
110. Mehra MR, Ventura HO, Stapleton DD, Smart FW, Collins TC, Ramee SR: Presence of severe intimal thickening by intravascular ultrasonography predicts cardiac events in cardiac allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14: 632-639.
111. Valantine H, Zuckermann A: From clinical trials to clinical practice: an overview of Certican (everolimus) in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: S185-S190.
112. Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, et al: Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med* 2003; 349: 847-858.
113. Keogh A, Richardson M, Ruygrok P, et al: 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: 2694-2700.
114. Hosenpud JD, Breen TJ, Edwards EB, Daily OP, Hunsicker LG: The effect of transplant center volume on cardiac transplant outcome. A report of the United Network for Organ Sharing Scientific Registry. *JAMA* 1994; 271: 1844-1849.