

**Assoziation kardiovaskulärer Biomarker mit  
Transplantatvaskulopathie und koronarer Herzkrankheit**

*Association of cardiovascular biomarkers with cardiac allograft vasculopathy  
and atherosclerotic coronary artery disease*

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades eines  
Doktors der Medizin (Dr. med.)

an der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von

Lukas Köster

aus

Oldenburg

2025

Betreuer:in / Gutachter:in der Dissertation: Prof. Dr. Christina Magnussen

Gutachter:in der Dissertation: Prof. Dr. Rouven Berndt

Vorsitz der Prüfungskommission: Prof. Dr. Rouven Berndt

Mitglied der Prüfungskommission: PD Dr. Fabian J. Brunner

Mitglied der Prüfungskommission: PD Dr. Malte A. Kluger

Datum der mündlichen Prüfung: 06.05.2026

## Inhaltsverzeichnis

1	Darstellung der Publikation.....	3
1.1	Einleitung.....	3
1.2	Methoden.....	5
1.2.1	Studiendesign und Studienpopulation.....	5
1.2.2	Datenerhebung und Probenverarbeitung.....	5
1.2.3	Klassifikation von TVP und KHK.....	5
1.2.4	Statistische Analyse.....	6
1.3	Ergebnisse.....	7
1.3.1	Baseline Charakteristika.....	7
1.3.2	Prävalenz von TVP und KHK.....	7
1.3.3	Assoziationen der Biomarker mit TVP und KHK.....	8
1.3.4	Assoziationen weiterer Risikofaktoren.....	8
1.4	Diskussion.....	9
1.4.1	Zielsetzung und zentrale Ergebnisse.....	9
1.4.2	Studienkohorte.....	9
1.4.3	Prävalenz und Klassifikation von TVP.....	10
1.4.4	Biomarker.....	10
1.4.5	Limitationen.....	12
1.4.6	Translation und Ausblick.....	13
2	Publikation.....	14
3	Zusammenfassung.....	23
3.1	Deutsch.....	23
3.2	Englisch.....	23
4	Literaturverzeichnis.....	24
5	Abkürzungsverzeichnis.....	28
6	Tabellenverzeichnis.....	29
7	Erklärung des Eigenanteils.....	30
8	Eidesstattliche Versicherung.....	31
9	Danksagung.....	32

# 1 Darstellung der Publikation

## 1.1 Einleitung

Die Transplantatvaskulopathie (TVP) limitiert seit den frühen Jahren der orthotopen Herztransplantation (HTX) das Langzeitüberleben transplantiertes Patient:innen maßgeblich (Chih et al., 2016; Hsich et al., 2022; Thomson, 1969). Pathomorphologisch handelt es sich um konzentrische Intimahyperplasien mit diffuser Beteiligung aller epikardialen und intramuralen Koronargefäße bis in das mikrovaskuläre Gefäßbett. Dieser progrediente Umbau mündet in Gefäßrarifizierungen, Plaquebildungen und Stenosen mit konsekutiver Ischämie, Fibrose sowie schließlich Transplantatversagen (Lee et al., 2018; Pober Jordan S. et al., 2014). Trotz Fortschritten in chirurgischer Technik, Immunsuppression und Infektionskontrolle sind zehn Jahre nach der Transplantation mit 47,4 % knapp die Hälfte der Rezipient:innen betroffen oder verstorben (Chambers et al., 2018; Hsich et al., 2022; Khush et al., 2019). Gleichzeitig bleiben diagnostische und therapeutische Möglichkeiten begrenzt (Chih et al., 2016; Merola et al., 2017). Zwar wurden Verfahren der erweiterten kardialen Bildgebung untersucht und verbessert; in der klinischen Routine gelten jedoch weiterhin serielle Koronarangiographien als Goldstandard (Chih et al., 2016; Lee et al., 2020). Diese erfassen vor allem angiografisch darstellbare fortgeschrittene Läsionen (Mehra et al., 2010). Revaskularisierungsverfahren werden als führend symptomatisch angesehen; ein Überlebensvorteil ist nicht belegt (Musci et al., 1998; Perrotta et al., 2008). Entsprechend kommen heute vor allem primär- und sekundärpräventive Strategien zum Einsatz (Chambers et al., 2018). Diese beinhalten eine Intensivierung der immunsuppressiven Therapie, welche ein relevantes Nebenwirkungsprofil aufweist (Chih et al., 2016; Lee et al., 2020). Vor diesem Hintergrund kommt der frühzeitigen Risikostratifizierung eine entscheidende Bedeutung zu (Khush et al., 2021). Gerade in diesem Bereich ist die Evidenzlage für die TVP limitiert (Chih et al., 2016; Merola et al., 2017).

Anders stellt es sich bei der koronaren Herzkrankheit (KHK) dar. Sie ist eine der am umfassendsten untersuchten Entitäten der kardiovaskulären Medizin, mit breiter Datenlage zur frühen Risikostratifizierung (Khan et al. 2020). Gleichzeitig entstehen beide Erkrankungen multifaktoriell und weisen Überschneidungen auf (Chih et al., 2016; Lee et al., 2020; Rahmani et al., 2006). Gemein ist ihnen ein progredienter Umbau der Koronararterien, der durch chronische Entzündung, Proliferation glatter Muskelzellen und Plaquebildung innerhalb der Gefäßwand zu einer luminalen Einengung, Gefäßrarifizierung und Stenosierung führt (Chih et al., 2016; Lee et al., 2020; Rahmani et al., 2006). Die TVP unterscheidet sich jedoch mit ihrem nicht fokalen Befallsmuster vom typischerweise fokal-segmentalen, exzentrischen und atherosklerotisch-plaquebasierten Erscheinungsbild der KHK, ebenso wie sich die überwiegend immunvermittelte Pathogenese der TVP in Teilen von der lipidgetriebenen, inflammatorischen Genese der KHK abgrenzt (Rahmani et al., 2006; Ross, 1999; Weis and Weis, 2024). Die KHK dient aufgrund der Gemeinsamkeiten und umfassenden Datenlage als Referenzentität für

zirkulierende Biomarker, die gemeinsame pathophysiologische Prozesse wie Myokardschädigung, hämodynamische Belastung oder Inflammation abbilden. Folgende etablierte Biomarker sind im Kontext der KHK umfassend erforscht: 1. Hochsensitives Troponin I (hsTnI) und T (hsTnT). Beide gelten als Indikatoren myokardialer Schädigung. 2. N-terminales pro-B-type natriuretisches Peptid (NT-proBNP). Dieses spiegelt myokardiale Wandspannung sowie kardiale Belastung wider und korreliert mit Prognose und klinischem Verlauf. 3. Hochsensitives C-reaktives Protein (hsCRP), welches als Marker systemischer Inflammation eng mit dem Fortschreiten atherosklerotischer Prozesse assoziiert ist (Bay et al., 2022; Harutyunyan et al., 2011; Nikorowitsch et al., 2020). Frühere Studien mit methodisch heterogenen Analysen berichteten zwar vereinzelt über Assoziationen zwischen der TVP und diesen Markern, jedoch fehlen bislang konsistente Daten (Arora et al., 2007; Avello et al., 2010; Eisenberg et al., 2000; Faulk et al., 1998; Garrido et al., 2012; Labarrere et al., 2000; Mehra et al., 2004). Die veröffentlichte Originalarbeit adressiert diese Lücke durch eine integrierte Analyse eines kombinierten Biomarkerprofils im direkten Vergleich zwischen der TVP und der KHK (Köster et al., 2025).

### **Hypothese**

HsTnI, hsTnT, NT-proBNP und hsCRP sind aufgrund der pathophysiologischen Gemeinsamkeiten beider Krankheitsentitäten sowohl mit der TVP als auch mit der KHK assoziiert, zeigen jedoch differenzierte Assoziationsmuster infolge von Unterschieden in Erscheinungsbild und Pathogenese.

## 1.2 Methoden

### 1.2.1 Studiendesign und Studienpopulation

Die Arbeit basiert auf Daten der prospektiven, monozentrischen INTERCATH-Kohortenstudie am Universitären Herz- und Gefäßzentrum Hamburg (n = 3012, Ein- und Ausschlusskriterien Tabelle 1, Clinicaltrials.gov: NCT04936438). In 2244 Fällen erfolgten sowohl hsTnI- als auch hsTnT-Messungen. Die übrigen Personen (n = 804) sowie diejenigen mit fehlenden Matchingvariablen (n = 45), fehlenden transplantationspezifischen Daten (n = 17), zurückgezogenen Einwilligungen (n = 6) oder unvollständigen Koronarangiographien (n = 2), wurden von der Analyse ausgeschlossen. Es verblieb eine Kohorte von 2199 Teilnehmenden, darunter 63 HTX-Rezipient:innen. Diese wurden 1:2 mit nicht-transplantierten Proband:innen (Non-HTX) unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, Hypertonie, Body-Mass-Index (BMI), Diabetes und angiographischem Schweregrad der TVP beziehungsweise der KHK gematcht. Die finale Studienpopulation zur Analyse umfasste somit 189 Personen (63 HTX vs. 126 Non-HTX), dargestellt in Abbildung 1 der publizierten Arbeit (Köster et al., 2025).

**Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien der INTERCATH-Studie**

<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
Alter $\geq$ 18 Jahre	Hämoglobin $<$ 7,5 g/dl
Schriftliche Einwilligung	Aktive Infektionserkrankung
Einwilligungsfähigkeit gemäß Gesetzgebung und DGEpi-Leitlinien	Physisches Unvermögen zur Teilnahme
Durchführung einer Koronarangiographie zum Einschlusszeitpunkt	Erfolgte Koronararterien-Bypass-Operation
	Unzureichende Englisch- oder Deutschkenntnisse

Abkürzungen: Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi).

### 1.2.2 Datenerhebung und Probenverarbeitung

Präprozedural wurden standardisierte Interviews und Untersuchungen durchgeführt. Erfasst wurden Allgemeinzustand, Mobilität, Belastbarkeit, klinische Symptome, Ernährungs- und Konsumgewohnheiten, kardiovaskuläre Erkrankungen sowie Familienanamnese und körperliche Messwerte. Prozess- und auswertungsrelevante Zusatzinformationen wurden durch elektronische Patientenakten gewonnen. Zur Materialgewinnung wurden 71 ml venöses Blut entnommen. Die Bestimmung von hsTnI, hsTnT, NT-proBNP, hsCRP sowie des Basislabors erfolgte im Zentrallabor; die übrigen Proben wurden zentrifugiert (4000 U/min, 10 °C, 10 min), aliquotiert und bei -80 °C zur biomolekularen Weiterverwendung eingelagert.

### 1.2.3 Klassifikation von TVP und KHK

Die Klassifikation der TVP erfolgte durch zwei erfahrene interventionelle Kardiolog:innen und den Dissertationsautor anhand digitaler Koronarangiographien unter Anwendung der angiografischen Kriterien der International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT, Tabelle 2). Die

Klassifikation der KHK erfolgte durch die angiographierenden Kardiolog:innen nach Anzahl der betroffenen epikardialen Hauptgefäße mit  $\geq 50\%$  Stenose eingeteilt in: Nicht-signifikant (KHK 0), koronare Eingefäßerkrankung (1-VD), koronare Zweigefäßerkrankung (2-VD) und koronare Dreigefäßerkrankung (3-VD).

**Tabelle 2: Angiografische Kriterien der ISHLT-Klassifikation**

Stadium	Erkrankungsgrad	Definition
TVP 0	Nicht-signifikant	Keine angiografisch nachweisbare Typ-A-Läsion
TVP 1	Leicht	Stenose des linken Hauptstamms $< 50\%$ Stenose eines Primärgefäßes* <sup>2</sup> $< 70\%$ Stenose eines Sekundärgefäßes* <sup>3</sup> $< 70\%$
TVP 2	Moderat	Stenose des linken Hauptstamms $< 50\%$ Stenose eines Primärgefäßes* <sup>2</sup> $\geq 70\%$ Isolierte Stenose eines Sekundärgefäßes* <sup>3</sup> in zwei Systemen $\geq 70\%$
TVP 3	Schwer	Stenose des linken Hauptstamms $> 50\%$ Stenose von $\geq 2$ Primärgefäßen* <sup>2</sup> $\geq 70\%$ Isolierte Aststenosen in allen 3 Systemen $\geq 70\%$

\*<sup>1</sup> Das Erfüllen eines Kriteriums ist ausreichend für die Definition des Erkrankungsgrades.

\*<sup>2</sup> Ein Primärgefäß ist definiert als das proximale und mittlere Drittel der LAD, der CFX oder der RCA einschließlich ihrer absteigenden und posterolateralen Äste.

\*<sup>3</sup> Ein Sekundärgefäß ist definiert als das distale Drittel der LAD, der CFX, der RCA oder eines Segments innerhalb einer nicht-dominanten RCA, eines Diagonalasts oder eines Septalasts.

Abkürzungen: Transplantatvaskulopathie (TVP), Linke Koronararterie (LAD), Ramus Circumflexus (CFX), Rechte Koronararterie (RCA).

#### 1.2.4 Statistische Analyse

Kategorische Variablen wurden mittels Chi-Quadrat-Test verglichen und als absolute und prozentuale Häufigkeiten angegeben; kontinuierliche Variablen wurden mittels Mann-Whitney-Test analysiert und als Median (25. - 75. Perzentile) angegeben. Konfidenzintervalle (KI) wurden mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % als 95 % beschrieben. Für alle Beobachtungseinheiten wurde ein Propensity Score basierend auf den Matchingvariablen (Alter, Geschlecht, Hypertonie, BMI, Diabetes, Schweregrad TVP/KHK) berechnet. Die HTX-Rezipient:innen wurden anschließend im Verhältnis 1:2 im Nearest-Neighbor-Verfahren mit Non-HTX-Proband:innen gematcht. Der mittlere absolute standardisierte Unterschied betrug 0,52 vor und 0,04 nach dem Propensity-Score-Matching. Zur Analyse von Assoziationen zwischen hsTnI, hsTnT, NT-proBNP, hsCRP und der TVP/KHK wurden univariable logistische Regressionsanalysen durchgeführt. Zur Annäherung an eine Normalverteilung wurden die Biomarker logarithmiert. Für kontinuierliche Variablen wurden die Odds Ratios (OR) pro Standardabweichung (SD) angegeben; für kategoriale Variablen direkt als OR. Statistische Signifikanz wurde mit  $p \leq 0,05$  erreicht. Alle Analysen erfolgten mit R (Version 4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) und dem „MatchIt“-Paket (Version 2010-10-10).

### 1.3 Ergebnisse

#### 1.3.1 Baseline Charakteristika

Insgesamt wurden 189 Personen analysiert (63 HTX, 126 Non-HTX), deren Baseline-Charakteristika in Tabelle 1 der Originalpublikation zusammengefasst sind (Köster et al., 2025). Das mediane Alter betrug 55,9 Jahre (IQR 48,1 - 65,7), 8,5 % der Kohorte waren weiblich. Signifikante Unterschiede zeigten sich in der Prävalenz von Dyslipidämie (HTX 73,0 % vs. Non-HTX 34,7 %;  $p < 0,001$ ), den Triglyzeriden (TG 215 mg/dl vs. 121 mg/dl;  $p < 0,001$ ) sowie in der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR 47,3 ml/min vs. 81,9 ml/min;  $p < 0,001$ ). Das Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C 91 mg/dl) sowie weitere Laborparameter und kardiovaskuläre Risikofaktoren zeigten keine signifikante Differenz. Bei den HTX-Rezipient:innen betrug die mediane Zeit seit Transplantation 7,0 Jahre (KI 4,7 - 9,3); das mediane Alter bei Transplantation betrug 50,8 Jahre (IQR 43,8 - 58,1). Eine Zytomegalievirus (CMV) Risikokonstellation (D+/R-) lag bei 23,3 % vor. Als häufigste Indikationen für die Herztransplantation wurden dilatative Kardiomyopathien (47,5 %), gefolgt von ischämischen Kardiomyopathien (33,9 %) erfasst. Hinsichtlich der Immunsuppression erhielten 76,3 % mTOR-Inhibitoren, 72,4 % Calcineurininhibitoren und 71,2 % Steroide.

#### 1.3.2 Prävalenz von TVP und KHK

Zum Auswertungszeitpunkt, 7,2 Jahre nach Transplantation, wiesen 66,7 % der HTX-Rezipient:innen keine nachweisbare TVP gemäß den angiografischen ISHLT-Kriterien auf (TVP 0). Die Erkrankungsschwere verteilte sich wie folgt: TVP 1 (leicht) bei 17,5 %, TVP 2 (moderat) bei 7,9 % und TVP 3 (schwer) ebenfalls bei 7,9 % der Betroffenen. Aufgrund des 1:2-Matchings war die prozentuale Verteilung in der Non-HTX-Gruppe identisch, mit doppelter Fallzahl je Subgruppe (Tabelle 3). Den zeitlichen Verlauf zeigt die Kaplan-Meier-Analyse der Originalpublikation: Fünf Jahre nach HTX waren 93,0 % und zehn Jahre nach HTX 49,1 % der Rezipient:innen frei von einer TVP (Abbildung 2, Köster et al., 2025).

**Tabelle 3: Verteilung von Transplantatvaskulopathie und koronarer Herzkrankheit**

Erkrankungsgrad	N = 63 / 189
TVP 0 / KHK 0 (%)	42 / 84 (66.67)
TVP 1 / 1-VD (%)	11 / 22 (17.46)
TVP 2 / 2-VD (%)	5 / 10 (7.94)
TVP 3 / 3-VD (%)	5 / 10 (7.94)

Abkürzungen: Koronare Eingefäßerkrankung (1-VD), Koronare Zweigefäßerkrankung (2-VD), Koronare Dreigefäßerkrankung (3-VD), Keine signifikante KHK (KHK 0), Transplantatvaskulopathie (TVP), Keine signifikante TVP (TVP 0), Leichte TVP (TVP 1), Moderate TVP (TVP 2), Schwere TVP (TVP 3), Herztransplantation (HTX).

### **1.3.3 Assoziationen der Biomarker mit TVP und KHK**

Die univariaten logistischen Regressionsanalysen zeigten signifikante Assoziationen zwischen dem Vorliegen einer TVP und hsTnI, hsTnT sowie NT-proBNP. Nach Log-Transformation und Adjustierung für Alter und Geschlecht betragen die Odds Ratios (OR) pro Standardabweichung (SD) 2,21 für hsTnI (KI 1,17 - 4,66;  $p = 0,022$ ), 2,38 für hsTnT (KI 1,21 - 5,69;  $p = 0,026$ ) und 2,86 für NT-proBNP (KI 1,50 - 6,39;  $p = 0,004$ ). HsCRP verfehlte mit einem OR von 1,95 (KI 1,06 - 4,16) und  $p = 0,053$  das vordefinierte Signifikanzniveau. In der nicht-transplantierten Vergleichsgruppe wurden signifikante Assoziationen zwischen der KHK und hsTnT (OR pro SD 1,60; KI 1,06 - 2,52;  $p = 0,030$ ) sowie hsCRP (OR pro SD 1,61; KI 1,08 - 2,47;  $p = 0,023$ ) beobachtet, aber nicht für hsTnI (OR pro SD 0,89; KI 0,59 - 1,32;  $p = 0,569$ ) und NT-proBNP (OR pro SD 1,08; KI 0,71 - 1,62;  $p = 0,705$ ). Eine zusammenfassende Darstellung der Assoziationsstärken und Konfidenzintervalle findet sich in Abbildung 3 der Originalpublikation, die als zentrales Ergebnisdiagramm die differenzielle Beziehung der Biomarker zu TVP und KHK veranschaulicht (Köster et al., 2025).

### **1.3.4 Assoziationen weiterer Risikofaktoren**

In Ergänzung zu den biomarkerbezogenen Analysen wurden kardiovaskuläre Risikofaktoren, laborchemische Parameter sowie transplantationsspezifische Merkmale in univariaten Regressionsmodellen untersucht. Signifikante Assoziationen zeigten eGFR (OR 0,27; KI 0,10 - 0,57;  $p = 0,002$ ) sowie LDL-Cholesterin (OR 2,19; KI 1,14 - 5,02;  $p = 0,038$ ) mit dem Auftreten der TVP. Arterielle Hypertonie (OR 2,16; KI 1,36 - 3,83;  $p = 0,003$ ), Dyslipidämie (OR 2,39; KI 1,63 - 3,58;  $p < 0,001$ ), Diabetes mellitus (OR 1,45; KI 1,01 - 2,09;  $p = 0,043$ ) und HbA1c (OR 1,55; KI 1,06 - 2,35;  $p = 0,028$ ) waren hingegen signifikant assoziiert mit der KHK.

## **1.4 Diskussion**

### **1.4.1 Zielsetzung und zentrale Ergebnisse**

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Assoziationen von hsTnI, hsTnT, NT-proBNP und hsCRP mit dem Vorliegen einer TVP im direkten Vergleich zur KHK zu untersuchen. Die Analysen ergaben für hsTnI, hsTnT sowie NT-proBNP signifikante Assoziationen mit dem Vorliegen der TVP. HsTnT und hsCRP wiesen hingegen signifikante Assoziationen mit der KHK auf. Die Verteilung der Assoziationen unterscheidet sich zwischen der TVP und der KHK und zeigt ein voneinander abgrenzbares Muster.

### **1.4.2 Studienkohorte**

Die analysierte HTX-Kohorte war methodisch gut mit der Kontrollgruppe vergleichbar, wies jedoch eine hohe Prävalenz an Komorbiditäten und einen geringen Frauenanteil auf. Da internationale Registerdaten 25 % weibliche Rezipientinnen beschreiben, lässt sich der in dieser Studie beobachtete Anteil von 8,5 % nicht allein durch epidemiologische Unterschiede erklären (Hsich et al., 2022). Frauen werden, auch außerhalb der HTX-Population, seltener koronarangiographiert als Männer, ein Muster, das sich auch in unserer Studie als Selektionsbias präsentiert haben könnte (Chen et al., 2022). Zudem entwickeln Frauen nach HTX seltener frühe Abstoßungsreaktionen oder eine TVP, sodass die klinische Indikationsstellung hier weiter zu einer Untererfassung beigetragen haben könnte. Die geringe Fallzahl weiblicher Rezipientinnen stellt somit einen relevanten limitierenden Faktor für die Generalisierbarkeit geschlechtsspezifischer Aussagen dar. Die Prävalenz der Komorbiditäten innerhalb der HTX-Kohorte zeigte sich hingegen konsistent mit den Angaben internationaler Transplantationsregister (Khush et al., 2021). Wie auch dort fanden sich in dieser Arbeit arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Adipositas und Dyslipidämien besonders häufig. Diese sind pathogenetisch auch dem langjährigen Verlauf der schweren kardialen Grunderkrankung vor HTX und den transplantationsassoziierten Belastungen wie dem chirurgischen Trauma, perioperativen Komplikationen und prolongierten Phasen reduzierter Mobilität zuzuordnen (Chih et al., 2016; Khush et al., 2021; Nikolova and Kobashigawa, 2019). Dyslipidämie und erhöhte Triglyzeridwerte traten in der HTX-Kohorte signifikant häufiger auf als in der Non-HTX-Gruppe. Nach Durchführung des Propensity-Score-Matchings bestand eine gute Balance der Kovariablen. Der resultierende absolute standardisierte Unterschied von 0,04 zeigt eine weitgehend verzerrungsfreie Vergleichbarkeit der relevanten Einflussfaktoren zwischen beiden Gruppen (Austin, 2009). Ergänzende univariate Analysen zeigten bekannte Assoziationen der KHK mit arterieller Hypertonie, Dyslipidämie, Diabetes mellitus sowie HbA1c und der TVP mit reduzierter eGFR sowie erhöhtem LDL-C und stützen die Plausibilität der Biomarkerassoziationen.

### **1.4.3 Prävalenz und Klassifikation von TVP**

Zehn Jahre nach Transplantation war die Hälfte (49,1 %) der Rezipient:innen frei von einer TVP. Zum Zeitpunkt der Erhebung der Biomarker und der Assoziationsanalysen, im Median 7,2 Jahre nach HTX, lag die TVP-Freiheit bei zwei Dritteln (66,7 %). Beide Beobachtungen sind mit internationalen Registerdaten vereinbar (Hsich et al., 2022; Khush et al., 2021; Lund et al., 2017). Auffällig war die hohe TVP-Freiheit in frühen Intervallen: Fünf Jahre nach HTX zeigten 93 % der Rezipient:innen keine TVP (Kaplan-Meier-Kurve, Abbildung 2, Köster et al., 2025). Diese Abweichung lässt sich durch einen zeitlichen Selektionsbias erklären: Die INTERCATH-Rekrutierung begann 2015, in vielen Fällen bereits Jahre nach Transplantation. Frühe TVP-Verläufe wurden methodisch nicht erfasst. Zusätzlich könnten Unterschiede in lokalen Screening- und Präventionsstrategien zur Unterschätzung beigetragen haben. Abweichende Diagnosekriterien erscheinen hingegen unwahrscheinlich, da sowohl internationale Register als auch unsere Studie die konsensbasierten ISHLT-Kriterien (Tabelle 2) anwenden. Ihr Fokus liegt auf umschriebenen Stenosen großer epikardialer Gefäße und erfasst nicht mikrovaskuläre Dysfunktionen sowie morphologische Subtypen (Gao et al., 1988; Mehra et al., 2010; Wellnhofer et al., 2010). Obwohl so Teilaspekte unberücksichtigt bleiben, ermöglicht die ISHLT-Klassifikation eine international vergleichbare Einordnung angiographischer Befunde und ist als für vorliegende Fragestellung geeignete Standardisierung zu werten. Besonders relevant ist dies vor dem Hintergrund der Heterogenität früherer Studien, wie ein systematisches Review mit über 20 unterschiedlichen Definitionen einer TVP in Einzelanalysen zeigt (Stehlik et al., 2012).

### **1.4.4 Biomarker**

Hochsensitive Troponine gelten als Marker myokardialer Schädigung und sind etablierte Prädiktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (Garg et al., 2017; Samman Tahhan et al., 2018). In der Originalarbeit zeigten sich die Subtypen hsTnI und hsTnT unterschiedlich mit einer TVP und einer KHK assoziiert (Köster et al., 2025). HsTnI war signifikant mit dem Vorliegen einer TVP assoziiert, nicht jedoch mit einer KHK. Dies steht für die KHK im Kontrast zum wissenschaftlichen Konsens, der eine Assoziation nahelegt (Brunner et al., 2020; Samman Tahhan et al., 2018). Methodisch könnten das begrenzte Stichprobenvolumen sowie das Fehlen differenzierter Scoring-Systeme wie SYNTAX oder Gensini dazu beigetragen haben, dass subtilere Assoziationen nicht beobachtet wurden (vgl. 1.4.5. Limitationen). Eine stärkere Assoziation mit der TVP erscheint pathophysiologisch plausibel, da sie zu einer diffusen, nichtfokalen Schädigung des epikardialen und mikrovaskulären Gefäßbetts führt. Die resultierende globale chronische myokardiale Belastung könnte, begünstigt durch die nach HTX regelhaft bestehende Denervierung des Spenderorgans, eine klinisch stumme und persistierende hsTnI-Freisetzung bedingen (Bay et al., 2022; Chih et al., 2016; Lee et al., 2020, 2018; McCarthy et al., 2018; Pober Jordan S. et al., 2014; Rahmani et al., 2006; Samman Tahhan et al., 2018). HsTnT war hingegen sowohl mit der TVP als auch mit der KHK signifikant assoziiert. Auch dies erscheint pathophysiologisch

plausibel, da hsTnT eine längere Halbwertszeit und biphasische Freisetzungskinetik aufweist. Dadurch könnte es sowohl bei chronischer globaler myokardialer Belastung infolge diffuser Mikrozirkulationsstörungen als auch bei wechselnden Freisetzungsdynamiken im Rahmen von instabilen Plaquekonfigurationen, Mikroembolisationen oder wiederholten Belastungsischämien beobachtet worden sein (Ndrepepa et al., 2011; Omland et al., 2009; Osredkar et al., 2024). HsTnI und hsTnT liefern somit keine redundanten, sondern komplementäre Perspektiven. Ihre Interpretation nach HTX bleibt jedoch anspruchsvoll: Häufige Einflüsse wie akute Abstoßungsreaktionen, myokardiale Hypertrophie oder Nierenfunktionsstörungen können Troponinspiegel beeinflussen. Ein Hinweis auf die diagnostische Belastbarkeit liefern Studien aus dem KHK-Kontext, die eine robuste Aussagekraft von Troponinen auch bei eingeschränkter Nierenfunktion demonstrieren konnten (Brunner et al., 2020).

NT-proBNP war der dritte Biomarker mit signifikanter Assoziation mit der TVP und jener mit der stärksten Effektstärke. Für die KHK ließ sich in der gematchten Vergleichsgruppe keine signifikante Assoziation mit NT-proBNP nachweisen. Als Surrogatparameter myokardialer Wandspannung findet NT-proBNP breite Anwendung in der Herzinsuffizienzdiagnostik und kann bei inflammatorischen Prozessen, Volumenbelastung und ventrikulärer Dysfunktion erhöhte Spiegel aufweisen (Iwanaga et al., 2006). Zusätzlich sind direkte zytokininduzierte Hochregulationen in HTX-Rezipient:innen und Gesunden beschrieben (Meirovich et al., 2008; Vila et al., 2008). Assoziationen mit Graftdysfunktion, akuter Abstoßung und kardiovaskulären Ereignissen ("MACE, major adverse cardiovascular events") wurden berichtet, und zwei Studien, noch vor Einführung der ISHLT-Klassifikation, beschrieben eine direkte Assoziation mit der TVP, die hier mit robuster Methodik bestätigt wurde (Arora et al., 2007; Avello et al., 2010; Köster et al., 2025; Mehra et al., 2004). Die fehlende Assoziation mit der KHK entspricht der physiologischen Grundlage des Markers bei abweichendem immunologisch-inflammatorischen Umfeld und atherosklerotisch geprägter Pathogenese. Eine prognostische Relevanz von NT-proBNP ist bei der KHK und stabiler Angina pectoris beschrieben (Giannitsis et al., 2013; Harutyunyan et al., 2011; Kragelund et al., 2005; Nikorowitsch et al., 2020; Omland et al., 2007; Schnabel et al., 2005). NT-proBNP fehlt es, ähnlich wie hsTnI und hsTnT, an Spezifität und unterliegt dem Einfluss posttransplantationeller Faktoren wie eingeschränkter Nierenfunktion. Die ausgeprägte Effektstärke der Assoziation mit der TVP und die prognostische Relevanz in stabilen Kollektiven stützen dennoch den Stellenwert bei der TVP-Risikostratifikation.

HsCRP zeigte für die TVP eine Annäherung an das vordefinierte Signifikanzniveau ( $p = 0,053$ ), während für die KHK die stärkste Assoziation aller Marker beobachtet werden konnte. Die bei der TVP auftretende unterschwellige Entzündungsaktivität könnte dabei wesentlich durch eine führend lokale Immunreaktion im Spenderorgan geprägt sein, die an der Transplantatgrenze endet und sich in Ausmaß und Dynamik von den führend atherosklerotischen Prozessen der KHK unterscheidet.

Zusätzlich ist davon auszugehen, dass Immunsuppressiva die gemessene Assoziationsstärke abschwächen, wenn auch ambivalente Effekte für mTOR-Inhibitoren beschrieben sind (Buron et al., 2013). Frühere Arbeiten berichteten Zusammenhänge von hsCRP mit der TVP, basierten jedoch auf kleinen Kollektiven und uneinheitlichen Diagnosekriterien (Hognestad et al., 2003; Liu et al., 2020). Die in der Originalarbeit mit ebenfalls kleinem Kollektiv beobachtete Nähe zur Signifikanzgrenze stützt die Hypothese eines potenziellen Zusammenhangs und unterstreicht die Notwendigkeit weiterführender Untersuchungen.

#### **1.4.5 Limitationen**

Die Erkenntnisse dieser Arbeit basieren auf einer gut charakterisierten, sorgfältig gematchten Kohorte von transplantierten und nicht-transplantierten Patient:innen. Dennoch bestehen methodische Einschränkungen: Erstens limitiert die geringe Fallzahl sowohl die Aussagekraft im statistischen Sinne als auch die Übertragbarkeit der Ergebnisse. Dem wurde durch eine genaue standardisierte Klassifikation der TVP nach den angiografischen Kriterien der ISHLT entgegengewirkt, sodass ein belastbarer Vergleich mit anderen Studien möglich ist. Für die KHK wurde bewusst gegen komplexere Scoring-Systeme wie SYNTAX oder Gensini entschieden, da die Einteilung nach der Anzahl betroffener Gefäße sich näher an der ISHLT-Klassifikation bewegt und so ein engeres Matching möglich machte. Zweitens erfolgte die TVP-Diagnostik mit dem geltenden Goldstandard, der Koronarangiographie (Mehra et al., 2010). Der ergänzende Einsatz von Verfahren wie intravaskulärem Ultraschall, optischer Kohärenztomographie oder physiologischen Messgrößen hätte zusätzliche Einblicke in mikrovaskuläre und intramurale Veränderungen ermöglichen können. Verzichtet wurde auf diese Verfahren, um Umsetzbarkeit und Relevanz für den klinischen Alltag zu gewährleisten (Lee et al., 2020). Drittens mussten 26 HTX-Rezipient:innen aufgrund fehlender oder unvollständiger Datensätze ausgeschlossen werden (Abbildung 1, Köster et al., 2025), was potenziell einen Selektionsbias ausgelöst haben könnte, aber zur Gewährleistung eines validen Matchings unvermeidlich war. Abstoßungsreaktionen oder Transplantatdysfunktion wurden nicht als Ausschlusskriterien definiert und könnten so Biomarkerspiegel beeinflusst haben. Dies repräsentiert die klinische Realität des heterogenen Verlaufs nach HTX und spiegelt die diagnostischen Herausforderungen der TVP wider. Die geringe Zahl fortgeschrittener TVP-Fälle und die fehlende Möglichkeit zur gezielten Anreicherung bei insgesamt begrenztem Kollektiv der monozentrischen Studie erlaubten keine belastbaren Subgruppenanalysen. Abschließend ist auf das Querschnittsdesign hinzuweisen: Longitudinale Verläufe der Biomarker in Abhängigkeit von Krankheitsprogression konnten nicht erfasst werden und kausale Zusammenhänge lassen sich nicht ableiten. Zukünftig werden longitudinale, multizentrische Studien mit höherem Rekrutierungsvolumen erforderlich sein, um zeitabhängige Muster im Kontext fortgeschrittener TVP zu erfassen.

#### **1.4.6 Translation und Ausblick**

Die analysierten Marker liefern komplementäre Informationen zu myokardialer Schädigung, Belastung und systemischer Inflammation. Die Originalarbeit erweitert die bislang heterogene Datenlage zur TVP und zeigt differenzierte Assoziationsmuster von hsTnI, hsTnT, NT-proBNP und hsCRP zwischen dieser und der KHK. Die breite Verfügbarkeit und Routineanwendung spricht für die Marker; die begrenzte Spezifität hingegen, insbesondere bei HTX-Rezipient:innen mit komplexer Komorbidität, gegen eine isolierte Anwendung. Zukünftige Arbeiten sollten einen Multi-Marker-Ansatz durch Integration zusätzlicher Parameter, Festlegung optimaler Schwellenwerte und Validierung in größeren Kollektiven weiterentwickeln, um gezielte Therapien zu steuern und das Langzeitüberleben nach HTX zu verbessern.

## 2 Publikation

*Clinical Transplantation*

WILEY

**Clinical TRANSPLANTATION**  
The Journal of Clinical and Translational Research

ORIGINAL ARTICLE OPEN ACCESS

# Association of Cardiovascular Biomarkers With Cardiac Allograft Vasculopathy and Atherosclerotic Coronary Artery Disease

Lukas Köster<sup>1,2</sup> | Jessica Weimann<sup>1</sup> | Alexander Bernhard<sup>2,3</sup> | Benjamin Bay<sup>1,2,4</sup> | Christopher M. Blaum<sup>1</sup> | Thiess Lorenz<sup>1</sup> | Tanja Zeller<sup>1,2</sup> | Christoph Waldeyer<sup>1,2</sup> | Hermann Reichenspurner<sup>2,3</sup> | Paulus Kirchhof<sup>4,2,5</sup> | Stefan Blankenberg<sup>1,2,4</sup> | Christina Magnussen<sup>1,2,4</sup> | Fabian J. Brunner<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Cardiology, University Heart & Vascular Center Hamburg, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany | <sup>2</sup>German Center for Cardiovascular Research (DZHK), Partner Site Hamburg/Kiel/Lübeck, Hamburg, Germany | <sup>3</sup>Department of Cardiovascular Surgery, University Heart and Vascular Center Hamburg, University Medical Center, Hamburg, Germany | <sup>4</sup>Center for Population Health Innovation (POINT Institute), University Heart and Vascular Center Hamburg, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany | <sup>5</sup>Institute of Cardiovascular Sciences, University of Birmingham, Birmingham, UK

**Correspondence:** Lukas Köster (l.koester@uke.de)

**Keywords:** biomarkers | brain | cardiac allograft vasculopathy | coronary artery disease | C-reactive protein | heart transplantation | natriuretic peptide | troponin I | troponin T

### ABSTRACT

**Background:** Cardiac allograft vasculopathy (CAV) remains a barrier to long-term survival after heart transplantation. Little is known about cardiovascular biomarkers in CAV and how they compare to biomarkers in atherosclerotic coronary artery disease (CAD).

**Purpose:** This study addresses these gaps by investigating the associations of high-sensitivity troponin I and T (hsTnI/T), N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) with CAV and CAD.

**Methods:** Posttransplant patients undergoing angiography were matched 1:2 with nontransplant patients by age, sex, hypertension, BMI and angiographic severity of CAV and CAD. Disease severity was classified using the International Society for Heart and Lung Transplantation.

**Results:** Sixty-three transplant and 126 matched nontransplant patients (median age 55.9 years, 5.8 years posttransplant, 8.5% female) were analyzed. Among transplant patients, 17.5% had mild, 7.9% moderate, 7.9% severe, and 66.7% no CAV. HsTnI/T (OR per SD = 2.21/2.38, CI = 1.17–4.66/1.21–5.69,  $p = 0.022/0.026$ ) and NT-proBNP (OR per SD = 2.86, 95% CI 1.50–6.39,  $p = 0.004$ ) were significantly associated with CAV. While hsTnT (OR per SD = 1.60, 95% CI 1.06–2.52,  $p = 0.030$ ) and hsCRP (OR per SD = 1.61, 95% CI 1.08–2.47,  $p = 0.023$ ) were significantly associated with CAD.

**Conclusion:** Distinct biomarker profiles were observed: HsTnI, hsTnT, and NT-proBNP showed associations with CAV, while hsTnT and hsCRP were associated with CAD.

**Abbreviations:** CAD, coronary artery disease; CAV, cardiac allograft vasculopathy; CI, confidence interval; CMV, cytomegalovirus; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HbA1c, hemoglobin A1c; hsCRP, high-sensitivity C-reactive protein; hsTn, high-sensitivity troponin; hsTnI, high-sensitivity troponin I; hsTnT, high-sensitivity troponin T; HTX, heart transplantation; IQR, interquartile range; ISHLT, International Society for Heart and Lung Transplantation; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; LM, left main; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; OR, odds ratio; SD, standard deviation; TG, triglycerides; VD, vessel disease.

C. Magnussen and F. J. Brunner contributed equally to the manuscript.

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

© 2025 The Author(s). *Clinical Transplantation* published by Wiley Periodicals LLC.

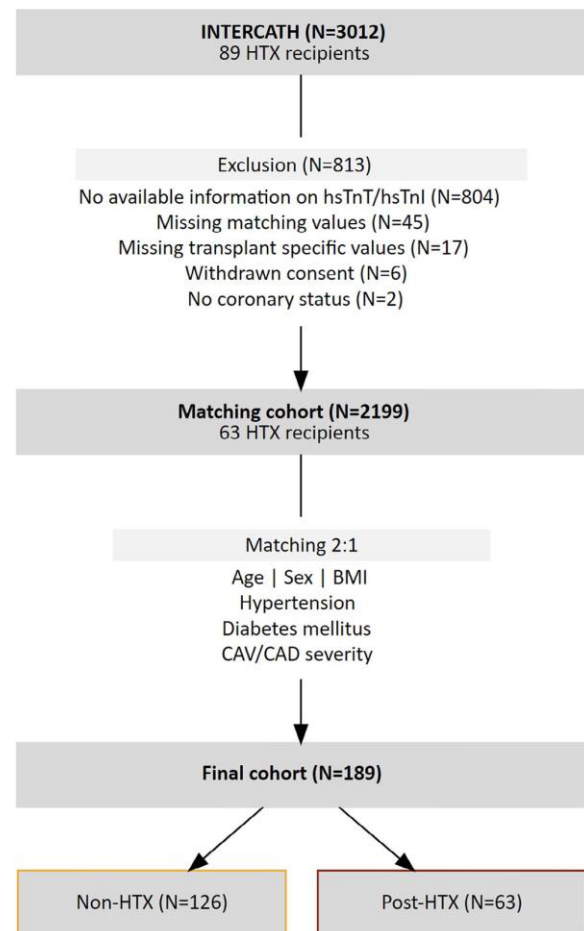
## 1 | Introduction

Cardiac allograft vasculopathy (CAV) is one of the leading causes of graft failure after heart transplantation (HTX) [1]. The development of CAV is influenced by immunological and non-immunological factors and shares several parallels with atherosclerotic coronary artery disease (CAD) [2–5]. Both conditions are characterized by the progressive narrowing, rarefaction, and stenosis of the coronary arteries based on inflammation, smooth muscle cell proliferation, and atherogenesis within the coronary wall [2–8]. In particular, CAV features concentric intimal thickening of all epicardial vessels, including the intramuscular arteries and the microvascular bed [2, 4, 5]. This results in a diffuse disease contrasting the typically focal phenotype in CAD [2–6, 8]. Specific therapeutic options for CAV are limited compared to CAD [2, 4–6]. As such, interventional and surgical revascularization procedures have not proven to enhance overall survival and retransplantation is rarely feasible [2, 4–6, 9–11]. Primary and secondary prevention strategies, including intensified immunosuppression regimens, are the main methods to reduce disease incidence and slow progression. These strategies often lead to severe adverse effects [2, 4]. Consequently, early risk stratification is essential. While previous studies have partly explored high-sensitivity troponin I and T (hsTnI/T), N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) individually in this context, our study provides a direct comparative analysis of their associations with CAV and CAD [12–19]. Despite growing interest in novel biomarkers, myocardial imaging, and coronary physiology measurements, we hypothesize that these established cardiovascular biomarkers remain clinically relevant, as the different pathophysiological mechanisms of CAV and CAD likely produce distinct profiles. Therefore, this study aims to directly compare the associations of hsTnI/T, NT-proBNP, and hsCRP with CAV and CAD severity in a matched cohort.

## 2 | Methods

### 2.1 | Study Cohort

The INTERCATH study is a German single-center prospective cohort study initiated in 2015. Rationale and design are accessible at [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (NCT04936438) and have been described in detail before [20, 21]. In brief, patients undergoing coronary angiography at the University Heart and Vascular Centre of the University Medical Centre Hamburg-Eppendorf, Germany, were included. The study is approved by the Ethics Committee of Hamburg, Germany (PV4303), and written informed consent of each participant was given. A total of 3012 patients were recruited from 2015 to 2021. Only clinically stable patients, as assessed by the treating physician, were included at the time of study participation. No explicit exclusion criteria were applied regarding recent rejection or prior graft dysfunction. Both hsTnI and hsTnT were measured in 2244 patients. Patients without those measurements were excluded. Further exclusions, as detailed in Figure 1, resulted in a cohort of 2199 patients including 63 HTX recipients. The 63 HTX recipients were matched in a 1:2 ratio with 126 non-HTX patients, forming the final cohort of 189 individuals for analysis. Details and matching criteria are provided in the statistics section below.



**FIGURE 1** | Selection, exclusion, and matching of participants. The initial cohort underwent an exclusion process, followed by the matching of HTX recipients with non-HTX patients, culminating in the creation of the final cohort. Some patients met more than one reason for exclusion. BMI = body mass index, CAD = coronary artery disease, CAV = cardiac allograft vasculopathy, hsTnI = high-sensitivity troponin I, hsTnT = high-sensitivity troponin T, HTX = heart transplantation.

### 2.2 | CAV and CAD Grading

For CAV, a team of two experienced interventional cardiologists and the first author of the present study assessed digitally recorded angiograms. In accordance with the consensus nomenclature for CAV by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) the extent of CAV was angiographically graded as CAV 0 (Not significant): No detectable angiographic lesion; CAV 1 (Mild): Angiographic left main (LM) < 50%, or primary vessel with maximum lesion of < 70%, or any branch stenosis < 70%; CAV 2 (Moderate): Angiographic LM < 50%; a single primary vessel  $\geq$  70%, or isolated branch stenosis  $\geq$  70% in branches of 2 systems; CAV 3 (Severe): Angiographic LM  $\geq$  50%, or two or more primary vessels  $\geq$  70% stenosis, or isolated branch stenosis  $\geq$  70% in all 3 systems [22]. For CAD the grading was performed by experienced interventional cardiologists and categorized in CAD 0 (Not significant), 1-VD

(One-vessel disease), 2-VD (Two-vessel disease), and 3-VD (Three-vessel disease) according to the number of affected main coronary vessels with  $\geq 50\%$  stenosis. At our center, routine coronary angiography is performed one year post-transplant and every two years thereafter or earlier if clinically indicated.

### 2.3 | Medication and Medical History

Standardized questionnaires and medical records were used to obtain current medication and medical history at baseline. Hypertension was defined as a documented diagnosis of hypertension, self-reported diagnosis of hypertension or the use of antihypertensive medication. Diabetes mellitus was identified through self-reported diagnosis of diabetes mellitus, documented diagnosis of diabetes mellitus, intake of antidiabetic medication or a hemoglobin A1c (HbA1c)  $> 6.5\%$ . Hyperlipoproteinemia was determined by either self-reported or documented diagnosis of dyslipidemia or use of lipid-lowering medications.

### 2.4 | Laboratory Methods

Routine laboratory methods were applied to determine low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), triglycerides (TG), estimated glomerular filtration rate (eGFR), HbA1c, and NT-proBNP. Troponin concentrations were determined via commercially available immunoassays for hsTnI (Abbott Diagnostics, ARCHITECT STAT) and hsTnT (Roche Diagnostics Elecsys). The lower limits of detection were reported as 1.9 ng/L for hsTnI and 5 ng/L for hsTnT. HsCRP was measured with the CardioPhase hsCRP assay (Siemens Healthcare Diagnostics Products) and the lower limit of detection was reported as 0.01 mg/L.

### 2.5 | Statistical Analysis

Categorical variables were reported as absolute numbers and percentages and compared using the chi-square test. Continuous variables were described as median with the 25th and 75th percentile and compared using the Mann-Whitney test. Nearest neighbor matching was conducted in a 1:2 fashion using age, sex, hypertension, body mass index (BMI), diabetes mellitus. The severity of CAV or CAD was matched in an exact technique. Propensity score matching was used to compare post-HTX and non-HTX patients to account for differences between groups. The average absolute standardized difference was 0.52 before matching and 0.04 after matching. The median time since transplantation was calculated by reverse Kaplan-Meier estimator. To evaluate associations between hsTnI/T, NT-proBNP, and hsCRP with CAV and CAD, univariable logistic regression analyses were conducted. Due to their non-normal distribution, the dependent variables, hsTnI/T, NT-proBNP, and hsCRP, were log-transformed (log) and reported accordingly. For categorical variables, Odds Ratio (OR) and for the continuous variables OR per standard deviation (SD) were calculated and reported. Adjusted regression analysis for sex and age were conducted to account for confounders. Statistical significance was determined at a two-sided alpha level of  $< 0.05$ . All statistical analyses were carried out using the R statistical software version 4.0.3 and "MatchIt"-package (2010-10-10, R Foundation for Statistical Computing).

## 3 | Results

### 3.1 | Baseline Characteristics

A total of 189 patients, with 63 HTX recipients and 126 patients in the matched non-HTX cohort, were analyzed. Detailed patient characteristics are displayed in Table 1. Median age was 55.9 years (Interquartile range (IQR) 48.1–65.7) and 8.5% of the participants were women. A higher prevalence of dyslipidemia was observed in the HTX group (73.0% vs. 34.7%,  $p < 0.001$ ), along with elevated triglyceride blood levels (215 mg/dL vs. 121 mg/dL,  $p < 0.001$ ). Median baseline LDL-C was 91 mg/dL, with no significant difference between both groups. Renal function was impaired in patients after HTX, as reflected by reduced eGFR (47.3 mL/min vs 81.9 mL/min,  $p < 0.001$ ). Other cardiovascular risk factors and laboratory parameters did not differ significantly between groups. HTX recipients specific, the median time since transplantation was 7.0 years (95% Confidence Interval (CI) 4.7–9.3) and immunosuppressive therapy consisted of mammalian target of rapamycin inhibitors in 76.3%, calcineurin inhibitors in 72.4% and steroids in 71.2% of recipients.

### 3.2 | Pretransplantation Characteristics

The median age at transplantation was 50.8 years (IQR 43.8–58.1). Pretransplant major heart surgeries were conducted in 26.7% of the patients. Cytomegalovirus (CMV) mismatch (D+/R–) was evident in 23.3% of the recipients. The leading reason for transplantation was dilated cardiomyopathy (47.5%), followed by ischemic cardiomyopathy (33.9%), hypertrophic cardiomyopathy (3.4%), and other causes (15.3%).

### 3.3 | CAV and CAD Prevalence

Freedom from CAV was 93.0% at 5 years and 49.1% at 10 years after transplantation estimated by Kaplan-Meier method (Figure 2). At a median of 7.2 years post-transplantation, 66.7% of HTX recipients were categorized as CAV0. Eleven (17.5%), 5 (7.9%), and 5 (7.9%) were diagnosed with CAV grades 1, 2, and 3. Since both groups were matched for disease severity, identical percentages were observed for CAD0 (66.7%), 1-, 2-, and 3-VD with 22 (17.5%), 10 (7.9%) and 10 (7.9%) (Table S1 and Figure S3).

### 3.4 | Association of hsTnI/T, NT-proBNP, and hsCRP With CAV and CAD

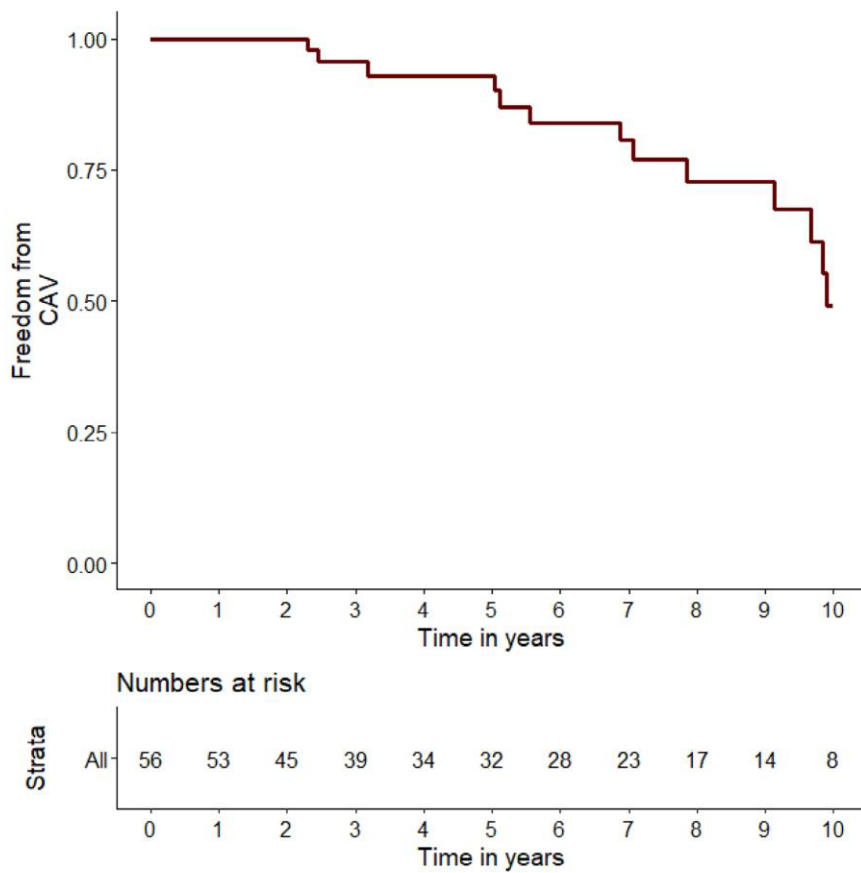
Adjusted for age and sex, significant associations for  $\log_{10}$  hsTnI (Odds Ratio per standard deviation (OR) = 2.21, 95% CI: 1.17–4.66,  $p = 0.022$ ),  $\log_{10}$  hsTnT (OR = 2.38, 95% CI: 1.21–5.69,  $p = 0.026$ ), and  $\log_{10}$  NT-proBNP (OR = 2.86, 95% CI: 1.50–6.39,  $p = 0.004$ ) with CAV were documented. The association of  $\log_{10}$  hsCRP (OR = 1.95, 95% CI: 1.06–4.16,  $p = 0.053$ ) with CAV did not reach the predefined significance level (Figure 3). For CAD, significant associations were found for  $\log_{10}$  hsTnT (OR 1.60, 95% CI: 1.06–2.52,  $p = 0.030$ ) and  $\log_{10}$  hsCRP (OR = 1.61, 95% CI: 1.08–2.47,  $p = 0.023$ ), but not for  $\log_{10}$  hsTnI (OR 0.89, 95% CI: 0.59–1.32,  $p = 0.569$ ) and  $\log_{10}$  NT-proBNP (OR 1.08, 95% CI: 0.71–1.62,  $p = 0.705$ ). Details concerning the associations of cardiovascular risk factors,

**TABLE 1** | Baseline patient characteristics.

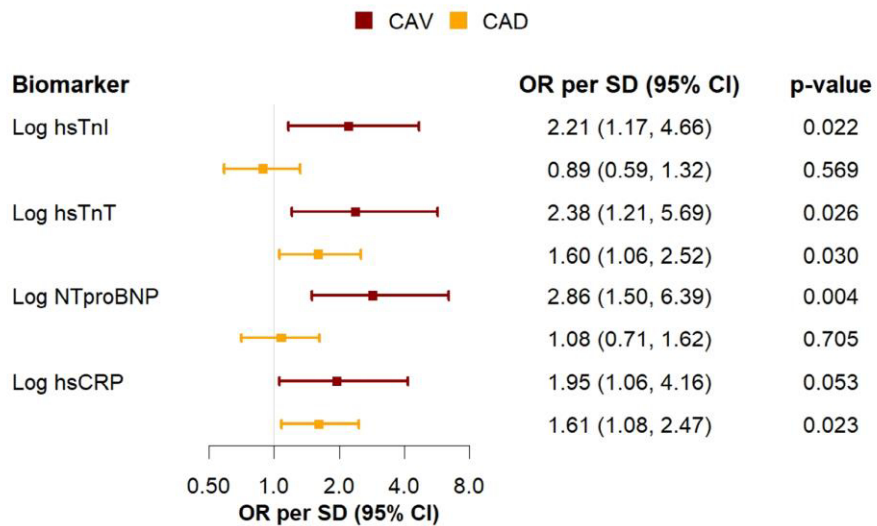
<b>Patient characteristics</b>	<b>All (N = 189)</b>	<b>Non-HTX (N = 126)</b>	<b>Post-HTX (N = 63)</b>	<b>p</b>
Age, years	55.9 (48.1, 65.7)	55.8 (48.1, 65.7)	56.1 (48.1, 65)	0.84
Female (%)	16 (8.5)	11 (8.7)	5 (7.9)	1.00
<b>Cardiovascular RF</b>				
BMI	26.9 (24, 30.1)	26.9 (24.3, 30)	26.8 (23.7, 30.6)	0.89
Hypertension (%)	138 (73.0)	91 (72.2)	47 (74.6)	0.86
Dyslipidemia (%)	89 (47.6)	43 (34.7)	46 (73)	<0.001
Diabetes mellitus (%)	46 (24.3)	31 (24.6)	15 (23.8)	1.00
Current smoking (%)	33 (18.2)	27 (22.5)	6 (9.8)	0.06
<b>Laboratory parameters</b>				
LDL-C (mg/dL)	91 (73.2, 118.8)	93 (73.7, 116.3)	87.5 (73, 131.3)	0.80
Triglycerides (mg/dL)	132.5 (94.4, 219.1)	121 (86, 163)	215 (140.3, 305.3)	<0.001
Creatinine (mg/dL)	1.1 (0.9, 1.4)	1.0 (0.8, 1.2)	1.5 (1.2, 2)	<0.001
eGFR (mL/min)	74.4 (52.8, 91.5)	81.9 (65.4, 96.7)	47.3 (36, 72.1)	<0.001
HbA1c (%)	5.6 (5.2, 6.3)	5.5 (5.2, 6.3)	5.7 (5.3, 6.4)	0.41
hsTnI (ng/L)	5.6 (2.5, 14)	5.8 (2.4, 14.3)	5.1 (2.5, 11.3)	0.74
hsTnT (ng/L)	14.0 (7, 24.3)	12.5 (7, 24.1)	17.0 (9.2, 26.5)	0.07
NTproBNP (pg/mL)	480 (127.2, 1745.8)	379 (93.1, 1679.6)	627 (244, 1912.7)	0.06
hsCRP (mg/L)	0.4 (0.1, 0.9)	0.4 (0.1, 1)	0.3 (0.2, 0.8)	0.67
<b>HTX-specific</b>				
Age at HTX (years)	—	—	50.8 (43.8, 58.1)	—
Pre-HTX heart surgery (%)	—	—	8 (26.7)	—
CMV mismatch (D+/R-, %)	—	—	10 (23.3)	—
History of rejection	—	—	3 (4.8)	—
History of PGD	—	—	4 (6.3)	—
<b>HTX indication</b>				
DCM (%)	—	—	28 (47.5)	—
H(O)CM (%)	—	—	2 (3.4)	—
ICM (%)	—	—	20 (33.9)	—
Other (%)	—	—	9 (15.3)	—
<b>Immunosuppressants</b>				
Steroids (%)	—	—	42 (71.2)	—
Calcineurin inhibitors (%)	—	—	42 (72.4)	—
Cyclosporine (%)	—	—	10 (16.9)	—
Tacrolimus (%)	—	—	32 (55.2)	—
mTOR-inhibitors (%)	—	—	45 (76.3)	—
Everolimus (%)	—	—	45 (76.3)	—
Sirolimus (%)	—	—	0 (0)	—
MMF (%)	—	—	28 (47.5)	—

Note: Displayed are baseline characteristics of the study participants, divided into three groups: All participants, non-heart transplant patients and post-heart transplant patients. *p* values are shown on the right for comparison between groups. Age and Immunosuppressant use were measured at the time of baseline. History of rejection is defined as any biopsy-proven rejection  $\geq$  ISHLT grade 2R. Data presented as median (interquartile range) or number (%).

Abbreviations: BMI = body mass index, CMV = cytomegalovirus, DCM = dilated cardiomyopathy, eGFR = estimated glomerular filtration rate, H(O)CM = hypertrophic (obstructive) cardiomyopathy, HbA1c = hemoglobinA1c, hsCRP = high-sensitivity C-reactive protein, hsTnI = high-sensitivity troponin I, hsTnT = high-sensitivity troponin T, HTX = heart transplantation, ICM = ischemic cardiomyopathy, IQR = interquartile range, LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol, MMF = mycophenolate mofetil, mTOR = mammalian target of rapamycin, NTproBNP = N-terminal pro-brain natriuretic peptide, PGD = primary graft dysfunction, RF = risk factors.



**FIGURE 2** | Freedom from cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation. Cumulative freedom from CAV in survivors 1–10 years after HTX. CAV = cardiac allograft vasculopathy, HTX = heart transplantation.



**FIGURE 3** | Logistic regression investigating the association of biomarkers with cardiac allograft vasculopathy and coronary artery disease adjusted by sex and age. Odds ratio per standard deviation and their 95-confidence interval are provided. Biomarkers are presented log-transformed. CAD = coronary artery disease, CAV = cardiac allograft vasculopathy, hsTnT = high-sensitivity troponin T, hsTnI = high-sensitivity troponin I, hsCRP = high-sensitivity C-reactive PROTEIN, NT-proBNP = N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, OR = odds ratio, SD = standard deviation.

transplantation-specific characteristics and laboratory measurements with CAV and CAD are provided in Table S2.

### 3.5 | Discussion

This study aimed to examine and compare the associations of hsTnI/T, NT-proBNP, and hsCRP with the severity of CAV and CAD. The main findings are:

1. HsTnI, hsTnT, and NT-proBNP showed significant associations with CAV.
2. HsTnT and hsCRP were significantly associated with CAD.
3. The biomarker profile differed distinctly between the two conditions.

### 3.6 | Study Cohort

The prevalence of cardiovascular risk factors in our cohort aligns with previous reports on patients who have undergone heart transplantation [23]. Likewise, we observed a high incidence of obesity, hypertension, dyslipidemia, diabetes mellitus, and impaired renal function, including confirmations of significant associations between elevated LDL-C and reduced eGFR with CAV in the supplemental data. This supports that these conditions are not only common after HTX but are also worsened by the intrinsic stressors of the transplantation process, including surgical trauma, perioperative complications, physical inactivity, and long-term immunosuppressive therapy. This exacerbation seems to play a critical role in the disease progression, as cardiovascular risk factors and the discussed comorbidities are associated with vascular damage, inflammation, atherosclerotic changes and ultimately with CAV [4, 23, 24].

The proportion of female HTX recipients was lower than expected [1]. This underrepresentation could reflect inclusion bias, as participants were only included when coronary angiography was done. Outside of HTX, women generally undergo coronary angiography less frequently than men [25]. The lower rates of early rejection and CAV in women might have further reduced angiography frequency and therefore inclusion. This sex imbalance may limit the generalizability of our findings, particularly in understanding potential sex-specific differences in CAV progression and biomarker associations.

Otherwise, key metrics of our study population—age at transplantation, prevalence of CMV mismatch, time since HTX and reasons for HTX—are consistent with other HTX cohorts, enhancing the representativeness and generalizability of our findings [23, 26].

### 3.7 | Prevalence of CAV

Our study found that ten years post-heart transplantation, 50.9% either developed CAV or died, consistent with international registry data. This occurred despite 70% of patients being treated with mTOR-Inhibitors, which are typically linked to lower CAV rates. The lack of reduced CAV prevalence in our cohort may be attributed to factors such as mTOR-Initiation timing, clinical indications for switching or underlying patient risk profiles.

However, we observed a lower-than-expected prevalence of CAV two and five years after transplantation. This is likely due to temporal selection bias, as INTERCATH began including patients in 2015, which for some patients was years after transplantation, thereby shifting the observations of CAV to later time points. Local practices for prevention and screening, which might differ from international approaches, could partially account for the observed differences. Generally, the prevalence of CAV may be underestimated since the ISHLT classification does not account for microvascular dysfunction, a component of CAV.

### 3.8 | Biomarkers

We observed distinct associations of biomarkers with CAV and CAD, emphasizing the underlying pathophysiological differences between these conditions. The differing association of hsTnI/T, NTproBNP, and hsCRP in the two disease entities emphasize the different pathophysiological pathways which are implicated in the progression of CAV and CAD.

High-sensitivity troponins (hsTns) are well known markers for myocardial injury [27]. For hsTnI, we found significant associations with CAV but not with CAD. This contrasts with previous studies reporting an association between hsTnI and CAD but agrees with emerging evidence that CAV, characterized by diffuse vasculopathy, causes more widespread myocardial injury, potentially causing a pronounced troponin release compared to the typical focal ischemia in CAD [2–4, 6, 8, 28–31]. The lack of association of hsTnI with CAD in our study may reflect the small sample size and the absence of more granular CAD scoring systems, such as SYNTAX or Gensini scores, which might have captured subtle associations observed in previous research. In contrast, hsTnT was significantly associated with both CAV and CAD, extending the limited knowledge of its relevance to CAV. These divergent associations between the different troponin subtypes may reflect subtle pathophysiological and biochemical properties of these markers. HsTnI, with faster release kinetics, may be particularly sensitive to acute myocardial injury from diffuse processes like CAV. Both markers perform similarly in diagnosing myocardial infarction, though they exhibit variability in chronic or milder conditions. In contrast, hsTnT, with its longer half-life and biphasic release, remains detectable during prolonged or recurrent stress, which can occur in both CAV and CAD [32]. These differences highlight the complexity of interpreting troponin elevations in HTX recipients, where factors such as allograft rejection, myocardial hypertrophy and renal dysfunction modulate troponin release. But, troponin elevations persist in CAD despite impaired renal function, emphasizing their utility for CAV risk assessment [28–30, 33]. Given the observed differences, hsTnI and hsTnT provide complementary insights into myocardial injury, reflecting their distinct preanalytical and physiological properties. Their clinical availability and routine use underscore their diagnostic relevance. A targeted approach that accounts for these differences may optimize their application in clinical practice.

Focusing on NT-proBNP, we observed a significant association with CAV, which is in concordance with previous research which documented the association of NT-proBNP with adverse outcomes in HTX patients, including graft dysfunction, rejection,

major adverse cardiovascular events and, in two studies from the early 2000s conducted prior to the establishment of the ISHLT consensus nomenclature, with CAV [12, 13, 18]. Cytokine-mediated upregulation of natriuretic peptides and myocardial strain from microvascular dysfunction, a known CAV pathology, in addition to the well-established role of NT-proBNP in the assessment of heart failure, and its release in response to myocardial stretch, might contribute to the pronounced association of this natriuretic peptide with CAV [34]. Comparable to hsTns, NT-proBNP lacks specificity as it may also reflect other post-transplant complications such as heart failure and renal dysfunction. But the strong association supports its relevance as a biomarker for CAV.

Lastly, hsCRP showed a more robust association with CAD in contrast to the association observed with CAV, which for CAD is consistent with its demonstrated importance in the pathophysiology of atherosclerosis and systemic inflammation [35, 36]. For CAV, the observed association approached the predefined statistical threshold for significance ( $p = 0.053$ ) and limited prior research suggests its potential as a marker for allograft vasculopathy that warrants further investigation [37, 38]. The persistent low-grade inflammation typical of CAV could drive hsCRP elevation, yet the mechanisms and extent seem to differ, with hsCRP lacking the strength of association observed with the traditional atherosclerotic processes seen in CAD. If hsCRP proves to be causative in disease progression, interventions such as adherence to a Mediterranean diet would be recommended and medications aimed at lowering hsCRP should be considered [21, 39].

Building on the strengths, limitations and distinctions observed, our findings highlight the complexity of CAV diagnosis. Each biomarker offers valuable insights but is limited by confounding factors, especially in HTX recipients with their multifactorial disease burden. This challenge has driven research toward novel biomarkers for CAV, though many remain unavailable for routine clinical use. A multi-marker approach, integrating established biomarkers, could hold the potential to improve diagnostic and prognostic value and capture subtle disease patterns more effectively than individual markers. Future research should focus on refining a composite biomarker profile by integrating additional markers, determining optimal thresholds and validating their utility in larger cohorts. Such efforts could enable earlier detection, guide targeted therapies, and improve long-term outcomes for HTX recipients [40].

### 3.9 | Limitations

Whilst we report from a well characterized contemporary cohort of HTX and matched non-HTX patients, some limitations must be considered. First, the sample size of the study limits statistical power and generalizability. However, these limitations are mitigated by the thorough characterization of patients through coronary angiography by a defined and trained assessment team and adherence to ISHLT classification, ensuring a precise and standardized approach despite its limitations in capturing microvascular disease, an established component of CAV pathophysiology. The exclusion of HTX patients due to missing data points might introduce bias. But those exclusions are essential

for the meticulous matching of patients, thereby minimizing confounding variables. The intentional non-use of specific CAD classification scores like SYNTAX or Gensini, stems from our study's rigorous adherence to the ISHLT nomenclature that does align better with the number of affected coronary vessels approach we took. This decision ensures interstudy comparability. While being gold standard, intimal hyperplasia, vascular remodeling and microvascular involvement can be underestimated with angiographic grading [22]. Not using intravascular ultrasound, myocardial PET imaging or coronary physiology measurements like index of microcirculatory resistance enhanced practicality and relevance for a broader clinical context but reduced diagnostic accuracy. Biomarker levels may have been influenced by prior rejection or graft dysfunction, which were not exclusion criteria. While this may impact interpretability, it reflects routine clinical practice and enabled inclusion of the full spectrum of disease phenotypes. The small sample size, especially in high-grade CAV groups, limited reliable subgroup analyses. This reflects both the low prevalence of advanced CAV and the constrained pool of transplant recipients in our single-center cohort, making targeted enrichment unfeasible. Larger, multicenter studies will be essential to validate these findings and investigate biomarker patterns in advanced CAV. Lastly, due to the observational, cross-sectional design, longitudinal associations between biomarker levels and CAV or CAD progression could not be evaluated and no cause-effect relations can be deduced. Despite that, the study design ensures a focused and comparable approach to an important clinical problem focusing on early detection of CAV with widely available diagnostic methods [23].

## 4 | Conclusion

This study evaluates the associations between hsTnI, hsTnT, NT-proBNP, and hsCRP with CAV, compared to CAD, in a well-matched heart transplant cohort. It identifies distinct biomarker profiles, with hsTnI, hsTnT, and NT-proBNP being significantly associated with CAV and hsTnT as well as hsCRP with CAD, reflecting the differing pathophysiological mechanisms of the two conditions. Our findings add to the growing body of evidence which investigates the association of biomarkers with CAV, highlighting the potential of a multi-marker approach to assess patients with and without CAV after HTX. Larger studies are needed to validate these results and refine biomarker-based strategies for early detection to improve long-term survival after heart transplantation.

### Acknowledgments

A.B. reports consulting fees from Abiomed, Abbott, CorWave, Corheart und Fineheart, all outside of the submitted work. B.B. reports research funding from the Gertaud and Heinz Rose-Stiftung outside of the submitted work. T.Z. reports having a patent pending on the use of a computing device to estimate the probability of myocardial infarction and being a cofounder and shareholder of ARTEMIS Hamburg GmbH. C.W. reports lecture and consulting fees from AMGEN, Novartis, Daiichi Sankyo, Sanofi, and AstraZeneca, all outside of the submitted work. H.R. reports serving on the Abiomed Advisory Board and receiving speaker honoraria outside of the submitted work. P.K. has received research support for basic, translational, and clinical research projects from European Union, British Heart Foundation, Leducq Foundation, Medical Research Council (UK), German Centre for Cardiovascular Research,

and several drug and device companies active in atrial fibrillation and is listed as inventor on 2 patents held by University of Birmingham (Atrial Fibrillation Therapy WO 2015140571, Markers for Atrial Fibrillation WO 2016012783). S.B. received honoraria for lectures from Abbott, Abbott Diagnostics, AstraZeneca, Bayer, AMGEN, Medtronic, Pfizer, Roche, SIEMENS Diagnostics, SIEMENS, Thermo Fisher, and as member of Advisory Boards and for consulting for Bayer, Novartis, and Thermo Fisher, all outside of the submitted work. C.M. reports study-specific funding from the German Center for Cardiovascular Research (DZHK; Promotion of women scientists program; FKZ 81x3710112), the Deutsche Stiftung für Herzforschung, the Dr. Rolf M. Schwiete Stiftung, NDD, and Loewenstein Medical unrelated to the current work. C.M. received speaker fees from Edwards, AstraZeneca, Novartis, Boehringer Ingelheim/Lilly, Bayer, and Novo Nordisk. C.M. has participated in advisory boards for Boehringer Ingelheim and Novo Nordisk, all outside of the submitted work. F.J.B. reports grants from Daiichi Sankyo, Novartis, Pfizer, and Sanofi, non-financial support from ASAHI INTECC, and Inari Medical, personal fees from Amgen, Daiichi Sankyo, and Novartis outside of the submitted work. All the other authors of this manuscript have no conflicts of interest to disclose as described by the American Journal of Transplantation. AI-assisted technologies were used to improve language and to create the abbreviation list, all under full human oversight. All scientific insights, data analysis, interpretation, and conclusions remain the authors' own.

Open access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

#### Conflicts of Interest

The authors declare no conflicts of interest.

#### Data Availability Statement

The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to privacy or ethical restrictions.

#### References

1. E. Hsieh, T. P. Singh, W. S. Cherikh, et al., "The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-Ninth Adult Heart Transplantation Report-2022; Focus on Transplant for Restrictive Heart Disease," *Journal of Heart and Lung Transplantation* 41, no. 10 (2022): 1366–1375, <https://doi.org/10.1016/j.healun.2022.07.018>.
2. F. Lee, V. Nair, and S. Chih, "Cardiac Allograft Vasculopathy: Insights on Pathogenesis and Therapy," *Clinical Transplantation* 34, no. 3 (2020), <https://doi.org/10.1111/ctr.13794>.
3. M. Rahmani, R. P. Cruz, D. J. Granville, and B. M. McManus, "Allograft Vasculopathy Versus Atherosclerosis," *Circulation Research* 99, no. 8 (2006): 801–815, <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000246086.93555.f3>.
4. S. Chih, A. Y. Chong, L. M. Mielniczuk, D. L. Bhatt, and R. S. B. Beanlands, "Allograft Vasculopathy: The Achilles' Heel of Heart Transplantation," *Journal of the American College of Cardiology* 68, no. 1 (2016): 80–91, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.04.033>.
5. M. Weis and M. Weis, "Transplant Vasculopathy Versus Native Atherosclerosis: Similarities and Differences," *Transplantation* 108, no. 6 (2024): 1342–1349, <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000004853>.
6. M. S. Lee, R. V. Tadwalkar, W. F. Fearon, et al., "Cardiac Allograft Vasculopathy: A Review," *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 92, no. 7 (2018): E527–E536, <https://doi.org/10.1002/ccd.27893>.
7. R. Ross, "Atherosclerosis – An Inflammatory Disease," *New England Journal of Medicine* 340, no. 2 (1999): 115–126, <https://doi.org/10.1056/NEJM199901143400207>.
8. J. S. Pober, D. Jane-wit, Q. Lingfeng, and T. George, "Interacting Mechanisms in the Pathogenesis of Cardiac Allograft Vasculopathy," *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 34, no. 8 (2014): 1609–1614, <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.302818>.
9. T. W. Dasari, T. A. Henneby, E. B. Hanna, and J. F. Saucedo, "Drug Eluting Versus Bare Metal Stents in Cardiac Allograft Vasculopathy: A Systematic Review of Literature," *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 77, no. 7 (2011): 962–969, <https://doi.org/10.1002/ccd.22975>.
10. M. S. Lee, R. K. Cheng, D. E. Kandzari, and A. J. Kirtane, "Long-Term Outcomes of Heart Transplantation Recipients With Transplant Coronary Artery Disease Who Develop In-Stent Restenosis After Percutaneous Coronary Intervention," *American Journal of Cardiology* 109, no. 12 (2012): 1729–1732, <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.02.014>.
11. J. G. Y. Luc, J. H. Choi, S. S. A. Rizvi, et al., "Percutaneous Coronary Intervention versus Coronary Artery Bypass Grafting in Heart Transplant Recipients With Coronary Allograft Vasculopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis of 1,520 Patients," *Annals of Cardiothoracic Surgery* 7, no. 1 (2018): 19–30, doi:10.21037/acs.2018.01.10.
12. N. Avello, B. Prieto, B. D. Molina, J. L. Rodriguez-Lambert, and F. V. Alvarez, "Clinical Utility of NT-proBNP Levels in Late Heart Transplantation Patients," *Clinica Chimica Acta* 411, no. 3–4 (2010): 161–166, <https://doi.org/10.1016/j.cca.2009.10.021>.
13. S. Arora, L. Gullestad, R. Wergeland, et al., "Probrain Natriuretic Peptide and C-Reactive Protein as Markers of Acute Rejection, Allograft Vasculopathy, and Mortality in Heart Transplantation," *Transplantation* 83, no. 10 (2007): 1308–1315, <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000263338.39555.21>.
14. I. P. Garrido, J. Garcia-Lara, E. Pinar, et al., "Optical Coherence Tomography and Highly Sensitivity Troponin T for Evaluating Cardiac Allograft Vasculopathy," *American Journal of Cardiology* 110, no. 5 (2012): 655–661, <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.04.047>.
15. C. A. Labarrere, D. R. Nelson, C. J. Cox, D. Pitts, P. Kirlin, and H. Halbrook, "Cardiac-Specific Troponin I Levels and Risk of Coronary Artery Disease and Graft Failure Following Heart Transplantation," *JAMA* 284, no. 4 (2000): 457–464, <https://doi.org/10.1001/jama.284.4.457>.
16. W. P. Faulk, C. A. Labarrere, R. J. Torry, and D. R. Nelson, "Serum Cardiac Troponin-T Concentrations Predict Development of Coronary Artery Disease in Heart Transplant Patients," *Transplantation* 66, no. 10 (1998): 1335–1339, <https://doi.org/10.1097/00007890-199811270-00013>.
17. M. S. Eisenberg, H. J. Chen, M. K. Warshofsky, et al., "Elevated Levels of Plasma C-Reactive Protein Are Associated With Decreased Graft Survival in Cardiac Transplant Recipients," *Circulation* 102, no. 17 (2000): 2100–2104, <https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.17.2100>.
18. M. R. Mehra, P. A. Uber, S. Potluri, H. O. Ventura, R. L. Scott, and M. H. Park, "Usefulness of an Elevated B-Type Natriuretic Peptide to Predict Allograft Failure, Cardiac Allograft Vasculopathy, and Survival After Heart Transplantation," *American Journal of Cardiology* 94, no. 4 (2004): 454–458, <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.04.060>.
19. K. Patel, A. Yadalam, R. DeStefano, et al., "High Sensitivity Troponin I as a Biomarker for Cardiac Allograft Vasculopathy: Evaluation of Diagnostic Potential and Clinical Utility," *Clinical Transplantation* 38, no. 1 (2024): e15168, <https://doi.org/10.1111/ctr.15168>.
20. C. Waldeyer, M. Seiffert, N. Staebe, et al., "Lipid Management After First Diagnosis of Coronary Artery Disease: Contemporary Results From an Observational Cohort Study," *Clinical Therapeutics* 39, no. 11 (2017): 2311–2320.e2, <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.10.005>.
21. C. Waldeyer, F. J. Brunner, J. Braetz, et al., "Adherence to Mediterranean Diet, High-Sensitive C-Reactive Protein, and Severity of Coronary Artery Disease: Contemporary Data From the INTERCATH Cohort," *Atherosclerosis* 275 (2018): 256–261, <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.877>.
22. M. R. Mehra, M. G. Crespo-Leiro, A. Dipchand, et al., "International Society for Heart and Lung Transplantation Working Formulation of a Standardized Nomenclature for Cardiac Allograft Vasculopathy—2010," *Journal of Heart and Lung Transplantation* 29, no. 7 (2010): 717–727, <https://doi.org/10.1016/j.healun.2010.05.017>.
23. K. K. Khush, E. Hsieh, L. Potena, et al., "The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and

- Lung Transplantation: Thirty-Eighth Adult Heart Transplantation Report – 2021; Focus on Recipient Characteristics,” *Journal of Heart Lung Transplant* 40, no. 10 (2021): 1035–1049, <https://doi.org/10.1016/j.healun.2021.07.015>.
24. A. P. Nikolova and J. A. Kobashigawa, “Cardiac Allograft Vasculopathy: The Enduring Enemy of Cardiac Transplantation,” *Transplantation* 103, no. 7 (2019): 1338–1348, <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002704>.
25. S. Q. Chen, J. Liu, Y. Zhou, et al., “Sex Differences in Characteristics, Treatments, and In-Hospital Outcomes of Patients Undergoing Coronary Angiography or Intervention,” *Frontiers in Cardiovascular Medicine* no. 9 (2022): 878566, <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.878566>.
26. A. Loupy, G. Coutance, G. Bonnet, et al., “Identification and Characterization of Trajectories of Cardiac Allograft Vasculopathy After Heart Transplantation: A Population-Based Study,” *Circulation* 141, no. 24 (2020): 1954–1967, <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044924>.
27. P. Garg, P. Morris, A. L. Fazlanie, et al., “Cardiac Biomarkers of Acute Coronary Syndrome: From History to High-Sensitivity Cardiac Troponin,” *Internal and Emergency Medicine* 12, no. 2 (2017): 147–155, <https://doi.org/10.1007/s11739-017-1612-1>.
28. A. Samman Tahhan, P. Sandesara, S. S. Hayek, et al., “High-Sensitivity Troponin I Levels and Coronary Artery Disease Severity, Progression, and Long-Term Outcomes,” *Journal of the American Heart Association* 7, no. 5 (2018): e007914, <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007914>.
29. C. P. McCarthy, N. E. Ibrahim, A. Lyass, et al., “Single-Molecule Counting of High-Sensitivity Troponin I in Patients Referred for Diagnostic Angiography: Results From the CASABLANCA (Catheter Sampled Blood Archive in Cardiovascular Diseases) Study,” *Journal of the American Heart Association* 7, no. 6 (2018): e007975, <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007975>.
30. F. J. Brunner, F. Kröger, C. Blaum, et al., “Association of High-Sensitivity Troponin T and I With the Severity of Stable Coronary Artery Disease in Patients With Chronic Kidney Disease,” *Atherosclerosis* 313 (2020): 81–87, <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.09.024>.
31. B. Bay, A. Goßling, C. M. Blaum, et al., “Association of High-Sensitivity Troponin T and I Blood Concentrations With All-Cause Mortality and Cardiovascular Outcome in Stable Patients—Results From the INTERCATH Cohort,” *Journal of the American Heart Association* 11, no. 17 (2022): e024516, <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.024516>.
32. J. Osredkar, A. Bajrić, H. Možina, L. Lipar, and A. Jerin, “Cardiac Troponins I and T as Biomarkers of Cardiomyocyte Injury—Advantages and Disadvantages of Each,” *Applied Sciences* 14, no. 14 (2024): 6007, <https://doi.org/10.3390/app14146007>.
33. G. Ndrepepa, S. Braun, S. Schulz, J. Mehilli, A. Schömig, and A. Kastrati, “High-Sensitivity Troponin T Level and Angiographic Severity of Coronary Artery Disease,” *American Journal of Cardiology* 108, no. 5 (2011): 639–643, <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.04.012>.
34. Y. F. Meirovich, J. P. Veinot, M. L. K. de Bold, et al., “Relationship Between Natriuretic Peptides and Inflammation: Proteomic Evidence Obtained During Acute Cellular Cardiac Allograft Rejection in Humans,” *Journal of Heart Lung Transplant* 27, no. 1 (2008): 31–37, <https://doi.org/10.1016/j.healun.2007.09.025>.
35. D. Silva and A. Pais De Lacerda, “High-Sensitivity C-Reactive Protein as a Biomarker of Risk in Coronary Artery Disease,” *Revista Portuguesa de Cardiologia English Edition* 31, no. 11 (2012): 733–745, <https://doi.org/10.1016/j.repce.2012.09.006>.
36. Y. Liu, J. S. da, Y. Yao, et al., “Impact of High-Sensitivity C-Reactive Protein on Coronary Artery Disease Severity and Outcomes in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention,” *Journal of Cardiology* 75, no. 1 (2020): 60–65, <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2019.06.012>.
37. K. Pethig, B. Heublein, I. Kutschka, and A. Haverich, “Systemic Inflammatory Response in Cardiac Allograft Vasculopathy: High-Sensitive C-Reactive Protein Is Associated With Progressive Luminal Obstruction,” *Circulation* 102, no. 3 suppl.19 (2000): III233–236, [https://doi.org/10.1161/01.cir.102.suppl\\_3.iii-233](https://doi.org/10.1161/01.cir.102.suppl_3.iii-233).
38. A. Hognestad, K. Endresen, R. Wergeland, et al., “Plasma C-Reactive Protein as a Marker of Cardiac Allograft Vasculopathy in Heart Transplant Recipients,” *Journal of the American College of Cardiology* 42, no. 3 (2003): 477–482, [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(03\)00645-4](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(03)00645-4).
39. S. M. Arabi, M. Chambari, M. Malek-Ahmadi, et al., “The Effect of Statin Therapy in Combination With Ezetimibe on Circulating C-Reactive Protein Levels: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials,” *Inflammopharmacology* 30, no. 5 (2022): 1597–1615, <https://doi.org/10.1007/s10787-022-01053-4>.
40. C. A. Labarrere, J. R. Woods, J. W. Hardin, et al., “Early Inflammatory Markers Are Independent Predictors of Cardiac Allograft Vasculopathy in Heart-Transplant Recipients,” *PLOS ONE* 9, no. 12 (2014): e113260, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113260>.

### Supporting Information

Additional supporting information can be found online in the Supporting Information section.

**Table S1:** Grading of Cardiac Allograft Vasculopathy and Coronary Artery Disease Severity. **Table S2:** Associations of Cardiovascular Risk Factors, Transplantation-Specific Characteristics and Laboratory Measurements with CAV and CAD. **Figure S3:** Prevalence of Coronary Artery Disease and Cardiac Allograft Vasculopathy Severity.

### **3 Zusammenfassung**

#### **3.1 Deutsch**

Die Transplantatvaskulopathie (TVP) limitiert die Langzeitprognose nach Herztransplantation (HTX). Ihre diagnostische Erfassung bleibt herausfordernd und nicht-invasive Marker sind bislang, im Gegensatz zur koronaren Herzkrankheit (KHK), unzureichend etabliert. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Assoziationen von vier etablierten kardiovaskulären Biomarkern, hsTnI, hsTnT, NT-proBNP und hsCRP, mit der TVP und der KHK systematisch zu vergleichen. Zu diesem Zweck wurden transplantierte Personen nach Koronarangiografie mit nicht-transplantierten Personen gemäß Alter, Geschlecht, kardiovaskulärem Risikoprofil und Schweregrad der TVP beziehungsweise der KHK gematcht. Die Graduierung der TVP erfolgte angiografisch gemäß der ISHLT-Klassifikation. Es resultierten signifikante Assoziationen von hsTnI, hsTnT und NT-proBNP mit der TVP sowie signifikante Assoziationen von hsTnT und hsCRP mit der KHK. Die Arbeit erweitert die bislang eingeschränkte Evidenzlage zu Biomarkern bei TVP, die komplementäre Informationen zu myokardialer Schädigung, hämodynamischer Belastung und systemischer Inflammation abbilden. Der kombinierte Einsatz mehrerer Biomarker erscheint geeignet, um therapeutische Entscheidungen gezielter zu steuern und das Langzeitüberleben nach HTX zu fördern. Dieses Potenzial kann durch die Erweiterung um zusätzliche Marker und die Validierung von Schwellenwerten in größeren Kohorten ausgebaut werden.

#### **3.2 Englisch**

Cardiac allograft vasculopathy (CAV) limits long-term survival after heart transplantation (HTX). Its diagnostic assessment remains challenging and non-invasive markers are, in contrast to coronary artery disease (CAD), not well established. This study aimed to systematically compare the associations of four established cardiovascular biomarkers, hsTnI, hsTnT, NT-proBNP and hsCRP, with CAV and CAD. For this purpose, transplant recipients undergoing coronary angiography were matched to non-transplant controls by age, sex, cardiovascular risk profile and disease severity of CAV or CAD. Angiographic grading of CAV was performed in accordance with ISHLT criteria. We observed significant associations of hsTnI, hsTnT and NT-proBNP with CAV, while hsTnT and hsCRP were significantly associated with CAD. These findings expand the limited evidence on biomarkers in CAV and reflect complementary information on myocardial injury, hemodynamic stress and systemic inflammation. A multi-marker approach appears suitable to guide clinical decisions and improve long-term survival after HTX. This potential can be further advanced by incorporating additional markers and validating thresholds in larger cohorts.

## 4 Literaturverzeichnis

- Arora, S., Gullestad, L., Wergeland, R., Simonsen, S., Holm, T., Hognestad, A., Ueland, T., Geiran, O., Andreassen, A., 2007. Probrain natriuretic peptide and C-reactive protein as markers of acute rejection, allograft vasculopathy, and mortality in heart transplantation. *Transplantation* 83, 1308–1315. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000263338.39555.21>
- Austin, P.C., 2009. Balance diagnostics for comparing the distribution of baseline covariates between treatment groups in propensity-score matched samples. *Statistics in Medicine* 28, 3083–3107. <https://doi.org/10.1002/sim.3697>
- Avello, N., Prieto, B., Molina, B.D., Rodriguez-Lambert, J.L., Alvarez, F.V., 2010. Clinical utility of NT-proBNP levels in late heart transplantation patients. *Clin. Chim. Acta* 411, 161–166. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2009.10.021>
- Bay, B., Goßling, A., Blaum, C.M., Kroeger, F., Koppe, L., Lorenz, T., Koester, L., Clemmensen, P., Westermann, D., Kirchhof, P., Blankenberg, S., Zeller, T., Seiffert, M., Waldeyer, C., Brunner, F.J., 2022. Association of High-Sensitivity Troponin T and I Blood Concentrations With All-Cause Mortality and Cardiovascular Outcome in Stable Patients-Results From the INTERCATH Cohort. *J Am Heart Assoc* 11, e024516. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.024516>
- Brunner, F.J., Kröger, F., Blaum, C., Goßling, A., Lorenz, T., van Erckelens, E., Brätz, J., Westermann, D., Blankenberg, S., Zeller, T., Waldeyer, C., Seiffert, M., 2020. Association of high-sensitivity troponin T and I with the severity of stable coronary artery disease in patients with chronic kidney disease. *Atherosclerosis* 313, 81–87. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.09.024>
- Buron, F., Malvezzi, P., Villar, E., Chauvet, C., Janbon, B., Denis, L., Brunet, M., Daoud, S., Cahen, R., Pouteil-Noble, C., Gagnieu, M.-C., Bienvenu, J., Bayle, F., Morelon, E., Thauinat, O., 2013. Profiling Sirolimus-Induced Inflammatory Syndrome: A Prospective Tricentric Observational Study. *PLOS ONE* 8, e53078. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053078>
- Chambers, D.C., Cherikh, W.S., Goldfarb, S.B., Hayes, D., Kucheryavaya, A.Y., Toll, A.E., Khush, K.K., Levvey, B.J., Meiser, B., Rossano, J.W., Stehlik, J., 2018. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth adult lung and heart-lung transplant report—2018; Focus theme: Multiorgan Transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 37, 1169–1183. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2018.07.020>
- Chen, S.-Q., Liu, J., Zhou, Y., Huang, Z.-D., Xie, Y., Huang, H.-Z., Yan, X.-M., Xie, Y.-Y., Hao, P.-F., Liang, Y., Dong, S.-H., Huang, X.-Y., Chen, L.-L., Tan, N., Liu, Y., Chen, J.-Y., 2022. Sex Differences in Characteristics, Treatments, and In-hospital Outcomes of Patients Undergoing Coronary Angiography or Intervention. *Front. Cardiovasc. Med.* 9. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.878566>
- Chih, S., Chong, A.Y., Mielniczuk, L.M., Bhatt, D.L., Beanlands, R.S.B., 2016. Allograft Vasculopathy: The Achilles' Heel of Heart Transplantation. *Journal of the American College of Cardiology* 68, 80–91. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.04.033>
- Eisenberg, M.S., Chen, H.J., Warshofsky, M.K., Sciacca, R.R., Wasserman, H.S., Schwartz, A., Rabbani, L.E., 2000. Elevated Levels of Plasma C-Reactive Protein Are Associated With Decreased Graft Survival in Cardiac Transplant Recipients. *Circulation* 102, 2100–2104. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.17.2100>
- Faulk, W.P., Labarrere, C.A., Torry, R.J., Nelson, D.R., 1998. Serum cardiac troponin-T concentrations predict development of coronary artery disease in heart transplant patients. *Transplantation* 66, 1335–1339. <https://doi.org/10.1097/00007890-199811270-00013>
- Gao, S.Z., Alderman, E.L., Schroeder, J.S., Silverman, J.F., Hunt, S.A., 1988. Accelerated coronary vascular disease in the heart transplant patient: coronary arteriographic findings. *J. Am. Coll. Cardiol.* 12, 334–340. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(88\)90402-0](https://doi.org/10.1016/0735-1097(88)90402-0)
- Garg, P., Morris, P., Fazlanie, A.L., Vijayan, S., Dancso, B., Dastidar, A.G., Plein, S., Mueller, C., Haaf, P., 2017. Cardiac biomarkers of acute coronary syndrome: from history to high-sensitivity cardiac troponin. *Intern Emerg Med* 12, 147–155. <https://doi.org/10.1007/s11739-017-1612-1>

- Garrido, I.P., García-Lara, J., Pinar, E., Pastor-Pérez, F., Sánchez-Mas, J., Valdés-Chavarri, M., Pascual-Figal, D.A., 2012. Optical Coherence Tomography and Highly Sensitivity Troponin T for Evaluating Cardiac Allograft Vasculopathy. *The American Journal of Cardiology* 110, 655–661. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.04.047>
- Giannitsis, E., Spanuth, E., Horsch, A., Kleber, M.E., Koch, W., Grammer, T.B., Koenig, W., März, W., 2013. High-sensitivity cardiac troponin T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predict mortality in stable coronary artery disease: results from the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. *Clin Chem Lab Med* 51, 2019–2028. <https://doi.org/10.1515/cclm-2012-0786>
- Harutyunyan, M.J., Mathiasen ,Anders B., Winkel ,Per, Gøtze ,Jens P., Hansen ,Jørgen Fischer, Hildebrandt ,Per, Jensen ,Gorm Boje, Hilden ,Jørgen, Jespersen ,Christian M., Kjølner ,Erik, Kolmos ,Hans J., Gluud ,Christian, Kastrup ,Jens, and, 2011. High-sensitivity C-reactive protein and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with stable coronary artery disease: a prognostic study within the CLARICOR Trial. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 71, 52–62. <https://doi.org/10.3109/00365513.2010.538081>
- Hsich, E., Singh, T.P., Cherikh, W.S., Harhay, M.O., Hayes, D., Perch, M., Potena, L., Sadavarte, A., Lindblad, K., Zuckermann, A., Stehlik, J., International Society for Heart and Lung Transplantation, 2022. The International thoracic organ transplant registry of the international society for heart and lung transplantation: Thirty-ninth adult heart transplantation report-2022; focus on transplant for restrictive heart disease. *J Heart Lung Transplant* 41, 1366–1375. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2022.07.018>
- Iwanaga, Y., Nishi, I., Furuichi, S., Noguchi, T., Sase, K., Kihara, Y., Goto, Y., Nonogi, H., 2006. B-Type Natriuretic Peptide Strongly Reflects Diastolic Wall Stress in Patients With Chronic Heart Failure. *JACC* 47, 742–748. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.11.030>
- Khush, K.K., Cherikh, W.S., Chambers, D.C., Harhay, M.O., Hayes, D., Hsich, E., Meiser, B., Potena, L., Robinson, A., Rossano, J.W., Sadavarte, A., Singh, T.P., Zuckermann, A., Stehlik, J., 2019. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report — 2019; focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant* 38, 1056–1066. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.08.004>
- Khush, K.K., Hsich, E., Potena, L., Cherikh, W.S., Chambers, D.C., Harhay, M.O., Hayes, D., Perch, M., Sadavarte, A., Toll, A., Singh, T.P., Zuckermann, A., Stehlik, J., 2021. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-eighth adult heart transplantation report — 2021; Focus on recipient characteristics. *J Heart Lung Transplant* 40, 1035–1049. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2021.07.015>
- Köster, L., Weimann, J., Bernhard, A., Bay, B., Blaum, C.M., Lorenz, T., Zeller, T., Waldeyer, C., Reichenspurner, H., Kirchhof, P., Blankenberg, S., Magnussen, C., Brunner, F.J., 2025. Association of Cardiovascular Biomarkers With Cardiac Allograft Vasculopathy and Atherosclerotic Coronary Artery Disease. *Clin Transplant* 39, e70195. <https://doi.org/10.1111/ctr.70195>
- Kragelund, C., Grønning, B., Køber, L., Hildebrandt, P., Steffensen, R., 2005. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. *N Engl J Med* 352, 666–675. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa042330>
- Labarrere, C.A., Nelson, D.R., Cox, C.J., Pitts, D., Kirilin, P., Halbrook, H., 2000. Cardiac-specific troponin I levels and risk of coronary artery disease and graft failure following heart transplantation. *JAMA* 284, 457–464. <https://doi.org/10.1001/jama.284.4.457>
- Lee, F., Nair, V., Chih, S., 2020. Cardiac allograft vasculopathy: Insights on pathogenesis and therapy. *Clin Transplant* 34. <https://doi.org/10.1111/ctr.13794>
- Lee, M.S., Tadwalkar, R.V., Fearon, W.F., Kirtane, A.J., Patel, A.J., Patel, C.B., Ali, Z., Rao, S.V., 2018. Cardiac allograft vasculopathy: A review. *Catheter Cardiovasc Interv* 92, E527–E536. <https://doi.org/10.1002/ccd.27893>

- Lund, L.H., Khush, K.K., Cherikh, W.S., Goldfarb, S., Kucheryavaya, A.Y., Levvey, B.J., Meiser, B., Rossano, J.W., Chambers, D.C., Yusen, R.D., Stehlik, J., 2017. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Heart Transplantation Report—2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 36, 1037–1046. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2017.07.019>
- McCarthy, C.P., Ibrahim, N.E., Lyass, A., Li, Y., Gaggin, H.K., Simon, M.L., Mukai, R., Gandhi, P., Kelly, N., Motiwala, S.R., van Kimmenade, R.R.J., Massaro, J.M., D’Agostino, R.B., Januzzi, J.L., 2018. Single-Molecule Counting of High-Sensitivity Troponin I in Patients Referred for Diagnostic Angiography: Results From the CASABLANCA (Catheter Sampled Blood Archive in Cardiovascular Diseases) Study. *J Am Heart Assoc* 7, e007975. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007975>
- Mehra, M.R., Crespo-Leiro, M.G., Dipchand, A., Ensminger, S.M., Hiemann, N.E., Kobashigawa, J.A., Madsen, J., Parameshwar, J., Starling, R.C., Uber, P.A., 2010. International Society for Heart and Lung Transplantation working formulation of a standardized nomenclature for cardiac allograft vasculopathy—2010. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 29, 717–727. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2010.05.017>
- Mehra, M.R., Uber, P.A., Potluri, S., Ventura, H.O., Scott, R.L., Park, M.H., 2004. Usefulness of an elevated B-type natriuretic peptide to predict allograft failure, cardiac allograft vasculopathy, and survival after heart transplantation. *Am. J. Cardiol.* 94, 454–458. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.04.060>
- Meirovich, Y.F., Veinot, J.P., de Bold, M.L.K., Haddad, H., Davies, R.A., Masters, R.G., Hendry, P.J., de Bold, A.J., 2008. Relationship between natriuretic peptides and inflammation: proteomic evidence obtained during acute cellular cardiac allograft rejection in humans. *J Heart Lung Transplant* 27, 31–37. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2007.09.025>
- Merola, J., Jane-Wit, D.D., Pober, J.S., 2017. Recent Advances in Allograft Vasculopathy. *Curr Opin Organ Transplant* 22, 1–7. <https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000000370>
- Musci, M., Loebe, M., Wellnhofer, E., Meyer, R., Pasic, M., Hummel, M., Bocksch, W., Grauhan, O., Weng, Y., Hetzer, R., 1998. Coronary angioplasty, bypass surgery, and retransplantation in cardiac transplant patients with graft coronary disease. *Thorac Cardiovasc Surg* 46, 268–274. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1010237>
- Ndrepepa, G., Braun, S., Schulz, S., Mehilli, J., Schömig, A., Kastrati, A., 2011. High-sensitivity troponin T level and angiographic severity of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 108, 639–643. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.04.012>
- Nikolova, A.P., Kobashigawa, J.A., 2019. Cardiac Allograft Vasculopathy: The Enduring Enemy of Cardiac Transplantation. *Transplantation* 103, 1338–1348. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002704>
- Nikorowitsch, J., Ojeda, F., Lackner, K.J., Schnabel, R.B., Blankenberg, S., Zeller, T., Karakas, M., 2020. Head-to-Head Comparison of the Incremental Predictive Value of The Three Established Risk Markers, Hs-troponin I, C-Reactive Protein, and NT-proBNP, in Coronary Artery Disease. *Biomolecules* 10, 394. <https://doi.org/10.3390/biom10030394>
- Omland, T., Lemos, J.A. de, Sabatine, M.S., Christophi, C.A., Rice, M.M., Jablonski, K.A., Tjora, S., Domanski, M.J., Gersh, B.J., Rouleau, J.L., Pfeffer, M.A., Braunwald, E., 2009. A Sensitive Cardiac Troponin T Assay in Stable Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine* 361, 2538–2547. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805299>
- Omland, T., Sabatine, M.S., Jablonski, K.A., Rice, M.M., Hsia, J., Wergeland, R., Landaas, S., Rouleau, J.L., Domanski, M.J., Hall, C., Pfeffer, M.A., Braunwald, E., PEACE Investigators, 2007. Prognostic value of B-Type natriuretic peptides in patients with stable coronary artery disease: the PEACE Trial. *J Am Coll Cardiol* 50, 205–214. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.03.038>
- Osredkar, J., Bajrić, A., Možina, H., Lipar, L., Jerin, A., 2024. Cardiac Troponins I and T as Biomarkers of Cardiomyocyte Injury—Advantages and Disadvantages of Each. *Applied Sciences* 14, 6007. <https://doi.org/10.3390/app14146007>

- Perrotta, S., Lentini, S., Muré, P., Rinaldi, M., D'Armini, A.M., Viganó, M., 2008. Cardiac transplant vasculopathy treated by percutaneous coronary intervention. *Minerva Chir* 63, 321–327.
- Pober Jordan S., Jane-wit Dan, Qin Lingfeng, Tellides George, 2014. Interacting Mechanisms in the Pathogenesis of Cardiac Allograft Vasculopathy. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 34, 1609–1614. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.302818>
- Rahmani, M., Cruz, R.P., Granville, D.J., McManus, B.M., 2006. Allograft vasculopathy versus atherosclerosis. *Circ Res* 99, 801–815. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000246086.93555.f3>
- Ross, R., 1999. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 340, 115–126. <https://doi.org/10.1056/NEJM199901143400207>
- Samman Tahhan, A., Sandesara, P., Hayek, S.S., Hammadah, M., Alkhoder, A., Kelli, H.M., Topel, M., O'Neal, W.T., Ghasemzadeh, N., Ko, Y.-A., Gafeer, M.M., Abdelhadi, N., Choudhary, F., Patel, K., Beshiri, A., Murtagh, G., Kim, J., Wilson, P., Shaw, L., Vaccarino, V., Epstein, S.E., Sperling, L., Quyyumi, A.A., 2018. High-Sensitivity Troponin I Levels and Coronary Artery Disease Severity, Progression, and Long-Term Outcomes. *J Am Heart Assoc* 7, e007914. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007914>
- Schnabel, R., Rupprecht, H.J., Lackner, K.J., Lubos, E., Bickel, C., Meyer, J., Münzel, T., Cambien, F., Tiret, L., Blankenberg, S., 2005. Analysis of N-terminal-pro-brain natriuretic peptide and C-reactive protein for risk stratification in stable and unstable coronary artery disease: results from the AtheroGene study. *European Heart Journal* 26, 241–249. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi036>
- Stehlik, J., Edwards, L.B., Kucheryavaya, A.Y., Benden, C., Christie, J.D., Dipchand, A.I., Dobbels, F., Kirk, R., Rahmel, A.O., Hertz, M.I., International Society of Heart and Lung Transplantation, 2012. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th official adult heart transplant report--2012. *J Heart Lung Transplant* 31, 1052–1064. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2012.08.002>
- Thomson, J.G., 1969. Production of severe atheroma in a transplanted human heart. *Lancet* 2, 1088–1092. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(69\)90700-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(69)90700-4)
- Vila, G., Resl, M., Stelzeneder, D., Struck, J., Maier, C., Riedl, M., Hülsmann, M., Pacher, R., Luger, A., Clodi, M., 2008. Plasma NT-proBNP increases in response to LPS administration in healthy men. *Journal of Applied Physiology* 105, 1741–1745. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.90442.2008>
- Weis, Michael, Weis, Mara, 2024. Transplant Vasculopathy Versus Native Atherosclerosis: Similarities and Differences. *Transplantation* 108, 1342–1349. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000004853>
- Wellnhofer, E., Stypmann, J., Bara, C.L., Stadlbauer, T., Heidt, M.C., Kreider-Stempfle, H.U., Sohn, H.-Y., Zeh, W., Comberg, T., Eckert, S., Dengler, T., Ensminger, S.M., Hiemann, N.E., 2010. Angiographic assessment of cardiac allograft vasculopathy: results of a Consensus Conference of the Task Force for Thoracic Organ Transplantation of the German Cardiac Society. *Transpl. Int.* 23, 1094–1104. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2010.01096.x>

## 5 Abkürzungsverzeichnis

1-VD.....	Koronare Eingefäßerkrankung
2-VD.....	Koronare Zweigefäßerkrankung
3-VD.....	Koronare Dreigefäßerkrankung
BMI .....	Body-Mass-Index
CFX.....	Ramus Circumflexus
CMV .....	Zytomegalievirus
DGEpi.....	Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie
eGFR .....	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
HbA1c .....	Glykiertes Hämoglobin
hsCRP.....	Hochsensitives C-reaktives Protein
hsTnl .....	Hochsensitives Troponin I
hsTnT .....	Hochsensitives Troponin T
HTX .....	Herztransplantation
ISHLT.....	International Society for Heart and Lung Transplantation
KI .....	Konfidenzintervall
KHK .....	Koronare Herzkrankheit
LAD .....	Linke Koronararterie
LDL-C.....	Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin
mTOR.....	Mammalian target of rapamycin
NT-proBNP.....	N-terminal pro-B-type natriuretisches Peptid
OR.....	Odds Ratio
RCA .....	Rechte Koronararterie
SD .....	Standardabweichung
TG .....	Triglyzeride
TVP .....	Transplantatvaskulopathie

## **6 Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien INTERCATH-Studie.....	5
Tabelle 2: Angiografische Kriterien der ISHLT-Klassifikation.....	6
Tabelle 3: Verteilung von Transplantatvaskulopathie und koronarer Herzkrankheit .....	7

## **7 Erklärung des Eigenanteils**

Die Arbeit entstand an der Klinik für Kardiologie des Universitären Herz- und Gefäßzentrums Hamburg unter der Betreuung von Frau Prof. Dr. med. Christina Magnussen und Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Fabian J. Brunner. Seit 2015 ist Lukas Köster dort wissenschaftlich tätig. Zunächst neun Monate in Vollzeit bei der INTERCATH-Studie, anschließend parallel zum Studium als wissenschaftlicher Mitarbeiter und zuletzt als wissenschaftlicher ärztlicher Mitarbeiter. Das Tätigkeitsspektrum umfasste Patienteneinschluss und -aufklärung, Probengewinnung und -verarbeitung im Labor, Dokumentation, Follow-up, Lagerlogistik der Bioproben sowie die Pflege der Studiendatenbanken. Vor dem publizierten Projekt beschäftigte sich der Doktorand mit Biomarkern der Transplantatvaskulopathie, insbesondere HLA-Antikörpern. Auf Basis dieser Tätigkeiten wurde das vorliegende Forschungsvorhaben von Prof. Dr. med. Stefan Blankenberg konzipiert. Die Ausarbeitung erfolgte anschließend in enger Abstimmung zwischen C. Magnussen, F. J. Brunner und dem Doktoranden. Die Datengrundlage der Studie setzte sich aus bestehenden Einträgen der INTERCATH-Datenbank sowie zusätzlichen, durch den Doktoranden gewonnenen Variablen zusammen. Die Sichtung, Filterung und Zusammenführung relevanter klinischer, laborchemischer und angiographischer Informationen sowie die Übergabe an das Statistikteam erfolgten eigenständig. Die Auswahl der Variablen, die Konzeption der Auswertungsvorgaben und die Koordination wurden mit den Betreuenden abgestimmt. Ergänzende Auswertungen wurden teils selbstständig durchgeführt. Die Klassifikation der TVP erfolgte gemeinsam mit C. Magnussen und F. J. Brunner. Drei Abstracts wurden bei der DGK, ISHLT und ESC eingereicht, zwei als Poster angenommen und von Lukas Köster präsentiert. Die Abstracts und Poster wurden durch den Doktoranden, in Rücksprache mit Koautor:innen und Betreuenden erstellt. Das Manuskript der Originalarbeit und diese Dissertationsschrift wurden vollständig von Lukas Köster verfasst und in Abstimmung mit den Betreuenden und Koautor:innen überarbeitet, einschließlich der Revisionen im Peer-Review-Verfahren bis zur Publikation in *Clinical Transplantation*. Zur Unterstützung rein formaler Arbeitsschritte wie zum Entwurf von Abkürzungs- oder Tabellenverzeichnissen, der Sprach- und Grammatikprüfung sowie zur Formatvereinheitlichung wurden punktuell künstliche-intelligenzbasierte Tools eingesetzt. Alle Inhalte wurden vollständig durch den Doktoranden geprüft und überarbeitet. Diese Tools wurden weder zur Ideenfindung noch zur Datenanalyse oder zur Generierung wissenschaftlicher Schlussfolgerungen verwendet.

## **8 Eidesstattliche Versicherung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe, insbesondere ohne entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten, verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Das gilt insbesondere auch für alle Informationen aus Internetquellen. Soweit beim Verfassen der Dissertation KI-basierte Tools („Chatbots“) verwendet wurden, versichere ich ausdrücklich, den daraus generierten Anteil deutlich kenntlich gemacht zu haben. Die „Stellungnahme des Präsidiums der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zum Einfluss generativer Modelle für die Text- und Bilderstellung auf die Wissenschaften und das Förderhandeln der DFG“ aus September 2023 wurde dabei beachtet. Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Datum

Unterschrift

## 9 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Fabian J. Brunner. Über viele Jahre hinweg war er für alle fachlichen und organisatorischen Fragen jederzeit erreichbar. Seine konstruktiven Rückmeldungen zu allen Entscheidungen und Entwürfen haben das Projekt maßgeblich geprägt. Ohne seinen großen persönlichen Einsatz und die kontinuierliche Begleitung wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Ebenso danke ich Frau Prof. Dr. med. Christina Magnussen für die beständige jahrelange Betreuung, die fachlichen Anregungen und die offene zugewandte Art, mit der sie das Projekt begleitet hat. Durch ihre Anregungen ergab sich auch die Möglichkeit, Ergebnisse auf internationalen Kongressen vorzustellen. Prof. Dr. med. Stefan Blankenberg danke ich für die entscheidende Weichenstellung zur Neuausrichtung meines Forschungsvorhabens. Auch wenn der Wechsel nach einer bereits weit fortgeschrittenen Arbeit eine persönliche Herausforderung bedeutete, hat seine Initiative den Weg für eine wissenschaftlich tragfähigere Fragestellung geebnet, indem er das Konzept für das vorliegende Projekt einbrachte. Mein Dank gilt außerdem dem Team der Daten- und Statistikverarbeitung, insbesondere Frau Jessica Weimann. Sie hat durch ihre wiederholten Analysen, die geduldige Beantwortung vieler Rückfragen und ihre Verlässlichkeit wesentlich zum Gelingen beigetragen. Für die initiale Beratung zur Interpretation koronarangiographischer TVP-Befunde und zu Klassifikationssystemen danke ich Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Ernst Wellnhofer. Herrn Dr. med. Christoph Waldeyer danke ich für wertvolle Ratschläge und seine ermutigende Haltung im Hinblick auf die unvermeidlichen Rückschläge wissenschaftlicher Arbeit. Allen Koautor:innen, den Pflegekräften des Herzkatheterlabors und Aufwachraums, sowie den Kolleg:innen der Labore danke ich für die Zusammenarbeit und ihren jeweiligen Beitrag. Mein größter Dank gilt meiner Frau Anna-Maria Köster. Sie hat mich über all die Jahre mit Geduld und Verständnis begleitet, mir Freiraum geschaffen und mich beständig unterstützt. Selbst in Zeiten intensiver Arbeit, die bis in freie Tage und Urlaube hineinreichten, stand sie unverändert an meiner Seite. Unzählige Male hat sie mir zugehört, auch wenn es auf meine Fragen keine wirkliche Antwort gab. Sie war diejenige, die mir Stabilität gegeben hat. Ihr Pragmatismus, ihre Fürsorge und ihr Rückhalt trugen diese Dissertation. Meiner Tochter Ellie danke ich dafür, dass sie mir, ohne es zu wissen, eine neue Perspektive eröffnet hat. Sie erinnert mich täglich daran, was im Leben wirklich wichtig ist, und hat mir geholfen, den Blick nicht nur auf Ziele und Ergebnisse zu richten. Mit ihr vergesse ich die Arbeit, und dafür bin ich ihr unendlich dankbar. Auch meiner Familie und meinen Freunden danke ich herzlich für ihre Unterstützung. Besonders erwähnen möchte ich meine Mutter Inka Köster sowie meinen Freund Malte Sanders. Ihnen allen danke ich für Begleitung und Zuspruch auf diesem Weg.