

Können CMV-Infekte nach Herztransplantation durch dreimonatige antivirale Prophylaxe reduziert werden? 7 Jahre Erfahrung mit Ganciclovir

Herwig Antretter¹, Daniel Höfer¹, Herbert Hangler¹, Clara Larcher², Gerhard Pözl³,
Christoph Hörmann⁴, Josef Margreiter⁴, Raimund Margreiter⁵, Günther Laufer¹ und Hugo Bonatti⁵

¹ Klinische Abteilung für Herzchirurgie, Universitätsklinik für Chirurgie,

² Institut für Hygiene,

³ Klinische Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin,

⁴ Klinische Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin und

⁵ Klinische Abteilung für Transplantationschirurgie,
Medizinische Fakultät der Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

Is it possible to reduce CMV-infections after heart transplantation with a three-month antiviral prophylaxis?

7 years experience with Ganciclovir

Summary. *Background:* In the early phase after heart transplantation (HTX) patients are at high risk for infection because of intensified immunosuppression. This retrospective study evaluates the efficacy of a three-month antiviral cytomegalovirus (CMV) prophylaxis.

Patients and methods: 133 patients received a three-month combined intravenous and oral CMV prophylaxis with Ganciclovir (Cymevene®) after HTX between 1997 and April 2003 (group II). They were compared to a historical group consisting of 40 patients, who had undergone HTX between 1995 and 1996 (group I; CMV-prophylaxis: hyperimmune globuline (Cytotect®) for the first post-operative month in combination with orally administered aciclovir (Zovirax®) for 6 months).

Demographic data of organ recipients and donors in both groups were comparable, except for underlying cardiac diseases ($p=0.016$). All patients had identical post-operative immunosuppressive regimes.

Results: Group II had a significantly lower mortality rate (GI: 37.5%, GII: 9.8%; $p<0.001$); one year survival ($p=0.001$) and overall survival ($p=0.001$) were significantly better than in group I. Patients of group II had fewer rejection episodes \geq grade II ISHLT requiring treatment ($p<0.001$).

Group II presented significantly fewer positive CMV blood samples ($p=0.005$) and CMV infections (26% versus 47.5% in GI; $p=0.008$), and a later onset of infections after HTX than group I (group I with a mean interval of 5.8 weeks after HTX, group II: 24.8 weeks after HTX; $p<0.001$).

Conclusion: Incidence of CMV infection was significantly lowered under ganciclovir prophylaxis, infections occurred at a later time point after HTX, when patients

were immunologically more competent. The proportion of higher grade rejection episodes was markedly reduced and survival was improved.

Key words: Cytomegalovirus, heart transplantation, antiviral prophylaxis.

Zusammenfassung. Hintergrund und Fragestellung: In der frühen Phase nach Herztransplantation (HTX), der Zeit intensivster Immunsuppression, haben Patienten ein hohes Infektionsrisiko. Diese retrospektive Kohortenstudie evaluiert die Wirksamkeit einer dreimonatigen antiviralen Cytomegalievirus (CMV)-Prophylaxe.

Patienten und Methodik: 133 Patienten (Gruppe II: HTX 1997 – April 2003) erhielten eine dreimonatige kombiniert intravenös-orale CMV-Prophylaxe (Ganciclovir-Cymevene®) und wurden mit einer historischen Gruppe I (40 Patienten, HTX 1995–1996; CMV-Prophylaxe: CMV-Hyperimmunglobulin [Cytotect®] im 1. postoperativen Monat; Aciclovir [Zovirax®] oral über 6 Monate) verglichen.

Demographische Daten der Spender und Empfänger beider Gruppen zeigten keine relevanten Unterschiede (ausgenommen cardiale Grunderkrankungen; $p=0.016$). In beiden Gruppen wurde ein identes immunsuppressives Regime verwendet.

Ergebnisse: In Gruppe II war die Mortalität hochsignifikant geringer (GI: 37,5%, GII: 9,8%, $p<0,001$), das Einjahresüberleben ($p=0,001$) und das Gesamtüberleben ($p=0,001$) hochsignifikant besser als in Gruppe I. Patienten der Gruppe II hatten hochsignifikant weniger höhergradige, therapiewürdige Abstoßungen (\geq Grad II nach ISHLT) ($p<0,001$).

In Gruppe II fanden sich signifikant weniger positive CMV-Bluttests ($p=0,005$) und CMV-Infektionen (25,6% vs. 47,5% in GI; $p=0,008$), diese traten hochsignifikant später nach der HTX auf als in Gruppe I (GI: im Mittel 5,8 Wochen nach HTX, GII: 23,6 Wochen, $p<0,001$).

Folgerungen: Unter Ganciclovirprophylaxe war die Inzidenz der CMV-Infekte nicht nur signifikant reduziert, sie wurden zudem in eine spätere Phase nach HTX, in der Patienten immunologisch wiederum kompetenter sind, verschoben. Höhergradige Abstoßungen waren in der Ganciclovirgruppe hochsignifikant seltener, die zudem ein verbessertes Einjahres- und Langzeitüberleben aufweist.

Schlüsselwörter: Cytomegalovirus, Herztransplantation, antivirale Prophylaxe.

Einleitung

Die Herztransplantation (HTX) ist längst eine klinisch etablierte Therapie der terminalen Herzinsuffizienz, die perioperativen Ergebnisse sind ausgezeichnet, in den letzten 2 Jahrzehnten konnten Kurz- und Langzeitüberleben drastisch verbessert werden [1, 2]. Bedingt durch die lebenserhaltende und somit lebenslange Dauerimmunsuppression treten im postoperativen Verlauf immer noch konkomitierende Erkrankungen auf, die für den Patienten nicht nur unangenehm sind, sondern auch entscheidenden Einfluss auf die Langzeitprognose nehmen können [3, 4].

Dies betrifft vor allem die Cytomegalievirus (CMV)-Infektion, eine beim Gesunden harmlose, wenig symptomatische Virusinfektion. Für immunsupprimierte Transplantatempfänger kann der Kontakt mit CMV mannigfaltige, auch dramatische Konsequenzen haben:

Neben der asymptomatischen Infektion (Labordiagnose, Blutantigenämietest: Virämie) gibt es das CMV-Syndrom [5] (Abgeschlagenheit, Fieber, Arthralgien, Lymphadenopathie, gastrointestinale Symptome: Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle; Neutropenien). Bei der CMV-Erkrankung, die mit hoher Morbidität und Mortalität einhergeht, handelt es sich um eine „tissue invasive disease“ mit CMV-Nachweis im jeweils befallenen Organ (interstitielle Pneumonie, Encephalitis, Hepatitis, Nephritis, Pancreatitis, invasive Colitis) [6].

Jede CMV-Infektion kann über immunologische Effekte eine Transplantatabstoßung triggern [7], vice versa kann jede Intensivierung der Immunsuppression im Rahmen einer Abstoßung zur CMV-Virusreplikation und somit zur Reinfektion oder Superinfektion führen.

Die CMV-Infektion ist ein Kofaktor in der Entwicklung der Transplantatvaskulopathie [7–9], ein vielfach deletäres Krankheitsbild im Langzeitverlauf nach HTX, das nur unbefriedigend behandelt werden kann und die Überlebensprognose wesentlich beeinflusst. Die einzig sinnvolle Therapie derzeit ist die Retransplantation.

Indirekte Effekte einer CMV-Infektion begünstigen die Entstehung viraler (humanes Herpesvirus 6 und 7 [HHV6, HHV7], Epstein-Barr-Virus) und opportunistischer Infektionen (Pilze – Aspergillus, Protozoen – Pneumozystis carinii) [10–12]. Schließlich kann das CMV als Mediator in der Entstehung von Malignomen wirken (Onkogenese: PTLD – post-transplantation lymphoproliferative disorder) [6, 13].

Cytomegalievirusinfektionen haben somit direkte als auch indirekte Effekte, indem pathologische Prozesse gestartet werden, die nach Beherrschung der Infektion nicht mehr reversibel sind [13, 14].

Die Durchseuchung mit dem CMV ist in unseren Breiten hoch und nimmt mit dem Alter zu. Infektionen mit dem DNS-Virus aus der Betasubfamilie der Herpesviridae führen zur lebenslanger Viruspersistenz in Zellen des Monozyten-Makrophagen-Systems als auch in soliden Organen (z.B. Herz, ZNS) und können daher bei Resistenzminderung – wie Immunsuppression – reaktiviert werden [15, 16]. Nach einer HTX werden bei uns nur ca. 15% zu jenem Kollektiv zählen, die als CMV-IgG-negative Empfänger (R-) ein CMV-IgG negatives Spenderorgan (D-) erhalten: die Kombination D-/R- hat ein geringes Risiko, an CMV zu erkranken. Alle anderen Spender-Empfänger-Kombinationen sind mit einem höheren Risiko behaftet, am höchsten ist es bei CMV-IgG-negativem Empfänger, der ein CMV-IgG-positives Organ erhält (D+/R-). 1998 identifizierte McCarthy [17] in einer multivariaten Analyse aus Daten der Cleveland-Klinik das CMV-positive Spenderorgan als signifikanten Risikofaktor für Tod nach HTX!

Aus all diesen Gründen sind verschiedenste Prophylaxe-Regime in einzelnen Transplantationszentren etabliert worden [18–23]. Wir haben seit 1997 eine dreimonatige, kombiniert intravenös-orale Ganciclovir (Cymevene®)-Prophylaxe etabliert, die alle Herztransplantierten in den ersten 12 Wochen nach der HTX, der Phase höchster Immunsuppression und somit größter Gefahr einer Infektion erhalten. Ausgenommen sind die Patienten mit der CMV-Konstellation D-/R-.

Ziel dieser Studie war es, die siebenjährige Erfahrung mit unserer CMV-Prophylaxe retrospektiv zu analysieren und der historischen Prophylaxe in der Zeit zwischen 1995 und 1996 gegenüberzustellen.

Patienten und Methodik

Zwischen Jänner 1995 und April 2003 mussten sich an unserer Klinik 175 Patienten einer Herztransplantation unterziehen. Aus dieser retrospektiven Analyse wurde ein Patient eliminiert, da er nach 1985 erfolgter heterotoper Herztransplantation 2001 einer Transferoperation unterzogen wurde [24] und somit kein neues Spenderorgan erhalten hatte.

Die CMV-Prophylaxe zwischen 1995 und 1996 bestand aus einer 4maligen intravenösen Gabe von CMV-Hyperimmunglobulin (Cytotec® 100 mg/kg/KG) am 1., 7., 14. und 21. Tag nach der Transplantation. Parallel erhielten alle Patienten im ersten Halbjahr nach HTX niedrigdosiert oral Aciclovir (2 x 400 mg/Tag).

Seit Ende 1996 ist Ganciclovir oral verfügbar, daher wurde ab Jänner 1997 die CMV Prophylaxe geändert: alle Patienten erhalten seither in der ersten Woche nach der Transplantation Ganciclovir intravenös (2 x tgl. 5 mg/kg/KG Cymevene® i.v.) gefolgt von einer 11 wöchigen oralen Einnahme von 3 x tgl. 1000 mg Cymevene®.

In dieser Studie wurden die Patienten des Zeitraumes 1995–1996 (Gruppe I, n=40) mit jenen zwischen 1997 und April 2003 (Gruppe II, n=133) verglichen.

In beiden Gruppen wurde die HTX entweder in biatrialer Technik nach Lower und Shumway [25] oder in modifizierter bicavalärer Technik ausgeführt [26].

Die Immunsuppression war in beiden Gruppen gleich: alle Patienten erhielten in den ersten 3–6 Tagen eine intravenöse Induktionstherapie (Thymoglobuline Merieux, 1,5–2,0 mg/kg/KG/Tag). Azathioprin (Imurek®, 1,5 mg/kg/KG/Tag) und

Tabelle 1. Demographische Daten

	Gruppe I 1995–1996 (Aciclovir/Immunglobulin)	Gruppe II 1997–4/2003 (Ganciclovir)	p
n =	40	133	
Geschlecht			
weiblich	8 (20%)	22 (16,5%)	NS
männlich	32 (80%)	111 (83,5%)	NS
Alter (Jahre)			
mean ± SD; median	52,9 ± 16,2; 57	53 ± 11,9; 56,5	NS
range	8–70	10–69	
Gewicht (kg)			
mean ± SD; median	70,0 ± 14,7; 72	70,9 ± 12,5; 71	NS
range	19–91	25–100	
Größe (cm)			
mean ± SD; median	169,8 ± 14,1; 172	172,5 ± 8,7; 173	NS
range	114–196	132–197	
Kardiomyopathie			p = 0,016
idiopathisch dilatativ	23 (57%)	46 (34,6%)	
ischaemisch	14 (35%)	72 (54,1%)	
Andere	3 (7,5%)	15 (11,3%)	
Komorbiditäten			
Pulmonalembolie	3 (7,5%)	8 (6 %)	NS
Cirrhosis cardiac	4 (10%)	9 (6,8%)	NS
cerebrovasculär (TIA, Apoplexie)	8 (20%)	17 (12,8%)	NS
Diabetes I + II	5 (12,5%)	22 (16,5%)	NS
Frühere Herzoperation total	10 (25%)	49 (36,8%)	NS (p = 0,12)
ACBP	3	19	
Klappenoperation	3	9	
ACBP + Klappenoperation	–	1	
St. p. HTX	–	4	
St. p. TGA + Korrektur	–	3	
LVAD	2	5	
BVAD	2	8	
HSM	6 (15%)	4 (3%)	
ICD	4 (10%)	20 (15%)	
ECMO	1	2	

ACBP aortocoronare Bypassoperation; TGA Transposition der grossen Arterien; LVAD left ventricular assist device = linksventrikuläres Assistenzsystem; BVAD biventricular assist device = biventrikuläres Assistenzsystem; HSM Herzschrittmacher; ICD implantierbarer Cardioverter Defibrillator; ECMO extracorporale Membranoxygenierung.

Cortison wurden ab der Transplantation in beiden Gruppen nach identem, standardisiertem Schema verabreicht. Cortison wurde postoperativ kontinuierlich reduziert und wenn möglich, ein Jahr nach der HTX ausgeschlichen. Wenn Abstoßungsereignisse aufgetreten waren, wurde es auf einer Erhaltungsdosis von 0,1 mg/kgKG/Tag belassen. Cyclosporin A (Sandimmun Neoral®, 5 mg/kgKG/Tag auf zwei Dosen aufgeteilt) erhielten alle Patienten nach Normalisierung der Nierenfunktion, die Dosis wurde den Nüchtern-Talspiegeln angepasst (früh postoperativ: 200–250 ng/ml; bei Entlassung: 150–200 ng/ml; im Langzeitverlauf: 120–150 ng/ml).

Während des stationären Aufenthaltes wurden alle Patienten wöchentlich auf CMV-Infektionen mit dem pp65-Antigenaemie-Test (pp65) oder Murex Hybrid Capture CMV-DNA-Assay® = Nucleinsäuretest (NS) [27] abgeklärt. Zusätzlich wurde getestet, wenn klinisch der Verdacht auf Infektion bestand.

Im postoperativen, ambulanten Verlauf wurde bei jeder Routinebiopsie (Woche 6, 8, 12; Monat 4–6, 9, 12), bei allen geplanten oder außertourlich stationären Wiederaufnahmen auf CMV getestet. Somit wurden bei jedem Patienten in beiden Gruppen planmäßig zumindest 12 CMV-Tests durchgeführt, wobei die Intervalle zwischen den Tests ebenfalls in beiden Gruppen gleich waren.

Die quantitative CMV-Antigenämie-Auswertung erfolgte in peripheren Leukozyten und wurde als CMV-positive Zellen pro 2×10^5 Leukozyten angegeben.

Das CMV-Syndrom bzw. die CMV-Erkrankung wurden aufgrund vorliegender klinischer Symptome diagnostiziert und mittels Antigenämietest bestätigt. Die Therapie bestand in der intravenösen Verabreichung von Ganciclovir bis zum Abklingen aller Symptome und negativer Blut-Antigenämietests. Asymptomatische Infekte (positiver pp65-Test, positiver NS-Test)

Tabelle 2. Demographische Daten

	Gruppe I 1995–1996 (n=40)	Gruppe II 1997–4/2003 (n=133)	Normalwerte	p
Blutgruppe				
0	14 (35%)	58 (43,6%)		NS
A	18 (45%)	49 (36,8%)		NS
B	4 (10%)	16 (12%)		NS
AB	4 (10%)	10 (7,5%)		NS
PRA	4 (10%)	13 (9,8%)		NS
CMV-Status				
D+/R+	15 (37,5%)	66 (49,6%)		NS
D-/R+	12 (30%)	26 (19,5%)		NS
D+/R-	8 (20%)	24 (18%)		NS
D-/R-	3 (7,5%)	17 (12,8%)		NS
unklar	2 (5%)	–		
Lungengefäß-Widerstand (Wood)				
mean ± SD; median	2,9 ± 1,66; 2,6	2,9 ± 1,57; 2,8	<2.0	NS
range	1–8,9	0,7–8		
SU-Listung (ET)	3 (7,5%)	5 (3,7%)		NS

PRA Panel reactive antibodies = lymphozytotoxische Antikörper; D Donor = Organspender; R Recipient = Organempfänger; SU special urgency; ET Eurotransplant.

wurden durch orale Applikation von Ganciclovir behandelt (präemptive Therapie).

Perkutane Endomyocardiopsien wurden bei allen Patienten routinemäßig entsprechend internationaler Standards ausgeführt: im ersten postoperativen Monat wöchentlich, im 2.–3. postoperativen Monat jede 2.–3. Woche (abhängig vom Ergebnis der vorangegangenen Biopsie), 3.–6. Monat einmal monatlich sowie je eine Biopsie im 9. und 12. Monat. Zusätzlich wurde immer dann eine Endomyocardiopsie durchgeführt, wenn Verdacht auf Abstoßung bestand.

Ausgewertet wurden die Biopsien nach der ISHLT-Klassifikation (International Society for Heart and Lung Transplantation). Abstoßungsepisoden \geq IB wurden bis inklusive 2000 mittels dreitägiger intravenöser Bolussteroidgabe zu jeweils 500 mg/Tag therapiert, seit 2001 fallweise intravenös oder mit einer oralen Cortisontreppe, individuell angepasst an den Patienten und seinen Abstand zur Herztransplantation.

Die Datenauswertung erfolgte retrospektiv aus Krankengeschichten und elektronischen Aufzeichnungen. Die letzte Auswertung aller Langzeitüberlebenden erfolgte Ende Oktober 2003.

Statistik

Bei der deskriptiven Statistik wurde der Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) angegeben und wo indiziert, der Median und die Spannweite (Range). Für Vergleiche kategorischer Variablen wurde der Pearson Chi-Quadrat-Test oder der Fischers Exakt Test verwendet. Kontinuierliche Variablen wurden mit dem Mann-Whitney U-Test oder bei Normalverteilung mit dem Student t-Test berechnet.

P-Werte <0.05 wurde als statistisch signifikant angenommen.

Das Überleben wurde nach der Life table analysis berechnet. Die statistischen Berechnungen wurden mit SPSS 11.0 unter Windows™ ausgeführt.

Ergebnisse

Die demographischen Daten beider Gruppen, die bezüglich Geschlecht, Alter, Gewicht, Größe und Comorbiditäten keine Unterschiede zeigten, finden sich in Tabelle 1. Statistisch signifikant ($p=0,016$) war der Unterschied bezüglich kardialer Grunderkrankung: in Gruppe I fanden sich mehr idiopathische Cardiomyopathie (CMP) (57% versus 34,6% in GII), hingegen litten 54,1% der Patienten aus Gruppe II (vs. 35% GI) an einer ischämischen CMP.

Knapp 37% der Patienten aus Gruppe II waren vor der HTX zumindest einmal am offenen Herzen operiert worden (gegenüber nur 25% aus Gruppe I, $p=NS$).

Die Verteilung der Blutgruppen sowie der einzelnen CMV-Konstellationen [IgG-positives oder IgG-negatives Spender-(Donor)-Organ auf IgG-positiven oder IgG-negativen Empfänger (Recipient)] unterschieden sich zwischen beiden Gruppen nicht, ebenso war der Lungengefäßwiderstand, ein wichtiger Prädiktor bezüglich des Risikos eines postoperativen Rechtsherzversagens, vergleichbar (Tabelle 2).

Die Organspender beider Gruppen wiesen bezüglich Geschlechtsverteilung, Alter, Größe und Gewicht keine statistisch signifikanten Unterschiede auf. 69,2% der Organspender der Gruppe II waren männlich (Gruppe I: 75%). Bei der Größe (Gruppe I: 174,4cm \pm 13,7; Median 179, Range 115–190; Gruppe II: 174,8cm \pm 8,7; 178; 140–192) und dem Gewicht (Gruppe I: 70,3kg \pm 14,9; 72,5; 20–95; Gruppe II: 73,4kg \pm 11,2; 75; 34–100) fanden sich zwischen den Gruppen nur marginale Unterschiede, jedoch zeigte sich in der Gruppe II ein statistisch nicht signifikantes, aber deutlich höheres Spenderalter (Gruppe I: 29,9 Jahre \pm 11,6; 30; 6–54; Gruppe II: 33,1 Jahre \pm 10,5; 33; 12–54).

Tabelle 3. Operation, Mortalität, Langzeitüberleben

	Gruppe I 1995–1996 (n = 40)	Gruppe II 1997–4/2003 (n = 133)	p
Organischämiezeit (min)			
mean ± SD; median	173,3 ± 59,6; 174,5	179,5 ± 54,7; 190,5	NS
range	67–316	63–295	
Komplikationen ¹			
Patienten	10 (25%)	30 (22,6%)	NS
Interventionen	16	34	
Schrittmacher	2	5	
ECMO	3	–	
Resternotomie: Blutung/Infektion/instabil	4	24	
Pericardiotomie	–	3	
Tracheotomie	1	1	
Cholecystektomie	4	1	
Laparotomie	1	–	
Lungenteilresektion	1	–	
Mortalität	15 (37,5%)	13 (9,8%)	p < 0,001
mean ± SD ² ; median	14,5 ± 26,25; 3,5	12,9 ± 12,1; 8	
range ²	0,03–100	0,25–38	
Langzeitüberlebende	25 (62,5%)	120 (90,2%)	p < 0,001
NYHA-Status			
NYHA I	20 (80%)	101 (84,2%)	NS
NYHA II	3 (12%)	16 (13,3%)	NS
NYHA III	2 (8%)	2 (1,7%)	NS
NYHA IV	–	1 (0,8%)	NS

¹Mit nachfolgender chirurgischer Intervention; ²Monate nach der Transplantation; *ECMO* extracorporale Membranoxygenierung; *NYHA* New York Heart Association.

Die Organischämiezeit war im Mittel mit knapp unter 3 Stunden (Gruppe I: 173,3 min versus Gruppe II: 179,5 min) in beiden Gruppen gleich (Tabelle 3). Ebenso fand sich kein Unterschied bei postoperativen Komplikationen, die eine chirurgische Sanierung erforderten: 10 Patienten der Gruppe I (25%) mussten sich 16 Revisionen unterziehen, in Gruppe II 30 Patienten (22,6%) insgesamt 34 Revisionen.

Mortalität (Tabelle 3)

In Gruppe I starben 15 Patienten (37,5%) mit einem Median von 3,5 Monaten (im Mittel 14,5 Monate) nach der HTX gegenüber nur 13 Patienten (9,8%) aus Gruppe II (Median: 8 Monate; im Mittel: 12,9 Monate). Die Gruppe II weist somit eine hochsignifikant geringere Mortalität auf ($p < 0,001$).

Das Einjahresüberleben in Gruppe I betrug 72,5% gegenüber 94,7% in Gruppe II ($p = 0 < 001$) (Abb. 1), das Gesamtüberleben (Abb. 2, Tabelle 3) war ebenfalls in Gruppe II hochsignifikant besser ($p = 0 < 001$): 90,2% der Patienten aus Gruppe II leben im Langzeitverlauf gegenüber 62,5% aus Gruppe I. Wobei in beiden Gruppen knapp mehr als 90% der Überlebenden weitgehend cardial beschwerdefrei und ausgezeichnet belastbar sind (NYHA-Status, Tabelle 3).

An Todesursachen (Tabelle 4) finden sich in beiden Gruppen am häufigsten die Infektion und der plötzliche – meist unklare – Herztod.

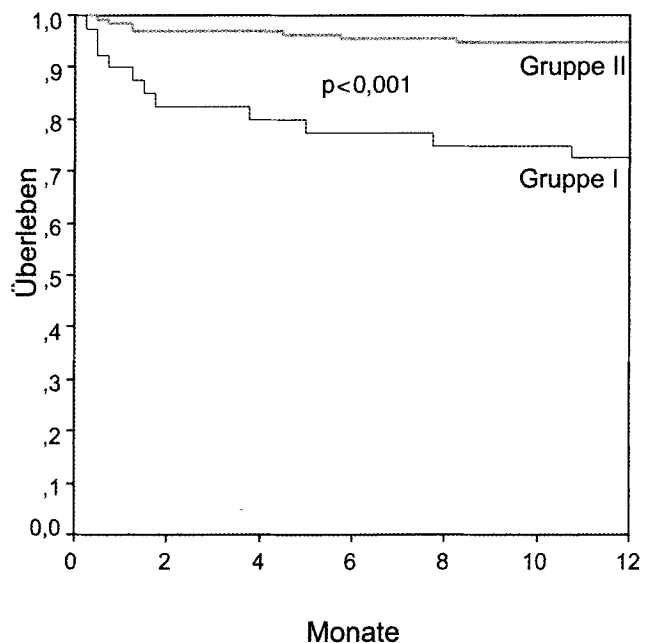


Abb. 1. Hochsignifikant besseres Einjahres-Überleben ($p < 0,001$) in der Gruppe II mit dreimonatiger Ganciclovir-Prophylaxe gegenüber dem historischen Kollektiv (Gruppe I), die Hyperimmunglobulin in Kombination mit Aciclovir als medikamentöse CMV-Prophylaxe erhalten hatten

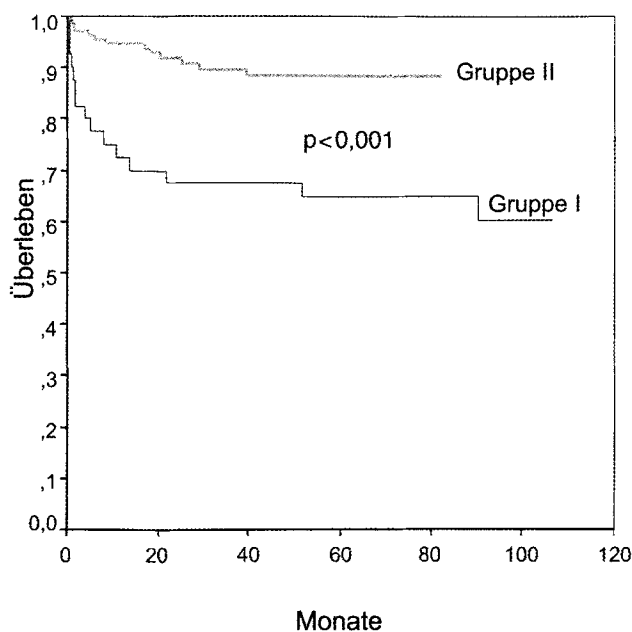


Abb. 2. Auch das Gesamtüberleben ist in der Gruppe II mit dreimonatiger Ganciclovir-Prophylaxe gegenüber dem historischen Kollektiv (Gruppe I, Hyperimmunglobulin plus Aciclovir) hochsignifikant ($p < 0,001$) besser

Endomyocardiopsien und Abstoßungen (Tabelle 5)

Insgesamt könnten 2120 Biopsien retrospektiv ausgewertet werden (im Mittel 13,8 Biopsien/Patient in Gruppe I gegenüber 11,7 Biopsien/Patient in Gruppe II). Die gering höhere Anzahl der Biopsien/Patient in Gruppe I resultiert aus dem längeren Beobachtungszeitraum.

Während die Anzahl histologisch unauffälliger Biopsien (Grad 0) und die der milden Abstoßungen (Grad IA und IB) in beiden Gruppen annähernd ident war, fanden sich in Gruppe II hochsignifikant weniger schwerere Abstoßungen Grad II (2,5% gegenüber 6,2% in Gruppe I, $p < 0,001$).

Auch war die Anzahl therapiebedürftiger Abstoßungen \geq Grad IB in Gruppe II signifikant ($p = 0,012$) und die der Abstoßungen \geq Grad II hochsignifikant geringer ($p < 0,001$).

CMV-Infektionen (Tabelle 6)

In beiden Gruppen wurden in Summe 2789 CMV-Blut-Tests durchgeführt, wobei überwiegend der pp65-Antigenämietest zur Anwendung kam (74,7% versus 25,3% Nucleinsäuretests – Murextest).

In Gruppe I (längerer Nachbeobachtungszeitraum) sind im Mittel 18 Tests pro Patient durchgeführt worden, in Gruppe II wurde durchschnittlich 15,5 mal auf CMV getestet. Im Mittel wurden in den ersten drei Monaten nach HTX $8 \pm 1,1$ CMV-Tests (Median 8, range 5–10) pro Patient durchgeführt.

Signifikant mehr positive Tests fanden sich in der historischen CMV-Prophylaxegruppe I (6,4% vs. 3,9% in Gruppe II, $p = 0,005$), konsequenterweise war die Anzahl der CMV infizierten Patienten in Gruppe II signifikant geringer ($p = 0,008$): während in Gruppe I fast die Hälfte der Patienten (47,5%) eine CMV-Infektion durchgemacht hatte, waren dies in Gruppe II nur 25,6%.

In Gruppe II traten die CMV-Infektionen hochsignifikant später ($p < 0,001$) auf: im Mittel kam es erst nach 23,6 Wochen zur Infektion und somit weit nach Ende der zwölfwöchigen antiviralen Prophylaxe. In Gruppe I traten die CMV-Infektionen im Mittel bereits 5,8 Wochen nach der Transplantation auf.

Jeweils 2 CMV-Syndrome traten in beiden Gruppen auf (bei jedoch zahlenmäßig dreimal so großer Gruppe II), in Gruppe I kam es zu 3 CMV-Erkrankungen (3 \times CMV-Pneumonie) gegenüber einer in Gruppe II (CMV-Colitis). Diese geringen Fallzahlen, die prozentuell stark divergieren, wurden nicht statistisch aufgearbeitet.

Die Niedrigrisikokollektive (Spender als auch Empfänger CMV-IgG-negativ) beider Gruppen (Tabelle 7), die ohne Prophylaxe blieben, waren klein (siehe Tabelle 2 CMV-Status: GI 7,5%/GII 12,8%). Bei keinem Patienten

Tabelle 4. Todesursachen

	Gruppe I 1995–1996 (n = 40)	Gruppe II 1997–4/2003 (n = 133)	p
Verstorben	15 (37,5%)	13 (9,8%)	$p < 0,001$
Todesursache			
Infektion	5	5	
SCD	3	3	
Neoplasma	1	3	
TX-Vaskulopathie	1	1	
Leberversagen		1	
akute Abstoßung	1		
ICB	1		
Blutung	1		
Rechtsherzversagen	1		
maligne Hyperthermie	1		

SCD sudden cardiac death – plötzlicher Herztod; TX-Vaskulopathie Transplantatvaskulopathie; ICB intracerebrale Blutung.

Tabelle 5. Endomyocardiopsien und Abstoßungen

	Gruppe I 1995–1996 (n = 40)	Gruppe II 1997–4/2003 (n = 133)	P	Total
Anzahl der Biopsien	552	1568		2120
mean ± SD; median	13,8 ± 7,2; 15,5	11,7 ± 4,7; 13		
range	0–28	1–32		
ISHLT-Klassifikation				
Grad 0	378 (68,5%)	1116 (71,2%)	NS	
Grad IA	103 (18,6%)	307 (19,6%)	NS	
Grad IB	30 (5,4%)	94 (6,0%)	NS	
Grad II	34 (6,2%)	39 (2,5%)	p < 0,001	
Grad IIIA	7 (1,3%)	12 (0,8%)	NS	
Grad IIIB	–	–		
Grad IV	–	–		
Therapiebedürftige Abstoßungen				
≥ IB	71 (12,9%)	145 (9,2%)	p = 0,012	
≥ II	41 (7,4%)	51 (3,2%)	p < 0,001	

ISHLT International Society for Heart and Lung Transplantation.

fand sich auch nur ein positiver CMV-Test (in Summe 259 Tests), die 3 Todesfälle in beiden Gruppen traten 140/402/527 Tage nach HTX auf und korrelierten nicht mit CMV: ein Patient starb an einer bakteriellen Pneumonie bei fehlender Compliance (C₂H₅OH-Abusus), der zweite am plötzlichen Herztod bei ebenso fehlender Compliance (fraglicher Suizid: Weglassen der Immunsuppression). Der dritte Patient verstarb 527 Tage nach HTX an einem hochmalignen Lymphom.

Diskussion

Die CMV-Prophylaxe soll eine Infektion und Organmanifestation in der Frühphase nach HTX verhindern, den Patienten in der Episode stärkster Immunsuppression somit wirksam schützen, aber auch indirekte Effekte, die vor

allem die Schädigung des Allografts bewirken, abwehren [28, 29].

In unserer Klinik wurde 1984 die erste HTX durchgeführt, bis 1987 weitere 16 Transplantationen realisiert. Nach einer längeren Pause wurde ab 1993 in größerem Stil transplantiert, wobei bis dato 218 HTX durchgeführt worden sind. Um einen Bias a priori zu verhindern (Lernkurve, Inhomogenität der historischen Gruppe I) wurden die ersten 30 Transplantationen exkludiert, woraus sich auch die zahlenmäßig begrenzte Population des historischen Kollektivs ergibt.

Als Ende 1996 orales Ganciclovir (Cymevene®), ein antiviral wirksames, synthetisches Guaninderivat, welches die Replikation von Herpesviren hemmt, klinisch verfügbar wurde, konnte unsere bis dahin verwendete Cytome-

Tabelle 6. CMV-Tests, Serokonversion, Infektion

	Gruppe I 1995–1996 (n = 40)	Gruppe II 1997–4/2003 (n = 133)	p	Total
CMV-Blut-Tests (pp-65 Antigenämie- oder Nukleinsäuretests)	720	2069		2789
mean ± SD ¹ ; median	18 ± 14,4; 19	15,5 ± 6,1; 16		
range	0–74	1–32		
Positive Tests	46 (6,4%)	80 (3,9%)	p = 0,005	126
mean ± SD ¹ ; median	1,15 ± 1,8; 0,5	0,6 ± 1,4; 0		
range	0–9	0–9		
CMV-Infektion	19 (47,5%)	34 (25,6%)	p = 0,008	
Onset of Infection				
mean ± SD ² ; median	5,8 ± 4,7; 5,8	23,6 ± 19,4; 18,6	p < 0,001	
range	0,3–17	0,7–92		
CMV-Syndrom	2 (5%)	2 (1,5)		
CMV-Erkrankung	3 (7,5%)	1 (0,75%)		

¹ Test pro Patient; ² Wochen nach der Transplantation.

Tabelle 7. CMV-Niedrigrisikokollektiv (D-/R-)*

	Gruppe I: 1995–1996 n=40	Gruppe II: 1997–4/2003 n=133
CMV-Serostatus D/R CMV-IgG-negativ	3 (7,5%)	17 (12,8%)
CMV-TESTS (pp65/Murex)	38	221
mean \pm SD ¹ ; median	12,7 \pm 8,7; 15	13 \pm 5,2; 14
range	1–22	2–21
Positive Tests	0	0
Mortalität	1 (33,3%)	2 (11,8%)
Todesursache	bakt. Pneumonie	SCD (Compliance/Suizid?) hochmalig. Lymphom

* Keine CMV Prophylaxe in Gruppe I und Gruppe II; ¹ Tests pro Patient; SCD sudden cardiac death.

galieprophylaxe nach HTX [19] geändert werden: ab 1997 wurde auf eine 12-wöchige kombiniert intravenös-orale Applikation von Cymevene[®] gewechselt.

Dies hatte vor allem bezüglich der CMV-Inzidenz deutliche Konsequenzen: traten in der historischen Gruppe I die Infektionen im Mittel knapp 6 Wochen (Median 5,8 Wochen) nach der HTX bei fast 50% der Transplantierten auf, konnte in der Gruppe II unter Ganciclovir-Prophylaxe die Inzidenz der CMV-Infektion auf knapp mehr als ein Viertel signifikant gesenkt werden (25,6%), wobei die Infektionen im Mittel erst knapp 24 Wochen nach HTX (Median 18,6 Wochen) hochsignifikant später auftraten. Dieses Verschieben der CMV-Erst-/Reinfektionen weit nach hinten in den postoperativen Verlauf ist entscheidend, da der Patient immunologisch kompetenter ist, d.h. die Episode intensivster Immunsuppression und damit größter Infektgefährdung ist vorüber.

Ein möglicher Bias besteht hierbei in den routinemäßig nicht mehr so engmaschig durchgeführten CMV-Tests im zweiten Halbjahr nach der Transplantation: Es könnten asymptomatische Virämien, welche spontan ausheilten, nicht diagnostiziert worden sein. Da jedoch in beiden Gruppen die Intervalle zwischen den Routine-Tests entsprechend dem Biopsieschema ident waren und auch die Reduktion der Immunsuppressiva in beiden Gruppen weitgehend ident war, ist dieser Bias beim Vergleich der beiden Gruppen als eher gering einzustufen.

In Gruppe II traten prozentuell deutlich weniger schwerere CMV-Krankheitsbilder (Syndrom oder Organmanifestation) auf.

Auch wenn nur eine Zelle des pp65-Tests (aus 200.000 Leukozyten) positiv war, wurden diese Tests als positiv gewertet, somit eine asymptomatische Infektion (Virämie) diagnostiziert und eine orale präemptive Therapie begonnen. Wir stimmen mit anderen Gruppen überein, dass (auch aufgrund mangelnder Standardisierung einzelner Labors) bereits eine einzige infizierte Zelle als Kriterium verwendet werden sollte [30]. Der pp65- ist mit dem NS-Tests bezüglich Sensitivität und Spezifität vergleichbar [31], wenn die semiquantitative Auswertung des pp65-Antigenämietest von einem routinierten Virologen erfolgt. Welcher Test jeweils beim Patienten zur Anwendung kam, hängt von der Menge der Proben/Tag im virologischen Labor ab, der individuellen Anforderung und dem Alter der Blutprobe (Instabilität des Phosphoprotein 65 erfordert frischere Proben; ältere Proben → NS-Test).

Die Mortalität in Gruppe II ist mit 9,8% hochsignifikant geringer als in Gruppe I (37,5%), wobei Einjahresüberleben als auch Gesamtüberleben in Gruppe II hochsignifikant besser waren.

In beiden Gruppen kamen idente operative Techniken und idente immunsuppressive Regime zur Anwendung. Trotzdem sollte nicht zwangsläufig der Schluss gezogen werden, ausschließlich die Änderung der CMV-Prophylaxe habe die Mortalität so deutlich reduziert. Alternative, seriöse Erklärungen für die Diskrepanz der Mortalität anzubieten, ist bei einer Kohortenstudie mit historischem Kollektiv problematisch.

Von den 15 Verstorbenen der Gruppe I hatten 7 (46,7%) nach der HTX eine CMV-Infektion durchgemacht, in Gruppe II nur 2 (15,4%) bei 13 Verstorbenen. Allerdings konnte bei keinem Patienten aus beiden Gruppen ein direkter Zusammenhang zwischen Tod und CMV-Infektion hergestellt werden. Auch war eine CMV-Organmanifestation niemals Todesursache. Bei 3 Verstorbenen aus Gruppe I könnte ein indirekter Zusammenhang zwischen CMV-Infektion und Tod bestehen, ohne dass es kausal beweisbar ist: zwei Patienten entwickelten nach einer CMV-Infektion eine Aspergillose, die schließlich letal endeten. Ein Patient präsentierte nach einer CMV-Infektion eine chronische Abstoßung, es entwickelte sich eine akzelerierte Transplantavaskulopathie, an der er 3 Jahre nach der HTX verstarb. Opportunistische Infektionen und Transplantatvaskulopathien können durch CMV-Infekte getriggert werden [7–9].

Was gegen die wesentlich niedrigere Mortalität der Gruppe II, die so deutlich besser abscheidet, sprechen würde, ist der höhere Anteil an Voroperationen: 35% in Gruppe II (versus Gruppe I: 25%) hatten vor der HTX zumindest eine Operation am offenen Herzen, die chirurgische Komplexität war bei der Transplantation größer. Weiters hatten die Patienten der Gruppe II ältere Spenderorgane erhalten (im Mittel 3,2 Jahre älter), der Anteil an kritischen Organspendern war somit erhöht. Dass Organspender immer älter werden, entspricht dem internationalen Trend, trotzdem weist diese Gruppe das signifikant bessere Überleben auf.

In beiden Gruppen finden sich – so wie international – immer noch Infektionen und der plötzliche Herztod als häufigste Todesursache nach HTX.

Langzeitüberlebende nach HTX haben ein hohe Lebensqualität, 80% aus Gruppe I und 85% aus Gruppe II

sind beschwerdefrei, voll leistungsfähig, sozial und teilweise auch beruflich vollständig reintegriert. Die Herztransplantation kann somit als kurative Therapie angesehen werden.

Da heute die Prävention viraler Replikation möglich ist, könnten akute und chronische Abstoßungen durch Unterdrückung viraler Vermehrung reduziert werden [9]. Unter Ganciclovir-Prophylaxe waren höhergradige Abstoßungen in Gruppe II hochsignifikant geringer, die Anzahl therapiewürdiger Abstoßungen signifikant bzw. hochsignifikant seltener. Abstoßungen induzieren eine Transplantatvaskulopathie, hochsignifikant weniger schwere Abstoßungen verlängern daher das Transplantat-Überleben und beeinflussen somit Morbidität und Mortalität. Die Benefits einer antiviralen Strategie zur Vermeidung der CMV-Replikation im Empfänger sind daher weniger in der relativen Frühphase nach Organtransplantation evident, manifestieren sich aber im Langzeitverlauf als deutlich verbessertes Graftüberleben [29].

Ganciclovir ist heute das first-line Therapeutikum in der Prophylaxe, präemptiven Therapie sowie Behandlung der manifesten CMV-Erkrankung geworden. Obwohl teuer, ist es doch weit kosteneffektiver als Immunglobuline, risikoärmer und bezüglich der toxischen Nebenwirkungen gut steuerbar. Neutropenien, die ein sofortiges Absetzen erfordert hätten, wurden bei uns nicht beobachtet, Resistenzentwicklungen sind bei unseren Patienten bisher nie aufgetreten.

Die Gesamtkosten der historischen CMV-Prophylaxe für einen 70 kg schweren Patienten (4 Gaben eines CMV-Hyperimmunglobulin, 6 Monate Aciclovir oral) betragen € 6.073,-, die derzeitige Ganciclovirprophylaxe (kombiniert intravenös-oral) kostet € 4.217,-, ist somit um ca. 44% günstiger.

Die optimale Dauer der antiviralen Prophylaxe ist bis dato noch keineswegs befriedigend ausdiskutiert [13]: sind drei Monate ausreichend – oder sollte die antivirale Medikation über vier, sechs Monate oder gar noch länger verabreicht werden? Der enorme Kostendruck, dem auch Zentrumsspitäler unterliegen und das Faktum, dass pro Monat oraler Ganciclovirprophylaxe Kosten von € 1.394,-/Patient anfallen, bestärken uns in unserer langjährigen Erfahrung, dass nach dreimonatiger Prophylaxe ein engmaschiges, regelmäßiges Screening auf CMV-Virusreplikation (pp65-, Murex-Test, PCR) im Rahmen der im ersten postoperativen Jahr stationären Aufenthalte (für Endomyocardiopsien) ausreicht.

Kennt schließlich der Patient potentielle Symptome einer CMV-Infektion/eines CMV-Syndroms, ist er somit in der Lage, bei Auftreten verdächtiger Symptome sein Transplantationszentrum zu kontaktieren, wird sein Risiko, Schaden zu nehmen, klein sein.

Die retrospektive Analyse des historischen CMV-Prophylaxeregimes der Gruppe I (Immunglobuline und Aciclovir) hat deren Ineffektivität bewiesen: fast die Hälfte der Population infizierte sich in den ersten 6 Wochen der Prophylaxe mit CMV. Derzeit sind unserer Meinung nach die weit verbreiteten, prophylaktisch verabreichten Immunglobuline bei den CMV-Konstellationen D+/R+, D-/R+ nicht gerechtfertigt. Ob möglicherweise die Hochrisikopopulation D+/R- aus einer Kombination Ganciclovir plus Hyperimmunglobulin noch mehr profitieren könnte, wird derzeit noch diskutiert [32].

Literatur

1. Laczkovics A, Havel M, Laufer G, Teufelsbauer H, Gollner C, Wolner E (1987) Orthotopic heart transplantation – experiences at the University Surgical Clinic II in Vienna (status June 1986). *Wien Klin Wochenschr* 99: 333–340
2. Laufer G, Havel M, Holzinger C, Wollenek G, Laczkovics A, Wolner E (1989) Orthotopic heart transplantation at the 2nd Surgical Department of the University of Vienna: 4-year experience. *Wien Klin Wochenschr* 101: 53–57
3. Petri WA (1994) Infections in heart transplant recipients. *Clin Infect Dis* 18: 141–148
4. Aulitzky WE, Hengster P, Tilg H, Schulz T, Dierich M, Huber C (1988) Cytomegalovirus infection. *Wien Klin Wochenschr* 100: 33–43
5. Avery RK, Pappas PG (2002) Infections after heart (and heart/lung) transplantation. In: Kirklin JK, Young JB, McGiffin DC (eds) *Heart Transplantation*. Churchill Livingstone, New York Edinburgh London Philadelphia, pp 521–583
6. Rubin RH (2001) Gastrointestinal infectious disease complications following transplantation and their differentiation from immunosuppressant-induced gastrointestinal toxicities. *Clin Transplantation* 15 [Suppl 4]: 11–22
7. Grattan MT, Moreno-Cabral CE, Starnes VA, Oyer PE, Stinson EB, Shumway NE (1989) Cytomegalovirus infection is associated with cardiac allograft rejection and atherosclerosis. *JAMA* 261: 3561–3566
8. Loebe M, Schüler S, Spiegelsberger S, Warnecke H, Fleck E, Hetzer R (1990) Cytomegalievirus-Infektion und Koronarsklerose nach Herztransplantation. *Deutsch Med Wschr* 115: 1266–1269
9. Valantine HA, Gao SZ, Menon SG et al (1999) Impact of prophylactic immediate posttransplant ganciclovir on development of transplant atherosclerosis. A post-hoc analysis of a randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 100: 61–66
10. George MJ, Snyderman DR, Werner BG, Griffith J, Falagas ME, Dougherty NN, Rubin RH (1997) The independent role of cytomegalovirus as a risk factor for invasive fungal disease in orthotopic liver transplant recipients. *Am J Med* 103: 106–113
11. Gorenssek MJ, Stewart RW, Keys TF, McHenry MC, Babik T, Goormastic M (1988) Symptomatic cytomegalovirus infection as a significant risk factor for major infections after cardiac transplantation. *J Infect Dis* 158: 884–887
12. Manez R, Breinig MC, Linden P, Wilson J, Torre-Cisneros J, Kusne S et al (1997) Posttransplant lymphoproliferative disease in primary Epstein-Barr virus infection after liver transplantation: the role of cytomegalovirus disease. *J Infect Dis* 176: 1462–1467
13. Rubin RH (2000) Prevention of cytomegalovirus infection in organ transplant recipients. Editorial. *Transplant Infectious Disease* 2: 99–100
14. Griffiths PD (1997) Prophylaxis against CMV infection in transplant patients. *J Antimicrob Chemother* 39: 299–301
15. Costanzo-Nordin MR, Swinnen LJ, Fisher SG, et al (1992) Cytomegalovirus infections in heart transplant recipients: relationship to immunosuppression. *J Heart Lung Transplant* 11: 837–846
16. Valenza M, Czer LSC, Pan S-H, et al (1995) Combined antiviral and immunoglobulin therapy as a prophylaxis against cytomegalovirus infection after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 14: 659–665

17. McCarthy JF, McCarthy PM, Massad MG, et al (1998) Risk factors for death after heart transplantation: does a single-center experience correlate with multicenter registries? *Ann Thorac Surg* 65: 1574–1579
18. Akposso K, Rondeau E, Haymann JP, Peraldi MN, Marlin C, Sraer JD (1997) Long-term prognosis of renal transplantation after preemptive treatment of cytomegalovirus infection. *Transplantation* 63: 974–976
19. Antretter H, Höfer D, Klaus A, Larcher C, Margreiter J, Margreiter R (2000) Cytomegalievirus-Infektion nach Herztransplantation. Retrospektive Analyse einer antiviralen CMV-Prophylaxe. *Dtsch Med Wochenschr* 125: 445–451
20. Künzle N, Petignat C, Francioli P, et al (2000) Preemptive treatment approach to cytomegalovirus (CMV) infection in solid organ transplant patients: relationship between compliance with the guidelines and prevention of CMV morbidity. *Transpl Infect Dis* 2: 118–126
21. Merigan TC, Renlund DG, Keay S, et al (1992) A controlled trial of ganciclovir to prevent cytomegalovirus disease after heart transplantation. *N Engl J Med* 326: 1182–1186
22. Patel R, Snyderman DR, Rubin RH, et al (1996) Cytomegalovirus prophylaxis in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 61: 1279–1289
23. Winston DJ (1995) Prevention of cytomegalovirus disease in transplant recipients. *Lancet* 346: 1380–1381
24. Antretter H, Pölzl G, Margreiter J, Hörmann Ch, Ott H, Margreiter R, Laufer G (2002) Successful transfer of a cardiac allograft from a heterotop to an orthotopic position 16 years after heart transplantation. *Transplantation* 74: 540–543
25. Shumway NE, Lower RR, Stofer RC (1966) Transplantation of the heart. *Adv Surg* 2: 265–284
26. Antretter H, Laufer G. Surgical techniques for cardiac transplantation (2001) *Acta Chir Austriaca* 33: 17–24
27. Iberer F, Tscheliessnigg KH, Halwachs G, Auer T, Wasler A, Petutschnigg B, et al (1995) CMV antigenemia (the lower matrix protein PP65), a marker for the guidance of antiviral therapy in cytomegalovirus disease after orthotopic heart transplantation. *Wien Klin Wochenschr* 107: 718–722
28. Fisman JA, Rubin RH (1998) Infection in organ transplant recipients. *N Engl J Med* 338: 1741–1751
29. Koskinen PK, Kallio EA, Tikkanen JM, Sihvola RK, Hayry PJ, Lemstrom KB (1999) Cytomegalovirus infection and cardiac allograft vasculopathy. *Transpl Infect Dis* 1: 115–126
30. Paniagua MJ, Crespo-Leiro MG, De la Fuente L, et al (2002) Prevention of cytomegalovirus disease after heart transplantation: preemptive therapy with 7 days' intravenous ganciclovir. *Transplant Proceedings* 34: 69–70
31. Schirm J, Kooistra A, van Son WJ, van der Bij W, Verschuuren E, Sprenger HG et al (1999) Comparison of the Murex Hybrid Capture CMV DNA (v2.0) assay and the pp65 CMV antigenemia test for the detection and quantitation of CMV in blood samples from immunocompromised patients. *J Clin Virol* 14: 153–165
32. Valantine HA, Luikart H, Ramona Doyle, et al (2001) Impact of cytomegalovirus hyperimmune globuline on outcome after cardiothoracic transplantation. *Transplantation* 72: 1647–1652

Korrespondenz: Doz. Dr. Herwig Antretter, Klinische Abteilung für Herzchirurgie, Universitätsklinik für Chirurgie, Medizinische Fakultät der Universität, Anichstraße 35, 6020 Innsbruck, Österreich, E-mail: herwig.antretter@uibk.ac.at

(Eingegangen am 19. Juli 2003, angenommen nach Revision am 19. April 2004)