

H. Antretter¹, D. Höfer¹, H. Hangler¹,
C. Larcher², J. Margreiter³,
Ch. Hörmann³, G. Pözl⁴,
R. Margreiter⁵, G. Laufer¹, H. Bonatti⁵

Dreimonatige antivirale Prophylaxe nach Herztransplantation entschärft das Problem der CMV-Infektion: 6 Jahre Erfahrung mit Ganciclovir

Hintergrund und Fragestellung: In der Frühphase nach Herztransplantation (HTX), der Zeit intensivster Immunsuppression, sind Patienten einem hohen Infektionsrisiko ausgesetzt. In dieser retrospektiven Studie wurde die Wirksamkeit einer dreimonatigen, antiviralen Cytomegalievirus (CMV)-Prophylaxe evaluiert.

Patienten und Methodik: 123 Patienten (Gruppe II: HTX zwischen 1997 und Oktober 2002) erhielten eine dreimonatige, kombiniert intravenös-orale CMV-Prophylaxe (Ganciclovir) und wurden mit einer historischen Gruppe I (40 Patienten, HTX 1995-1996; CMV-Prophylaxe: CMV-Hyperimmunglobulin im 1. postoperativen Monat; Aciclovir oral über 6 Monate) verglichen.

Demographische Daten der Spender und Empfänger beider Gruppen zeigten keine relevanten Unterschiede (ausgenommen cardiale Grunderkrankungen; $p=0,015$), ebenso wurde in beiden Gruppen ein identes immunsuppressives Regime verwendet.

Ergebnisse: In Gruppe II war die Mortalität hochsignifikant geringer (GI: 37,5%, GII: 10,6%, $p<0,001$), das Einjahresüberleben ($p=0,0002$) und das Gesamtüberleben ($p=0,0004$) signifikant 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 ($p=0,006$) und CMV-Infektionen (26% 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: 24,8 Wochen, $p<0,001$).

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

Schlüsselwörter:

Cytomegalovirus, Herztransplantation, antivirale Prophylaxe

¹Klinische Abteilung für Herzchirurgie, Universitätsklinik für Chirurgie

²Institut für Hygiene

³Klinische Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin

⁴Klinische Abteilung für Kardiologie der Universitätsklinik für Innere Medizin

⁵Klinische Abteilung für Transplantationschirurgie

Medizinische Fakultät der Universität Innsbruck, Österreich

Antretter H, Höfer D, Hangler H, Larcher C, Margreiter J, Hörmann Ch, Pözl G, Margreiter R, Laufer G, Bonatti H (2003) Dreimonatige antivirale Prophylaxe nach Herztransplantation entschärft das Problem der CMV-Infektion: 6 Jahre Erfahrung mit Ganciclovir. Tx Med 15: 000-000

Three Months Lasting Antiviral Prophylaxis Eliminates the Problem of CMV-Infection after Cardiac Transplantation: 6 Years Experience with Ganciclovir

Background: Because of intensified immunosuppression patients are at high risk for infection in the early phase after heart trans-

plantation. In this retrospective study the efficacy of a three months lasting antiviral cytomegalovirus (CMV) prophylaxis was evaluated.

Patients and methods: *Between 1997 and October 2002 123 patients received a three months lasting combined intravenous and oral CMV prophylaxis with Ganciclovir after HTX (group II). They were compared to a historical group consisting of 40 patients, being transplanted during 1995-1996 (group I; CMV-prophylaxis: hyperimmune globuline for the first postoperative month in combination with orally administered aciclovir for 6 months).*

Demographic data of patients and donors were comparable in both groups except underlying cardiac diseases ($p=0.015$). All organ recipients had identical immunosuppressive regimes post-operatively.

Results: *Group II had a significant lower mortality rate (GI: 37.5%, GII 10.6%; $p<0.001$); one year survival ($p=0.0002$) and overall survival ($p=0.0004$) was better than in group I. Patients of group II had less rejection episodes \geq grade II ISHLT requiring treatment ($p<0.001$).*

Group II presented significant less positive CMV blood samples ($p=0.006$), CMV infections (26% versus 47,5% in GI; $p=0.008$), and a later onset of infection after HTX than group I (group I with a mean of 5.8 weeks after HTX, group II: 24.8 weeks after HTX; $p<0.001$).

Conclusion: *Incidence of CMV infections was significantly reduced under ganciclovir prophylaxis, infections were shifted into a later period after HTX in which patients are immunologically more competent. The proportion of higher grade rejection episodes was markedly reduced and patients presented an improved survival.*

Key words:

cytomegalovirus, heart transplantation, antiviral prophylaxis

Einleitung

Die Herztransplantation (HTX) gilt längst als etablierte Therapie der terminalen Herzinsuffizienz mit sehr guten perioperativen Ergebnissen. Aber im Kurz- und Langzeitverlauf treten – bedingt durch die lebenserhaltende und somit lebenslange Dauerimmunsuppression – immer noch konkurrenzbringende Erkrankungen auf, die für den Patienten nicht nur unangenehm sind, sondern auch entscheidenden Einfluss auf die Langzeitprognose nehmen können (16).

Dies betrifft vor allem die Cytomegalievirus (CMV) -Infektion, eine beim

Gesunden bekanntermaßen harmlose, wenig symptomatische Virusinfektion. Bei immunsupprimiertem Transplantatempfänger kann die Infektion mannigfaltige, teilweise dramatische Konsequenzen haben:

Neben der asymptomatischen Infektion (Labordiagnose, Blutantigenämietest: Virämie) gibt es das CMV-Syndrom mit Abgeschlagenheit, Fieber, Lymphadenopathie, Arthralgien, gastrointestinalen Symptomen (Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle) und Neutropenien. Oder es entwickelt sich die CMV-Erkrankung mit Organmanifestation (interstitielle Pneumonie, Encephalitis, Hepatitis, Nephritis, Pancreatitis, inva-

sive Colitis), die mit hoher Morbidität und Mortalität einhergeht. Jede CMV-Infektion kann zudem über immunologische Effekte eine Transplantatabstoßung triggern (7). Vice versa kann jede Intensivierung der Immunsuppression im Rahmen einer Abstoßung zur Replikation des CMV-Virus und somit zur Reinfektion oder Superinfektion führen. Die CMV-Infektion ist ein Kofaktor in der Entwicklung der Transplantatvasculopathie (7, 11, 20), ein im Langzeitverlauf nach HTX vielfach deletäres Krankheitsbild, welches nur unbefriedigend behandelt werden kann, die Überlebensprognose wesentlich beeinflusst und als einzig sinnvolle Therapie derzeit wiederum nur die Retransplantation hat.

Schließlich begünstigen indirekte Effekte einer CMV-Infektion die Entstehung viraler (humanes Herpesvirus 6 und 7 [HHV6, HHV7], Epstein-Barr-Virus) und opportunistischer Infektionen (Pilze - Aspergillus, Protozoen - Pneumozystis carinii). Weiters wirkt das Cytomegalovirus als Mediator in der Entstehung von Malignomen (Onkogenese - PTLD - post-transplantation lymphoproliferative disorder) (17, 18). Jede Infektion mit dem Cytomegalievirus hat somit direkte als auch indirekte Effekte, indem pathologische Prozesse gestartet werden, die selbst nach Beherrschung der Infektion nicht mehr reversibel sind (8, 17).

Die Durchseuchung in unseren Breiten mit dem Cytomegalovirus ist hoch und nimmt mit dem Alter zu. Infektionen mit dem DNS-Virus aus der Betasubfamilie der Herpesviridae führen zur lebenslangen Viruspersistenz in den Zellen des Monozyten-Makrophagen-Systems als auch in soliden Organen (z.B. Herz, ZNS) und können daher bei Resistenzminderung - wie Immunsuppression - reaktiviert werden (5, 22). Nach einer Herztransplantation werden in unseren Breiten nur ca. 15% zum Kollektiv jener zählen, die als CMV-IgG-negative Empfänger (R-) ein CMV-IgG-negatives Spenderorgan (D-) erhalten; diese Kombination (D-/R-) hat ein sehr geringes Risiko an CMV zu erkranken. Alle anderen Kombinationen zwischen Spender und Empfänger 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 (12) 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 (1, 2, 10, 13, 15, 23).

Wir haben seit 1997 eine dreimonatige kombiniert intravenös-orale Ganciclovir(Cymevene®)-Prophylaxe etabliert, die alle Herztransplantierten, ausgenommen die Patienten mit der Konstellation D-/R-, in den ersten 12 Wochen nach der Transplantation, der Phase der höchsten Immunsuppression und somit der größten Gefahr einer Infektion, konsequent erhalten.

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

Patienten und Methodik

Zwischen Januar 1995 und Oktober 2002 mussten sich an unserer Klinik 164 Patienten einer Herztransplantation unterziehen. 1 Patient wurde aus dieser Analyse eliminiert, da er nach 1985 erfolgter heterotoper Herztransplantation 2001 einer Transferoperation unterzogen wurde (4) und somit kein neues Spenderorgan erhalten hatte.

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

Seit Januar 1997, seitdem Ganciclovir auch oral verfügbar ist, wurde die CMV-Prophylaxe geändert: Alle Patienten erhalten seither in der ersten Woche nach der Transplantation Ganciclovir intravenös (2 x 5mg/kg KG Cymevene® i.v.) gefolgt von einer 11-wöchigen oralen Einnahme von 3xtgl 1000mg Cymevene®.

In dieser Studie wurden die Patienten des Zeitraumes 1995-1996 (Gruppe I, n=40) mit jenen zwischen 1997 und Oktober 2002 (Gruppe II, n=123) verglichen.

Die Herzen wurden in beiden Gruppen entweder in biatrialen Technik nach

Lower und Shumway (19) oder in modifizierter bicavalen Technik transplantiert (3).

Die Immunsuppression war in beiden Gruppen gleich. Bei allen Patienten wurde eine intravenöse Induktionstherapie in den ersten 3-6 Tagen durchgeführt (Thymoglobuline Merieux, 1,5-2,0 mg/kg KG/Tag). Azathioprin (Imurek®, 1,5 mg/kg KG/Tag) und Cortison wurden ab der Transplantation in beiden Gruppen nach gleichem standardisiertem Schema verabreicht. Cortison wurde postoperativ kontinuierlich reduziert bis zum vollständigen Ausschleichen ein Jahr nach der Transplantation, oder auf einer Erhaltungsdosis von 0,1 mg/kg KG/Tag belassen, wenn Abstoßungsereignisse aufgetreten waren. Cyclosporin A (Sandimmun Neoral®, 5 mg/kg KG/Tag auf zwei Dosen aufgeteilt) erhielten alle Patienten nach Normalisierung der Nierenfunktion, die Dosis wurde dann den Talspiegeln angepasst (früh postoperativ: 200-250ng/ml; bei Entlassung: 150-200ng/ml; im Langzeitverlauf: 120-150ng/ml).

Während des stationären Aufenthaltes wurden alle Patienten wöchentlich auf CMV-Infektionen gescreent (pp65-Antigenämie-Test (pp65) oder Murex Hybrid Capture CMV-DNA-Assay® = Nucleinsäuretest, NS) oder wenn klinisch der Verdacht auf Infektion bestand. Die quantitative CMV-Antigenämie-Auswertung erfolgte in peripheren Leukozyten und wurde als CMV-positive Zellen pro 2×10^5 Leukozyten ausgedrückt.

Das CMV-Syndrom bzw. die CMV-Erkrankung wurden aufgrund klinischer Symptome diagnostiziert und mittels Antigenämietests bestätigt. Die Therapie bestand in der intravenösen Verabreichung von Ganciclovir bis zum Abklingen aller Symptome und negativer Blut-Antigenämietests.

Perkutane Endomyocardiopsien wurden bei allen Patienten entsprechend internationaler Standards ausgeführt und zusätzlich immer dann, wenn der Verdacht auf Abstoßung bestand. Die Biopsie-Auswertung erfolgte nach der ISHLT-Klassifikation (International Society for Heart and Lung Transplantation). Abstoßungsereignisse \geq IB wurden bis inklusive 2000 mit einer dreitägigen intravenösen Steroidgabe zu jeweils 500mg/Tag therapiert, seit 2001 fallweise intravenös oder nur noch mit

einer oralen Cortisontreppe, angepasst an den Patienten und den Abstand zur Herztransplantation.

Alle Daten wurden retrospektiv aus Krankengeschichten und elektronischen Aufzeichnungen ausgewertet. Die letzte Auswertung aller Langzeitüberlebenden erfolgte im März 2003.

Statistik

Bei der deskriptiven Statistik wurde der Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) angegeben, 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

In Tab. 1. finden sich die demographischen Daten beider Gruppen, die bezüglich Geschlecht, Alter, Gewicht, Größe und Comorbiditäten keine Unterschiede zeigten. Statistisch signifikant ($p=0,015$) war der Unterschied bezüglich der kardialen Grunderkrankung: In Gruppe I fanden sich mehr idiopathische Cardiomyopathien (CMP) (57% versus 34,9% in GII), hingegen litten 54,5% der Patienten aus Gruppe II (vs. 35% GI) an einer ischämischen CMP.

In Gruppe II hatten 35% der Patienten vor der HTX bereits zumindest eine Operation am offenen Herzen hinter sich gegenüber 25% aus Gruppe I ($p=NS$).

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

Tabelle 1:

	Gruppe I 1995-1996 (Aciclovir/Immunglobulin)	Gruppe II 1997-10/2002 (Ganciclovir)	p
n=	40	123	
Geschlecht			
weiblich	8 (20%)	21 (17,1%)	NS
männlich	32 (80%)	102 (82,9%)	NS
Alter (Jahre)			
Mean ± SD; Median	52,9 ± 16,2; 57	53,9 ± 11,2; 57	NS
Range	8-70	10-69	
Gewicht (kg)			
Mean ± SD; Median	70,0 ± 14,7; 72	70,9 ± 12,6; 71,5	NS
Range	19-91	25-100	
Größe (cm)			
Mean ± SD; Median	169,8 ± 14,1; 172	172,4 ± 8,8; 173	NS
Range	114-196	132-197	
Cardiomyopathie			p=0,015
idiopathisch	23 (57%)	43 (34,9%)	
ischämisch	14 (35%)	67 (54,5%)	
andere	3 (7,5%)	13 (10,6%)	
Comorbiditäten			
Pulmonalembolie	3 (7,5%)	8 (6,5%)	NS
Cirrhosis cardiac	4 (10%)	8 (6,5%)	NS
cerebrovasculär (TIA, Apoplexie)	8 (20%)	16 (13%)	NS
Diabetes I+II	5 (12,5%)	21 (17%)	NS
Frühere Herzoperation			
TOTAL	10 (25%)	43 (35%)	NS
ACBP	3	18	
Klappenoperation	3	9	
ACBP+Klappenop.	-	1	
St.p.HTX	-	2	
St.p.TGA+Korrektur	-	2	
LVAD	2	5	
BVAD	2	6	
HSM	6 (15%)	3 (2,4%)	
ICD	4 (10%)	19 (15,4%)	
ECMO	1	2	

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

Tabelle 2:

	Gruppe I 1995-1996 (n=40)	Gruppe II 1997-10/2002 (n=123)	Normalwerte	p
Blutgruppe				
0	14 (35%)	53 (43,1%)		NS
A	18 (45%)	46 (37,4%)		NS
B	4 (10%)	15 (12,2%)		NS
AB	4 (10%)	9 (7,3%)		NS
PRA	4 (10%)	10 (8,1%)		NS
CMV-STATUS				
D+/R+	15 (37,5%)	61 (49,6%)		NS
D-/R+	12 (30%)	25 (20,3%)		NS
D+/R-	8 (20%)	22 (17,9%)		NS
D-/R-	3 (7,5%)	15 (12,2%)		NS
unklar	2 (5%)	-		
Lungengefäßwiderstand (Wood)				
Mean ± SD; Median	2,9 ± 1,66; 2,6	2,9 ± 1,53; 2,8	< 2,0	NS
Range	1-8,9	0,7-8		
SU-Listung (ET)	3 (7,5%)	5 (4,1%)		NS

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

Eine annähernd gleich große Zahl an Patienten (GI: 7,5%; GII 4,1%; p=NS) musste dringend zur HTX bei Eurotransplant gelistet werden (special urgency Listung).

Die Organspender (Tab. 3.) beider Gruppen zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede, jedoch war bei der Gruppe II ein tendenziell höheres Spenderalter zu beobachten.

Die Organischämiezeit war mit knapp unter 3 Stunden (Gruppe I:173 versus Gruppe II: 178 Minuten) in beiden Gruppen gleich (Tab. 4a.). Ebenso bestand kein Unterschied in den postoperativen Komplikationen, die eine chirurgische Sanierung erforderten: 10 Patienten der Gruppe I (25%) mussten sich 16 Revisionen unterziehen, in Gruppe II 28 Patienten (22,8%) insgesamt 32 Revisionen.

Mortalität (Tab. 4a.)

In Gruppe I starben 15 Patienten (37,5%) mit einem Median von 3,5 Monaten (im Mittel 14,5 Monate) nach der Transplantation gegenüber nur 13 Patienten (10,6%) aus Gruppe II mit einem Median von 8 Monaten (im Mittel 12,9 Monate). Die Mortalität war somit in der Gruppe II hochsignifikant (p < 0,001) geringer.

Das Einjahresüberleben in Gruppe I betrug 72,5% gegenüber 94,5% in Gruppe II (p=0,0002) (Abb.1.), das Gesamtüberleben (Abb.2.; Tab. 4a.) war ebenfalls in Gruppe II hochsignifikant besser (p=0,0004). Fast 90% der Patienten aus Gruppe II leben im Langzeitverlauf gegenüber 62,5% aus Gruppe I.

In beiden Gruppen zeigen jeweils mehr als 90 % der überlebenden Patienten einen stabilen Langzeitverlauf mit überwiegender cardialer Beschwerdefreiheit und ausgezeichneter Belastbarkeit (NYHA Status, Tab. 4a.).

Bezüglich der Todesursachen (Tab. 4b.) findet man in beiden Gruppen am häufigsten die Infektion und den plötzlichen - meist unklaren - Herztod.

Endomyocardiopsien und Abstoßungen (Tab. 5)

1952 Biopsien wurden retrospektiv ausgewertet, mit im Mittel 13,5 Biopsien in Gruppe I gegenüber im Mittel 11,5 Biopsien in Gruppe II war diese invasive Abstoßungsdiagnostik in bei

Tab. 3: Organspender

	Gruppe I 1995-1996 (n=40)	Gruppe II 1997-10/2002 (n=123)	p
Geschlecht			
Weiblich	10 (25%)	38 (30,9%)	NS
Männlich	30 (75%)	85 (69,1%)	NS
Alter (Jahre)			
Mean ± SD; Median	29,9 ± 11,6; 30	33,3 ± 10,5; 34	NS
Range	6-54	12-54	
Gewicht (kg)			
Mean ± SD; Median	70,3 ± 14,9; 72,5	73,3 ± 11,3; 75	NS
Range	20-95	34-100	
Größe (cm)			
Mean ± SD; Median	174,4 ± 13,7; 179	174,6 ± 9,0; 178	NS
Range	115-190	140-192	

Tab. 4a: Operation, Mortalität, Langzeitüberleben

	Gruppe I 1995-1996 (n=40)	Gruppe II 1997-10/2002 (n=123)	p
Organischämiezeit (min)			
Mean ± SD; Median	173,3 ± 59,6; 174,5	178,8 ± 54,7; 190,5	NS
Range	67-316	63-295	
Komplikationen¹⁾ Patienten	10 (25%)	28 (22,8%)	NS
Interventionen	16	32	
Schrittmacher	2	5	
ECMO	3	-	
Resternotomie:	4	22	
Blutung/Infektion/ instabil			
Pericardiotomie	-	3	
Tracheotomie	1	1	
Cholezystektomie	4	1	
Laparotomie	1	-	
Lungenteilresektion	1	-	
Mortalität	15 (37,5%)	13 (10,6%)	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%)	110 (89,4%)	p<0,001
NYHA STATUS			
NYHA I	20 (80%)	94 (85,4%)	NS
NYHA II	3 (12%)	13 (11,8%)	NS
NYHA III	2 (8%)	2 (1,8%)	NS
NYHA IV	-	1 (0,9%)	NS

¹⁾ mit nachfolgender chirurgischer Intervention; ²⁾ Monate nach der Transplantation
ECMO – extracorporale Membranoxygenierung; NYHA – New York Heart Association

Tab. 4b: Todesursachen

	Gruppe I 1995-1996 (n=40)	Gruppe II 1997-10/2002 (n=123)	p
Verstorben	15 (37,5%)	13 (10,6%)	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

den Gruppen annähernd gleich häufig eingesetzt worden. Die gering höhere Anzahl der Gruppe I resultiert unter anderem 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 (p<0,001).

Ebenso war die Anzahl der therapiebedürftigen Abstoßungen ≥ Grad IB in Gruppe II signifikant geringer (p=0,004) und die der Abstoßungen ≥ Grad II sogar hochsignifikant geringer (p<0,001) in Gruppe II.

CMV-Infektionen (Tab. 6)

Insgesamt wurden in beiden Gruppen 2525 CMV-Blut-Tests durchgeführt, im überwiegenden Teil der pp65-Antigenämietest (68,7% versus 31,3% Nucleinsäuretests - Murextest).

Während in Gruppe I (mit längerem Nachbeobachtungszeitraum) im Mittel 17,3 Tests pro Patient durchgeführt worden waren, sind Patienten der Gruppe II durchschnittlich 14,9 mal auf CMV getestet worden.

Signifikant mehr positive Tests fanden sich in der historischen CMV-Prophylaxegruppe I (6,64% vs. 3,98% in Gruppe II, p=0,006), fast 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 knapp mehr als ein Viertel (26%).

Hochsignifikant (p<0,001) später war jedoch das Auftreten der CMV-Infektion in Gruppe II: Im Mittel kam es erst nach 24,8 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 (3x CMV-Pneumonie) gegenüber nur einer in Gruppe II (CMV-Colitis).

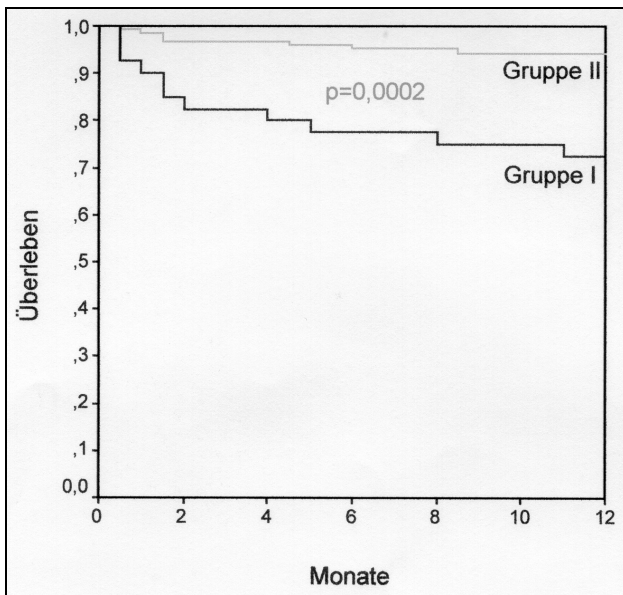


Abb. 1: Einjahresüberleben

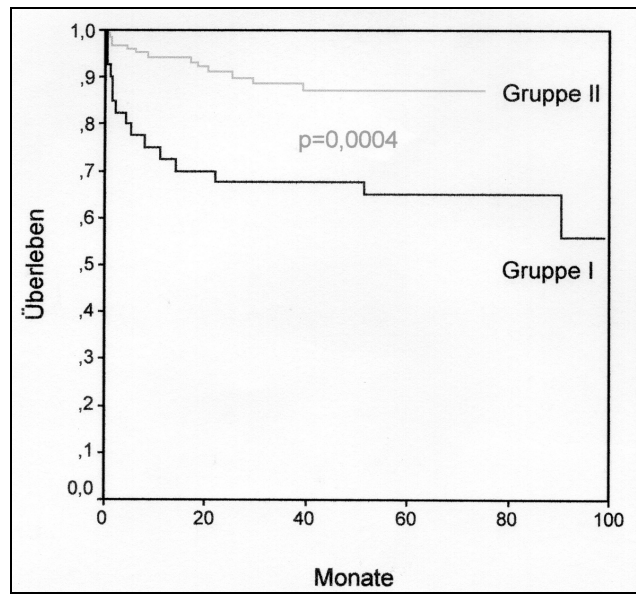


Abb. 2: Gesamtüberleben

Tab. 5: Endomyocardiopsien und Abstoßungen

	Gruppe I 1995-1996 (n=40)	Gruppe II 1997-10/2002 (n=123)	P	Total
Anzahl der Biopsien	550	1402		1952
Mean ± SD; Median	13,7 ± 7,3; 15,5	11,5 ± 4,6; 13		
Range	0-28	1-31		
ISHLT-Klassifikation				
Grade 0	377 (68,5%)	1022 (72,9%)	NS	
Grade IA	102 (18,5%)	261 (18,6%)	NS	
Grade IB	30 (5,5%)	71 (5,1%)	NS	
Grade II	34 (6,2%)	37 (2,6%)	p<0,001	
Grade IIIA	7 (1,3%)	11 (0,8%)	NS	
Grade IIIB	-	-		
Grade IV	-	-		
Therapiebedürftige Abstoßungen				
≥ IB	71 (12,9%)	119 (8,5%)	p=0,004	
≥ II	41 (7,4%)	48 (3,4%)	p<0,001	

ISHLT – International Society for Heart and Lung Transplantation

Tab. 6: CMV-Tests, Serokonversion, Infektion

	Gruppe I 1995-1996 (n=40)	Gruppe II 1997-10/2002 (n=123)	p	Total
CMV-Blut-Tests (pp-65 Antigenämie- od. Nukleinsäuretests)	693	1832		2525
Mean ± SD ¹⁾ ; Median	17,3 ± 13,1; 19	14,9 ± 5,9; 15		
Range	0-65	1-29		
Positive Tests	46 (6,6%)	73 (3,9%)	p=0,006	119
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%)	32 (26%)	p=0,008	
Onset of Infection				
Mean ± SD ²⁾ ; Median	5,8 ± 4,7; 5,8	24,8±21,3; 18,6	p<0,001	
Range	0,3-17	0,7-92		
CMV-Syndrom	2 (5%)	2 (1,6)		
CMV-Erkrankung	3 (7,5%)	1 (0,8%)		

¹⁾ Test pro Patient; ²⁾ Wochen nach der Transplantation

Auf eine statistische Auswertung dieser kleinen Zahlen, die prozentuell bereits stark divergieren, wurde verzichtet.

Diskussion

Jede CMV-Prophylaxe dient in erster Linie dem Ziel, eine Infektion und Organmanifestation in der Frühphase nach Transplantation zu verhindern und somit den Patienten in der Episode stärkster Immunsuppression wirksam zu schützen.

Daneben muss es aber auch Ziel sein, indirekte Effekte, die vor allem eine Schädigung des Allografts bewirken, abzuwehren (6, 9). Prävention viraler Replikation ist heute möglich, akute und chronische Abstoßungen könnten daher durch Unterdrückung viraler Vermehrung reduziert werden (20).

Ende 1996 wurde orales Ganciclovir (Cymevene®), ein antiviral wirksames, synthetisches Guaninderivat, welches die Replikation von Herpesviren hemmt, klinisch verfügbar. Dies hat zu einer Umstellung unserer bis dahin verwendeten Cytomegalieprophylaxe nach Herztransplantation geführt (2).

Ab 1997 wurde auf eine 12-wöchige Gabe von Cymevene® gewechselt gegenüber der bis Ende 1996 geübten Prophylaxe mit viermaliger Gabe von CMV-Hyperimmunglobulin in Kombination mit 6-monatiger oraler Aciclovirgabe. 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 (26%), wobei die Infektionen im Mittel erst knapp 25 Wochen nach HTX (Median 18,6 Wochen) hochsignifikant später auftraten.

Auch wenn nur eine Zelle des pp65-Tests (aus 200.000 Leukozyten) positiv war, wurde der Test als positiv gewertet und somit eine asymptomatische Infektion (Virämie) diagnostiziert. Wir sind damit in Übereinstimmung mit anderen Gruppen, dass aufgrund von Variationen zwischen einzelnen Labors bereits eine infizierte Zelle als Kriterium verwendet werden sollte (14).

Dieses Verschieben der CMV-Erst- oder Reinfektionen weiter nach hinten in den postoperativen Verlauf ist umso bedeutender, als dass der Patient dann bereits immunologisch wiederum kompetenter ist, d.h. die Episode der intensivsten Immunsuppression und damit der größten Infektgefährdung vorüber ist.

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

Neben vielen bekannten negativen Effekten einer CMV-Infektion wird auch der Einfluss auf Transplantatabstoßungen diskutiert. Nach Ganciclovir-Prophylaxe waren höhergradige Abstoßungen in Gruppe II hochsignifikant geringer und die Zahl der therapiewürdigen Abstoßungen signifikant bzw. hochsignifikant seltener.

Akute Abstoßungen führen zur Transplantatvaskulopathie, hochsignifikant weniger schwere Abstoßungen verlängern daher das Transplantatüberleben und beeinflussen somit Morbidität und Mortalität. Die Benefits einer antiviralen Strategie zur Vermeidung der CMV-Replikation im Organempfänger sind daher viel weniger in der relativen Frühphase nach Organtransplantation evident, manifestieren sich aber im Langzeitverlauf als deutlich verbessertes Graftüberleben (9).

Die Mortalität in Gruppe II ist mit 10,6% hochsignifikant geringer als in Gruppe I (mit 37,5%), wobei sowohl

Einjahresüberleben als auch Gesamtüberleben in Gruppe II signifikant besser waren als in Gruppe I. Obwohl in beiden Gruppen idente operative Techniken und postoperativ ebenso idente immunsuppressive Regime zur Anwendung kamen, kann nicht zwangsläufig daraus der Schluss gezogen werden, ausschließlich die Änderung der CMV-Prophylaxe habe die Mortalität derart entscheidend verbessert.

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

Interessant ist weiters, dass prozentuell mehr Patienten der Gruppe II (35% vs. 25% in Gruppe I) bereits vor der HTX eine Operation am offenen Herzen hatten, d.h. die Komplexität der chirurgischen Eingriffe bei der Transplantation war in der Gruppe II größer, zudem hatten die Patienten der Gruppe II tendenziell ältere Spenderorgane erhalten (im Mittel 3,4 Jahre älter). Dies entspricht dem internationalen Trend, dass Organspender über die Jahre immer älter geworden sind. Trotzdem fand sich in dieser Gruppe das signifikant bessere Früh- und Langzeitüberleben.

Langzeitüberlebende nach Herztransplantation haben ein hohe Lebensqualität, 80% unserer Langzeitüberlebenden aus Gruppe I und 85% aus Gruppe II sind praktisch beschwerdefrei, voll leistungsfähig, sozial- und teilweise auch beruflich wieder vollständig reintegriert. Die Herztransplantation kann somit auch als kurative Therapie angesehen werden.

In unserem Haus wurde 1984 die erste HTX durchgeführt, bis 1993 insgesamt nur 17 Transplantationen realisiert. Erst ab 1993 wurde in größerem Stil transplantiert, wobei bis dato knapp 210 Herzen transplantiert worden sind. Um einen Bias a priori zu verhindern (Lernkurve, Inhomogenität der historischen Gruppe I etc.), wurden die ersten 30 Transplantationen exkludiert, woraus sich auch die zahlenmäßig kleine Population des historischen Kollektivs ergibt.

Ganciclovir ist heute zum first-line Therapeutikum in der gezielten Prophylaxe, präemptiven Therapie sowie Behandlung der manifesten CMV-Erkrankung geworden. Obwohl dieses Virustatikum teuer ist, ist es doch kosteneffektiver als die Kombination mit Immunglobulinen, risikoärmer als Immunglobuline und bezüglich der toxi-

schen Nebenwirkungen gut steuerbar. Dramatische Neutropenien, die ein sofortiges Absetzen erfordert hätten, wurden bei uns nicht beobachtet, Resistenzentwicklungen sind bei unseren Patienten bisher noch nicht aufgetreten. Ob die Hochrisikopopulation D+/R- aus einer Kombination von Ganciclovir plus Hyperimmunglobulin möglicherweise noch mehr profitiert, wird derzeit noch abgeklärt (21).

Schließlich stellt sich die Frage der optimalen Dauer einer antiviralen Prophylaxe, die bis dato noch keineswegs befriedigend ausdiskutiert ist (17): Sind drei Monate ausreichend – oder sollte die antivirale Medikation über vier Monate, sechs Monate oder gar noch länger verabreicht werden? Unter dem enormen Kostendruck, dem auch Zentrumsspitaler ausgeliefert sind, und dem Faktum, dass bei einer oralen Tagesdosis von 3x1000mg monatliche Kosten von 1.394,- Euro pro Patient anfallen, sind wir aus unserer langjährigen Erfahrung zum dem Schluss gekommen, dass nach Beendigung der dreimonatigen Prophylaxe das engmaschige, regelmäßige Screening des Patienten auf CMV-Virusreplikation (pp65-early antigen-Test, Murextest) im Rahmen der im ersten postoperativen Jahr engmaschigen Endomyocardbiopsien und damit notwendigen stationären Aufenthalten ausreichend ist. Kennt zudem der Patient potentielle Symptome einer CMV-Infektion bzw. eines CMV-Syndroms und ist somit in der Lage, bei Auftreten erster, verdächtiger Symptome sein Transplantationszentrum zu kontaktieren, wird sein Risiko, Schaden zu nehmen, klein sein. Jede Pathologie oder funktionelle Abnormalität im Gastrointestinaltrakt beim immunsupprimierten Patienten sollte - vor allem früh nach einer Transplantation - zumindest an eine CMV-Infektion bzw. Syndrom, wenn nicht sogar Organmanifestation erinnern (18).

Literatur

1. Akposso K, Rondeau E, Haymann JP, Peraldi MN, Marlin C, Sraer JD (1997) Long-term prognosis of renal transplantation after pre-emptive treatment of cytomegalovirus infection. *Transplantation* 63: 974-976
2. 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 Wschr* 125: 445-51

3. Antretter H, Laufer G (2001) Surgical techniques for cardiac transplantation. *Acta Chir Austriaca* 33: 17-24
4. Antretter H, Pözl 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: 540-43
5. Costanzo-Nordin MR, Swinnen LJ, Fisher SG et al. (1992) Cytomegalovirus infections in heart transplant recipients: relationship to immunosuppression. *J Heart Lung Transplant* 11: 837-46
6. Fisman JA, Rubin RH (1998) Infection in organ transplant recipients. *N Eng J Med* 338: 1741-1751
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: 3561-66
8. Griffiths PD (1997) Prophylaxis against CMV infection in transplant patients. *J Antimicrob Chemother* 39: 299-01
9. Koskinen PK, Kallio EA, Tikkanen JM, Sihvola RK, Hayry PJ, Lemstrom KB (1999) Cytomegalovirus infection and cardiac allograft vasculopathy. *Transpl Infect Dis* 1: 115-26
10. 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
11. Loebe M, Schüler S, Spiegelsberger S, Warnecke H, Fleck E, Hetzer R (1990) Cytomegalievirus-Infektion und Koronarsklerose nach Herztransplantation. *Deutsch Med Wschr* 115: 1266-69
12. 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: 1574-79
13. Merigan TC, Renlund DG, Keay S et al. (1992) A controlled trial of ganciclovir to prevent cytomegalovirus disease after heart transplantation. *N Eng J Med* 326: 1182-86
14. 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
15. Patel R, Snyderman DR, Rubin RH et al. (1996) Cytomegalovirus prophylaxis in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 61: 1279-89
16. Petri WA (1994) Infections in heart transplant recipients. *Clin Infect Dis* 18: 141-48
17. Rubin RH (2000) Prevention of cytomegalovirus infection in organ transplant recipients. Editorial. *Transplant Infectious Disease* 2: 99-100
18. Rubin RH (2001) Gastrointestinal infectious disease complications following transplantation and their differentiation from immunosuppressant-induced gastrointestinal toxicities. *Clin Transplantation* 15 (Suppl. 4): 11-22
19. Shumway NE, Lower RR, Stofer RC (1966) Transplantation of the heart. *Adv Surg* 2: 265-84
20. 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
21. Valantine HA, Luikart H, Doyle R et al. (2001) Impact of cytomegalovirus hyperimmune globuline on outcome after cardiothoracic transplantation. *Transplantation* 72: 1647-52
22. 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: 659-65
23. Winston DJ (1995) Prevention of cytomegalovirus disease in transplant recipients. *Lancet* 346: 1380-81

Ass. Prof. Dr. Herwig Antretter
Klinische Abteilung für Herzchirurgie
Universitätsklinik für Chirurgie
Medizinische Fakultät der Universität
Anichstr. 35
A-6020 Innsbruck
Österreich
E-mail: herwig.antretter@uibk.ac.at