# Immunsuppressives Regime und CMV-Infektionen nach Herztransplantation*

Eine Infektion mit dem Zytomegalie-Virus (CMV) ist eine schwerwiegende Komplikation nach Herztransplantation. Sie betrifft 9–35% der Patienten, meist in den ersten 6 Monaten nach Transplantation. Das höchste Risiko haben seronegative Empfänger (R-) mit seropositivem Spender (D+). CMV kann eine CMV-Infektion (Virämie ohne Symptomatik), ein CMV-Syndrom (Virämie mit systemischer Symptomatik wie Fieber oder Leukopenie) oder eine CMV-Erkrankung (Virämie mit Organschädigung) verursachen. Eine CMV-Infektion/-Erkrankung erhöht u.a. auch das Risiko für andere opportunistische Infektionen. Neue Studiendaten weisen darauf hin, dass die Art des immunsuppressiven Regimes das Risiko einer CMV-Infektion beeinflusst.

## Ziel der Studie und Studiendesign

Die prospektive monozentrische Kohortenstudie sollte die Inzidenz, Risikofaktoren und klinischen Konsequenzen der CMV-Infektion sowie die unterschiedlichen Effekte immunsuppressiver Protokolle auf das CMV-Risiko innerhalb der ersten 6 Monate nach Herztransplantation bewerten.
Bei 378 konsekutiven herztransplantierten Patienten aus dem Zeitraum von 1999 bis 2011 erfolgte ein CMV-Monitoring über 6 Monate. 1999 bis 2007 wurde die pp65-Antigenämie, 2008 bis 2011 die CMV-DNA gemessen.

Nur Patienten mit (D+/R-)-Serokonstellation (n=8) erhielten eine 3-monatige CMV-Prophylaxe ab Tag 4 nach Transplantation. Bei allen anderen wurde eine präemptive Strategie verfolgt. Eine antivirale Therapie mit Ganciclovir i.v. (5 mg/kg alle 12 h) oder Valganciclovir oral (2×450–900 mg/d mit Dosisanpassung für niereninsuffiziente Patienten) wurde begonnen, wenn die Zahl der pp65-positiven Zellen >10 pro $2\times10^5$ Leukozyten bzw. der CMV-DNA-Wert >10 000 gEq/ml Vollblut lag.

## Ergebnisse

Die folgende Analyse bezieht sich auf die 336 Patienten, welche die ersten 4 Wochen nach der Herztransplantation überlebten. Sie wurden nach dem Ergebnis des CMV-Monitorings in 3 Gruppen eingeteilt: 31% (104 Patienten) hatten keine CMV-Infektion bzw. -Replikation (Gruppe A), 28% (93 Patienten) hatten CMV-Werte unterhalb der Schwelle für eine präemptive Therapie (Gruppe B) und 41% (139 Patienten) benötigten eine präemptive Therapie (Gruppe C). Die Patienten der Gruppe C waren signifikant älter als diejenigen der Gruppe A (49,1 vs. 44,8 Jahre; p=0,028). Sonst ergaben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede.
Immunsuppression mit Everolimus war mit einer deutlich geringeren Rate an CMV-Infektionen assoziiert als die immunsuppressive Therapie mit Azathioprin oder Mycophenolatmofetil: Odds Ratio (OR) 0,19; 95%-Konfidenzintervall 0,09–0,03; p<0,001 (Abb. 1).

Nur 2,4% aller Patienten hatten eine (D+/R-)-Serokonstellation. Trotz antiviraler Prophylaxe trat bei 6 dieser 8 Patienten eine CMV-Reaktivierung nach Ende der Prophylaxe auf, 4 benötigten deswegen erneut eine präemptive antivirale Therapie.
Von den Patienten der Gruppe C hatten 8 (5,7%) eine CMV-Erkrankung. Zwei starben an Multiorganversagen, die übrigen erholten sich nach antiviraler Therapie. Bei 31 Patienten der Gruppe C (22,3%) kam es zu einem Rückfall der CMV-Infektion.
Die verstorbenen Patienten (n=7) hatten häufiger, aber nicht signifikant häufiger eine CMV-Infektion/-Erkrankung: 85,7 vs. 68,7% (p=0,582). Umgekehrt war die Mortalität unter den Patienten mit CMV-Infektion/-Erkrankung mit 2,6% nicht signifikant höher als unter den Patienten ohne CMV-Infektion mit 0,96% (p=0,44).

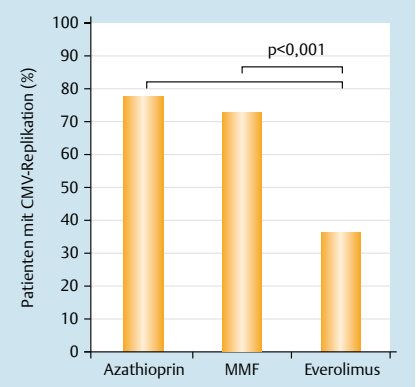


**Abb. 1** Inzidenz der CMV-Infektion je nach Erhaltungsimmunsuppression. Alle Patienten erhielten Ciclosporin, entweder in Kombination mit Azathioprin, Mycophenolatmofetil (MMF) oder Everolimus.

Opportunistische Infektionen wie Pneumonien mit Nocardia spp., Pneumocystis jirovecii oder Aspergillus spp. kamen signifikant häufiger in den Gruppen B und C vor: Gruppe A 0,9, B 6,5 und C 8,6% (p=0,035).
Bei den biopsiegeprüften akuten zellulären Abstoßungen ergab sich kein signifikanter Gruppenunterschied.

## Fazit

Die Studie zeigt eine starke Assoziation zwischen dem immunsuppressiven Regime und der CMV-Infektion. Der einzige weitere Risikofaktor für eine CMV-Infektion ist das (höhere) Lebensalter. Die gezeigte protektive Rolle der Everolimus-basierten Immunsuppression kann de novo nach Transplantation von Vorteil sein oder auch eine Umstellungsoption bei CMV-Infektionen unter einer anderen Immunsuppression darstellen. Die präemptive Therapiestrategie hat einem beträchtlichen Teil der Patienten dieser Studie eine unnötige CMV-Prophylaxe erspart. Besonders sicher ist die Kombination der präemptiven Strategie mit protektiver Immunsuppression.

* nach Durante-Mangoni E, Andini R, Pinto D, Iossa D, Molaro R, Agrusta F, Casillo R, Grimaldi M, Utili R. Effect of the immunosuppressive regimen on the incidence of cytomegalovirus infection in 378 heart transplant recipients: A single centre, prospective cohort study. J Clin Virol 2015; 68: 37–42

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.