

Reduktion von Late-onset-CMV-Erkrankungen nach Ende der antiviralen Prophylaxe bei nierentransplantierten Patienten mit de novo Everolimus*

Die de novo Anwendung von Everolimus nach Nierentransplantation verringert in dieser Studie die Inzidenz später Zytomegalievirus-(CMV-)Erkrankungen** nach Ende der CMV-Prophylaxe im Vergleich zur Standardimmunsuppression signifikant. Dies gilt insbesondere für die CMV-Hochrisikogruppe der CMV-seronegativen Empfänger (R-) mit CMV-seropositiven Spendern (D+).

Die Serokonstellation D+/R- ist mit einem hohen Risiko für eine CMV-Infektion oder -Erkrankung assoziiert. In dieser CMV-Hochrisikogruppe sind späte CMV-Erkrankungen nach Beendigung der antiviralen Prophylaxe nicht selten. Bekannt ist, dass die Immunsuppression die Inzidenz von CMV-Infektionen/-Erkrankungen beeinflusst; so wurde in mehreren Studien gezeigt, dass die Inzidenz unter einem mTOR-Inhibitor-basierten Regime (mTOR, mammalian target of rapamycin) verringert ist.

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden 215 Patienten mit geringem immunologischen Risiko eines Zentrums (Hôpital Necker, Paris) nach Nierentransplantation de novo entweder mit einer Kombination aus Everolimus + reduziertem Calcineurininhibitor (CNI; n = 97) oder mit einer Immunsuppression aus Mycophenolsäure (MPA) + CNI (n = 118) behandelt. Alle Patienten erhielten eine Basiliximab-Induktion und Steroide nach demselben Protokoll. Niedriges immunologisches Risiko war definiert als Abwesenheit von präformierten donorspezifischen Antikörpern (DSA). CMV-

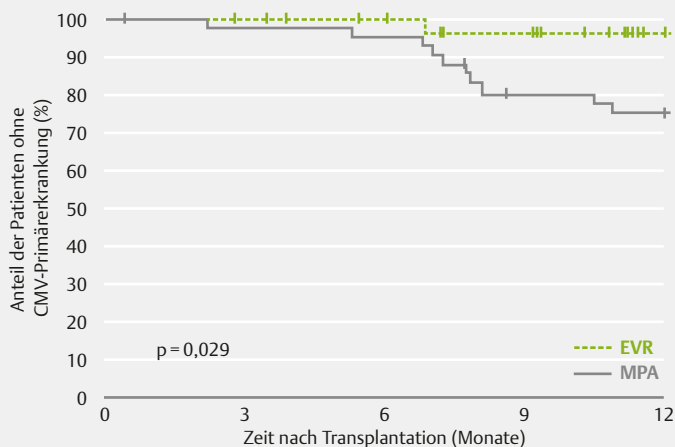
Hochrisikopatienten (D+/R-) erhielten eine CMV-Prophylaxe für 6 Monate, Patienten der intermediären Risikogruppe (D+/R+, D-/R+) für 3 Monate. Eine CMV-PCR (polymerase chain reaction) wurde nur bei klinischem Verdacht auf eine CMV-Erkrankung durchgeführt.

Ergebnisse

Die Baseline-Charakteristika in beiden Gruppen waren ähnlich: 62 % der Patienten waren Männer. Das mittlere Alter lag bei 56 Jahren in der Everolimus- und 51 Jahren in der MPA-Gruppe (p = 0,069). Es wurden überwiegend Patienten nach Ersttransplantation eingeschlossen (96 % in beiden Gruppen). Der Anteil der CMV-Hochrisikopatienten betrug 17 % in der Everolimus- und 19 % in der MPA-Gruppe (p = 0,722). Im Laufe der Beobachtung wurden 21 % der mit Everolimus und 19 % der mit MPA behandelten Patienten auf ein CNI-freies Regime mit Belatacept und MPA umgestellt. Insgesamt setzten 59 % der Patienten nach median 98 Tagen Everolimus ab. Dem Auftreten von Late-on-

set-CMV-Erkrankungen ging in dieser Gruppe meist der Abbruch der Everolimus-Therapie voran (► **Abb. 2**). Die Inzidenz akuter Abstoßungen in den ersten 3 Monaten nach Transplantation betrug 6 % in der Everolimus- und 9 % in der MPA-Gruppe (p = 0,607), im ersten Jahr nach Transplantation jeweils 20 % in beiden Gruppen.

Insgesamt traten 22 CMV-Erkrankungen auf, davon 15 in der MPA- und 7 in der Everolimus-Gruppe. Sechs Fälle waren gewebeinvasiv (4 Kolitiden, eine Nephritis, eine Uveitis), 16 waren CMV-Syndrome. Die mediane CMV-Viruslast im Blut war in der Everolimus-Gruppe signifikant geringer als in der MPA-Gruppe (1259 vs. 20 000 Kopien/ml; p = 0,024). Dagegen hielt die Virämie in der Everolimus-Gruppe signifikant länger an (104 vs. 35 Tage; p = 0,011). Die mediane Therapiedauer der CMV-Erkrankungen unter beiden Regimen unterschied sich nicht (40 vs. 41 Tage). In der Gruppe mit dem höchsten CMV-Risiko (D+/R-) war die 1-Jahres-Inzidenz später CMV-Primärerkrankungen nach Ende der CMV-Pro-



► **Abb. 1** Kaplan-Meier-Darstellung des Anteils der CMV-seronegativen Nierentransplantat-Empfänger ohne CMV-Primärerkrankung im Laufe 1 Jahres nach Nierentransplantation.

* nach Devresse A, Leruez-Ville M, Scemla A et al. Reduction in late onset cytomegalovirus primary disease after discontinuation of antiviral prophylaxis in kidney transplant recipients treated with de novo everolimus. *Transpl Infect Dis*. 2018;e12846

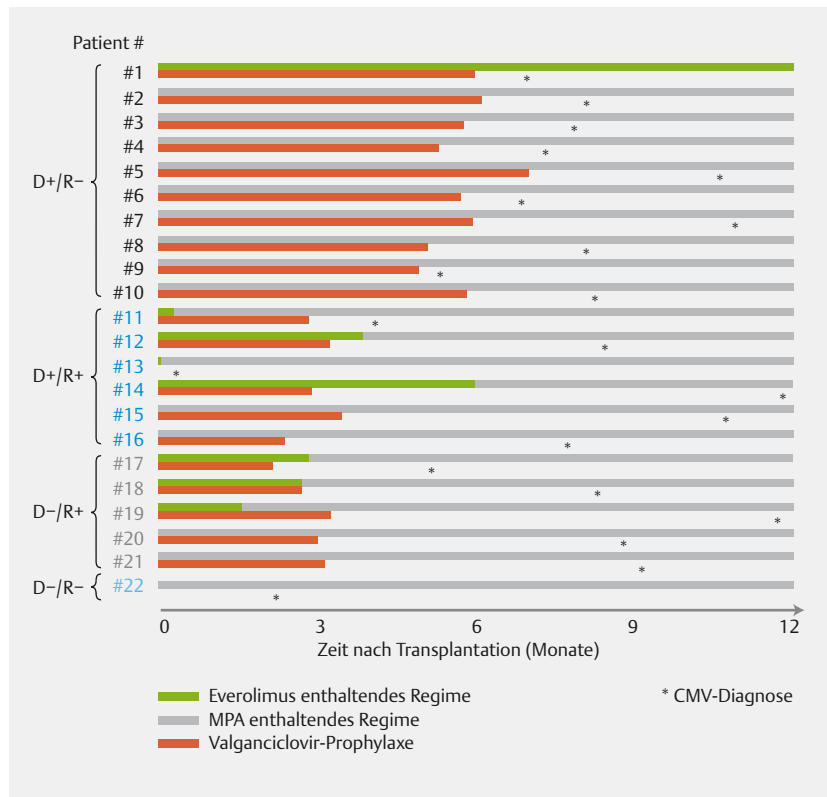
** In dieser Arbeit wurden CMV-Syndrom und invasive CMV-Erkrankung als „CMV-Erkrankung“ zusammengefasst.

phylaxe mit 6 vs. 41 % in der Everolimus-Gruppe signifikant ($p = 0,025$) niedriger als in der MPA-Gruppe. In der intermediären Risikogruppe bestand kein signifikanter Unterschied.

Die Kaplan-Meier-Analyse des Ausbleibens von CMV-Primärerkrankungen innerhalb 1 Jahres nach Nierentransplantation zeigte, dass bei CMV-seronegativen Organempfängern (R-) signifikant ($p = 0,029$; Log-Rang-Test) weniger CMV-Erkrankungen auftraten, wenn sie de novo mit Everolimus behandelt wurden (► **Abb. 1**). Der Unterschied zwischen beiden Therapieregimen wurde nach ca. 6 Monaten deutlich, also nach Beendigung der CMV-Prophylaxe. Interessant ist, dass alle Patienten der Everolimus-Gruppe (mit Ausnahme eines einzigen = Patient 1 in ► **Abb. 2**), die eine CMV-Erkrankung entwickelten, zuvor Everolimus abgesetzt hatten und auf ein MPA-Regime umgestellt worden waren (► **Abb. 2**).

Fazit

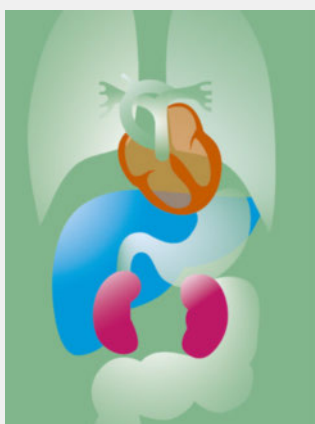
Die Ergebnisse dieser Studie weisen darauf hin, dass die de novo Anwendung von Everolimus nach Nierentransplantation die Inzidenz später CMV-Ersterkrankungen nach Beendigung der CMV-Prophylaxe verringert. In der CMV-Hochrisikogruppe (D+/R-) war die 1-Jahres-Inzidenz der CMV-Erkrankun-



► **Abb. 2** Immunsuppressives Regime über 1 Jahr, Dauer der antiviralen Prophylaxe und Auftreten der ersten CMV-Erkrankung bei den 22 Patienten, die im Laufe 1 Jahres nach Transplantation eine CMV-Erkrankung entwickelten.

gen bei den Patienten unter de novo Everolimus signifikant geringer im Vergleich zur MPA-basierten Immunsuppression. CMV-Erkrankungen traten in der Everolimus-Gruppe in dieser Studie

mit einer Ausnahme erst nach Absetzen von Everolimus und Umstellung auf eine MPA-basierte Therapie auf.



Im nächsten Heft

Neues aus den Schwerpunktgebieten

- Transplantation & Immunsuppression
- Anti-Tumor-Wirkung von mTOR-Inhibitoren

Außerdem

- Walter-Brendel-Kolleg 2018
- Journal Club