

Effekt von mTOR-Inhibitoren auf das CMV-Risiko nierentransplantierter Patienten: Analyse mit Propensity-Score-Matching*

Trotz Fortschritten bei der Prophylaxe und Therapie von Zytomegalievirus-(CMV-) Infektionen ist die optimale Strategie des CMV-Managements nierentransplantierter Patienten noch unklar. Eine Immunsuppression mit mTOR-Inhibitoren (mTOR-I) hat nachweislich einen protektiven Effekt in Bezug auf CMV-Infektionen.

Die Auswirkungen einer mTOR-I-basierenden Immunsuppression auf das CMV-Risiko wurden bei 350 konsekutiven Nierentransplantierten der Hospital Clinic in

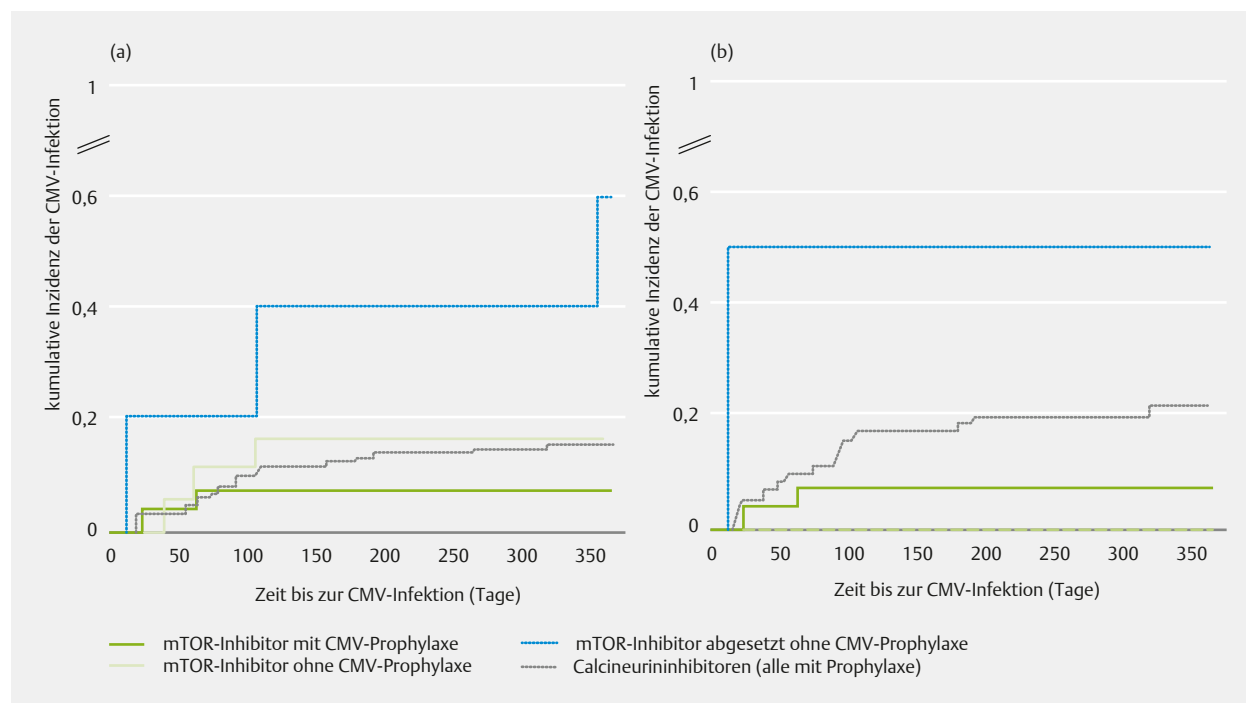
Barcelona aus dem Zeitraum von Mai 2010 bis Dezember 2013 retrospektiv untersucht. Insbesondere wurden die Ergebnisse von Patienten mit mittlerem CMV-Risiko analysiert, also von CMV-seropositiven Empfängern (R+), die mTOR-I und eine hochintensive Immunsuppression ohne antivirale Prophylaxe erhielten. Intensive Immunsuppression war definiert durch a) die Anwendung von Antithymozyten-Globulin zur Induktion oder Abstoßungstherapie oder b) eine Desensibilisierungstherapie mit Plasmaaustausch, Rituximab und i. v. Immunglobulinen.

255 (73%) Patienten erhielten eine Calcineurininhibitor-(CNI)-basierte (248 Tacrolimus) und 95 Patienten (27%) eine mTOR-I-basierte (23 Sirolimus, 72 Everolimus) Erhaltungsimmunsuppression. Die Patienten,

die die mTOR-I-Therapie innerhalb des ersten Jahres wegen Nebenwirkungen oder einer neu auftretenden Kontraindikation abbrechen mussten (n=31), wurden separat analysiert. In der CMV-Hochrisikogruppe mit seropositivem Donor und seronegativem Empfänger (D+/R-) wurde eine 12-wöchige Valganciclovir-Prophylaxe gegeben. Bei (R+)-Patienten mit hochintensiver Immunsuppression wurde bis Mai 2011 eine 4-wöchige Valganciclovir-Prophylaxe angewendet. Seit Juni 2011 wurde, wenn die Patienten einen mTOR-I erhielten, keine Prophylaxe gegeben, sondern ein präemptiver Ansatz verfolgt. R+-Patienten mit normaler (nicht intensiver) Immunsuppression erhielten keine Prophylaxe.

Eine CMV-Infektion (CMV-Erkrankung oder asymptomatische CMV-Infektion)

* nach Cervera C, Cofan F, Hernandez C et al. Effect of mammalian target of rapamycin inhibitors on cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients receiving polyclonal antilymphocyte globulins: a propensity score-matching analysis. *Transpl Int* 2016; 29: 1216–1225



► **Abb. 1** Kumulative Inzidenz der CMV-Infektion/-Erkrankung je nach immunsuppressivem Regime bei CMV-seropositiven (R+) Empfängern mit hochintensiver Immunsuppression a) in der Gesamtkohorte und b) in der Kohorte mit Propensity-Score Matching. Alle Patienten mit CNI-basierter Immunsuppression erhielten eine CMV-Prophylaxe. Die Patienten mit mTOR-I wurden in 2 Gruppen mit oder ohne CMV-Prophylaxe aufgeteilt.

trat bei 17% der Patienten auf. Die Inzidenzen in den Serokonstellationen waren 4% (D-/R+), 16% (D+/R+) und 37% (D+/R-). Eine CMV-Erkrankung hatten 2% (D-/R+), 9% (D+/R+) und 28% (D+/R-).

Das multivariat adjustierte Risiko für eine CMV-Infektion/-Erkrankung war signifikant erhöht bei (D+/R-) (Hazard Ratio [HR] 4,4; $p < 0,001$), hochintensiver Immunsuppression (HR 2,6; $p = 0,011$) und einem Alter > 50 Jahren (HR 1,8; $p = 0,045$). Eine CMV-Prophylaxe und eine mTOR-I-basierte Immunsuppression hatten einen protektiven Effekt (HR jeweils 0,4; $p = 0,006$ bzw. $0,008$). Patienten ohne antivirale Prophylaxe, welche die mTOR-I-Therapie abbrechen mussten, hatten ein CMV-Infektionsrisiko von ca. 50%, das signifikant höher war als bei allen anderen Subgruppen ($p = 0,005$).

Um Einflussvariablen wie Lebensalter, Intensität der Immunsuppression, CMV-Serologie, CMV-Prophylaxe oder Art

der Nierentransplantation auszugleichen, wurden mittels Propensity-Score-Matching Vergleichsgruppen von 65 Patienten mit mTOR-I- und 109 mit CNI-basierter Therapie gebildet. Die Inzidenz der CMV-Infektion/-Erkrankung lag bei 17% (mTOR-I) vs. 20% (CNI). Nach multivariater Analyse konnte ein signifikant protektiver Effekt der mTOR-I-basierten Immunsuppression gezeigt werden (HR 0,4; $p = 0,047$).

In der Gruppe der seropositiven Empfänger ($n = 294$) lagen die Inzidenzen der CMV-Infektion/-Erkrankung bei 14% unter CNI vs. 8% unter laufender mTOR-I-Therapie und 32% nach Absetzen von mTOR-I. Von 204 (R+)-Patienten mit hochintensiver Immunsuppression bekamen 53 eine mTOR-I-basierte Immunsuppression, die bei 17 abgesetzt und bei 36 fortgeführt wurde, und 151 eine CNI-basierte Immunsuppression. (R+)-Patienten mit mTOR-I und hochintensiver Immunsuppression ohne CMV-Prophylaxe hatten kein höheres CMV-Risiko als solche Patienten mit CMV-Prophylaxe

(► **Abb. 1**). Bei Patienten mit hohem CMV-Risiko (D+/R-) traten nur 3 Fälle einer CMV-Infektion/-Erkrankung unter laufender mTOR-I-Therapie auf, 13 unter CNI-Therapie. Die Inzidenz war (nicht signifikant) häufiger bei abgebrochener mTOR-I- vs. CNI- vs. laufender mTOR-I-Therapie: 64 vs. 33 vs. 18%.

Fazit

mTOR-I wirkten CMV-protektiv. Eine Immunsuppression mit mTOR-I ermöglicht es, Nierentransplantierte mit mittlerem CMV-Risiko und hochintensiver Immunsuppression ohne CMV-Prophylaxe zu behandeln.

Der frühzeitige Abbruch einer mTOR-I-Therapie erhöht das Folgerisiko für eine CMV-Infektion/-Erkrankung. Besonders bei hohem CMV-Risiko ist zu erwägen, die CMV-Prophylaxe nach frühem Abbruch einer mTOR-I-Therapie zu verlängern oder neu anzusetzen.

