

Sebastian Lars Christoph Zencke

Dr. med.

Epidemiologie und Prophylaxe der Zytomegalovirus-Infektion bei pädiatrischen Nierentransplantatempfängern

Fach/Einrichtung: Kinderheilkunde

Doktorvater: Prof. Dr. med. Burkhard Tönshoff

Das Zytomegalovirus (CMV) führt nach einer Nierentransplantation bedingt durch die medikamentöse Immunsuppression zu schwerwiegenden Organerkrankungen und löst über indirekte Effekte eine chronische Transplantatdysfunktion und evtl. auch eine akute Rejektion aus. Kinder stellen aufgrund der immunologischen Naivität eine besondere Risikogruppe für CMV-Infektionen dar, zumal sie häufig Organe von einem CMV-positiven Spender erhalten. Zur Prävention einer CMV-Erkrankung bzw. einer CMV-Replikation und der daraus entstehenden Komplikationen stehen einerseits eine antivirale Chemoprophylaxe und andererseits eine präemptive Therapiestrategie zur Verfügung. Außerdem verfügen die immunsuppressiven Medikamente Sirolimus und Everolimus (EVR) möglicherweise über einen CMV-protectiven Effekt. Ziel dieser Arbeit war deshalb, die Epidemiologie, die Morbidität und die indirekten Effekte einer CMV-Infektion bei pädiatrischen Nierentransplantatempfängern einerseits im Hinblick auf die verwendete Präventionsstrategie und andererseits im Hinblick auf eine EVR-basierte Immunsuppression zu untersuchen.

Hierfür wurden in einer umfangreichen multizentrischen retrospektiven Kohortenstudie (n = 301) die Daten pädiatrischer Nierentransplantatempfänger aus dem Register der Cooperative European Paediatric Renal Transplant Initiative (CERTAIN) ausgewertet. Eingabe, Überprüfung und Auswertung der Daten sowie Patienteneinschluss erfolgte anhand eines vorher festgelegten Studienprotokolls. Die Arbeit wurde in zwei Substudien unterteilt: In Substudie 1 (n = 242) wurde eine Kohorte mit einer antiviralen Chemoprophylaxe mit Valganciclovir oder Ganciclovir (n = 99) mit einer Präemptiv-Kohorte (n=143) verglichen. In Substudie 2 (n = 301) wurde eine EVR-Kohorte (n = 59), die zusätzlich niedrig-dosiertes Cyclosporin A erhielt, mit einer Calcineurininhibitor (CNI)-Kohorte (n = 242) verglichen, die einen CNI in Standarddosierung zusammen mit einem Proliferationshemmer (Mycophenolatmofetil oder Azathioprin) erhielt. Die Auswertung erfolgte risikostratifiziert nach dem CMV-Serostatus vor Transplantation von Organspender und -empfänger; in Substudie 2 erfolgte eine zusätzliche Stratifikation nach der CMV-Präventionsstrategie.

Substudie 1 zeigte, dass eine antivirale Chemoprophylaxe verglichen mit einer präemptiven Therapiestrategie bei pädiatrischen Nierentransplantatempfängern zu einer vergleichbaren Rate an CMV-Syndromen (6,1% vs. 2,8%, p = 0,355) und gewebsinvasiven CMV-Erkrankungen (1,0% vs. 0,7%, p = 0,646) führte. Hingegen waren in der Prophylaxe-Kohorte bei Patienten mit

hohem CMV-Risiko (D+/R-) signifikant weniger CMV-Replikationen (25,0% vs. 66,7%, $p < 0,01$) und ein signifikant höheres CMV-freies Überleben ($p < 0,001$) zu beobachten. Eine CMV-Replikation war mit einer Reduktion der Transplantatfunktion von durchschnittlich 9,6 mL/min/1,73 m² in den ersten drei Jahren nach Transplantation assoziiert. Eine antivirale Chemoprophylaxe war im Vergleich zu einer präemptiven Therapiestrategie bei Patienten mit hohem oder mittlerem CMV-Risiko (D+/R- oder D+/R+) mit einem signifikant geringeren Verlust der Transplantatfunktion drei Jahre nach Transplantation assoziiert ($16,0 \pm 3,4$ vs. $30,1 \pm 4,7$ mL/min/1,73 m²). Die antivirale Chemoprophylaxe mit Ganciclovir oder Valganciclovir war in der Regel gut verträglich, es traten aber signifikant mehr Leukozytopenien auf als in der Präemptiv-Kohorte.

In Substudie 2 zeigte sich in der multivariaten Analyse in der EVR-Kohorte ein 83% niedrigeres Risiko einer CMV-Replikation als in der CNI-Kohorte ($p = 0,005$). In der EVR-Kohorte traten bei Hochrisiko-Patienten (D+/R-) signifikant weniger CMV-Erkrankungen (0% vs. 14,3%, $p = 0,046$) und signifikant weniger CMV-Replikationen (12% vs. 34,9%, $p = 0,032$) auf als in der CNI-Kohorte. Bei Hochrisiko-Patienten (D+/R-) mit einer antiviralen Chemoprophylaxe führte eine EVR-basierte Immunsuppression zu einem signifikant höheren CMV-freien Überleben nach einem und nach drei Jahren nach Transplantation als in der CNI-Kohorte (1 Jahr 100% vs. 75%, 3 Jahre 100% vs. 63,3%, $p = 0,015$). Hochrisiko-Patienten (D+/R-) mit einer EVR-basierten Immunsuppression profitierten zusätzlich von einer antiviralen Chemoprophylaxe mit Ganciclovir oder Valganciclovir: Sie wiesen ein signifikant höheres CMV-freies Überleben auf als Patienten mit einer präemptiven Therapiestrategie (100% vs. 70%, $p = 0,025$).

Diese Arbeit ist die größte bisher veröffentlichte Untersuchung über die Epidemiologie der CMV-Infektion und den Einfluss von CMV-Präventionsstrategien bzw. einer EVR-basierten Immunsuppression auf die CMV-Infektion, Replikation und Erkrankung bei pädiatrischen Nierentransplantatempfängern. Als Registeranalyse liefert sie eine hohe Anzahl auswertbarer Variablen, ist aber anfällig für einen Selektions- oder Messungsbias. Die im Rahmen der Substudie 1 dargestellten Ergebnisse sprechen für den Einsatz einer antiviralen Chemoprophylaxe mit Ganciclovir oder Valganciclovir bei pädiatrischen Nierentransplantatempfängern mit hohem Risiko einer CMV-Replikation (D+/R-), um die Entstehung einer chronischen Transplantatdysfunktion/-nephropathie durch indirekte CMV-Effekte zu vermeiden. Die im Rahmen der Substudie 2 dargestellten Ergebnisse belegen einen CMV-protectiven Effekt einer EVR-basierten Immunsuppression bei pädiatrischen Nierentransplantatempfängern. Auf Basis dieser Ergebnisse ist die Wahl einer EVR-basierten Immunsuppression bei Patienten mit hohem CMV-Risiko als zusätzliche CMV-Prävention im Sinne einer individualisierten Therapie eine therapeutische Option. Eine Immunsuppression mit EVR macht eine antivirale Chemoprophylaxe dennoch nicht obsolet; von den im Rahmen dieser Arbeit untersuchten CMV-Präventionsstrategien verhinderte die Kombination einer antiviralen Chemoprophylaxe mit Ganciclovir oder Valganciclovir und einer EVR-basierten Immunsuppression am effektivsten eine CMV-Replikation und -Erkrankung.