

CMV-Infektionen nach Transplantation thorakaler Organe

Zytomegalie-Viren (CMV) verursachen die meisten Virusinfektionen nach Organtransplantation. Sie gefährden die Patienten durch invasive Erkrankungen mit teilweise schweren gesundheitlichen Komplikationen und gefährlichen Langzeitfolgen. Die grundsätzliche Strategie gegen diese Bedrohung besteht in Monitoring, Prävention, Therapie einer CMV-Infektion und Anpassung der Immunsuppression. Die dazugehörigen Maßnahmen unterscheiden sich momentan in den einzelnen Zentren. Das Symposium der Arbeitsgemeinschaft „Thorakale Organtransplantation“ der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie am 28. September 2013 in Heidelberg hatte 2 Ziele: den aktuellen Stand im Umgang mit der CMV-Infektion nach Transplantation zu beschreiben und einen Konsens der Therapiezentren anzubahnen.

CMV bei transplantierten Patienten

Die CMV-Seroprävalenz liegt in Europa bei 40–60%. Das CMV-Virus kann auch bei der Transplantation über das Organ eines CMV-positiven Spenders primär in einen seronegativen Empfänger übertragen werden (Hochrisikokonstellation D+/R–). In der Konstellation D+/R+ kann es sich – wie Prof. Ingeborg A. Hauser, Frankfurt, erläuterte – auch

Tab. 1 Inzidenz der CMV-Infektion und -Erkrankung nach thorakalen Organtransplantationen; nach [2].

Organ	CMV-Infektion	CMV-Erkrankung
Herztransplantation	9–35%	25%
Lungen- oder Herz-Lungen-Transplantation	39–41%	39%

um eine CMV-Sekundärinfektion mit einem anderen Virusstamm handeln. Oder ein im Empfänger vorhandenes Virus wird unter Immunsuppression reaktiviert (bei D-/R+). Bestimmte Immunsuppressiva können die Bildung einer CMV-spezifischen Immunantwort verzögern [1].

Die CMV-Problematik nach Organtransplantation wird unterteilt in

- CMV-Virusreplikation ohne Symptomatik (klinisch asymptomatische CMV-Infektion),
- CMV-Syndrom als leichteste Form der Erkrankung meist mit Fieber und allgemeiner Schwäche und
- organinvasive CMV-Erkrankung, z. B. CMV-Kolitis mit blutigen Diarrhöen oder CMV-Pneumonie.

Die Inzidenz der CMV-Infektion und der CMV-Erkrankung nach Herz- und Herz-Lungen-Transplantationen ist hoch (Tab. 1). CMV-Infektionen können nicht nur in den ersten Monaten nach einer Transplantation, sondern auch im Langzeitverlauf auftreten.

Transplantatvaskulopathie und andere indirekte CMV-Effekte

Neben der CMV-Erkrankung selbst als Folge der CMV-Infektion werden zahlreiche indirekte Effekte der CMV-Replikation diskutiert: Nicht nur opportunistische Infektionen, auch kardiovaskuläre Erkrankungen treten häufiger auf. Organtransplantierte sind zudem besonders durch eine Transplantatschädigung sowie akute und chronische Abstoßungen gefährdet (Abb. 1).

Bei herztransplantierten Patienten ist der Zusammenhang zwischen Transplantatvaskulopathie (TVP) und CMV-Infektion von besonderem Interesse. Prof. Dr. med. Stephan Ensminger, Bad Oeynhausen, nannte neben anderen Risikofaktoren der TVP auch die CMV-Infektion. Das Zytomegalie-Virus infiziert Endothelzellen und führt zu einer Hochregulation proinflammatorischer Zytokine [3] sowie glatte Gefäßmuskelzellen und induziert deren Migration [4].

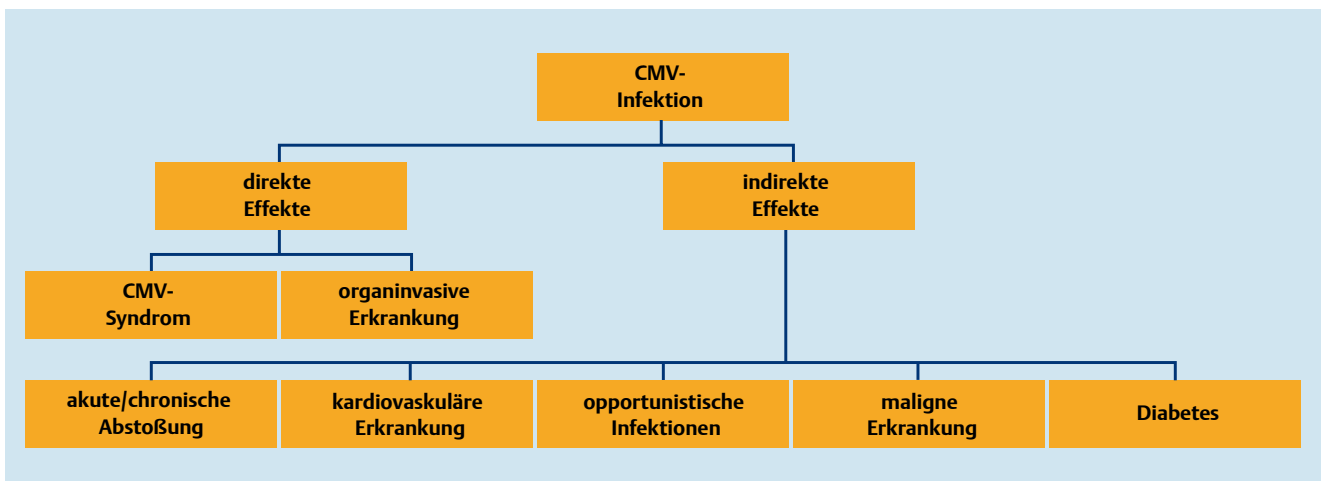


Abb. 1 Direkte und indirekte Effekte der CMV-Infektion.

Tab. 2 Anpassung der Valganciclovir-Dosis an die Nierenfunktion.

Kreatinin-Clearance (ml/min)	Therapie	Prophylaxe
≥ 60	2 × 900 mg/d	1 × 900 mg/d
40–59	2 × 450 mg/d	1 × 450 mg/d
25–39	1 × 450 mg/d	450 mg/2d (alle 2 Tage)
10–24	450 mg/2d (alle 2 Tage)	2 × 450 mg/Woche

CMV-Diagnostik prä- und posttransplant

Zur CMV-Diagnostik liegen neue Konsensempfehlungen vor [5], auf die sich Frau Prof. Martina Sester, Hamburg/Saar, bezog. Vor der Transplantation geht es um die Erfassung der Risikofaktoren des Patienten: CMV-Serostatus von Empfänger (unmittelbar vor Transplantation) und Spender, transplantiertes Organ und geplante Immunsuppression.

Cave: Bei Patienten mit Blut- oder Plasmatransfusionen (bzw. bei Kindern im 1. Lebensjahr) kann es durch transfundierte (bzw. mütterliche) Antikörper zu einer falschen Einschätzung des tatsächlichen Infektionsstatus kommen.

Zur CMV-Diagnostik nach Transplantation werden quantitative Verfahren zur Bestimmung der Viruslast empfohlen: Der pp65-Antigenämie-Test ist wenig standardisiert und hat eine eingeschränkte Aussagekraft bei Leukopenie.

Bei den quantitativen PCR-Verfahren wird derzeit ein WHO-Standard entwickelt, sodass dieser zukünftig den Diagnosestandard bilden wird. Grenzwerte, ab wann eine Therapie eingeleitet werden soll, müssen derzeit mit dem jeweiligen Labor zusammen ermittelt und festgelegt werden. Der aktuelle Standard besteht darin, die Proben immer in das gleiche Labor einzusenden und immer dasselbe Material (Vollblut/Plasma) untersuchen zu lassen, um die Verlaufsdaten unter gleichbleibenden Bedingungen beurteilen zu können.

CMV-Prävention nach Organtransplantation

Grundsätzlich gibt es 2 Ansätze zur CMV-Prävention nach Organtransplantation:

- Bei der CMV-Prophylaxe erhält ein Patient mit CMV-Risiko unmittelbar nach der Transplantation ohne Virusnachweis ein antivirales Medi-

kament (siehe auch Tab. 2) in halber therapeutischer Dosis.

- Bei der präemptiven Therapie wird die CMV-Viruslast wöchentlich kontrolliert und der Patient ab einer bestimmten Virusreplikation (Grenzwert im PCR-Test) in therapeutischer Dosierung behandelt, bevor Krankheitssymptome auftreten.

Die aktuelle Cochrane-Analyse [6] kommt grundsätzlich zu den Schlüssen, dass eine CMV-Prophylaxe nach Organtransplantation zu weniger CMV-bedingten Komplikationen führt und auch die Zahl anderer Herpesvirus- und bakteriellen Infektionen verringert. Eine Prophylaxe wird generell empfohlen für die Hochrisikogruppe (D+/R-) und den positiven Empfänger (R+).

Die optimale Dauer einer CMV-Prophylaxe nach Herztransplantation ist noch unklar. Bei den oft schwerkranken und niereninsuffizienten Patienten wird die Prophylaxe allerdings kontrovers diskutiert und die präemptive Therapie in ihrer Effizienz als gleichwertig beurteilt [7]. Laut Dr. Uwe Schulz, Bad Oeynhausen, besteht ein großes Problem bei herztransplantierten Patienten darin, dass CMV-Infektionen oft in späteren Phasen auftreten, wenn das Routine-monitoring meist schon weniger engmaschig erfolgt.

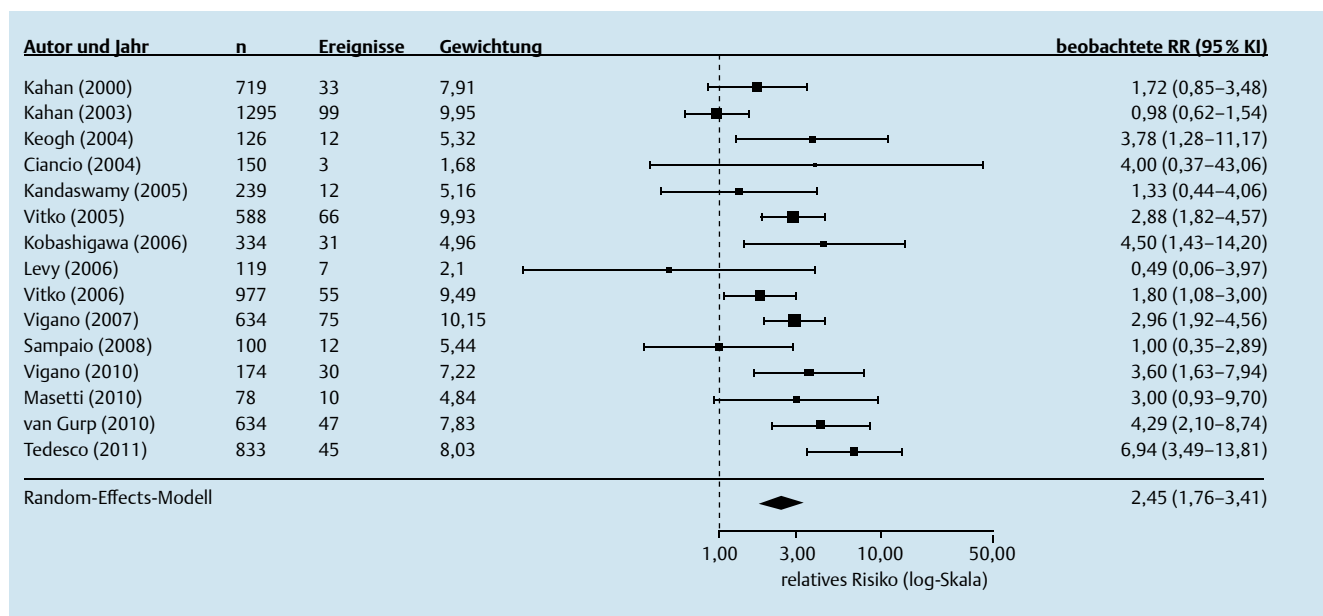


Abb. 2 Relative Risiken (RR) von CMV-Ereignissen in den Einzelstudien mit Calcineurin-Inhibitor vs. mTOR-Inhibitor + Calcineurin-Inhibitor und gepooltes RR von 2,45; nach [13].

Die Konsensusempfehlungen [5] sehen für die Zeit einer CMV-Prophylaxe nur dann ein Viruslast-Monitoring vor, wenn ein Verdacht auf eine CMV-Infektion besteht. Dagegen ist die engmaschige Kontrolle der Viruslast (in den ersten 3–4 Monaten wöchentlich) essenziell für den Erfolg einer präemptiven Therapiestrategie.

CMV und Immunsuppression mit mTOR-Inhibition

Neben der vorgestellten CMV-Prävention gibt es laut Hauser noch einen weiteren vielversprechenden Ansatz, die Replikation des CMV-Virus nach Transplantation zu hemmen: die Immunsuppression mit einem mTOR-Inhibitor. In mehreren Einzelstudien und Metaanalysen wurde für verschiedene Organe gezeigt, dass eine CMV-Infektion unter Everolimus seltener auftritt als unter anderen Immunsuppressiva. Nach Brennan et al. [8] erstreckt sich die antivirale Wirkung der mTOR-Inhibitoren auch auf andere wichtige Viren wie BKV (Polyomavirus-BK) und HPV (Humanes Papillomavirus).

Bei herztransplantierten Patienten zeigten Viganò et al. [9] in einer randomisierten Studie unter Everolimus plus niedrig dosiertem Ciclosporin gegenüber MMF plus standarddosiertem Ciclosporin eine deutlich geringere Häufigkeit von CMV-Ereignissen jeder Art: 8,8 vs. 32,5%. Die CMV-Prophylaxe in beiden Studienarmen erfolgte nach denselben Kriterien und wurde auch in ähnlichem Ausmaß genutzt. Auch bei der gepoolten Analyse dreier Studien bei Herztransplantierten trat eine CMV-Infektion bzw. traten eine CMV-Infektion und ein CMV-Syndrom in der Everolimus-Gruppe deutlich seltener auf als in den Vergleichsgruppen. Die Wirkung von Everolimus war von der Art der CMV-Prävention unabhängig [10] (Näheres siehe S. 18). Überzeugend ist auch das Ergebnis der prospektiven Studie von Delgado et al. [11] an 199 erwachsenen herztransplantierten Patienten: Hier wurde in multivariater Analyse (u.a. unter Berücksichtigung der erhaltenen CMV-Prophylaxe) das Risiko für ein CMV-Ereignis bei Anwendung eines mTOR-Inhibitors deutlich auf den Faktor 0,31 reduziert. In einer

24-monatigen offenen Phase-IIIb-Studie [12] erhielten 833 de novo nierentransplantierte Patienten entweder Everolimus (Talspiegel 3–8 oder 6–12 ng/ml) plus reduziertes Ciclosporin oder Mycophenolat plus standarddosiertes Ciclosporin bei CMV-Prophylaxe nach den Zentrumsprotokollen. Unter dem mTOR-Inhibitor war die Inzidenz von CMV-Infektionen nach 24 Monaten mit 1,5 bzw. 0,4 vs. 6,2% deutlich ($p=0,004$ bzw. $p<0,001$) geringer als unter Mycophenolat. Dies galt auch für CMV-Syndrome und CMV-Erkrankungen.

Bei kombinierter Analyse von 25 Studien zu verschiedenen Organtransplantationen wurde bestätigt, dass CMV-bezogene Ereignisse (Virusreplikation bis zur invasiven Erkrankung) in den mTOR-Inhibitor-Gruppen (in Monotherapie oder in Kombination mit einem Calcineurin-Inhibitor) deutlich seltener vorkamen [13] (Abb. 2 zur Kombinationstherapie).

Diskutiert wurde in dem Expertengremium, inwieweit eine CMV-Prophylaxe unter einer mTOR-haltigen Immunsuppression notwendig ist, da im Everolimus-Arm eine Infektion trotz verabreichter CMV-Prophylaxe nochmals gesenkt werden konnte [10, 14]. Hauser diskutierte für ihr Zentrum, dass eine mTOR-haltige Immunsuppression spätestens nach Beendigung der CMV-Prophylaxe sinnvoll wäre.

CMV-Therapie und ihr Monitoring

Die Therapieindikation wird anhand eines Grenzwertes der CMV-Viruslast und ggf. von klinischen Symptomen und Befunden gestellt. Die Dosis der antiviralen Medikamente (Ganciclovir i.v. oder Valganciclovir oral) muss an die Nierenfunktion adaptiert werden (Tab. 2). Bei zunehmender Niereninsuffizienz kann die anwendbare Dosierung unzureichend und eine Therapiealternative (z.B. mit Hyperimmunglobulinen) erforderlich sein. Bei schwerer CMV-Infektion sollte zusätzlich die Immunsuppression reduziert werden, da bestimmte Immunsuppressiva die Bildung einer CMV-spezifischen Immunantwort unterdrücken [1].

Härter und Michel [7] empfehlen eine Genotypisierung des CMV, wenn ein Patient nach 14-tägiger Standardtherapie kein sicheres Therapieansprechen zeigt. In diesem Zeitraum ist die Umstellung auf ein Reservemedikament oft wirksam, später eher weniger. Nach der akuten Therapiephase bzw. bei rezidivierenden CMV-Infektionen oder bei einem Therapieversagen sollte eine Umstellung auf einen mTOR-Inhibitor erwogen werden.

Die Therapie wird so lange durchgeführt, bis die Viruslast, die unter der Therapie 1- bis 2-mal pro Woche mittels CMV-PCR bestimmt wird, in 2 aufeinander folgenden Wochen negativ ist. Danach folgt die Sekundärprophylaxe.

Zusammenfassend muss die Zukunft zeigen, welche Auswirkung eine CMV-Prophylaxe vs. einer präemptiven Therapie auf das Langzeitüberleben und die Lebensqualität der Patienten hat, welche Prädiktoren bei Risikopatienten eine CMV-Infektion anzeigen und ob eine CMV-Impfung möglich sein wird.

Literatur

- 1 Nashan B et al. Transplantation 2012; 93: 1075–1085
- 2 McDevitt LM. Am J Health Syst Pharm 2006; 63: S3–S9
- 3 Horváth R et al. J Clin Virol 2000; 16: 17–24
- 4 Streblow DN et al. J Biol Chem 2003; 278: 50456–50465
- 5 Kotton CN et al. Transplantation 2013; 96: 333–360
- 6 Hodson EM et al. Cochrane Database Syst Rev 2013; 2: CD003774
- 7 Härter G, Michel F. Expert Opin Pharmacother 2012; 13: 623–627
- 8 Brennan DC et al. Rev Med Virol 2013; 23: 97–125
- 9 Viganò M et al. Transpl Infect Dis 2010; 12: 23–30
- 10 Kobashigawa J et al. Transpl Infect Dis 2013; 15: 150–162
- 11 Delgado JF et al. Transpl Infect Dis 2011; 13: 136–144
- 12 Cibrik D et al. Transplantation 2013; 95: 933–942
- 13 Andrassy J et al. Transplantation 2012; 94: 1208–1217
- 14 Pauly D et al. ISHLT 2011, Abstract 57

Symposium der Arbeitsgemeinschaft „Thorakale Organtransplantation“ der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie zum Thema „CMV-Infektionen nach Transplantation thorakaler Organe“ am 28. September 2013 in Heidelberg Vorsitz: PD Dr. med. Andreas Dösch, Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinikum Heidelberg, PD Dr. med. Ingo Kaczmarek, Transplantationszentrum München der LMU