

Everolimus verringert das Risiko einer BK-Virämie bei de novo Nierentransplantierten

Das BK-Virus (BKV; BK-Polyomavirus) ist eine wesentliche Ursache für den Organverlust nach Nierentransplantation, da es zu einer Polyomavirus-assoziierten Nephropathie (PVAN) führen kann. Deren Inzidenz liegt zwischen 1% und 10%, allerdings könnte die Dunkelziffer wegen vieler falsch-negativer Ergebnisse bei der Virusbestimmung noch weit höher liegen. Die Verwendung von Substanzen mit besonders starker immunsuppressiver Wirkung wie Tacrolimus oder Mycophenolsäure (MPA) wurde mit der Entwicklung von PVAN assoziiert, allerdings wurde der Einfluss verschiedener Immunsuppressiva auf die Entwicklung von BK-Virämien bisher selten untersucht.

Studienziel und Methode

Ziel der Studie war es, das Risiko einer BK-Virämie bei de novo nierentransplantierten Patienten zu vergleichen, die entweder mit Everolimus (EVR) oder MPA behandelt wurden. Von 296 Nierentransplantatempfängern eines Zentrums (Universitätsklinikum Careggi in Florenz) erhielten 238 eine Immunsuppression mit MPA plus Standarddosis Ciclosporin (CsA) und 58 mit EVR und reduziertem CsA. Die Entstehung einer BK-Virämie wurde während einer 12-monatigen Nachbeobachtungszeit mindestens einmal im Monat mittels Real-Time-PCR überprüft. Nach der Diagnose einer BK-Virämie wurde MPA abgesetzt, während die EVR-basierte Immunsuppression unverändert weitergeführt wurde.

Ergebnisse

Die Patienten in der EVR-Gruppe hatten deutlich seltener eine BK-Virämie als die Patienten in der MPA-Gruppe; die Inzidenz betrug 9 vs. 22% ($p=0,01$; Abb. 1). Die mediane Viruslast der Patienten mit EVR lag bei $2,5 \pm 1,8 \times 10^4$ Kopien/ml, die der Patienten mit MPA bei $12,5 \pm 6,1 \times 10^4$ Kopien/ml ($p < 0,001$).

Die Nierenfunktion der BKV-positiven Patienten (Kreatinin-Clearance im Ver-

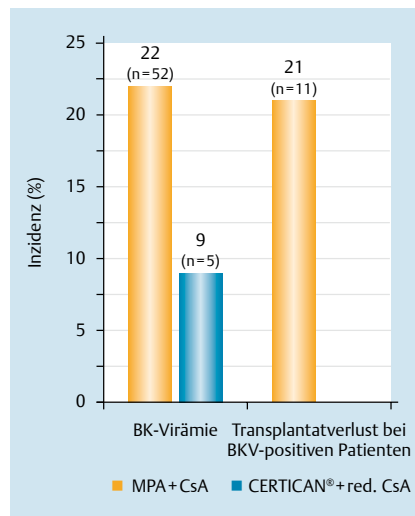


Abb. 1 Mit Everolimus plus reduziertem Ciclosporin behandelte Patienten litten deutlich seltener unter einer BK-Virämie ($*p < 0,01$) und einem Transplantatverlust bei BKV-positiven Patienten ($*p < 0,01$).

gleich zu Daten vor Beginn der BK-Virämie) blieb in der EVR-Gruppe relativ stabil ($-0,9$ ml/min), während sie in der MPA-Gruppe zurückging ($-17,4$ ml/min).

Keiner der mit EVR behandelten Patienten entwickelte eine PVAN. In der MPA-Gruppe traten hingegen 11 PVAN-Fälle und 4 mutmaßliche PVAN-Fälle auf. Die Rate der biopsiegeprüften Abstoßungsreaktionen (BPAR) vor Beginn der BK-Virämie lag bei 10,3% in der EVR-Gruppe bzw. 10,1% in der MPA-Gruppe. Nach einer BK-Virämie mit nachfolgendem Absetzen von MPA traten in dieser Gruppe Abstoßungsreaktionen bei 9 Patienten auf, während in der EVR-Gruppe nach einer BK-Virämie bei unveränderter Immunsuppression keine neue Abstoßung vorkam.

Insgesamt verloren 11 Patienten (21%) aus der MPA-Gruppe ihr Transplantat (5 aufgrund von PVAN und 6 aufgrund einer Abstoßung), aus der EVR-Gruppe dagegen keiner (Abb. 1).

Die mittleren IgG-, IgA- und IgM-Werte waren in der EVR-Gruppe normal und lagen in der MPA-Gruppe unter den



Normalwerten. Das Auftreten einer BK-Virämie war in der EVR-Gruppe mit einem temporären Anstieg der IgM-Werte verbunden, die nach etwa 3 Monaten auf den Normalwert zurückkehrten. Dies wurde in der MPA-Gruppe nicht beobachtet.

Diskussion

Viele Studien konnten bei mTOR-Inhibitoren sowohl antivirale Wirkungen als auch eine schützende Immunität nachweisen. EVR ist relativ frei von nierenschädigenden Eigenschaften, hemmt die Proliferation von neointimalen Zellen und glatten Muskelzellen und reduziert die Fibrogenese nach Transplantatschäden. Polyomaviren triggern in der Wirtszelle sowohl intrazelluläre Signalwege als auch die DNA-Replikation und aktivieren den Proteinkinase-Akt/mTOR-Signalweg, um ihre eigene Replikation zu ermöglichen. mTOR-Inhibitoren könnten diese Virusreplikation verhindern und damit das Risiko einer BK-Virämie vermindern.

Fazit

Eine Therapie mit Everolimus plus reduziertem Ciclosporin verringert im Vergleich zu einer Therapie mit Mycophenolsäure plus Standarddosis Ciclosporin das Risiko einer BK-Virämie bei Nierentransplantatempfängern und kann somit das Auftreten von PVAN und Transplantatverlusten verhindern.

Quelle: Moscarelli L et al. Clin Transplant 2013; 27: 546–554