

# Verringerung der Inzidenz von CMV Infektionen unter Everolimus nach *de novo* Herztransplantation

C. Bara<sup>1</sup>, A. Haverich<sup>1</sup>, M. Schäffer<sup>1</sup>, R. Hetzer<sup>2</sup>, M. Hummel<sup>3</sup>, J. Hill<sup>4</sup>, B. Ulbricht<sup>5</sup>, H.B. Lehmkuhl<sup>2</sup>

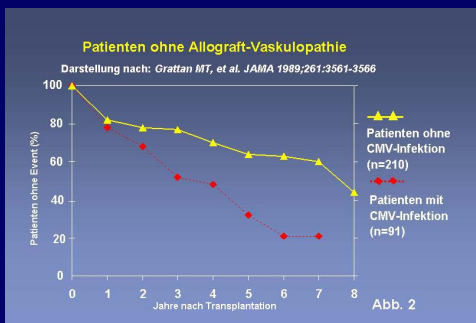
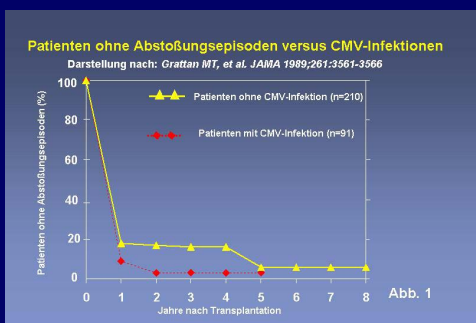
<sup>1</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Herz-, Thorax und Gefäßchirurgie; <sup>2</sup>Dt. Herzzentrum Berlin, Klinik für Herz-, Thorax und Gefäßchirurgie;

<sup>3</sup>Paulinenkrankenhaus, Berlin; <sup>4</sup>Shands Hospital Health Science Center, Gainesville, US; <sup>5</sup>Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, für die RAD B 253 Studiengruppe.

## Einleitung:

Cytomegalievirusinfektionen (CMV) nach Herztransplantation tragen bei zur:

- signifikanten Morbidität
- sind ein Risikofaktor für die Entwicklung der Transplantat-Vaskulopathie



Everolimus (Certican, RAD), ein neuer Proliferationsinhibitor, wirkt auf die Ursachen der akuten und chronischen Abstoßung sowie auf die Entwicklung von CMV-Infektionen. Klinische Studien bei nierentransplantierten Patienten zeigten eine Verringerung der Inzidenz von CMV-Infektionen unter der Behandlung mit Everolimus. Die Überlegenheit von RAD hinsichtlich Wirksamkeit und Reduktion der Allograft-Vaskulopathie gegenüber Azathioprin konnte bereits gezeigt werden (Eisen H. et al., N Engl J Med, 349:9, 847-858).

## Methodik:

Die Inzidenz der klinisch manifestierten CMV-Infektionen 12 Monate nach Herztransplantation wurde auf Basis einer multizentrischen, randomisierten Phase III Studie, die Everolimus vs. Azathioprin (AZA) vergleicht, untersucht. Die CMV-Prophylaxe wurde prospektiv vom Zentrum festgelegt. Der Spender/Empfänger (D/R) CMV-Status wurde durch standardisierte serologische Tests bestimmt.



**Abb. 3** Studiendesign - Die Randomisierung der mit Sandimmun® Optoral, Steroiden und Statinen behandelten Patienten (n=634) erfolgte in drei Studienarme: Everolimus 1.5 mg/Tag (n=209), Everolimus 3 mg/Tag (n=211) oder AZA 1-3 mg/kg/Tag (n=214).

## Analyse:

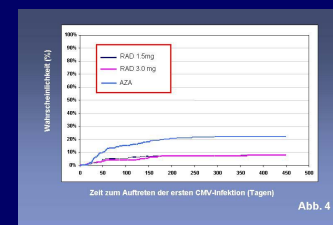
CMV-Infektionen der Patienten wurden retrospektiv analysiert mit Hilfe eines Fragebogen zur Unterscheidung von:

- **CMV-Syndrom** (mind. zwei Tage Fieber, Leukopenie, Neutropenie und virales Syndrom)
- **CMV-Erkrankung** (systemische Erkrankung mit Organbeteiligung)
- Patienten mit ausschließlich positivem CMV Laborbefund über Antigennachweis oder PCR (nach Zentrumspraxis)

## Ergebnisse:

CMV-Prophylaxe erhielten 62.2% der 1.5 mg und 64.4% der 3 mg RAD-Patienten und 66.3% der AZA-Patienten. Dabei wurden überwiegend Ganciclovir, Aciclovir und Valaciclovir verabreicht. Die durchschnittliche Dauer der antiviralen Prophylaxe betrug 104 Tage (Everolimus 1.5 mg), 96 Tage (Everolimus 3 mg) und 114 Tage (AZA, alle p=ns).

Die Inzidenz an CMV-Infektionen in der Hochrisikogruppe (D+/R-) lag bei 17.2% (Everolimus 1.5 mg), 22.7% (Everolimus 3 mg) und 17.3% (AZA). Der D/R CMV-Serumstatus war über alle Gruppen gleichmäßig verteilt.



**Abb. 4** Kaplan-Meier Kurven zum Auftreten der ersten CMV-Infektion

**Tabelle 1:** Inzidenzen der CMV-Infektionen (CMV-Syndrom und CMV-Erkrankung)

	Everolimus 1.5 mg (n=209)	Everolimus 3 mg (n=211)	AZA (n=214)	p
<b>CMV-Infektion (= positiver Laborbefund)</b>	<b>7.7%</b>	<b>7.6%</b>	<b>21.5%</b>	<b>0.0001</b>
• davon CMV-Syndrom	1.9%	2.8%	4.2%	ns
• davon CMV-Erkrankung	1.9%	3.7%	6.5%	ns

## Zusammenfassung:

- Die Inzidenz von CMV-Infektionen bei Patienten, die mit Everolimus behandelt wurden, war signifikant geringer als unter AZA.
- Everolimus hat das Potential, positiv den Langzeitverlauf nach Herztransplantation zu beeinflussen, da CMV-Infektionen die Entwicklung der chronischen Abstoßung und der Transplantat-Vaskulopathie fördern.
- Weitere Studien sind notwendig zur weiteren Aufklärung des Wirkmechanismus und um die positiven Effekte von Everolimus auf CMV-Infektionen und somit den Langzeitverlauf nach Herztransplantation zu bestätigen.