

Bedeutung der Cytomegalie-Virus-Infektion nach Nierentransplantation

eine retrospektive Untersuchung an 314 Organempfängern

Hannes Andreas Römhild

Chirurgische Klinik und Poliklinik
der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. H. Friess)

Bedeutung der Cytomegalievirus-Infektion
nach Nierentransplantation

- eine retrospektive Untersuchung an 314 Organempfängern -

Hannes Andreas Römhild

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen
Grades eines Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. M. J. Stangl
Ludwig-Maximilians-Universität München

2. Univ.-Prof. Dr. U. Protzer

Die Dissertation wurde am 25.03.2011 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 26.09.2012
angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1 Einführung

1.1 Einleitung	9
1.2 Cytomegalievirus	10
1.2.1 Historie	10
1.2.2 Epidemiologie und Transmission	10
1.2.3 Infektion des immunkompetenten Patienten	10
1.2.4 CMV-Infektion bzw. Erkrankung nierentransplanterter Patienten	12
1.2.5 Risikofaktoren, die eine CMV-Infektion begünstigen	15
1.3 Abstoßung solider Organtransplantate	18
1.3.1 Klassifikation der Abstoßungsreaktionen	18
1.3.2 Hyperakute Abstoßung	18
1.3.3 Akute Abstoßung	19
1.3.4 Chronische Abstoßung	22
1.4 Immunsuppressive Therapie	23
1.4.1 Perioperative Immunsuppression	23
1.4.2 Erhaltungsimmunsuppression	24
1.5 Fragestellungen	25

2	Patienten und Methoden	27
2.1	Allgemeines	27
2.2	Datenerhebung	28
2.3	Definitionen	29
2.4	Statistik	29
3	Ergebnisse	30
3.1	CMV-Konstellation	30
3.2	CMV-Konstellation und –Infektion	31
3.3	CMV-Infektion und akute Abstoßung	32
3.4	CMV-Infektion und chronische Abstoßung	33
3.5	CMV-Infektion und Transplantatfunktion nach einem Jahr	34
3.6	CMV-Infektion und primäre Immunsuppression	38
3.7	CMV-Infektion und perioperative Antikörpertherapie	39
3.8	Beurteilung der definierten Risikogruppe	40
3.9	CMV-Infektion und Alter	41
4	Diskussion	43
4.1	CMV-Infektion und Abstoßung	43
4.2	CMV-Infektion und Transplantatfunktion nach einem Jahr	46
4.3	CMV-Infektion und Immunsuppression	47
4.4	Bedeutung der Risikogruppe und des Alters	48
5	Zusammenfassung und Schlussfolgerungen	49
6	Literatur	50

Abkürzungsverzeichnis

AIDS	-	aquired immune deficiency syndrom
AK	-	Antikörper
ATG	-	anti T-Lmphozyten Globulin
Bp	-	Basenpaare
CD	-	Cluster of differentiation (Oberflächenmarker)
CMV	-	Cytomegalievirus
CsA	-	Cyclosporin A
DNA	-	Desoxyribonukleinsäure
EBV	-	Epstein-Barr-Virus
Geq	-	Genom äquivalente Einheiten
h	-	Stunde(n)
HLA	-	human leucocyte antigen
Ig	-	Immunglobulin
IFN	-	Interferon
IL	-	Interleukin
i.v.	-	intravenös
kg	-	Kilogramm
MHC	-	major histocompatibility complex
min	-	Minute(n)
ml	-	Milliliter
MW	-	Mann-Whitney-Test
OKT3	-	Anti-CD3-Antikörper
OP	-	Operation
ORF	-	open reading frame
PCR	-	Polymerase-Kettenreaktion (polymerase chain reaction)
pg	-	Picogramm
RNA	-	Ribonukleinsäure

1 Einführung

1.1 Einleitung

Seit 1954 von Murray erfolgreich die erste Niere transplantiert wurde, ist die Zahl der jährlich durchgeführten Nierentransplantationen stetig gestiegen. Da sich vor allem in den letzten Jahren sowohl die immunsuppressive Therapie als auch die operative Technik verbessert haben, ist mittlerweile die Kontrolle von Infektionen und malignen Entartungen eine große Herausforderung für ein krankheitsfreies Leben nach einer Transplantation geworden. Durch steigende Lebenserwartung der Organempfänger einerseits und die zunehmende Anzahl an Nierentransplantationen andererseits wächst entsprechend die Gruppe immunsupprimierter Patienten immer weiter an. Solche Patienten sind natürlich weitaus stärker dem Risiko ausgesetzt, an Infektionen allgemein zu erkranken. Hinzu kommt die Problematik, dass Patienten, welche immunsuppressiv behandelt werden, auch Infektionen entwickeln können, die für den immunkompetenten Menschen normalerweise ungefährlich sind. Somit beobachtet man heute eine steigende Inzidenz sowie ein immer breiteres Spektrum an opportunistischen Infektionen nach Nierentransplantation.^{94,34} Innerhalb dieser opportunistischen Infektionen ist das Cytomegalievirus (CMV) einer der wichtigsten Erreger von Infektionen bei Patienten nach erfolgter Nierentransplantation.^{95,32,109,62}

Vor nicht allzu langer Zeit verstarben noch relativ viele Transplantationspatienten an den gefürchteten Komplikationen einer fulminanten Infektion durch CMV. Bessere antivirale Medikamente konnten die Rate dieser schweren Komplikationen jedoch stark reduzieren.¹⁰⁵ Trotzdem hat CMV in der Transplantationsmedizin keineswegs an Bedeutung verloren. Immer noch treten bei ca. 20 – 60% der Empfänger einer Nierentransplantation Symptome der CMV-Infektion auf.¹² Diese sogenannte CMV-Erkrankung ist als eine signifikante Ursache für erhöhte Morbidität und Mortalität nach der Transplantation zu sehen.^{13,105} Heutzutage stehen aber auch die indirekten Effekte von CMV, vor allem im Zusammenspiel mit den immunologischen Prozessen bei akuter und chronischer Abstoßung, im Mittelpunkt der Forschung.⁹³

1.2 Cytomegalievirus

1.2.1 Historie

Über das Cytomegalievirus wurde erstmals 1956 berichtet, als es aus Speicheldrüsen und Nieren zweier verstorbener Kinder isoliert wurde.¹⁰⁸ entsprechend nannte man das Virus anfangs „salivary gland virus“ bzw. „salivary gland inclusion disease“. 1960 schlugen Weller et al. aber die Verwendung des Begriffes Cytomegalievirus vor.¹²³ Klemola und Kaarianinen beschrieben 1965 die CMV-Mononukleose, den bei gesunden Individuen hauptsächlich beobachteten Krankheitsverlauf.⁶⁰ 1965 wurde auch zum ersten Mal CMV bei einem Empfänger einer Nierentransplantation nachgewiesen.

1.2.2 Epidemiologie und Transmission

Das humane Cytomegalievirus gehört zur Gruppe der β -Herpesviren und ist somit verwandt mit Herpes-simplex- (Typ 1 und 2), Varizella-Zoster-, Epstein-Barr- und humanem Herpesvirus Typ 6. Es ist in der menschlichen Bevölkerung weltweit endemisch. Seine Prävalenz hängt vom Lebensalter und von transmissionsbegünstigenden sozioökonomischen Faktoren ab und variiert somit je nach Land zwischen 40% und 100%. Sie erreicht in Mitteleuropa bei Erwachsenen ca. 60 %, in den Ländern der dritten Welt wird eine Prävalenz von ca. 90 % dagegen bereits im Kleinkindesalter erreicht.^{63,48}

Die Virusübertragung erfolgt durch direkten körperlichen Kontakt oder durch Berührung mit kontaminierten Körperflüssigkeiten wie Speichel, Sperma, Urin, zervikalen und vaginalen Sekreten, Tränen oder Muttermilch.⁴³ Daneben spielen auch die Transfusion von Blutprodukten und Organtransplantationen eine große Rolle in der Übertragung.^{87,85}

1.2.3 Infektion des immunkompetenten Patienten

Das Spektrum der klinischen Manifestation einer Infektion des Menschen mit CMV ist äußerst vielfältig und hängt stark vom individuellen Zustand des Immunsystems ab. Die Primärinfektion eines Immungesunden verläuft in der Regel klinisch inapparent oder

präsentiert sich als Mononukleose-ähnliches Krankheitsbild mit zervikaler Lymphadenopathie, persistierendem Fieber, Myalgie, Arthralgie, dermatologischen Manifestationen und anderen unspezifischen Symptomen.^{22,31} Äußerst selten kommt es beim Immunkompetenten zu organspezifischen Infektionen mit folgender systemischer Infektion.²⁷ Eine zentrale Rolle in der Kontrolle der viralen Replikation bzw. Erkrankung nehmen spezifische T-Zellen ein. Diese können das Virus aber nicht vollständig eliminieren, so dass es zu einer lebenslangen dynamischen Interaktion von Virus und menschlichem Immunsystem kommt. Mit einem Gesamtdurchmesser von etwa 200nm und einem Genom aus doppelsträngiger DNA von über 200.000 Basenpaaren ist das CMV ein sehr großes und äußerst komplex gebautes Virus. Das Genom beinhaltet 213 open reading frames (ORFs), welche für alle Proteine des Virus codieren. Es ist bereits eine Vielzahl von CMV-spezifischen Antworten der CD4+ bzw. CD8+ T-Zellen im Immungesunden beobachtet worden, wobei von 151 solcher ORFs des CMV gezeigt werden konnte, dass sie allogene Stimuli für CD4+ und CD8+ T-Zellen darstellen.^{39,115}

Der Großteil der symptomatischen CMV-Erkrankungen eines Immungesunden wird durch die Primärinfektion verursacht. Das Virus kann aber nach der Primärinfektion, wie die anderen Herpesviridae auch, im Körper latent persistieren. So kann es im Laufe des Lebens auch zu einer sekundären Erkrankung durch die Reaktivierung des Virus kommen. Oft tritt dies im Rahmen einer systemischen Immunsuppression zu Tage, sei diese nun iatrogen oder durch individuelle medizinische Gegebenheiten bedingt.

Die Infektion mit CMV bei geschwächter Immunabwehr kann zu weitaus schwerwiegenderen klinischen Symptomen führen als die Infektion eines Immunkompetenten.^{15,49} Es disponieren beispielsweise angeborene Immundefekte, wie die severe combined immunodeficiency (SCID) ebenso wie erworbene Immunopathien (z.B. AIDS), zu schweren Infektionsverläufen.^{90,113} Die drei statistisch größten Risikogruppen für das Auftreten einer symptomatischen CMV-Infektion sind Patienten mit onkologischen Erkrankungen, AIDS-Patienten sowie Patienten mit iatrogenen Immunsuppression, wie sie nach einer Nierentransplantation erforderlich ist. Hier kann es zu schweren Infektionen mit diversen Organbeteiligungen und Krankheitsmanifestationen kommen.¹⁰⁴ CMV-Infektionen selbst wurde darüber hinaus ein immunsuppressiver Effekt nachgewiesen. So prädisponieren diese Infektionen auch zu bakteriellen, viralen und mykotischen Superinfektionen.⁸

Dieser immunsuppressive Effekt von CMV könnte sich sowohl additiv als auch synergistisch zu anderen immunsuppressiven Faktoren, wie beispielsweise der medikamentösen Immunsuppression, verhalten. So konnte von Rubin et al. beobachtet werden, dass in seiner Klinik in den letzten 20 Jahren über 90% der Transplantationspatienten, welche opportunistische Infektionen (z.B. durch *Aspergillus species*, *Pneumocystis carinii*, *Nocardia asteroides*, *Cryptococcus neoformans*) entwickelten, auch CMV oder andere immunmodulatorische virale Infektionen hatten.⁹³

1.2.4 CMV-Infektion bzw. Erkrankung nierentransplantiertter Patienten

Die mit der Transplantation beginnende Immunsuppression zur Prävention einer Abstoßung erhöht das Risiko einer klinisch relevanten, symptomatischen CMV-Infektion, d.h. einer CMV-Erkrankung.^{32,5} Hier ist es nun besonders wichtig, zwischen der CMV-Infektion als solcher und der sogenannten CMV-Erkrankung zu unterscheiden. Eine Serokonversion bzw. der Nachweis des Virus mittels molekularbiologischer Methoden oder Kultur reicht bereits aus, um per definitionem von einer CMV-Infektion zu sprechen. (siehe Abb. 1)

Heutzutage werden meist der pp65 Antigen Assay, die CMV-PCR, zum Nachweis von CMV-DNA, und der hybrid-capture RNA-DNA Assay verwendet.

Kriterien einer CMV-Infektion:

- a) Serokonversion mit Auftreten von Anti-CMV IgM Antikörpern
- b) Anstieg bereits präexistenter Anti-CMV IgG-Titer
- c) Nachweis von CMV-Antigen in infizierten Zellen
- d) Nachweis einer CMV-DNAämie mittels PCR
- e) Nachweis von CMV-DNA in Speichel oder Urin

Abbildung 1

Die Inzidenz der CMV-Infektion nach Nierentransplantation liegt ohne antivirale Prophylaxe zwischen 50 bis 70%.^{28,101} Normalerweise kommt es gleich in den ersten Monaten nach Operation zu einer Infektion, mit einem Häufigkeitsgipfel im 2. bis 3. Monat.^{40,66}

Im Gegensatz dazu spricht man erst von einer CMV-Erkrankung, wenn klinische Symptome, wie Fieber, Leukopenie oder Organbeteiligungen zusätzlich zu den Kriterien einer CMV-Infektion vorliegen.^{32,96,86} Insgesamt kann sich bei den immunsupprimierten Empfängern einer Nierentransplantation das klinische Bild einer CMV-Erkrankung sehr unterschiedlich darstellen. Generell umfasst es Fieber, Panzytopenie und oft auch gewisse Organbeteiligungen. Hervorzuheben sind hier die interstitielle CMV-Pneumonie, die CMV-Hepatitis oder CMV-Enteritis. Seltener kann es zu Chorioretinitis (eher bei AIDS-Patienten), Guillain-Barré-Syndrom, aseptischer Meningitis sowie anderen noch selteneren Organmanifestationen kommen. Möglich ist auch ein disseminierter, den ganzen Körper betreffender Verlauf.^{86,16} Je nach Autor tritt bei 20 - 60 % der Nierentransplantierten ohne antivirale Prophylaxe eine CMV-Erkrankung auf.¹² Neuere Studien sprechen hingegen von 5 – 16%⁸⁶, was auf die immer häufiger angewendete prophylaktische bzw. präemptive antivirale Therapie zurückzuführen sein könnte.

Die besondere Rolle, die die CMV-Erkrankung bei Nierentransplantierten spielt, wird verständlich, wenn man bedenkt, dass circa die Hälfte aller Fieberepisoden in den ersten Monaten nach allogener Organtransplantation einer CMV-Reaktivierung oder -Primärinfektion zugeschrieben werden.¹¹² Insgesamt wirkt sich die CMV-Erkrankung auch negativ auf Morbidität und Mortalität von Nierentransplantierten aus.^{13,105} So hat die CMV-Erkrankung einen negativen Effekt auf die frühe Transplantatfunktion bzw. ist mit einer akuten Abstoßung assoziiert.^{10,11,119,89}

Auch könnte die CMV-Erkrankung ein Risikofaktor für den langfristigen Verlust des Transplantates sein.^{101,51} Jedoch ließ sich in einer single-centre Studie mit nahezu 500 Patienten nur dann eine Korrelation eines schlechteren längerfristigen Transplantatüberlebens mit einer CMV-Erkrankung zeigen, wenn auch jene Patienten, welche mit noch funktionierender Niere verstarben zu der Gruppe mit Transplantatversagen gerechnet wurden. Ebenso wurde in dieser Studie der Einfluss auf die Gesamtmortalität untersucht. Im Vergleich zu denjenigen Patienten ohne CMV pp65 Antigenämie hatten diejenigen Patienten mit einer CMV-Erkrankung eine um das 2,5fach

erhöhte, diejenigen mit Antigenämie, d.h. CMV-Infektion, überraschenderweise eine 2,9fach erhöhte Gesamtmortalität.⁹⁷ Auch die Ergebnisse von Schnitzler et al. weisen darauf hin, dass nicht nur die CMV-Erkrankung an sich die Morbidität oder sogar Mortalität des Nierentransplantierten negativ beeinflusst. In seiner Studie hatten CMV-positive Patienten nach Transplantation eine signifikant höhere Inzidenz an CMV-Erkrankung bzw. Transplantatverlust als CMV-negative Empfänger.¹⁰⁰

Der Einfluss der bloßen CMV-Infektion wird aber immer noch kontrovers diskutiert und so konnte in anderen Studien keine Risikokorrelation der bloßen CMV-Infektion und der akuten Abstoßung festgestellt werden.^{11,25,119} Es wurde zudem gezeigt, dass eine aktive CMV-Infektion (Antigenämie, Virämie) bei intakter Transplantatfunktion nicht mit einer höheren Morbidität assoziiert ist.^{65,67} Dies scheint darauf hinzuweisen, dass eine aktive CMV-Infektion bei den heute möglichen antiviralen Therapiemöglichkeiten nicht direkt die Morbidität erhöht.⁷⁷ Des Weiteren war eine positive Antigenämie nicht mit einer chronischen Transplantatdysfunktion nach 5 Jahren vergesellschaftet.²⁵ Allerdings scheint eine späte subklinische CMV-Infektion mit einem relativ zügigem Transplantatverlust assoziiert zu sein.⁵⁹

Ob der bereits erläuterte negative Effekt einer CMV-Erkrankung auf die frühe Transplantatfunktion also auch bei der bloßen CMV-Infektion auftritt und wie sich Infektion bzw. Erkrankung auf das Langzeitüberleben des Transplantats auswirken, wurde bis heute noch nicht entgültig geklärt und ist Gegenstand aktueller Forschung.⁹⁷

In der Therapie von CMV-Infektion bzw. -Erkrankung haben sich mittlerweile Ganciclovir und Valganciclovir gegenüber Acyclovir oder Immunglobulinen durchgesetzt. Die Therapie der CMV-Erkrankung erfolgt in der Regel mit Ganciclovir intravenös. Zusätzlich wird der Antimetabolit, heute meist Mycophenolat-Mofetil, vorübergehend abgesetzt, da dieser zu einer Progredienz der CMV-Erkrankung führen kann. Um zu verhindern, dass sich aus einer CMV-Infektion eine Erkrankung entwickelt, werden Patienten nach Transplantation heute oft mit der Strategie einer „präemptiven Therapie“ nachversorgt. Dies bedeutet, dass durch periodisches Monitoring 3 bis 4 Monate lang nach Transplantation mittels PCR auf CMV-DNA eine frühe asymptomatische Infektion entdeckt werden soll. Dies erlaubt die unverzügliche Einleitung einer Therapie, um möglicherweise die Entwicklung einer CMV-Erkrankung zu verhindern und so Morbidität und Mortalität zu limitieren. Dazu wird auch hier der Antimetabolit, d.h. Mycophenolat,

abgesetzt und bei asymptomatischer bzw. milder Erkrankung 21 Tage lang mit Valganciclovir oral behandelt. Eine invasive Erkrankung wird aber auch bei dieser präemptiven Strategie mit Ganciclovir intravenös therapiert.

Alternativ zur präemptiven Strategie kann bei bestimmten Risikopatienten, oder allgemein bei jedem Patienten eine prophylaktische CMV-Therapie eingeleitet werden. Diese Therapie senkt signifikant die Inzidenz an CMV-Erkrankungen sowohl bei seronegativen als auch seropositiven Patienten. Auch kommt es bei Prophylaxe mit Valganciclovir zu weniger akuten Abstoßungen.⁵⁸ Der allgemeine Nutzen dieser Therapie muss jedoch noch eindeutig geklärt werden.⁶⁹

Die präemptive Therapie scheint einen geringen Kostenvorteil gegenüber einer allgemeinen Prophylaxe zu haben. Gemessen an den Langzeitergebnissen scheint sie, im Vergleich zur Prophylaxe, aber schlechter abzuschneiden.³⁷

1.2.5 Risikofaktoren, die eine CMV-Infektion begünstigen

Es liegt auf der Hand, dass die mit der Transplantation beginnende Immunsuppression die Entstehung von viralen Infektionen begünstigt, da diese in das für die Kontrolle dieser Infektionen außerordentlich wichtige T-Zell-System eingreift. Trotzdem sind nur einige spezielle Therapeutika direkt mit einem höheren Risiko für CMV assoziiert. So sind die zur Erweiterung der Standard- bzw. zur Rejektionstherapie eingesetzten Substanzen wie Mycophenolat-Mofetil oder die Kortikosteroide mit einer erhöhten Inzidenz an CMV-Infektionen assoziiert.^{99,116} Daneben wurden auch die zur Anwendung kommenden poly- oder monoklonalen Anti-Lymphozyten-Antikörper als Risikofaktor beschrieben.^{17,18}

Das Risiko einer CMV-Erkrankung erhöht sich hingegen nicht mit der Anwendung von Calcineurininhibitoren wie Tacrolimus und Cyclosporin.⁸⁶

So konnte auch allgemein für die jeweilig angewendeten immunsuppressiven Schemata, meist Triple-Therapien, keine eindeutige Risikokorrelation mit CMV nachgewiesen werden. Dieses Risiko korreliert aber direkt mit der Höhe der Immunsuppression.⁹⁴ So ist wohl eher die allgemeine Intensität der Immunsuppression für ein erhöhtes Risiko an CMV-Infektionen bzw. -Erkrankungen verantwortlich, als die Verwendung eines speziellen immunsuppressiven Schemas.⁸⁶

Besonders hervorzuheben ist zudem die Berücksichtigung der vor der Transplantation bestehenden Konstellation von Empfänger und Spender bezüglich ihres CMV-Serostatus. Da das Virus in dem Transplantat persistiert, ist bei einem CMV+ Spender grundsätzlich eine Übertragung möglich. Wie bereits erwähnt haben vor der Transplantation in unseren Breiten durchschnittlich sowohl zwei Drittel der Spender als auch der Empfänger einen positiven CMV-Titer.⁹⁶ Zur Risikoeinschätzung werden also beide vor der Operation auf ihren CMV-Status hin untersucht. Die mit dem größten Risiko behaftete Konstellation ist die Transplantation eines CMV+ Organs in einen CMV-Patienten. Ohne Prophylaxe infizieren sich 70 –90% dieser Patienten primär mit CMV. 50 – 80% werden eine CMV-Erkrankung und ungefähr 30% eine CMV-Pneumonie entwickeln. Die Mortalitätsrate beträgt dann ca. 15%.⁸¹ Trotz aller möglichen Komplikationen einer solchen Konstellation kann dies kein Ausschlusskriterium für eine Organtransplantation darstellen, gerade vor dem Hintergrund des eklatanten Organmangels^{102,103} und der weitaus höheren Mortalität der Patienten auf der Warteliste im Vergleich zu den bereits transplantierten Patienten.¹²⁶ Besonders in dieser Hochrisikogruppe wird häufig eine Prophylaxe zur Vermeidung von CMV-Infektion und -Erkrankung mit Ganciclovir oder Valganciclovir durchgeführt, welche ähnlich effektiv und sicher wirken, wobei Valganciclovir wohl eine noch etwas stärkere antivirale Wirkung und bessere Bioverfügbarkeit hat.^{14,82} Zur Prophylaxe können auch Hyperimmunglobuline gegen CMV eingesetzt werden. Diese reduzieren aber nur die Schwere einer CMV-Erkrankung, nicht aber die Inzidenz der Infektion.¹²

Bei CMV-negativem Spender und CMV-positivem Empfänger kann im Rahmen der Verabreichung von Immunsuppressiva eine latente CMV-Infektion reaktiviert werden. Dies geschieht in etwa 20% der Fälle, obwohl die Progression hin zu einer Pneumonitis eher selten ist.

Wenn sowohl Spender als auch Empfänger CMV-positiv sind, besteht für den Patienten sowohl das Risiko einer Reaktivierung als auch einer Superinfektion mit einem neuen Virusstamm. Hier wird überraschenderweise das schlechteste Patientenüberleben drei Jahre nach Transplantation beobachtet. Dies könnte auf die Präsenz oder die Reaktivierung von verschiedenen CMV-Virusstämmen zurückgeführt werden.^{102,103} Anti-Lymphozyten-Antikörper scheinen das Risiko einer Reaktivierung noch zu erhöhen. So wurde in einer Studie bei dieser CMV-Konstellation in der Kontrollgruppe eine Inzidenz der CMV-

Erkrankung von 21% beobachtet.⁹ Bei Patienten, die mit OKT3 behandelt wurden, lag die Inzidenz aber bei 59%.⁴⁷

CMV-negative Empfänger einer Niere eines CMV-negativen Spenders haben die niedrigste Inzidenz von CMV-Infektionen.^{125,101} Eine Prophylaxe ist hier nicht angezeigt.⁵⁴ In diesem Zusammenhang wurde von Schnitzler et al. herausgefunden, dass der Grad der Übereinstimmung der HLA-Oberflächenmoleküle (human lymphocyte antigen) bei Spender und Empfänger einen signifikanten Effekt auf CMV-Erkrankung und Transplantatüberleben hat.¹⁰¹ Diese Antigene des Haupthistokompatibilitätskomplexes (MHC-Antigene), beim Menschen HLA-System genannt, dienen zur Unterscheidung von körperfremd und körpereigen. Die Gene des HLA-Systems liegen auf dem kurzen Arm des Chromosom 6 und umfassen die Genorte A, B und C (HLA-Klasse-I-Antigene) sowie DR, DP und DQ (HLA-Klasse-II-Antigene). Da beim Menschen jeder Genort in zwei Allelen vorliegt, exprimiert jedes Individuum mindestens 12 verschiedene HLA-Antigene. Für die Transplantation haben sich insbesondere die Antigene HLA A, B und DR als wesentlich erwiesen. Wenige oder keine Übereinstimmungen in HLA-B und vor allem in HLA-DR haben den größten negativen Effekt auf Abstoßung und Langzeitüberleben.^{79,24}

In der zuvor genannten Studie von Schnitzler et al. hatten in der Gruppe mit Risikokonstellation (Spender CMV+, Empfänger CMV-) diejenigen Patienten mit 0 HLA-DR Übereinstimmungen die meisten CMV-Erkrankungen zu verzeichnen. Die Gruppe mit CMV-Erkrankung und keiner HLA-DR Übereinstimmung hatten nach 5 Jahren auch das schlechteste Transplantatüberleben, obwohl eine CMV-Erkrankung nicht mit einer häufigeren akuten Abstoßung assoziiert war.¹⁰¹ Alle Patienten dieser retrospektiven Studie erhielten das gleiche immunsuppressive Regime und wurden prophylaktisch mit Ganciclovir behandelt. Dies legt nahe, dass für ein verbessertes Transplantatüberleben sowohl CMV-Status als auch HLA-DR Übereinstimmungen berücksichtigt werden müssen.

Daneben können auch Retransplantationen und die damit meist verbundene verstärkte Immunsuppression das Risiko von CMV-Infektionen erhöhen.^{70,106,61}

Das Alter des Empfängers einer Transplantatniere ist in mehreren Studien nicht als Risikofaktor für vermehrte Infektionen oder auch Abstoßungen identifiziert worden.^{23,114} Nach Stratta et al. war lediglich das Überleben zwei Jahre nach Transplantation in der

Gruppe über 60 Jahre etwas schlechter.¹¹⁴ In drei anderen Studien hatten ältere Patienten hingegen eine ähnliche Transplantatfunktion nach einem Jahr sowie annähernd gleiche Überlebensraten.^{36,26,53} Nur war die Inzidenz an akuten Abstoßungen im Vergleich zur Kontrollgruppe in einer dieser Studien wohl auf Grund des schlechteren HLA-Matchings signifikant höher.³⁶

1.3 Abstoßung solider Organtransplantate

1.3.1 Klassifikation der Abstoßungsreaktionen

Die Einteilung der Abstoßungsreaktionen nach Organtransplantation stützt sich im Wesentlichen auf die histopathologischen Veränderungen. Nach dieser Klassifikation lassen sich drei Formen der Abstoßung unterscheiden, die hyperakute, die akute und die chronische. Es darf jedoch nicht der Eindruck entstehen, es handle sich um zeitlich nacheinander auftretende Phasen der Abstoßung. Während die hyperakute Form der Abstoßung sehr schnell nach der Transplantation in Erscheinung tritt, ist es durchaus möglich, dass akute und chronische Rejektion parallel verlaufen. Daher wird der jeweiligen Abstoßungsreaktion mehr ein histologisches Bild denn ein bestimmter Zeitpunkt zugeordnet.

1.3.2 Hyperakute Abstoßung

Bei der hyperakuten Abstoßung handelt es sich um ein Geschehen, welches unmittelbar – innerhalb von Minuten bis Stunden – nach der Reperfusion einsetzt. Bereits existierende Antikörper bewirken eine gegen das Gefäßsystem des Transplantats gerichtete Reaktion. Nach Bindung an die Endothelzellen wird über die Aktivierung der Komplementkaskade ein initialer Gefäßschaden hervorgerufen. Über die Freisetzung multipler Mediatoren kommt es zur Vasokonstriktion. Durch die Freilegung subendothelialer Strukturen wird die intravasale Gerinnung gefördert, die schließlich in einer Thrombosierung und ischämischen Schädigung des Transplantates gipfelt.^{35,117}

Die hyperakute Abstoßung wird meist innerhalb weniger Stunden nach Organtransplantation durch Antikörper ausgelöst, die bereits vor der Operation bestanden. Vermutlich sind diese bereits in vivo existierenden Antikörper Resultat vorausgegangener Reaktionen des Organismus mit Kohlenhydratantigenen verschiedener Mikroorganismen der Darmflora. Als Beispiel sei das AB0-Blutgruppensystem genannt, dessen Antigene auch auf den Endothelzellen und somit im transplantierten Organ exprimiert werden. Auch direkte Reaktionen mit Antigenen des MHC (Major-Histocompatibility-Complex, beim Menschen HLA-System genannt) sind möglich. Durch ein heutzutage routinemäßiges Cross-matching bzw. die Durchführung von Kreuzproben zwischen Spenderlymphozyten und Empfängerserum kann die hyperakute Form der Abstoßung praktisch immer vermieden werden.

1.3.3 Akute Abstoßung

Akute Abstoßung wird definiert als akute Verschlechterung der Funktion des transplantierten Organs und geht mit spezifischen pathologischen Veränderungen einher. Klinisch wird die Verschlechterung der transplantierten Niere durch einen Kreatininanstieg angezeigt, der sich aber leider erst recht spät im Verlauf des Abstoßungsgeschehens ausbildet und dann immer auch einen histologischen Schaden anzeigt. Sonst zeigt sich die akute Rejektion recht symptomarm.

Potente neue Medikamente haben dazu geführt, dass die Rate von akuten Rejektionen von 60% bis in die 80iger Jahre auf aktuell unter 15% zurückgegangen ist.^{124,84}

Sowohl die zelluläre als auch die humorale Immunreaktion spielen bei der akuten Abstoßung eine entscheidende Rolle.

Bei der akuten zellulären Rejektion beinhalten die pathologischen Veränderungen die Infiltration mononukleärer Zellen und oft die Zerstörung der tubulären Basalmembran (Tubulitis) durch diese. Immunhistologisch sieht man vermehrt MHC-II und IL-2-Rezeptor positive mononukleäre Zellen.⁴²

Die humoralen Rejektion hingegen - in Form von IgG-Antikörpern gegen Alloantigene der Gefäßendothelien mit konsekutiver Aktivierung des Komplementsystems -

ist pathologisch eher durch Schwellung der Kapillarendothelien (Vaskulitis), fibrinoide Nekrose der Arteriolen, Thromben in Glomerulärkapillaren und in schweren Fällen kortikale Nekrose gekennzeichnet. Teilweise ist es schwierig, diese beiden Prozesse histologisch zu unterscheiden, denn sie können auch nebeneinander existieren.

Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung einer akuten Abstoßung sind wenige HLA-Übereinstimmungen, Leichenspenden, Zugehörigkeit zur afroamerikanischen Ethnität⁸³ und das Unvermögen, angemessen hohe Spiegel von Immunsuppressiva in der Erhaltungstherapie zu erreichen.⁷⁸

Daneben scheint es plausibel, dass gewisse Abläufe der akuten Abstoßung durch eine vorhergehende virale Infektion mit CMV oder EBV verstärkt bzw. getriggert werden.⁶ Nach neueren Erkenntnissen sind Abstoßung und Infektion sehr eng miteinander verbunden, wobei sogar ähnliche Gruppen von Cytokinen und Chemokinen in beiden Prozessen aktiviert werden. Die Frage: „Was kommt zuerst, Infektion oder Abstoßung?“, welche viele Transplantationsmediziner über Jahrzehnte beschäftigt hat, scheint nun geklärt: Beides! Dies bedeutet, es kommt zu einer bidirektionalen Freisetzung von Mediatoren, die sich entsprechend der Beschaffenheit des Gewebes und des dort ablaufenden inflammatorischen Prozesses gegenseitig beeinflussen. Dementsprechend ist es bei der Behandlung von Transplantatempfängern wichtig, das immunsuppressive Schema mit einem den Risiken angepassten antimikrobiellen Programm so abzusichern, dass Abstoßungen verhindert werden und Infektionen möglichst frühzeitig entdeckt werden bzw. gar nicht erst entstehen.^{92,93}

Die histologische Einteilung von Abstoßungen erfolgt nach der internationalen Banff 97 Klassifikation (Abbildung 2), welche die objektive Bewertung und Graduierung von Biopsien der transplantierten Niere bei klinischem Verdacht auf eine Abstoßung zulässt. Die Klassifikation wurde 2003 bzw. 2004 besonders in Bezug auf die humorale akute Abstoßung nochmals erneuert.

Abbildung 2: Banff 97 - Diagnostische Kategorien der Biopsien renaler Transplantate – Erneuerung aus der Arbeit von Racusen et al., American Journal of Transplantation, 2003⁸⁸

1.	Normal, siehe Definitionen
2.	Antikörper-medierte Rejektion
	Rejektion, zumindest teilweise aufgrund dokumentierter anti-Spender Antikörper ("Verdacht auf" ohne Nachweis von AK-, kann mit Kategorie 3, 4 oder 5 zusammenfallen)
	Typ (Grad)
	I. ATN-ähnliche – C4d +, minimale Inflammation
	II. Kapillarmargination und/oder -thrombosierung, C4d +
	III. Arteriell – v3, C4d +
3.	Borderline Veränderungen: „Verdacht“ auf akute zelluläre Rejection
	Diese Kategorie wird verwendet, wenn keine intimale Arteritis vorliegt, aber lokal mit milder Tubulitis (1–4 mononukleäre Zellen/tubuläre „cross-section“) und mindestens i1; kann mit Kategorie 2 und 5 zusammenfallen
4.	Akute/aktive zelluläre Rejektion
	T-Zell-medierte Rejektion; kann mit Kategorie 2 und 5 zusammenfallen
	Typ (Grad) Histopathologische Befunde
	IA Fälle mit signifikanter interstitieller Infiltration (>25% des Parenchyms ist betroffen) und lokal mit moderater Tubulitis (>4 mononukleäre Zellen/tubuläre „cross section“ oder Gruppe mit 10 tubulären Zellen)
	IB Fälle mit signifikanter interstitieller Infiltration (>25% des Parenchyms ist betroffen) and lokal mit schwerer Tubulitis (>10 mononukleäre Zellen/tubuläre „cross section“ oder Gruppe mit 10 tubulären Zellen)
	IIA Fälle mit milder bis moderater intimaler Arteriitis (v1)
	IIB Fälle mit schwerer intimaler Arteriitis; umfassen >25% der luminalen Zone (v2)
	III Fälle mit "transmuraler" Arteriitis und/oder arterieller fibrinoider Veränderungen und Nekrose der glatten Muskelzellen der Media mit begleitender lymphozytärer Inflammation (v3)
5.	Chronische/sklerosierende Allograft Nephropathie
	Fibrosierende Veränderungen des Allograft, mit oder ohne Merkmale einer wirklichen alloimmunen Transplantaterstörung; kann mit Kategorie 2, 3 und 4 zusammenfallen
	Grad Histopathologische Befunde
	Grad I Milde interstitielle Fibrose und Tubuläre Atrophie mit (a) oder ohne (b) spezifische Veränderungen, die auf eine milde chronische Rejektion hindeuten
	Grade II Moderate interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie (a) oder (b) (moderat)
	Grade III Schwere interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie und tubulärer Verlust (a) oder (b) (schwer)
6.	Andere
	Veränderungen, die nicht auf Grund der Rejektion hervorgerufen worden sind; kann mit Kategorie 2, 3, 4 und 5 zusammenfallen

1.3.4 Chronische Abstoßung

Der Pathomechanismus der chronischen Abstoßung ist bis heute noch nicht voll verstanden. Tatsächlich ist sie aber hauptsächlicher Grund des späten Transplantatversagens. Es existieren viele Begriffe für diese klinisch-pathologische Entität, welche oft recht weitgefasst sind. So spricht man neben chronischer Rejektion auch oft von chronischer Transplantatnephropathie.¹

Die genaue Inzidenz der chronischen Abstoßung ist unbekannt. Die klinische Diagnose wird in Abwesenheit einer akuten Abstoßung von langsam ansteigendem Kreatinin, Proteinurie und teilweise auch Hypertension angezeigt.¹²⁸ Diese klinischen Parameter treten leider recht spät im Verlauf auf, so dass eine Identifikation der chronischen Abstoßung häufig mit dem Verlust des Transplantates endet.²¹

Letztendlich gesichert werden kann die chronische Abstoßung jedoch nur durch eine Transplantatbiopsie mit anschließender histologischer Untersuchung. Die pathologischen Veränderungen der chronischen Abstoßung können alle Teile des renalen Parenchyms betreffen. Die vier entscheidenden histomorphologischen Korrelate des chronischen Nierenversagens sind proliferative Gefäßveränderungen, daneben Glomerulosklerose, interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophien.¹²⁰ All diese Veränderungen münden schließlich in einen bindegewebigen Ersatz der untergegangenen Strukturen. In der Banff-Klassifikation wird die chronische Abstoßung der Niere den chronischen, allogenen bedingten Nephropathien zugeordnet (siehe Abbildung 2).¹¹¹

Mechanistisch wird heute davon ausgegangen, dass es sich bei den geschilderten erkennbaren pathologischen Veränderungen um das Ergebnis sowohl immunologischer als auch nichtimmunologischer Vorgänge handelt.^{121,110,72} Die akute Abstoßung in der Vorgeschichte ist als ein wichtiger Risikofaktor für das Entstehen einer chronischen Transplantatnephropathie anzusehen.^{4,80} Eine Modifikation der Immunsuppression bei Patienten mit solch einer chronischen, allogenen bedingten Nephropathie kann den Schweregrad der chronischen Schädigung reduzieren.⁷⁶

CMV scheint auch eine gewisse negative Rolle in der Pathogenese einer chronischen Rejektion zu spielen.^{3,56,129} Entsprechend ist nach Solez et al. eine CMV-Infektion im ersten Jahr mit der chronischen Abstoßung nach 2 Jahren assoziiert.¹¹⁰ Hingegen konnte

Humar et al. nur einen negativen Effekt von CMV bei einer gleichzeitig vorangegangenen akuten Rejektion nachweisen.⁵¹

Interessanterweise wurde eine latente CMV-Infektion mit 13-fach erhöhten Restenoseraten nach koronarer Angioplastie in nicht transplantierten Individuen assoziiert.¹³⁰ Die histologisch erkennbare typische diffuse Arteriosklerose bei koronaren Restenosen, charakterisiert durch myointimale Hyperplasie, ähnelt den histologischen Vorgängen bei einer chronischen Abstoßung.¹²²

1.4 Immunsuppressive Therapie

Die Immunsuppression erfolgt im Allgemeinen in zwei Phasen. Perioperativ erfolgt die Induktion mit höheren Dosen Immunsuppressiva oder Immunglobulinen, später versucht man den Patienten individuell auf eine reduzierte optimale Erhaltungsdosis einzustellen.

1.4.1 Perioperative Immunsuppression

Ziel der perioperativen Immunsuppression oder Induktionstherapie ist die Vermeidung einer renalen Transplantatabstoßung in den ersten Tagen. Generell gibt es zwei verschiedene Strategien zur Induktion, wobei noch nicht eindeutig geklärt ist, welcher der beiden Strategien der Vorzug zu geben ist.⁵⁵

Entweder werden zur Induktion die konventionellen Immunsuppressiva allein und hochdosiert verabreicht oder zusammen mit Antikörpern gegen T-Zellen, dann aber in niedrigerer Dosierung. Überwiegend werden polyklonale Antikörper aus Hasenserum, wie Antithymozyten Globulin (ATG-Fresenius® oder Thymoglobulin®), oder aber humanisierte IL-2 Antikörper verwendet. Durch Studien wurde gezeigt, dass eine Induktion mit Antikörpern gemessen an Transplantatfunktion und Patientenüberleben, sehr effizient und sicher ist und der konventionellen Induktion (d.h. hoch dosierte Immunsuppressiva allein) überlegen sein könnte.^{7,20,17,50}

1.4.2 Erhaltungssimmunsuppression

Die auf die Induktion folgende Erhaltungssimmunsuppression, welche speziell die akute Abstoßung verhindern soll, dämpft die Immunantwort des Körpers gegen das Transplantat auf Dauer. Die Dosis muss daher ausreichend hoch eingestellt werden. Gleichzeitig muss aber versucht werden, die Dosis so niedrig wie möglich zu wählen, um das Risiko von Infektion und Entartung zu minimieren. Diese Risiken korrelieren nämlich direkt mit der Höhe der Immunsuppression.⁹⁴ Über eine Idealthherapie kann daher keine allgemeingültige Aussage gemacht werden. Vielmehr kommt es bei der optimalen immunsuppressiven Erhaltungstherapie auf das richtige Maß im Sinne einer individuellen Therapieanpassung an. Meist beginnt man mit einer etwas höheren Dosis und versucht diese über die Zeit so weit wie möglich zu reduzieren. Die wichtigsten konventionellen Immunsuppressiva, die heutzutage angewendet werden, sind Kortikosteroide (meist Prednisolon), Antimetabolite (Mycophenolat und Azathioprin) und Calcineurin-Inhibitoren (Cyclosporin A, Tacrolimus und Sirolimus). Sie werden in den verschiedenen Zentren auf unterschiedliche Art und Weise kombiniert.^{41,127}

2003 wurden in den USA die folgenden Medikamente mit entsprechender Häufigkeit angewendet.

- Kortikosteroide 85 %
- Tacrolimus 67 %
- Cyclosporin A 26 %
- Mycophenolat mofetil 81 %
- Azathioprine <2 %
- Sirolimus 16 %⁸⁴

Meist wird zur Erhaltungstherapie eine Dreierkombination dieser Immunsuppressiva, bestehend aus einem Calcineurin-Inhibitor, einem Antimetabolit (heutzutage meist Mycophenolat Mofetil) und Prednisolon verwendet.

1.5 Fragestellungen

Traditionellerweise wurde bei nierentransplantierten Patienten das Hauptaugenmerk auf die direkten klinischen Effekte einer Erkrankung mit CMV (wie Fieber, Pneumonie, Hepatitis, Gastroenteritis, Mononukleose, Chorioretinitis) gerichtet. Obwohl die Bedeutung dieser klinischen Symptome nach wie vor groß ist, überprüfen viele Forscher nun die indirekten Konsequenzen von CMV, wie den angesprochenen Beitrag von CMV zum Gesamtstatus der Immunsuppression, akuter und chronischer Abstoßung, bestimmten Formen maligner Entartungen und die Bedeutung dieser Faktoren für Morbidität und Mortalität.⁹³

Die Untersuchung dieser indirekten Faktoren war Gegenstand dieser Arbeit. Nach dem aktuellen Stand der Forschung ist die CMV-Erkrankung bereits als Risikofaktor für eine akute Abstoßung, erhöhte Morbidität und Mortalität nach Transplantation identifiziert worden. Auch ist in Zeiten präemptiver therapeutischer Möglichkeiten die fulminante CMV-Erkrankung seltener geworden und auch recht gut kontrollierbar. So sollte in dieser Arbeit speziell die Rolle der bloßen CMV-Infektion bei Nierentransplantierten untersucht werden. Mögliche richtungsweisende Ergebnisse könnten helfen, die diskutierte Bedeutung einer potentiellen allgemeinen CMV-Prophylaxe post transplantationem zu klären. Im Einzelnen interessierten die mögliche Korrelation von CMV-Infektion und akuter bzw. chronischer Abstoßung und Transplantatdysfunktion. Zusätzlich sollten mögliche Zusammenhänge von konventioneller Immunsuppression, perioperativer Antikörpertherapie, Abstoßung und CMV-Infektion untersucht werden. Zuletzt wurde eine Risikogruppe definiert, um speziell die Risiken für diese Gruppe zu untersuchen.

Risikogruppe:

- Schon perioperativ Einsatz von Antikörpern
- Konstellation Spender CMV+, Empfänger CMV-

Im Einzelnen wurden folgende Fragen genauer beleuchtet:

Besteht ein kausaler Zusammenhang zwischen einer CMV-Infektion und einer akuten oder einer chronischen Transplantatabstoßung?

Besteht ein kausaler Zusammenhang zwischen einer CMV-Infektion und einer schlechteren Transplantatfunktion nach einem Jahr?

Besteht ein kausaler Zusammenhang zwischen den verwendeten Immunsuppressiva bzw. Immunglobulinen und einer CMV-Infektion bzw. der Inzidenz von Abstoßungen?

Besteht ein kausaler Zusammenhang zwischen der Höhe der Virämie und einer akuten bzw. chronischen Abstoßung bzw. der Funktion nach einem Jahr?

Bestehen bei der definierten Risikogruppe höhere Risiken hinsichtlich Infektion, Erkrankung und Abstoßung?

2 Patienten und Methoden

2.1 Allgemeines

Im Rahmen dieser retrospektiven Untersuchung wurden die Daten von 314 Patienten ausgewertet, bei denen im Zeitraum vom 1.1.2000 bis zum 13.07.2005 eine Nierentransplantation am Transplantationszentrum des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München durchgeführt wurde. Der Beobachtungszeitraum betrug 1 Jahr. Patienten, welche frühzeitig verstarben, bei denen das Transplantat wenige Tage nach OP erneut entnommen werden musste oder Patienten, bei denen aus anderen Gründe nicht die entsprechenden Daten gesammelt werden konnten, wurden von der Untersuchung von vorne herein ausgeschlossen. 234 Patienten erhielten eine Leichenniere und 80 Transplantationen waren Lebendspenden. Bei 37 Patienten handelte es sich um eine Retransplantation, bei 13 um eine kombinierte Nieren-Pankreas-Transplantation. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Transplantation lag bei 48 Jahren, 116 waren weiblich, 198 männlich. Bei 73 Patienten wurde die Immunsuppression mit Antikörpern (42 mit ATG-Fresenius®, 25 mit Thymoglobulin®, 6 mit anderen AK) eingeleitet, 241 Personen wurden konventionell eingeleitet. Die immunsuppressive Erhaltungstherapie wurde entweder mit Tacrolimus (167 Personen) oder Cyclosporin A (147 Personen) plus Mycophenolat-Mofetil und Prednisolon begonnen.

Von diesen 314 Patienten entwickelten 141 eine CMV-Infektion (44.6%), die durchschnittlich 31 Tage dauerte (Minimum = 4, Maximum = 183 Tage). 166 Patienten (52,9%) hatten keine CMV-Infektion, von 7 Personen (2.5%) wurden keine CMV-Titer erhoben. Patienten mit Hochrisikokonstellation bei CMV+ Spender und CMV- Empfänger wurden prophylaktisch mit Valganciclovir oral (Valcyte®) behandelt. Durchschnittlich kam es 49 Tage nach Transplantation zu einer CMV-Infektion. CMV-Infektionen mit einer Virämie über 500 Geq/ml ab einer Woche Dauer wurden je nach Risikokonstellation mit Valganciclovir oral (Valcyte®) bzw. Ganciclovir i.v. (Cymeven®) präemptiv behandelt und Mycophenolat-Mofetil (Cellcept®) wurde abgesetzt. Bei längeren Virämien unter 500 Geq/ml wurde nur Mycophenolat-Mofetil abgesetzt. Eine CMV-Erkrankung wurde stets mit Ganciclovir i.v. behandelt. Nur 11 Patienten wurden bei fulminanter CMV-Erkrankung mit Hyperimmunglobulinen gegen CMV (Cytotect®) behandelt. Bei 42 Patienten wurde Cytotect® perioperativ oder beim Auftreten einer akuten Abstoßung prophylaktisch

eingesetzt. Generell wurden alle Patienten mit akuter Abstoßung einer Kortisonstoßtherapie mit Methylprednisolon i.v. unterzogen.

2.2 Datenerhebung

Die Datenerfassung erfolgte durch Einsicht in die Patientenakten, schriftliche Anfragen bei Eurotransplant und durch mündliche oder schriftliche Befragung der weiterbehandelnden Haus- oder Dialyseärzte.

Folgende Daten und klinische Parameter der Patienten wurden erhoben und statistisch ausgewertet:

- Geburtsdatum
- Operationsdatum
- CMV-Infektion
- Zeitraum CMV-Infektion
- Viruslast in Geq/ml oder pg/ml (bis 2002)
- CMV-Status Empfänger + IgG-Titer
- CMV-Status Spender
- Antikörper perioperativ
- Primäre Immunsuppression, Induktionstherapie
- Wechsel Immunsuppression
- Akute bzw. chronische Abstoßung
- Histologie der Abstoßung
- Kortisonstoßtherapie
- Kreatinin nach einem Jahr

2.3 Definitionen

Eine CMV-Infektion wurde definiert als ein positiver CMV-IgM-Nachweis oder ein positives Ergebnis mittels CMV-DNA-PCR. Die quantitative PCR ist mittlerweile die Methode der Wahl zum Nachweis einer CMV-Infektion bzw. -Erkrankung.³³ Hier wurde eine Virämie ab 500 Geq/ml als positives Ergebnis gewertet. Da bis 2002 noch alte Tests mit der Einheit für DNA in pg/ml verwendet wurden, ist diese Zeit separat ausgewertet und eine Virämie über 1 pg/ml als positives Ergebnis gewertet worden.

Biopsien der Transplantatnieren erfolgten bei ausbleibender Nierenfunktion, Funktionsverschlechterung oder bei Verdacht auf Rejektionen. Die Gewebeproben wurden im Institut für Pathologie der Technischen Universität München beurteilt. Die Diagnose einer Rejektion wurde immer erst bei entsprechendem histologischem Befund als gesichert angesehen. Nicht histologisch gesicherte akute Rejektionen bei dringendem Verdacht auf eine Rejektion wurden als klinische akute Rejektion definiert. Die Diagnose der chronischen Rejektion wurde nur bei histologisch gesicherten Fällen ausgesprochen.

Zur Abschätzung der Transplantatfunktion ein Jahr nach Transplantation benutzten wir in dieser Arbeit den Kreatininwert im Serum.

2.3 Statistik

Die Krankengeschichten wurden hinsichtlich CMV-Infektion, Abstoßung und Transplantatfunktion retrospektiv ausgewertet. Die Ergebnisse dieser Studie wurden mit verschiedenen statistischen Testmethoden untersucht, um signifikante Korrelationen festzustellen und die Daten exakter zu beschreiben. Im Vordergrund stand hierbei der Chi-Square-Test bzw. der exakte Test nach Fisher, mit welchem die statistische Signifikanz überprüft wurde. Dies ist ein sogenannter Vierfeldertest, mit dem die Abhängigkeit von zwei Merkmalen mit je zwei Ausprägungen untersucht werden kann. Daneben wurde auch der Mann-Whitney-Test verwendet. Dieser Test ist ein parameterfreier statistischer Test. Er überprüft, ob zwei unabhängige Gruppen zu derselben Grundgesamtheit gehören. Einmal wurde zusätzlich der Kruskal Wallis Test verwendet. Dies ist ein Test auf Gleichheit des Lageparameters, bei unbekannter aber identischer Verteilung der Variablen verschiedener Gruppen. Die EDV-technische Datenerfassung und Auswertung erfolgten mit der Tabellenkalkulation Microsoft Excel sowie mit dem Statistikprogramm SPSS 13.0.

3 Ergebnisse

3.1 CMV-Konstellation

Von den 314 Patienten, deren Krankheitsverlauf retrospektiv ausgewertet wurde, gehörten 67 zur CMV-high-risk-group, da sie initial CMV-IgG-negativ waren und ein Transplantat eines CMV-IgG-positiven Spenders erhielten, d.h. im Falle einer CMV-Infektion handelte es sich um Erstinfektionen im Rahmen der Transplantation. Wie dargestellt in Abbildung 3 waren bei 87 Rezipienten sowohl Spender als auch Empfänger CMV-IgG-negativ, in 84 Fällen verfügten Empfänger und Donor über CMV-IgG-Antikörper und die verbleibenden 76 Patienten waren CMV-IgG-positiv und erhielten ein Organ eines nicht infizierten Spenders.

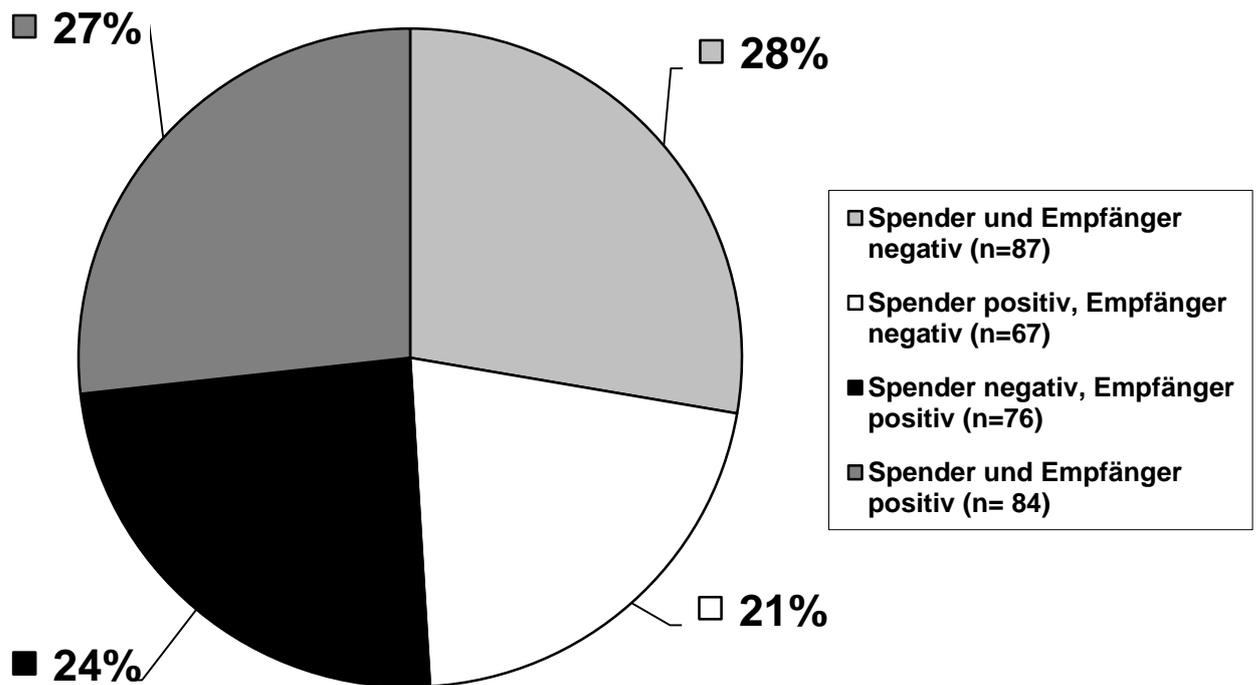


Abbildung 3: CMV-Konstellation -Verteilung

3.2 CMV-Konstellation und -Infektion

Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer CMV-Infektion ist abhängig von der Empfänger-Spender-Konstellation: $p(\chi^2) < 0,001$ (Exakter Test nach Fisher). In der Gruppe D-/R- (Donor CMV-IgG-negativ/Rezipient CMV-IgG-negativ) traten bei 21,3% CMV-Infektionen auf. Die Patienten mit der Zusammenstellung D+/R- zeigten mit 48 von 67 (71,6%) die höchste Inzidenz der CMV-Infektion, gefolgt von den Patienten der Gruppen D+/R+ und D-/R+ mit 61,9 bzw. 55,2 % (Abbildung 4).

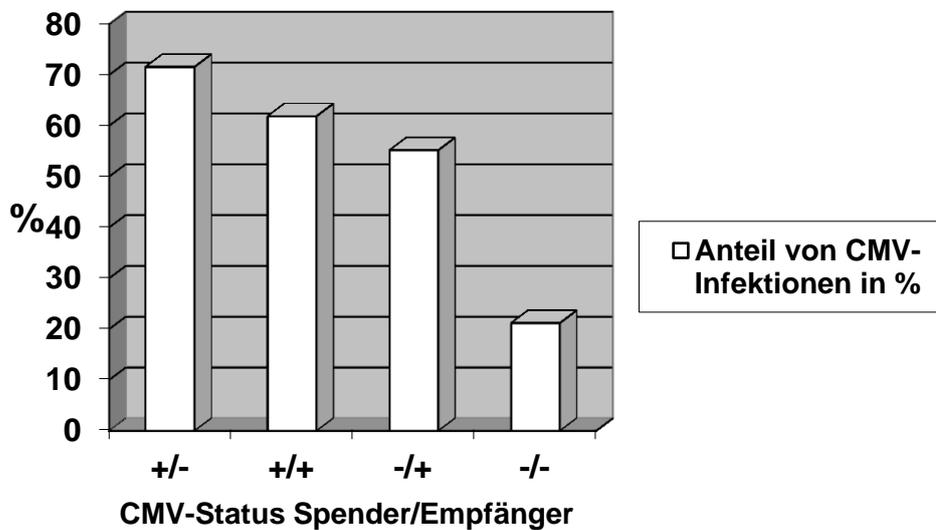


Abbildung 4: CMV-Konstellation und CMV-Infektion

3.3 CMV-Infektion und akute Abstoßung

Im Rahmen dieser retrospektiven Untersuchung konnten wir keinen signifikanten Zusammenhang zwischen einer CMV-Infektion und einer akuten Abstoßungsreaktion feststellen: $p(\chi^2) = 0,638$ (Exakter Test nach Fisher). Bei 302 Patienten konnte dieser Zusammenhang ausgewertet werden. 47,5% der Patienten, die im Verlauf des Beobachtungszeitraumes von einem Jahr eine CMV Infektion durchmachten, hatten eine akute Abstoßung. 44,4% dieser 302 Patienten zeigten aber entsprechend keine Abstoßung.

Insgesamt hatten 123 Patienten (40%) eine akute Abstoßung. Von diesen konnte bei 75 Patienten die Abstoßung histologisch gesichert werden. Die restlichen 48 Personen hatten per definitionem eine „klinische akute Abstoßung“. Bei Patienten mit akuter Abstoßung hatten 58 (47,5%) auch eine CMV-Infektion, 23 Personen danach und 17 davor. Bei 18 war der zeitliche Zusammenhang nicht eindeutig festzulegen.

Von allen Patienten, deren Abstoßung histologisch gesichert werden konnte, hatten 50,7% auch eine CMV-Infektion. Dies ist kein signifikanter Unterschied zu der Gruppe, bei der die Abstoßung nur klinisch diagnostiziert wurde: $p(\chi^2) = 0,457$. In dieser Gruppe hatten 42,6% eine CMV-Infektion.

Die Bedeutung der Viruslast bei der Entwicklung einer akuten Abstoßung stellt sich kontrovers dar. So wurde nur bei dem neuen Test, welcher ab 2002 verwendet wurde, eine Korrelation von Viruslast und akuter Abstoßung nachgewiesen: $P(\chi^2) = 0,015$, wie in Abbildung 5 dargestellt. Bei diesem Test wird das Ergebnis in Geq/ml angegeben. Bei dem früher verwendeten Test zum Nachweis von CMV-DNA, bei dem das Ergebnis noch in pg/ml angegeben wurde, konnte keine Korrelation der Viruslast mit einer akuten Abstoßung nachgewiesen werden: $p(\chi^2) = 0,307$ (Exakter Test nach Fisher).

max. D N A (Geq/ml)

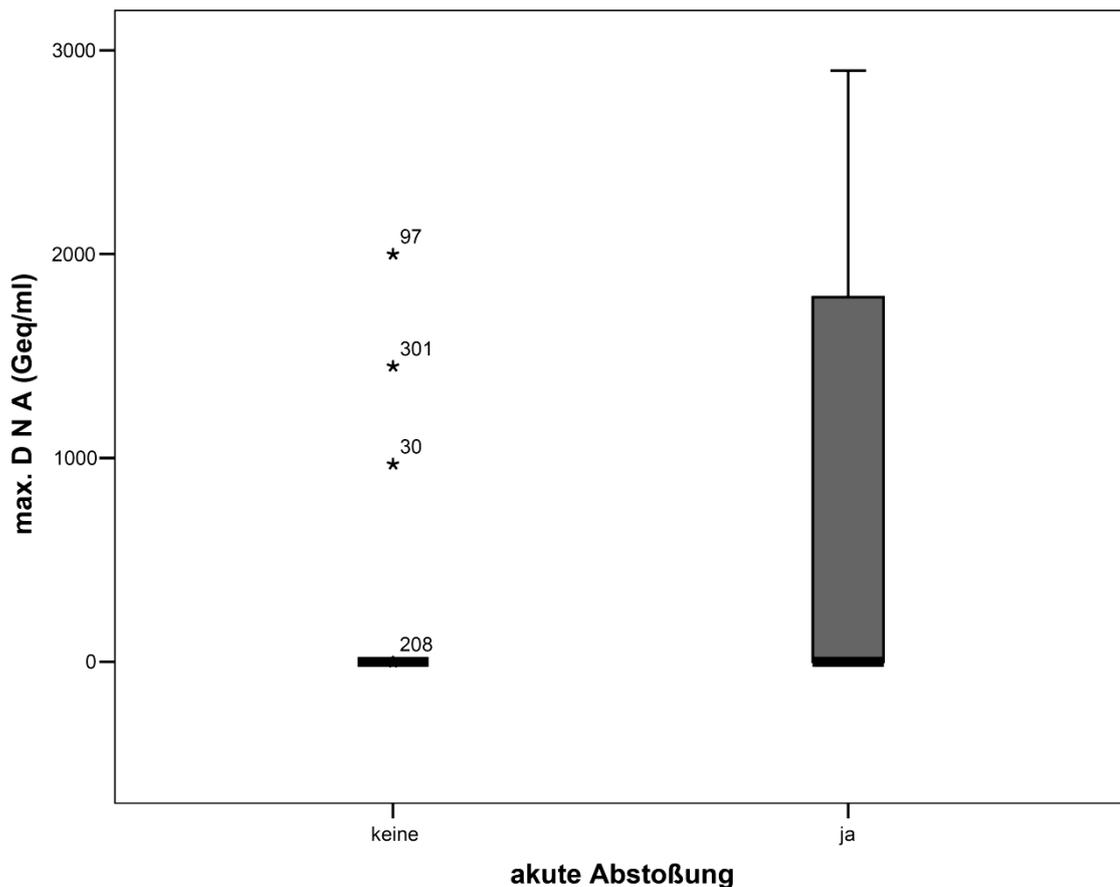


Abbildung 5: Bezug von Viruslast (in Geq/ml) und akuter Abstoßung (Boxplots)

3.4 CMV-Infektion und chronische Abstoßung

Neben dem Einfluss einer CMV-Infektion auf eine akute Abstoßung wurde auch die Beziehung zwischen einer CMV-Infektion und einer chronischen Abstoßungsreaktion untersucht. Hier konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden: $p(\chi^2) = 0,287$ (Exakter Test nach Fisher). Eine chronische Abstoßungsreaktion entwickelt sich aber über Jahre. So kann man diesem Ergebnis mit Hinweis auf den relativ kurzen Beobachtungszeitraum von einem Jahr auch nur eingeschränkt Bedeutung beimessen. Bei 23 Patienten wurde eine chronische Abstoßung des Transplantates histologisch gesichert. 13 Personen (56,5%) hatten zuvor eine CMV-Infektion durchgemacht.

3.5 CMV-Infektion und Transplantatfunktion nach einem Jahr

Der Mann-Whitney-Test zeigt, dass Patienten, die eine CMV-Infektion erlitten haben, keine signifikant schlechtere Transplantatfunktion nach einem Jahr haben, als Patienten, die keine CMV-Infektion erlitten haben: $p(\text{MW}) = 0,429$. Zur Messung der Funktion wurde der Kreatininwert im Serum ein Jahr nach Transplantation bestimmt. Ausgewertet wurden die Daten von 251 Patienten (Abbildung 6).

Krea 1 Jahr postop. (mg/dl)

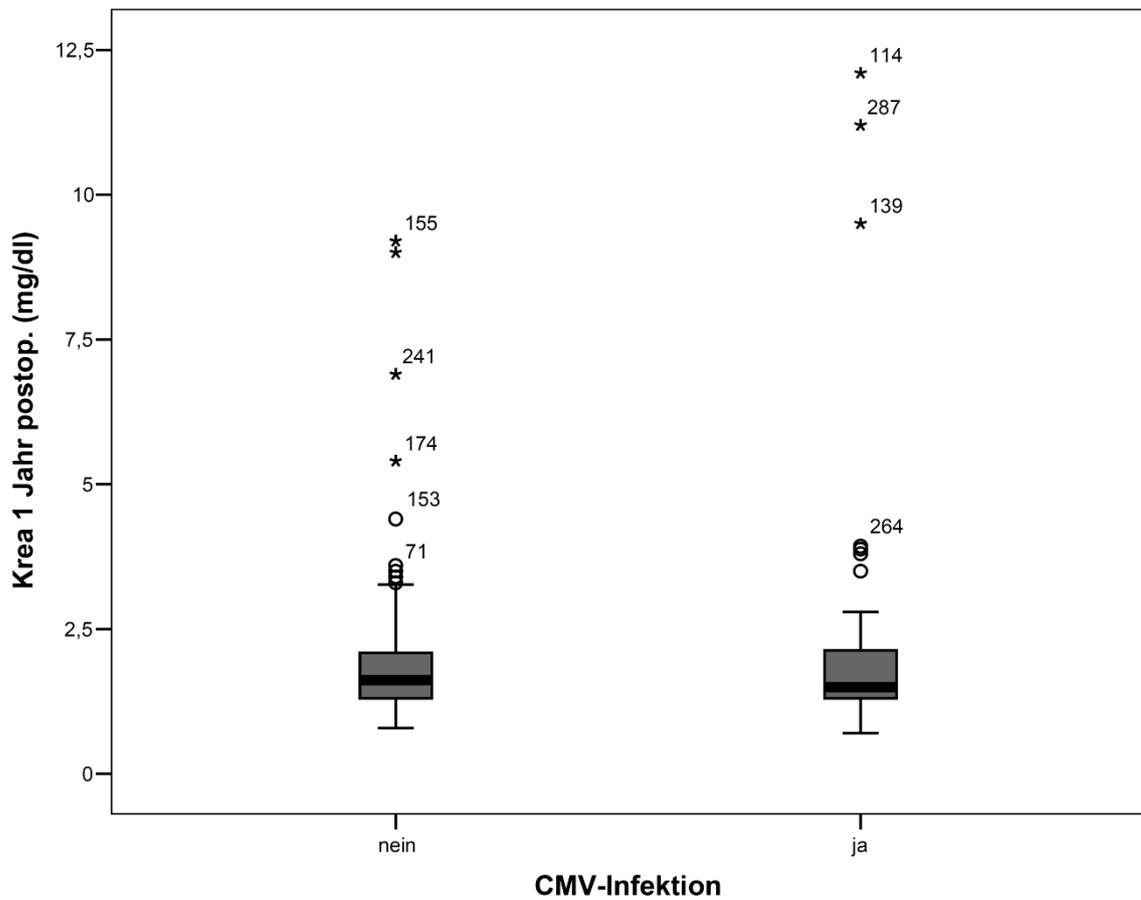


Abbildung 6: Bezug CMV-Infektion und Kreatinin im Serum 1 Jahr postoperativ (Boxplots)

Andererseits konnte für die Gruppe, welche eine akute Abstoßung erlitten hatte, ein Zusammenhang mit dem Kreatininwert im Serum nachgewiesen werden. Diese Gruppe hatte nach einem Jahr eine signifikant schlechtere Transplantatfunktion als die Gruppe ohne akute Abstoßung. $P(\text{MW}) < 0,001$. Hier kamen die Daten von 248 Patienten zur Auswertung (Abbildung 7).

Krea 1 Jahr postop. (mg/dl)

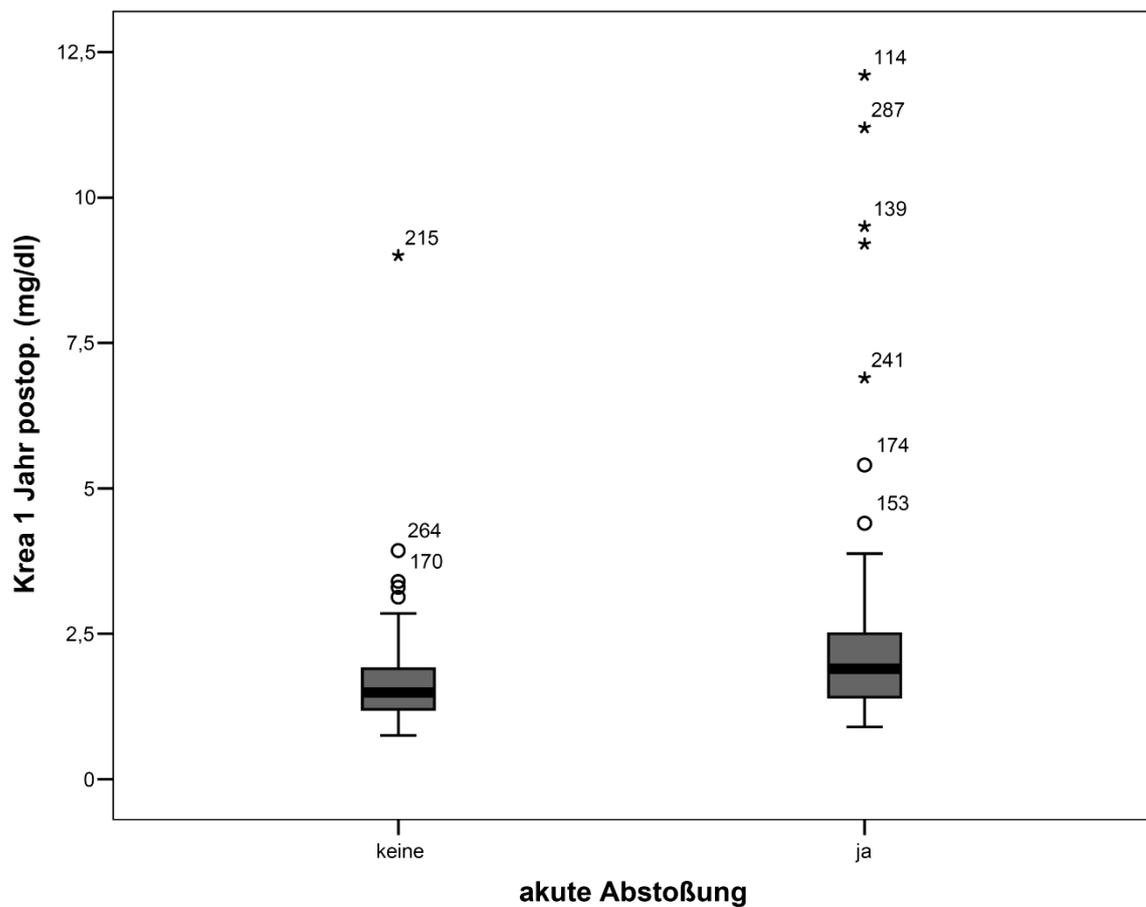


Abbildung 7: Bezug akute Abstoßung und Kreatinin im Serum 1 Jahr postoperativ (Boxplots)

Ob die akute Abstoßung histologisch gesichert war oder nur klinisch diagnostiziert worden ist, bedeutete hinsichtlich des Kreatininwertes ein Jahr nach OP keinen signifikanten Unterschied, wie in Abbildung 8 dargestellt: $p(\text{MW}) = 0.091$ (Mann-Whitney-Test).

Krea 1 Jahr postop. (mg/dl)

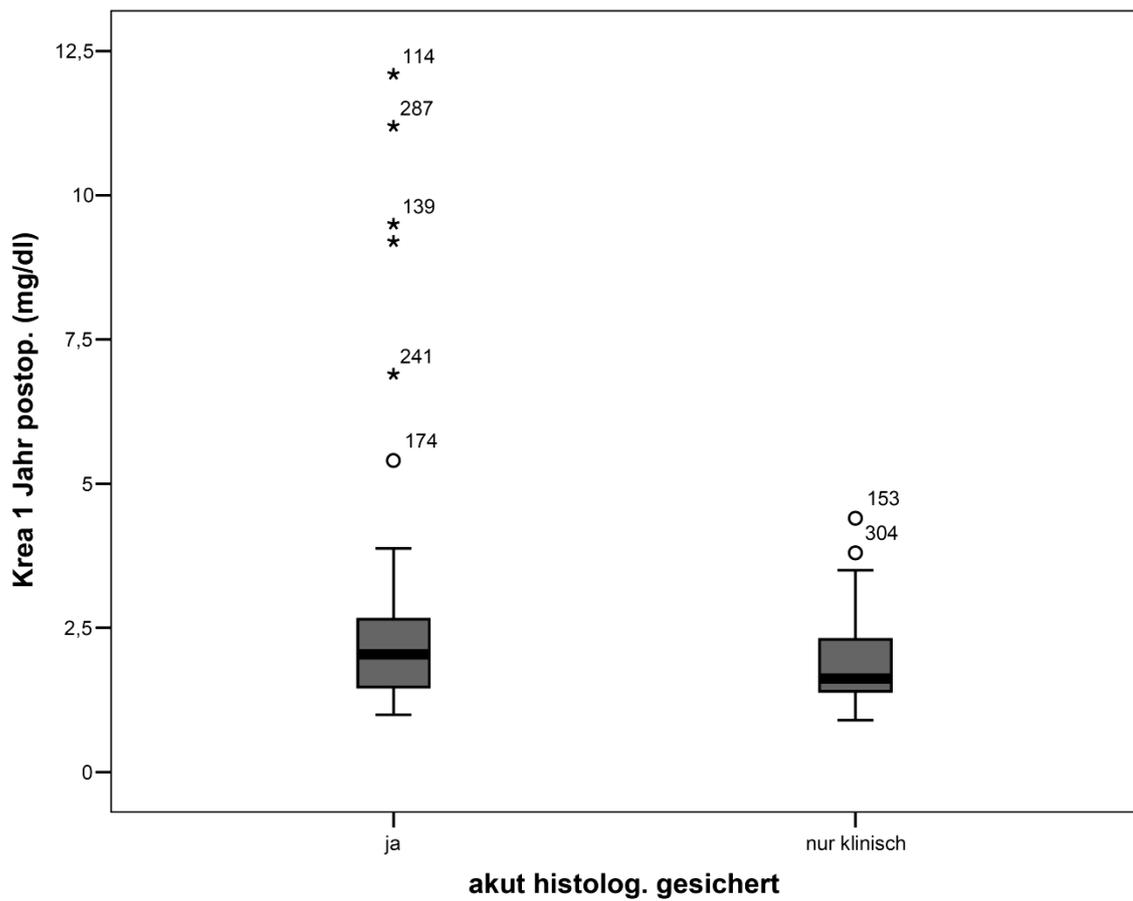


Abbildung 8: Bezug Histologie (Ja/nein) der akuten Abstoßung und Kreatinin im Serum

Weiterhin wurde untersucht, welchen möglichen Einfluss die zuvor erwähnte präoperative CMV-Konstellation auf die Transplantatfunktion, angezeigt durch den Kreatininwert im Serum, haben könnte. Die unterschiedlichen Spender-Empfänger-Konstellationen waren aber ebenfalls kein Risikofaktor für eine schlechtere Transplantatfunktion nach einem Jahr: $p = 0,300$ (Kruskal Wallis Test, Abbildung 9).

Krea 1 Jahr postop. (mg/dl)

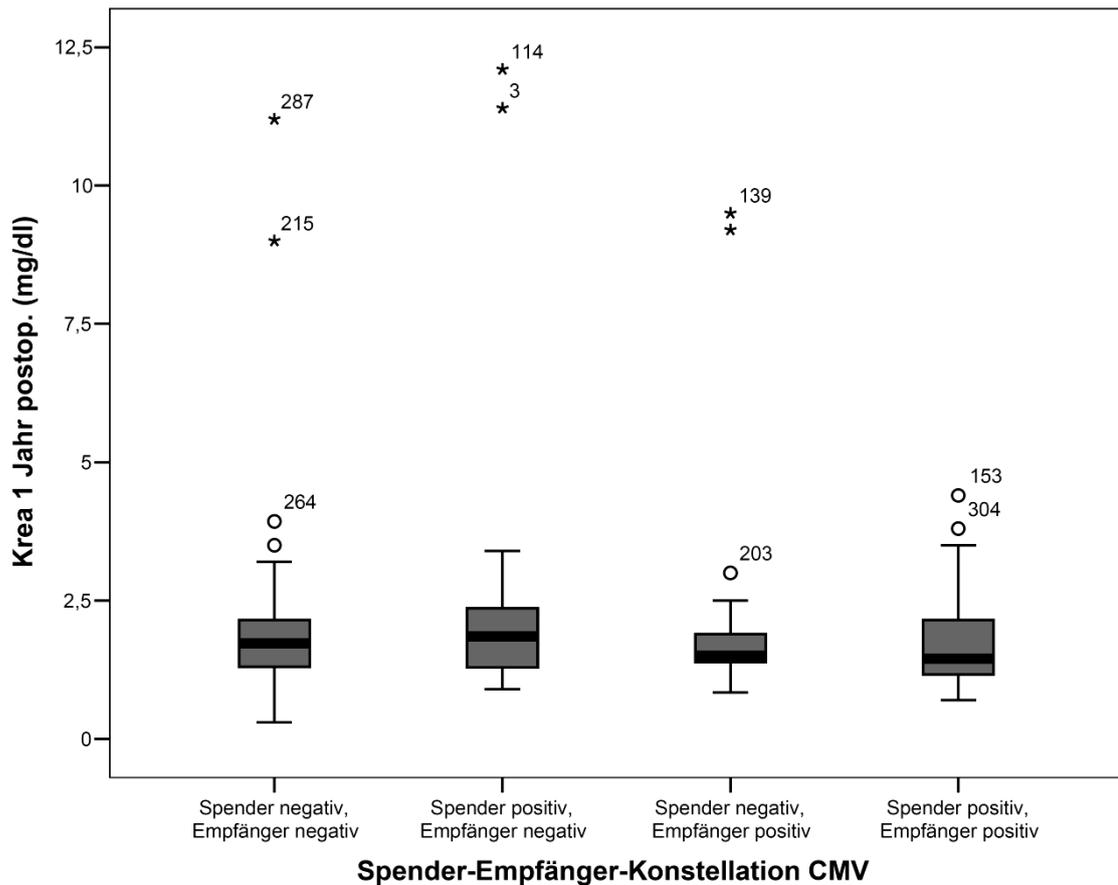


Abbildung 9: Bezug CMV-Konstellation und Kreatinin im Serum

Insgesamt konnte also nur ein Einfluss der stattgehabten akuten Abstoßung auf eine schlechtere Transplantatfunktion im weiteren Verlauf nachgewiesen werden.

3.6 CMV-Infektion und primäre Immunsuppression

147 Personen bekamen zu Beginn Cyclosporin A (CsA), davon wechselten im weiteren Verlauf 46 (35.7%) zu Tacrolimus. 167 Patienten erhielten Tacrolimus, davon wechselten 10 (6,1%) zu Sandimmun. Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer CMV-Infektion und der primären Immunsuppression: $p(\chi^2) < 0,001$ (Exakter Test nach Fisher, zweiseitig). Demnach hatten Patienten unter einer Therapie mit CsA signifikant häufiger eine CMV-Infektion als Patienten, welche Tacrolimus erhielten. Dazu wurden die Daten von 306 Personen ausgewertet. 58,3% der Patienten, die CsA erhielten, entwickelten im Verlauf eine CMV-Infektion. In der Gruppe, die Tacrolimus erhielt, zeigte sich nur in 35,2% der Fälle eine CMV-Infektion. Mycophenolat-Mofetil, welches nachgewiesenermaßen mit einer erhöhten Inzidenz an CMV-Infektionen assoziiert ist^{116,99}, wurde in beiden Gruppen in gleicher Dosierung gegeben.

Hinsichtlich der Frequenz von akuten Abstoßungen konnte aber in beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied beobachtet werden. Auffälligerweise betrug das mediane Alter in der mit Tacrolimus behandelten Gruppe 42 Jahre, die Gruppe mit CsA war hingegen im Median 54 Jahre alt (Abbildung 10).

Alter bei OP

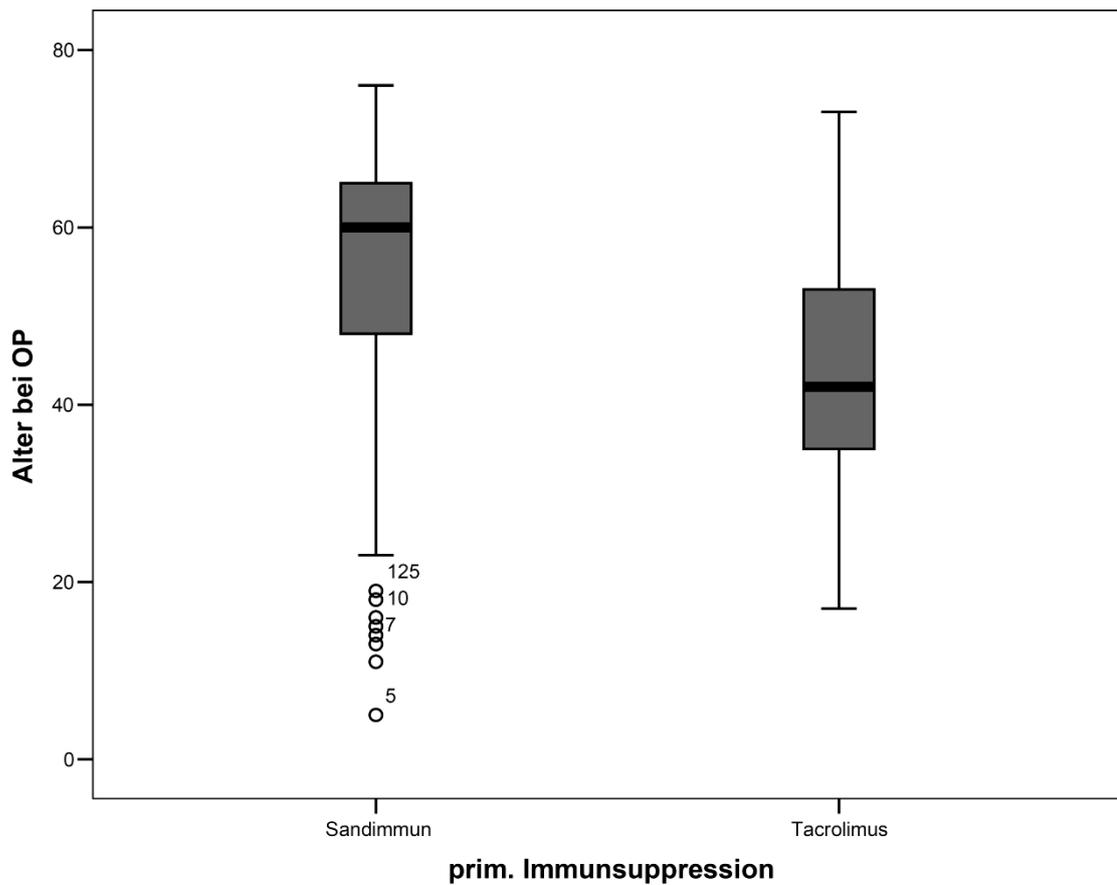


Abbildung 10: Bezug von primärer Immunsuppression und Alter (Boxplots)

3.7 CMV-Infektion und perioperative Antikörpertherapie

In unserer Untersuchung besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer CMV-Infektion und einer perioperativen Antikörpertherapie: $p(\chi^2) = 0,984$ (Exakter Test nach Fisher). Von den 72 Patienten, welche Antikörper erhielten, hatten 33 eine CMV Infektion (45,8%). Die Patienten ohne perioperative Antikörpertherapie hatten zu 44,7% eine CMV-Infektion.

25 Patienten bekamen perioperativ Thymoglobulin und 42 ATG-Fresenius. Die Infektionsraten mit CMV in diesen beiden Gruppen waren 54,2% bzw. 42,9%.

Auch konnte kein Zusammenhang zwischen einer perioperativen Therapie mit AK und einer erhöhten Inzidenz an akuter und chronischer Abstoßung oder einer schlechteren Transplantatfunktion nach einem Jahr nachgewiesen werden.

3.8 Beurteilung der definierten Risikogruppe

Risikogruppe:

- Schon perioperativ Einsatz von Antikörpern
- Konstellation Spender CMV+, Empfänger CMV-

Risikopatienten erleiden signifikant öfter eine CMV-Infektion als andere Patienten: $p(\chi^2) = 0,008$ (Exakter Test nach Fisher). Hier gingen die Daten von 307 Patienten in die Auswertung ein. 56,6% der Risikopatienten erlitten demnach eine CMV-Infektion im Verlauf. Von den Patienten, die nicht zu der Risikogruppe gehörten, infizierten sich aber nur 40,3% mit CMV.

Andererseits zeigte sich in der definierten Risikogruppe kein vermehrtes Auftreten einer akuten oder chronischen Transplantatabstoßung: $p(\chi^2) = 0,807$ bzw. $p(\chi^2) = 1,0$ (Exakter Test nach Fisher).

3.9 CMV-Infektion und Alter

Wie in Abbildung 11 verdeutlicht wird, zeigt der Mann-Whitney-Test, dass Patienten, die eine CMV-Infektion erlitten haben (im Median: 52,5 Jahre), signifikant ($p(\text{MW}) < 0,001$) älter sind als Patienten, bei welchen es zu keiner CMV-Infektion kam (im Median 44,2 Jahre).

Alter bei OP

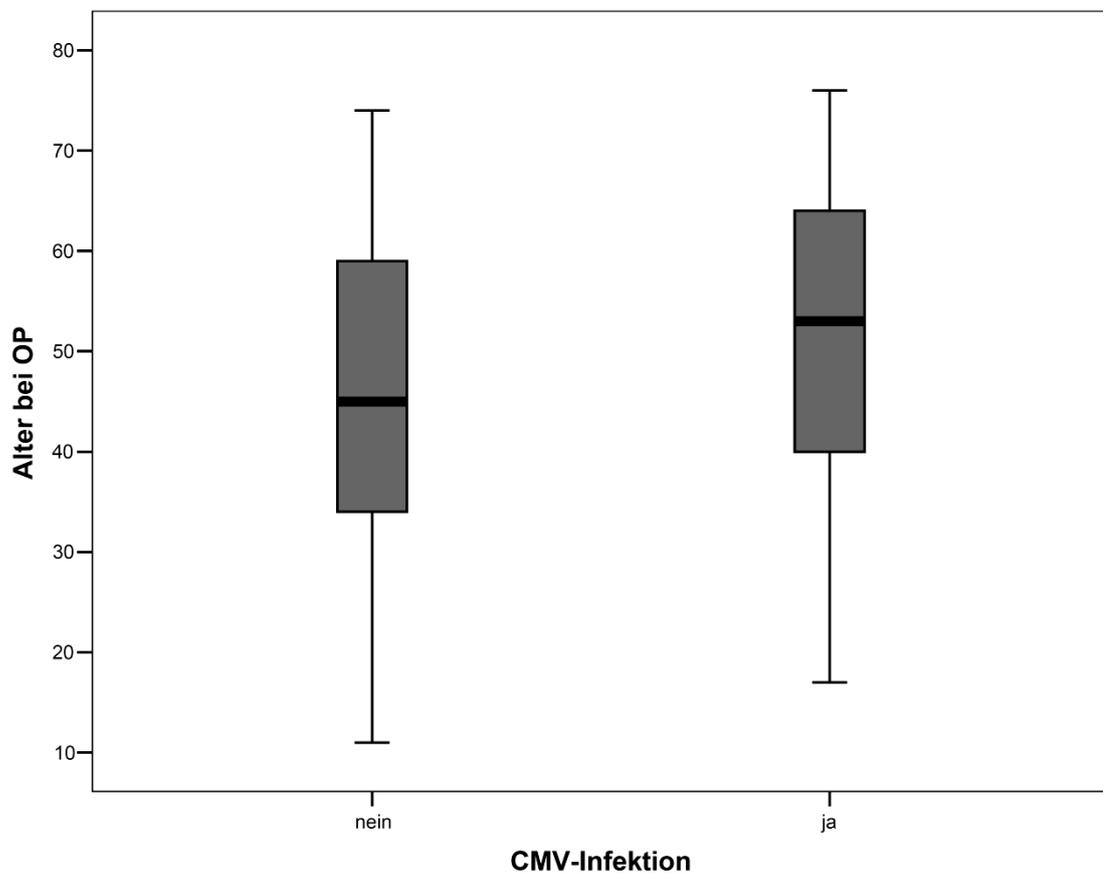


Abbildung 11: Bezug des Alters bei OP und CMV-Infektion (Boxplots)

Das Alter ist aber kein Risikofaktor für die Entwicklung einer akuten Abstoßung. Auch war die Transplantatfunktion 1 Jahr nach OP bei älteren Patienten nicht signifikant schlechter. Jedoch konnte, wie Abbildung 12 verdeutlicht, ein Zusammenhang des Alters und eines erhöhten Risikos für eine chronische Abstoßung nachgewiesen werden:

$P(\text{MW}) = 0,039$

Alter bei OP

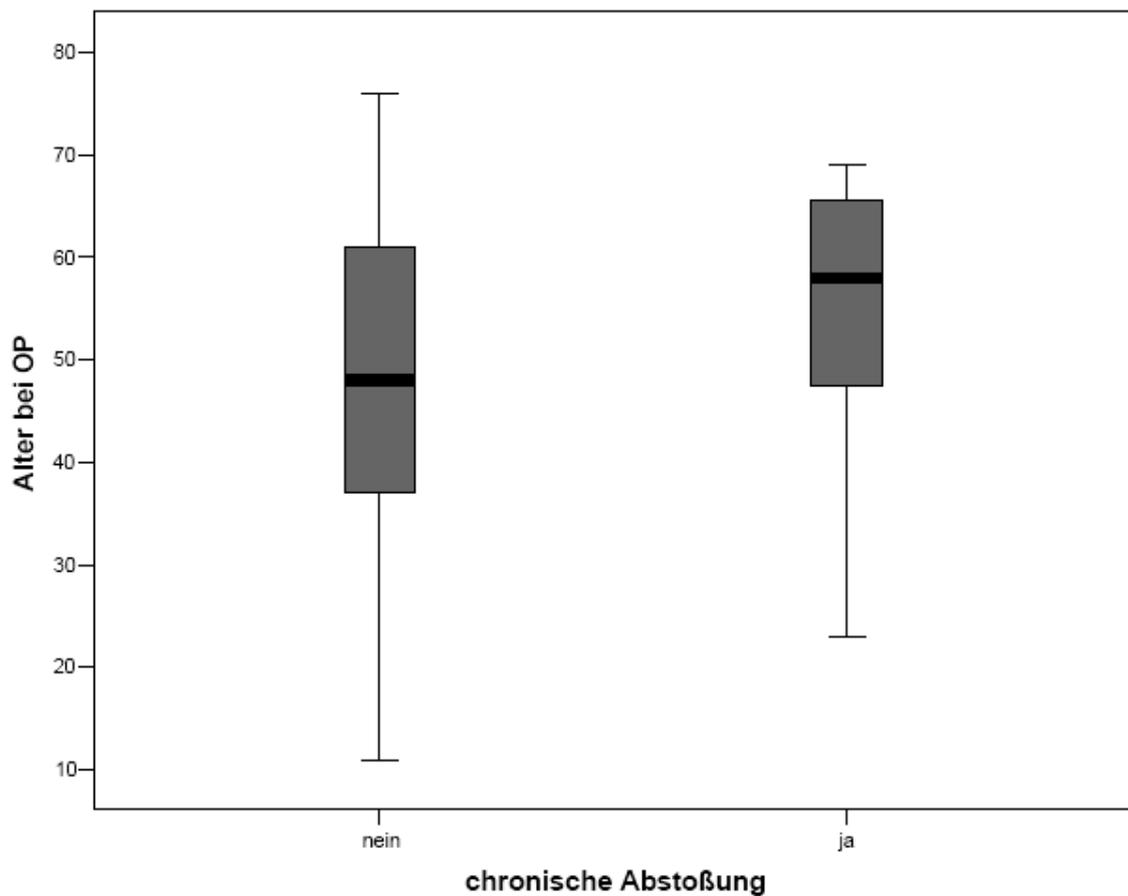


Abbildung 12: Boxplots über den Zusammenhang von Alter bei OP und chronischer Abstoßung

4 Diskussion

In dieser Untersuchung wurden die Daten von 314 Patienten retrospektiv ausgewertet, die in dem Zeitraum von 2000 bis 2005 am Klinikum rechts der Isar der TU München nierentransplantiert wurden.

Ziel der Untersuchung war eine Bestandsaufnahme hinsichtlich der Bedeutung von CMV-Infektionen nach Nierentransplantation. Dabei waren die Inzidenz der CMV-Infektion, die Relevanz der immunsuppressiven Therapie, die Transplantatfunktion und die mögliche Korrelation von CMV-Infektion und akuter oder chronischer Transplantatrejektion von besonderem Interesse.

4.1 CMV-Infektion und Abstoßung

Der Zusammenhang zwischen einer CMV-Infektion oder -Erkrankung und dem Auftreten einer Transplantatrejektion wird immer wieder kontrovers diskutiert. Oft konnte eine Korrelation nachgewiesen werden, die Kausalität bleibt unklar. Erklärungsansätze beruhen darauf, dass CMV entweder die Rejektion triggert oder eine latente Virusinfektion im Rahmen der Rejektion reaktiviert wird. Bouedjoro-Camus et al.¹¹ berichteten 1999 über eine Matched-pair-Studie mit 192 Patienten, bei der keine Korrelation zwischen einer CMV-Infektion und einer akuten Rejektion nachweisbar war. Die gleiche Gruppe wies auch 2000 in einer Kohortenstudie nach, dass nur die CMV-Erkrankung ein Risikofaktor für eine akute Abstoßung ist, nicht aber eine asymptomatische Virämie.¹¹⁹ In dieser Studie konnten wir dies nur bestätigen. Auch Dickenmann et al.²⁵ kommt in seiner Studie von 2001 zu dem gleichen Ergebnis.

Andererseits wurde von Sagedal et al. 2002 beschrieben, dass sowohl CMV-Erkrankungen als auch CMV-Infektion unabhängige Risikofaktoren für akute tubulointerstitielle Abstoßung sind.⁹⁸

Auch die Ergebnisse der Studie von McLaughlin et al., in der die Patienten mit der Risikokonstellation Spender CMV+, Empfänger CMV-, vermehrt akute Rejektionen erlitten, legen eine Beziehung nahe, bei der CMV eine nachfolgende Rejektion triggern könnte.⁷³

Neben dem potentiellen Einfluss einer CMV-Erkrankung auf das Auftreten einer Abstoßungsperiode konnte auch ein umgekehrter Pathomechanismus beschrieben werden. So hat von Müller et al. festgestellt, dass eine aktive CMV-Infektion meist nach schweren Abstoßungsreaktionen und der damit verbundenen Rejektionstherapie auftritt.⁷⁷ Möglicherweise könnte hier die Rejektion bereits Ausdruck einer anderweitig noch nicht fassbaren CMV-Infektion sein. Konsekutiv bewirkt die Rejektionstherapie dann eine klinisch und laborchemisch gesicherte CMV-Erkrankung.

Um genaue Aussagen über die Zusammenhänge dieser Vorgänge zu treffen, ist eine genaue histologische Diagnose unabdingbar. Auch müssen die Biopsien so durchgeführt werden, dass eine zeitliche Zuordnung möglich wird. Die damit verbundenen Probleme, v.a. die der histologischen Differentialdiagnose zwischen CMV-assoziiierter Transplantatschädigung und akuter Rejektion wurden bereits vielfach beschrieben.^{57,46}

So ist es oft schwierig, das histologische Bild einer genauen Definition bzw. Klassifikation zuzuordnen, was dazu führt, dass sich die Auswertung solcher Fragestellungen als schwierig darstellt. Entsprechend interpretierte Rubin et al. CMV-Infektion und Abstoßung als Prozesse, die sich gegenseitig verstärken können und möglicherweise sogar auch gleichzeitig ablaufen, ohne eindeutige Nachweisbarkeit dieser Prozesse mit den heutigen Labormethoden.⁹²

Entsprechend konnte in vorliegender Studie keine in irgendeiner Weise gerichtete Beziehung von CMV-Infektion und akuter Abstoßung festgestellt werden. Auch zeigten sich in der Gruppe mit Risikokonstellation bezüglich CMV nicht mehr akute Abstoßungen. In unserer Studie war aber eine hohe Viruslast in dem neuen ab 2002 verwendeten Test zum Nachweis von CMV-DNA mittels PCR (Angaben in Geq/ml) mit einem erhöhten Risiko für akute Abstoßung assoziiert. Die Zahl der CMV-Partikel, wie es die quantitative PCR anzeigt, und ihre Korrelation mit klinischer Krankheit, wurde von Toyoda et al. 1997 untersucht.¹¹⁸ In dieser Studie hatten alle Patienten mit mehr als 500 Kopien CMV-DNA/ μ g der totalen DNA im peripheren Blut klinische Hinweise einer Erkrankung mit

CMV. In einem anderen Bericht von Emery et al. korrelierte die Viruslast mit der Entwicklung einer CMV-Erkrankung bei Transplantationspatienten.²⁸

Da eine CMV-Erkrankung möglicherweise mit einer akuten Abstoßung zusammenhängt, ist der in dieser Studie gefundene Zusammenhang von Viruslast und akuter Abstoßung so gut nachvollziehbar. Eine hohe Viruslast spricht für eine potenziell vorliegende CMV-Erkrankung, die unter der heutigen guten antiviralen Therapie aber nicht mehr fulminant ausbricht. Entsprechend unserer Ergebnisse kann somit die bloße Infektion mit CMV an sich kein Risikofaktor für eine akute Abstoßung sein.

Da die Ergebnisse der PCR-Tests stark zwischen verschiedenen Transplantationszentren variieren, muss noch weiter an einer Standardisierung dieser Tests gearbeitet und geforscht werden. Quantitative CMV-Level sind z.B. niedriger im Plasma, verglichen mit Tests aus Vollblut oder buffy-coat-Proben. Deshalb ist es schwierig, quantitative Ergebnisse verschiedener Studien richtig zu interpretieren und zu vergleichen.

In Tiermodellen konnte häufig eine Beziehung von CMV-Infektion und chronischer Abstoßung festgestellt werden. So konnte im Rattenmodell gezeigt werden^{68,52}, dass CMV-Infektionen die Kollagen-Synthese im Nieren-Transplantat erhöhen und damit zu einer verstärkten Fibrose führen können. Zu solch einer überschießenden Fibrosierung kommt es interessanterweise auch bei der chronischen Rejektion. Auch verstärkt und beschleunigt CMV nach den Ergebnissen von Krogerus et al. die Apoptose im Tubulusepithel der Rattennieren.⁶⁴ Tilney et al. weist auf die typische subendotheliale inflammatorische Reaktion im Rahmen der CMV-Infektion hin, die den Veränderungen bei Rejektionen mit Transplantat-Arteriosklerose ähnelt.²⁹

In Übereinstimmung mit einer Humanstudie von Dickenmann et al.²⁵ konnte in dieser Studie jedoch auch kein signifikanter Zusammenhang von bloßer CMV-Infektion und einer chronischen Rejektion festgestellt werden. Andere Autoren humaner Studien konnten diesen Zusammenhang ebenfalls nicht feststellen.^{45,2} Einschränkend muss hier erwähnt werden, dass zur sicheren Diagnosestellung einer chronischen Abstoßungsreaktion der Beobachtungszeitraum von einem Jahr wohl zu kurz gewählt ist, da der histologische Nachweis solch eines chronischen Prozesses oftmals erst deutlich später möglich wird.

4.2 CMV-Infektion und Transplantatfunktion nach einem Jahr

Einige Studien beschreiben einen Zusammenhang von CMV-Erkrankung und vorzeitigem Transplantatverlust.^{101,51} Andere hingegen konnten diesen Zusammenhang nicht feststellen.²⁵ So wurde von Eriksson et al. beschrieben, dass eine CMV-Erkrankung das Überleben des Transplantates nicht negativ beeinflusst.³⁰

McLaughlin et al.⁷⁴ kommen zu dem Ergebnis, dass sich die langfristige Transplantatfunktion nach 3 Jahren in der Hochrisikogruppe, Spender CMV+ und Empfänger CMV-, nicht verschlechtert. In dieser Gruppe wurden auch vermehrt akute Rejektionen beobachtet. Wenn aber das Transplantat eben nicht aufgrund solch einer akuten Rejektion verloren ging, hatte diese Gruppe gemessen am Kreatinin im Serum eine mit der Kontrollgruppe vergleichbare Transplantatfunktion und ein vergleichbares Transplantatüberleben nach 3 Jahren. Dickenmann et al. haben die Transplantatfunktion nach fünf Jahren bestimmt und konnten eine bloße CMV-Infektion auch nicht als Risikofaktor für eine schlechtere Funktion identifizieren.²⁵

In dem vorliegenden Patientenkollektiv konnte entsprechend gezeigt werden, dass kein signifikanter Zusammenhang von CMV-Infektion und schlechterer Transplantatfunktion, gemessen am Kreatininwert ein Jahr nach OP, besteht. Diese Ergebnisse sind aufgrund des deutlich kürzeren Beobachtungszeitraumes in dieser Arbeit leider nur eingeschränkt mit den Arbeiten von McLaughlin et al. und Dickenmann et al. vergleichbar. Nicht in Übereinstimmung mit McLaughlin hatten diejenigen Patienten des Kollektivs mit akuter Abstoßung eine signifikant schlechtere Transplantatfunktion nach einem Jahr, gemessen am Kreatininwert. Auch abweichend von McLaughlin et al. hatte die Gruppe mit Hochrisikokonstellation kein erhöhtes Risiko für eine akute Abstoßung. Möglicherweise ist für die beiden zuletzt genannten Abweichungen ebenfalls die kürzere Beobachtungszeit der Transplantatfunktion von nur einem Jahr verantwortlich.

4.3 CMV-Infektion und Immunsuppression

Patienten, welche primär mit CsA behandelt wurde, erlitten signifikant häufiger eine CMV-Infektion. Eine Interaktion von CsA und CMV wurde bereits 1992 von Geist et al. beschrieben, der darauf hinwies, dass CMV den inhibitorischen Effekt von CsA bei der Transkription von IL-2 Genen hemmt.³⁸ Warum aber Sandimmun® das Auftreten einer CMV-Infektion begünstigen soll, erscheint unklar. Da die Gruppe welche Sandimmun® erhielt auch signifikant älter war, könnte dies ein möglicher Erklärungsversuch sein (60 Jahre im Median bei CsA zu 42 Jahren bei Tacrolimus). Dies würde durch die Ergebnisse von Hardinger et al. bestärkt, welcher herausgefunden hat, dass Tacrolimus und CsA ähnliche Infektionsraten mit CMV haben.⁴⁴ So ist das unterschiedliche mediane Alter der beiden Gruppen wohl für die unterschiedlichen Infektionsraten mit CMV verantwortlich zu machen. Mit Tacrolimus scheint sich entsprechend Meier-Kriesche et al. lediglich das Risiko für eine chronische Transplantatnephropathie zu erniedrigen.⁷⁵ Dieser Zusammenhang konnte in dieser Arbeit aber nicht nachgewiesen werden.

Patienten, die perioperativ mit Antikörpern gegen T-Zellen behandelt wurden, hatten in dieser Studie kein erhöhtes Risiko für CMV-Infektionen. Dies steht im Widerspruch zu Siu et al.¹⁰⁷ und einigen anderen Studien, die ein erhöhtes Risiko bei Therapie mit polyklonale Antikörper nachgewiesen haben.^{17,18} Die Gruppe um von Müller et al. konnte aber in Übereinstimmung mit den Ergebnissen dieser Studie und den Ergebnissen von Cantarovich et al. zeigen, dass nur die Therapie einer akuten Abstoßung mit Anti-T-Zell Antikörpern wirklich das Risiko für aktive CMV-Infektionen erhöht, nicht aber die perioperative Induktion mit diesen Antikörpern.^{124,19}

Verschiedene Arten der Immunsuppression verstärken auch verschiedene Aspekte einer viralen Infektion. Antilymphozyten-Antikörper und zytotoxische Präparate fördern die Reaktivierung eines latenten Virus, wohingegen Cyclosporin A, Tacrolimus und Corticosteroide die Persistenz und Ausbreitung des Virus verstärken, da diese Medikamente die antivirale Immunantwort des Trägers unterdrücken.⁹¹ Zur vollständigen Aufklärung dieser speziellen Mechanismen werden diese unterschiedlichen Interaktionen der Immunsuppressiva mit CMV noch weiterhin Gegenstand der Forschung bleiben.

4.4 Bedeutung der Risikogruppe und des Alter

Risikogruppe:

- perioperativer Einsatz von Antikörpern
- Konstellation Spender CMV+, Empfänger CMV-

Die Risikogruppe hatte ein erhöhtes Risiko, sich mit CMV zu infizieren. 56,6% dieser Patienten infizierten sich mit CMV. Die perioperative Therapie mit Antikörpern war aber nicht mit dem Risiko einer CMV-Infektion assoziiert. Somit zeigt sich, dass die in dieser Arbeit definierte Risikogruppe nicht mit der realen Risikoverteilung übereinstimmt. Es beschränkt sich also retrospektiv die reale Risikogruppe doch nur auf diejenigen Patienten mit Risikokonstellation hinsichtlich ihres CMV-Status. In dieser Gruppe hatten 73,9% der Patienten eine CMV-Infektion im Verlauf. Die Problematik dieser High-Risk-Gruppe wurden schon an anderer Stelle ausführlicher beschrieben.

Das Alter war in unserer Studie ein Risikofaktor für die Entwicklung einer CMV-Infektion. Dies steht im Gegensatz zu den Ergebnissen von Stratta et al. und Corradini et al., die in der Gruppe der älteren Empfänger einer Nierentransplantation kein solches Risiko beschrieben.^{114,23} Andererseits werden Nierentransplantierte mit fortschreitendem Alter generell anfälliger für Infektionen und haben weitere Komorbiditäten, die in dieser Studie zwar nicht berücksichtigt wurden, welche aber die Anfälligkeit für Infektionen erhöhen könnten. Im Allgemeinen nimmt die Leistungsfähigkeit des Immunsystems im Laufe der Zeit ab, was unter anderem an einem empirisch verminderten Bedarf an Immunsuppressiva im höheren Alter zu erkennen ist.

Zudem war ein höheres Alter des Empfängers aber nicht mit häufigeren akuten Abstoßungen oder einer schlechteren Transplantatfunktion nach 1 Jahr vergesellschaftet. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit Arbeiten von Fritsche et al. und auch Doyle et al., welche keine signifikant schlechteren Ergebnisse in der Gruppe älterer Transplantatempfänger festgestellt haben.^{36,26}

5 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser retrospektiven Untersuchung wurden die Daten von 314 Patienten ausgewertet, die am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität in München im Zeitraum 2000 bis 2005 eine Nierentransplantation erhielten.

Es sollte der Einfluss einer CMV-Infektion auf verschiedene Aspekte untersucht werden. Es konnte kein Zusammenhang von CMV-Infektion und akuter, chronischer Abstoßung oder einer schlechteren Transplantatfunktion festgestellt werden. Nur die Höhe der Virämie korrelierte mit dem Auftreten einer akuten Abstoßung. Dies legt nahe, dass eine allgemeine prophylaktische Therapie gegen CMV bei allen Patienten nicht von großem Nutzen ist. Da erst hohe Viruslasten bzw. eine sich entwickelnde CMV-Erkrankung die Morbidität und Mortalität des Empfängers einer Nierentransplantation erhöhen, sollte entsprechend der Ergebnisse dieser Studie weiterhin eine präemptive Strategie zur Eindämmung von CMV nach Nierentransplantation erfolgen.

Cyclosporin A war ein Risikofaktor für die Infektion mit CMV. Dies lässt sich aber auch durch das höhere Alter der Gruppe, welche Cyclosporin A erhielt, erklären. Insgesamt scheint zwar Tacrolimus allgemein bessere Ergebnisse nach Nierentransplantation zu erzielen, aber es ist unklar, warum mit diesem Medikament auch weniger Infektion auftreten sollten. So ist in diesem Patientenkollektiv möglicherweise das Alter als Risikofaktor für CMV anzusehen.

Eine perioperative Antikörpertherapie mit ATG Fresenius® bzw. Thymoglobulin® konnte nicht als Risikofaktor für eine spätere CMV-Infektion identifiziert werden. Ebenso wenig war diese Therapie ein Risiko für eine danach verstärkt auftretende akute Abstoßung. Die Ergebnisse dieser Studie lieferten keinen Grund, der für eine eingeschränkte Anwendung perioperativer Antikörper spricht.

Da kein Zusammenhang von CMV-Infektion und akuter, chronischer Abstoßung oder einer schlechteren Transplantatfunktion festgestellt werden konnte, sind insgesamt die negativen Folgen einer CMV-Infektion nach Nierentransplantation, wenn jeder Patient engmaschig nachuntersucht und bei einer sich entwickelnden CMV-Virämie präemptiv antiviral behandelt wird, relativ gering.

6 Literatur

1. Afzali B, Taylor AL, Goldsmith DJ. What we can do about chronic allograft nephropathy: role of immunosuppressive modulations. *Kidney Int* 2005; 68:2429.
2. Akposso K, Rondeau E, Haymann JP, Peraldi MN, Marlin C, Sraer JD. 1997. Long-term prognosis of renal transplantation after preemptive treatment of Cytomegalievirus infection. *Transplantation* 63:974–976.
3. Almond PS, Matas A, Gillingham K, Dunn DL, Payne WD, Gores P, Gruessner R, Najarian JS. Risk factors for chronic rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 1993; 55:752.
4. Alpers CE, Davis CL, Barr D, Marsh CL, Hudkins KL. Identification of platelet-derived growth factor A and B chains in human renal vascular rejection. *Am J Pathol.* 1996; 148: 439-451
5. Axelrod, Leventhal JR, Gallon LG, Parker MA, Kaufman DB. Reduction of CMV-Disease with steroid-free Immunosuppression in simultaneous pancreas-kidney transplant recipients. *Am J Transplantation* 2005; 5: 1423-1429
6. Babel N, Schwarzmann F, Prang N, Jaeger M, Wolf H, Kern F, Volk HD, Reinke P. Association between Epstein-Barr virus infection and late acute transplant rejection in long-term transplant patients. *Transplantation.* 2001 Aug 27;72(4):736-9
7. Beiras-Fernandez A, Chappell D, Hammer C, Thein E. Influence of polyclonal anti-thymocyte globulins upon ischemia-reperfusion injury in a non-human primate model. *Transpl Immunol.* 2006 Apr;15(4):273-9. Epub 2006 Mar 24.
8. Boeckh M, Garrett W N. Immunosuppressive effects of Betaherpesviridae, *Herpes* 2003; 10:1
9. Boland G., de Gast GC, Hené RJ, Jambroes G, Donckerwolcke R, The TH, Mudde GC. Early Detection of Active Cytomegalievirus (CMV) Infection after Heart and Kidney Transplantation by Testing for Immediate Early Antigenemia and Influence of Cellular Immunity on the Occurrence of CMV Infection. *Journal of clinical microbiology*, Sept. 1990, p. 2069-2075
10. Boratynska M, Banasik M, Watorek E, Patrzalek D, Szyber P, Klinger M Influence of Cytomegalievirus disease on early and late renal graft function. *Transplant Proc.* 2006 Jan-Feb;38(1):147-50.
11. Bouedjoro-Camus MC, Novella JL, Toupance O, Wynckel A, Carquin J, Jolly D, Chanard J.: Cytomegalievirus infection, a risk factor for acute graft rejection in renal transplant recipients. A case-controlled study. *Presse Med.* 1999 Mar 27;28(12):619-24.
12. Brennan DC. Cytomegalievirus in Renal Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:848.
13. Brennan DC, Singer GG. Infectious complications in renal transplantation. In: *Clinical Nephrology Dialysis and Transplantation*, edited by Malluche HH, Sawaya BP, Hakim RM, Sayegh MH, Ismail N, Bosch-Druck, Landshut, Germany, 1999, pp 1–24
14. Brennan, DC, Garlock, KA, Singer, GG, Schnitzler MA, Lippmann BJ, Buller RS, Gaudreault-Keener M, Lowell JA, Shenoy S, Howard TK, Storch GA. Prophylactic oral ganciclovir compared with deferred therapy for control of Cytomegalievirus in renal transplant recipients. *Transplantation* 1997; 64:1843.
15. Britt WJ. Vaccines against human Cytomegalievirus: time to test. *Trends Microbiol.* 1996 Jan;4(1):34-8.

16. Britt W J, Alford C A. Cytomegalievirus in Fields, B. N., Knipe, D. M., Howley, P. M.: Virology (Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996), 2493-2524
17. Buchler M, Hurault de Ligny B, Madec C, Lebranchu Y. Induction therapy by anti-thymocyteglobulin (rabbit) in renal transplantation: a 1-yr follow-up of safety and efficacy. *Clin Transplant* 2003; 17: 539–545
18. Burke, George W, Kaufman DB, Millis JM, Gaber AO, Johnson CP, Sutherland DE, Punch JD, Kahan BD, Schweitzer E, Langnas A, Perkins J, Scandling J, Concepcion W, Stegall MD, Schulak JA, Gores PF, Benedetti E, Danovitch G, Henning AK, Bartucci MR, Smith S, Fitzsimmons WE. Prospective, Randomized trial of the effect of antibody induction in simultaneous pancreas and kidney transplantation three-year results. *Transplantation*. 77(8):1269-1275, April 27, 2004.
19. Cantarovich D, Giral-Classe M, Hourmant M, Dantal J, Blancho G, Lerat L, Moreau A, Souillou JP. Prevention of acute rejection with ATG, avoiding corticosteroids and delaying cyclosporine after renal transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2000; 15(10): 1673-6
20. Cardella, CJ, Catran D, Fenton SA, Albert S, Robinette M, Cole E. Induction therapy with rabbit antithymocyte sera reduces rejection episodes in immunologically low-risk living donor renal transplant recipients. *Transplant Proc* 1997; 29:29S.
21. Chapman JR, O'Connell PJ, Nankivell BJ. Chronic renal allograft dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:3015.
22. Cohen JI, Corey GR. Cytomegalievirus infection in the normal host. *Medicine (Baltimore)* 1985; 64:100.
23. Corradini P, Zallio F, Mariotti J, Farina L, Bregni M, Valagussa P, Ciceri F, Bacigalupo A, Doderio A, Lucesole M, Patriarca F, Rambaldi A, Scimè R, Locasciulli A, Bandini G, Gianni AM, Tarella C, Olivieri A. Effect of age and previous autologous transplantation on nonrelapse mortality and survival in patients treated with reduced-intensity conditioning and allografting for advanced hematologic malignancies. *J Clin Oncol*. 2005 Sep 20;23(27):6690-8.
24. Coupel S, Giral-Classe M, Karam G, Morcet JF, Dantal J, Cantarovich D, Blancho G, Bignon JD, Daguin P, Souillou JP, Hourmant M. Ten-year survival of second kidney transplants: Impact of immunologic factors and renal function at 12 months. *Kidney Int* 2003; 64:674.
25. Dickenmann MJ, Cathomas G, Steiger J, Mihatsch MJ, Thiel G, Tamm M Cytomegalievirus infection and graft rejection in renal transplantation. *Transplantation*. 2001 Mar 27;71(6):764-7
26. Doyle S, Matas AJ, Gillingham K, Rosenberg ME. Predicting clinical outcome in the elderly renal transplant recipient. *Kidney Int*. 2000 May;57(5):2144-50.
27. Eddleston M, Peacock S, Juniper M, Warrell DA. Severe Cytomegalievirus infection in immunocompetent patients. *Clin Infect Dis* 1997; 24:52.
28. Emery VC, Sabin CA, Cope AV, Gor D, Hassan-Walker AF, Griffiths PD. Application of viral-load kinetics to identify patients who develop Cytomegalievirus disease after transplantation. *Lancet* 2000; 355:2032.
29. Epstein SE, Speir E, Zhou YF, Guetta E, Leon M, Finkel T. The role of infection in restenosis and atherosclerosis: focus on Cytomegalievirus. *Lancet*. 1996; 348: 13-17
30. Eriksson B, Wirgart BZ, Claesson K, Tufveson G, Magnusson G, Tötterman T, Grillner L. A prospective study of rapid methods of detecting Cytomegalievirus in the blood of renal transplant recipients in relation to patient and graft survival. *Clin Transplant*. 1996 Dec;10 (6Pt1):494-502.

31. Evans AS. Infectious mononucleosis and related syndromes. *Am J Med Sci* 1978; 276:325.
32. Farrugia E, Schwab TR. Management and prevention of Cytomegalievirus infection after renal transplantation. *Mayo Clin Proc* 1992; 67:879.
33. Ferreira-Gonzalez A, Fisher RA, Weymouth LA, Langley MR, Wolfe L, Wilkinson DS, Garrett CT. Clinical utility of a quantitative polymerase chain reaction for diagnosis of Cytomegalievirus disease in solid organ transplant patients. *Transplantation* 1999; 68:991
34. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ transplant recipients. *N Engl J Med* 1998; 338:1741.
35. Forbes RD, and Guttman RD. Pathogenetic studies of cardiac allograft rejection using inbred rat models, *Immunol Rev*, 77, 1984, 5-29.
36. Fritsche L, Hörstrup J, Budde K, Reinke P, Giessing M, Tullius S, Loening S, Neuhaus P, Neumayer HH, Frei U. Old-for-old kidney allocation allows successful expansion of the donor and recipient pool. *Am J Transplantation*, 2003; 3: 1434-1439
37. Geddes CC, Church CC, Collidge T, McCrudden EA, Gillespie G, Matthews E, Hainmueller A, Briggs JD. Management of Cytomegalievirus infection by weekly surveillance after renal transplant: Analysis of cost, rejection and renal function. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:1891.
38. Geist LJ, Monick MM, Stinski MF, Hunninghake GW: Cytomegalievirus immediate early genes prevent the inhibitory effect of cyclosporin A on interleukin 2 gene transcription. *J Clin Invest* 90: 2136–2140, 1992
39. Gillespie GM, Wills MR, Appay V, O'Callaghan C, Murphy M, Smith N, Sissons P, Rowland-Jones S, Bell JI, Moss PA. Functional heterogeneity and high frequencies of Cytomegalievirus-specific CD8(+) T lymphocytes in healthy seropositive donors. *J Virol* 2000; 74:8140.
40. Griffiths PD. 1995. Viral complications after transplantation. *J. Antimicrob. Chemother.* 36(Suppl. B):91–106.
41. Halloran PF. Drug therapy: Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004; 351:2759. P 015
42. Hancock WW. Analysis of intragraft effector mechanisms associated with human renal allograft rejection: immunohistological studies with monoclonal antibodies. *Immunol Rev* 1984; 77:61.
43. Handsfield HH, Chandler SH, Caine VA, Meyers JD, Corey L, Medeiros E, McDougall JK. Cytomegalievirus infection in sex partners: Evidence for sexual transmission. *J Infect Dis* 1985; 151:344.
44. Hardinger K, Bohl DL, Schnitzler MA, Lockwood M, Storch GA, Brennan DC. A randomized, prospective, pharmacoeconomic trial of tacrolimus versus cyclosporine in combination with thymoglobulin in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2005 Jul 15;80(1):41-6.
45. Helanterä I, Koskinen P, Tornroth T, Loginov R, Gronhagen-Riska C, Lautenschlager I. The impact of Cytomegalievirus infection and acute rejection episodes on the development of vascular changes in 6-month protocol biopsy specimens of cadaveric kidney allograft recipients. *Transplantation* 2003; 75: 1858–1864
46. Herrera GA, Alexander RW, Cooley CF, Luke RG, Kelly DR, Curtis JJ, Gockerman JP. Cytomegalievirus glomerulopathy: a controversial lesion. *Kidney Int.* 1986 Mar;29(3):725-33.
47. Hibberd PL, Tolckoff-Rubin NE, Cosimi AB, Schooley RT, Isaacson D, Doran M, Delvecchio A, Delmonico FL, Auchincloss H Jr, Rubin RH. Symptomatic Cytomegalievirus disease in the

- Cytomegalievirus antibody seropositive renal transplant recipient treated with OKT3. *Transplantation* 1992; 53:68.
48. Ho M. Epidemiology of Cytomegalievirus infections. *Rev Infect Dis* 1990; 12 Suppl 7:S701.
 49. Ho M. Laboratory evaluations of infections in immunosuppressed transplant patients. *Clin Lab Med*. 1991 Sep;11(3):715-31.
 50. Hoshinaga K, Aikawa A, Murai M, Yamamoto H, Hirayama N, Shishido S, Hasegawa A. Regimen of tacrolimus-based immunosuppression with basiliximab, mycophenolate mofetil, and low-dose steroid reduces acute rejection in kidney transplants. *Transplant Proc*. 2005 May;37(4):1762-3.
 51. Humar A, Gillingham KJ, Payne WD, Dunn DL, Sutherland DE, Matas AJ. Association of Cytomegalievirus disease and chronic rejection in kidney transplant recipients. *Transplantation* 1999; Dec 27;68(12):1879-83.
 52. Inkinen K, Soots A, Krogerus L, Bruggeman C, Ahonen J, Lautenschlager I. Cytomegalievirus increases collagen synthesis in chronic rejection in the rat. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 772–779
 53. Ismail N, Hakim RM, Helderma JH. Renal replacement therapies in the elderly: Part II. Renal transplantation. *Am J Kidney Dis*. 1994 Jan;23(1):1-15.
 54. Jassal SV, Roscoe JM, Zaltzman JS, Mazzulli T, Krajden M, Gadawski M, Cattran DC, Cardella CJ, Albert SE, Cole EH. Clinical practice guidelines: Prevention of Cytomegalievirus disease after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:1697.
 55. Kahan BD. Individuality: the barrier to optimal immunosuppression. *Nat Rev Immunol* 2003; 3:831.
 56. Inkinen K, Soots A, Krogerus L, Loginov R, Bruggeman C, Lautenschlager I. Cytomegalievirus enhance expression of growth factors during the development of chronic allograft nephropathy in rats. *Transplant International* 18 (2005) 743–749
 57. Kashyap R, Shapiro R, Jordan M, Randhawa PS. The clinical significance of cytomegaloviral inclusions in the allograft kidney. *Transplantation*. 1999 Jan 15;67(1):98-103.
 58. Keay S. CMV infection and disease in kidney and pancreas transplant recipients. *Transpl. Infect Dis*. 1999;1 Suppl 1:19-24.
 59. Kern F, Ode-Hakim S, Nugel H, Vogt K, Volk HD, Reinke P: Peripheral T cell activation in long-term renal transplant patients: Concordant upregulation of adhesion molecules and cytokine gene transcription. *J Am Soc Nephrol* 11: 2476–2482, 1996
 60. Klemola E, Kaarianinen L: Cytomegalievirus as a possible cause of a disease resembling infectious mononucleosis. *Br Med J* 2: 1099–1102, 1965
 61. Koch MJ. Considerations in retransplantation of the failed renal allograft recipient. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2006 Jan;13(1):18-28.
 62. Kotton CN, Fishman JA. Viral infection in the renal transplant recipient. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:1758.
 63. Krech U. Complement-fixing antibodies against Cytomegalievirus in different parts of the world. *Bull World Health Organ* 1973; 49:103.
 64. Krogerus L, Soots A, Loginov R, Bruggeman C, Ahonen J, Lautenschlager I. CMV accelerates tubular apoptosis in a model of chronic renal allograft rejection. *Transplant Proc* 2001; 33: 254
 65. Kusne S, Shapiro R, Fung J. 1999. Prevention and treatment of Cytomegalievirus infection in organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 1:187–203.

66. Lam KM, Khan M. 1997. Cytomegalievirus in transplantation: new developments. *Coronary Artery Dis.* 8:305–316
67. Lavie A, Ostermann N, Brundiers R, Goody RS, Reinstein J, Konrad M, Schlichting I. 1998. Structural basis for efficient phosphorylation of 30-azidothymidine monophosphate by *Escherichia coli* thymidylatekinase. *Proc Natl Acad Sci USA* 95:14045–14050.
68. Lautenschlager I, Soots A, Krogerus L, Kauppinen H, Saarinen O, Bruggeman C, Ahonen J. Effect of Cytomegalievirus on an experimental model of chronic renal allograft rejection under triple-drug treatment in the rat. *Transplantation* 1997; 64: 391–398
69. Lowance Neumayer HH, Legendre CM, Squifflet JP, Kovarik J, Brennan PJ, Norman D, Mendez R, Keating MR, Coggon GL, Crisp A, Lee IC. Valacyclovir for the prevention of Cytomegalievirus disease after renal transplantation. *The New England Journal of Medicine*, 1999 Vol. 340, 19; 1462-1470
70. Manez R, Breinig MK, Kusne S, Linden P, Kramer D, Armstrong J, Ho M. Anomalous pattern of IgG antibody response to primary Cytomegalievirus infection after solid organ retransplantation *Transplantation*. 1995 Apr 27;59(8):1220-3.
71. Martins L, Fonseca I, Almeida M, Henriques AC, Dias L, Sarmiento AM, Cabrita A. Immunosuppression with antithymocyte globulin in renal transplantation: better long-term graft survival. *Transplant Proc.* 2005 Jul-Aug;37(6):2755-8.
72. Matas AJ, Gillingham KJ, Payne WD, Najarian JS. The impact of an acute rejection episode on long-term renal allograft survival (t1/2). *Transplantation* 1994;57:857.
73. McLaughlin K, Wu C, Fick G, Muirhead N, Hollomby D, Jevnikar A. Cytomegalievirus seromismatching increases the risk of acute renal allograft rejection. *Transplantation*. 2002 Sep 27;74(6):813-6.
74. McLaughlin K, Sandhu S, Wu C, Muirhead N, Hollomby D, Jevnikar A.; Transplanting kidneys from CMV-seropositive donors to CMV-seronegative recipients is not associated with poorer renal allograft function or survival. *Nephrol Dial Transplant*. 2005 Jan;20(1):176-80. Epub 2004 Nov 30.
75. Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Cyclosporine Microemulsion and Tacrolimus are Associated with Decreased Chronic Allograft Failure and Improved Long-term Graft Survival as Compared with Sandimmune. *American Journal of Transplantation* 2002; 2: 100-104
76. Montagnino G, Banfi G, Campise MR, Passerini P, Aroldi A, Cesana BM, Ponticelli C. Impact of chronic allograft nephropathy and subsequent modifications of immunosuppressive therapy on late graft outcomes in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:2622.
77. Müller Schliep C, Storck M, Hampl W, Schmid T, Abendroth D, Mertens T. Severe Graft Rejection, Increased Immunosuppression, and Active CMV Infection in Renal Transplantation. *Journal of Medical Virology* 78:394–399 (2006)
78. Nair M.P, Nampoory MR, Said T, Halim MA, Mansour M, Johny KV, Samhan M, Al-Mousawi M. Early acute rejection episodes in renal transplantation in relation to immunosuppression protocols: an audit of 100 cases. *Transplant Proc.* 2005 Sep;37(7):3029-30
79. Opelz G. Correlation of HLA matching with kidney graft survival in patients with or without cyclosporine treatment. *Transplantation* 1985; 40:240.
80. Paul LC. Chronic allograft nephropathy : an update. *Kidney Int.* 1999; 56: 783-793

81. Paya CV, Hermans PE, Smith TF, Rakela J, Wiesner RH, Krom RA, Torres VE, Sterioff S, Wilkowske CJ. Efficacy of ganciclovir in liver and kidney transplant recipients with severe Cytomegalievirus infection. *Transplantation*. 1988 Aug;46(2):229-34.
82. Paya CV, Humar A, Dominguez E, Washburn K, Blumberg E, Alexander B, Freeman R, Heaton N, Pescovitz MD. Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of Cytomegalievirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2004; 4:611
83. Podder H, Kahan BD. Individualization of immunosuppressive therapy: I. Sirolimus improves outcomes in African-American renal transplant recipients. *Transplant Proc*. 2005 Nov;37(9):3723-6.
84. Port FK, Dykstra DM, Merion RM, Wolfe RA. Trends and results for organ donation and transplantation in the United States, 2004. *Am J Transplant* 2005; 5:843.
85. Preiksaitis, JK, Brown, L, McKenzie, M.: The risk of Cytomegalievirus infection in seronegative transfusion recipients not receiving exogenous immunosuppression. *J Infect Dis* 1988; 157:523.
86. Preiksaitis, JK, Brennan, DC, Fishman, J, Allen, U.: Canadian society of transplantation consensus workshop on Cytomegalievirus management in solid organ transplantation final report. *Am J Transplant* 2005; 5:218.
87. Prince, AM, Szmunes, W, Millian, SJ, David, DS.: A serologic study of Cytomegalievirus infections associated with blood transfusions. *N Engl J Med* 1971; 284:1125.
88. Racusen LC, Colvin RB, Solez K, Mihatsch MJ. Antibody-mediated rejection criteria - an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection. *Am J Transplant* 2003; 3:708.
89. Reinke P, Fietze E, Ode-Hakim S, Prösch S, Lippert J, Ewert R, Volk HD. Late-acute renal allograft rejection and symptomless Cytomegalievirus infection. *Lancet*. 1994 Dec 24-31;344(8939-8940):1737-8.
90. Reuter JD, Gomez DL, Wilson JH, Van Den Pol AN. Systemic immune deficiency necessary for Cytomegalievirus invasion of the mature brain. *J Virol*. 2004 Feb; 78(3):1473-87.
91. Rubin RH. Infection in the organ transplant recipient. In: Rubin RH, Young LS, eds. *Clinical approach to infection in the compromised host*. 3rd ed. New York: Plenum Publishing, 1994:629-705.
92. Rubin RH. Editorial: Transplant infectious disease: a work in progress. *Transpl Infect Dis* 2005; 7: 49- 50
93. Rubin RH. Cytomegalievirus in solid organ transplantation. *Transplant Infectious Disease Volume 3 Page 1 - December 2001*
94. Rubin, RH, Wolfson, JS, Cosimi, AB, Tolkoff-Rubin, NE. Infection in the renal transplant recipient. *Am J Med* 1981; 70:405.
95. Rubin, RH. Impact of Cytomegalievirus infection on organ transplant recipients. *Rev Infect Dis*. 1990; 12 Suppl 7: S754-66.
96. Rubin, RH. Infectious disease complications of renal transplantation. *Kidney Int* 1993; 44:221.
97. Sagedal B, Hartmann A, Nordal KP, Osnes K, Leivestad T, Foss A, Degré M, Fauchald P, Rollag H. Impact of early Cytomegalievirus infection and disease on long-term recipient and kidney-graft survival. *Kidney International* 2004; 66:329-337
98. Sagedal S, Nordal KP, Hartmann A, Sund S, Scott H, Degré M, Foss A, Leivestad T, Osnes K, Fauchald P, Rollag H. The Impact of Cytomegalievirus Infection and Disease on Rejection Episodes in Renal Allograft Recipients. *American Journal of Transplantation* 2002; 2: 850–856

99. Satoh S, Tada H, Murakami M, Tsuchiya N, Inoue T, Togashi H, Matsuura S, Hayase Y, Suzuki T, Habuchi T. The influence of mycophenolate mofetil versus azathioprine and mycophenolic acid pharmacokinetics on the incidence of acute rejection and infectious complications after renal transplantation. *Transplant Proc.* 2005 May;37(4):1751-3.
100. Schnitzler MA, Lowell JA, Hardinger, KL, Boxerman SB, Bailey TC, Brennan DC. The association of Cytomegalievirus sero-pairing with outcomes and costs following cadaveric renal transplantation prior to the introduction of oral ganciclovir CMV prophylaxis. *Am J Transplant* 2003; 3:445.
101. Schnitzler MA, Lowell JA, Hmiel SP, Hardinger KL, Liapis H, Ceriotti CS, Brennan DC. Cytomegalievirus disease after prophylaxis with oral ganciclovir in renal transplantation: The importance of HLA-DR matching. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:780.
102. Schnitzler MA, Woodward RS, Brennan DC, Spitznagel EL, Dunagan WC, Bailey TC. The effects of Cytomegalievirus serology on graft and recipient survival in cadaveric renal transplantation: implications for organ allocation. *Am J Kidney Dis* 1997; 29:428.
103. Schnitzler MA, Woodward RS, Brennan DC, Spitznagel EL, Dunagan WC, Bailey TC. Impact of Cytomegalievirus serology on graft survival in living related kidney transplantation: implications for donor selection. *Surgery* 1997; 121:563.
104. Schrier RD, Freeman WR, Wiley CA, McCutchan JA. Immune predispositions for Cytomegalievirus retinitis in AIDS. The HNRC Group. *J Clin Invest.* 1995 Apr; 95(4):1741-6.
105. Sia IG, Patel R. New strategies for prevention and therapy of Cytomegalievirus infection and disease in solid-organ transplantrecipients. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13: 83–121
106. Singh TP, Gruber SA, Lempert N, Freed B, Conti DJ. Efficacy of Cytomegalievirus prophylaxis in renal retransplantation. *Transplant Proc.* 1995 Feb;27(1):964-5.
107. Siu CW, Chan TM, Li FK, Choy BY, Lui SL, Lo CY, Tang S, Lo WK, Lai KN. Association Between Anti-Thymocyte Globulin Administration and Cytomegalic Virus Infection and/or CMV Disease in Cadaveric Renal Allograft Recipients. *Transplantation Proceedings*, 32, 1932–1934 (2000)
108. Smith MG. Propagation in tissue cultures of cytopathogenic virus from human salivary gland virus (SGV) disease. *Proc Soc Exp Biol Med* 92: 424–430, 1956
109. Smith, SR, Butterly, DW, Alexander, BD, Greenberg, A. Viral infections after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2001; 37:659
110. Solez K, Vincenti F, Filo R.S. 1998. Histopathologic findings from 2-year protocol biopsies from a US multicenter kidney transplant trial comparing tacrolimus versus cyclosporine: A report of the FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation* 66:1736–1740.
111. Solez K, Axelsen RA, Benediktsson H, Burdick JF, Cohen AH, Colvin RB, Croker BP, Droz D, Dunnill MS, Halloran P.F. International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: the Banff working classification of kidney transplant pathology, *Kidney Int*, 44, 1993, 411-422.
112. Spielberger M. Schmid T, Sandbichler P, Pernthaler H, Bösmüller C, Semenitz E, Margreiter R. Infektiöse Komplikationen in der Frühphase nach Nierentransplantation Wien. klin. Wschr. 101 (1989), 238-241
113. Stewart JA, Reef SE, Pellett PE, Corey L, Whitley RJ. Herpesvirus infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* 1995 Aug ;21 Suppl 1:S114-20.

114. Stratta RJ, Sundberg AK, Rohr MS, Farney AC, Hartmann EL, Roskopf JA, Iskandar SS, Hairston G, Kiger DF, Gautreaux MD, Anderson TK, Adams PL. Optimal use of older donors and recipients in kidney transplantation. *Surgery*. 2006 Mar;139(3):324-33.
115. Sylwester AW, Mitchell BL, Edgar JB, Taormina C, Pelte C, Ruchti F, Sleath PR, Grabstein KH, Hosken NA, Kern F, Nelson JA, Picker LJ. Broadly targeted human Cytomegalievirus-specific CD4+ and CD8+ T cells dominate the memory
116. Tenschert W, Huland H. Cytomegalievirus diseases following allogenic kidney transplantation. *Med Klin (Munich)*. 1992 Oct;87 Suppl 1:43-8.
117. Terada Y, Ueno A. Hyperacute renal allograft rejection in the rabbit. Vasoconstriction demonstrated by microangiography. *Transplantation*. 1983 Mar;35(3):205-8.
118. Toyoda M, Carlos JB, Galera OA, Galfayan K, Zhang X, Sun Z, Czer LS, Jordan SC. Correlation of Cytomegalievirus DNA levels with response to antiviral therapy in cardiac and renal allograft recipients. *Transplantation* 1997; 63:957.
119. Toupance O, Bouedjoro-Camus MC, Carquin J, Novella JL, Lavaud S, Wynckel A, Jolly D, Chanard J. Cytomegalievirus-related disease and risk of acute rejection in renal transplant recipients: a cohort study with case-control analyses. *Transpl Int*. 2000;13(6):413-9
120. Tullius SG, Heemann U, Hancock WW, Azuma H, Tilney NL. Long-term kidney isografts develop functional and morphologic changes that mimic those of chronic allograft rejection, *Ann Surg*, 220, 1994, 425-432; discussion 432-425.
121. Tullius SG, Tilney NL. Both alloantigen-dependent and -independent factors influence chronic allograft rejection. *Transplantation* 1995; 59:313.
122. Valantine HA, Gao SZ, Menon SG, Renlund DG, Hunt SA, Oyer P, Stinson EB, Brown BW Jr, Merigan TC, Schroeder JS. Impact of Prophylactic Immediate Posttransplant Ganciclovir on Development of Transplant Atherosclerosis A Post Hoc Analysis of a Randomized, Placebo-Controlled Study. *Circulation*. 1999;100:61-66
123. Weller TH, Macaulay JC, Craig JM, Wirth P. Isolation of intranuclear inclusion producing agents from infants with illnesses resembling cytomegalic inclusion disease. *Proc Soc Exp Biol Med* 94: 4–12, 1957
124. Wiland AM, Fink JC, Weir MR, Philosophe B, Blahut S, Weir MR Jr, Copenhaver B, Bartlett ST. Should living-unrelated renal transplant recipients receive antibody induction? Results of a clinical experience trial. *Transplantation* 2004; 77:422.
125. Winston DJ, Wirin D, Shaked A, Busutti RW. Randomised comparison of ganciclovir and high-dose acyclovir for long-term Cytomegalievirus infection in liver-transplant recipients. *Lancet* 1995; 346:69.
126. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, Held PJ, Port FK. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patient on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Eng J Medicine*, 1999; 341: 1725-1730
127. Wong W, Venetz JP, Tolkoff-Rubin N, Pascual M. 2005 immunosuppressive strategies in kidney transplantation: which role for the calcineurin inhibitors?. *Transplantation* 2005; 80:289.
128. Yakupoglu U, Baranowska-Daca E, Rosen D, Barrios R, Suki WN, Truong LD. Post-transplant nephrotic syndrome: A comprehensive clinicopathologic study. *Kidney Int* 2004; 65:2360.

129. Yilmaz S, Koskinen PK, Kallio E, Bruggeman CA, Häyry PJ, Lemström KB. Cytomegalievirus infection–enhanced chronic kidney allograft rejection is linked with intercellular adhesion molecule-1 expression. *Kidney Int* 1996;50:526.
130. Zhou YF, Leon MB, Waclawiw MA, Popma JJ, Yu ZX, Finkel T, Epstein SE. Association between prior Cytomegalievirus infection and the risk of restenosis after coronary atherectomy. *N Engl J Med* 335: 624–630, 1996