

Management der Cytomegalie-virus-Infektion nach solider Organtransplantation

Prof. Dr. rer. nat. Martina Sester
Dr. rer. nat. Tina Schmidt
Prof. Dr. med. Urban Sester
Dr. med. Janine Mihm

Zertifizierung
Landesärztekammer Hessen

Mit freundlicher
Unterstützung von

Das Cytomegalievirus (CMV) ist ein weltweit verbreiteter Erreger aus der Familie der Herpesviren, der für Empfänger von Organtransplantaten eine ernstzunehmende Gefahr darstellt. Aufgrund der erforderlichen immunsuppressiven Therapie nach Transplantation ist das Risiko für eine CMV-Infektion oder -Reaktivierung bei diesen Patienten stark erhöht. Es kann sowohl zu direkten Organschäden als auch zu indirekten negativen Auswirkungen auf das Transplantat- und Patientenüberleben führen.

Diese Fortbildung behandelt die CMV-Biologie, die Epidemiologie und vor allem die klinischen Besonderheiten bei Transplantatempfängern. Zentrale Herausforderungen bestehen in der individuellen Risikobewertung, der diagnostischen Einordnung, der Abgrenzung von Primärinfektion, Reaktivierung und organinvasiven Verläufen sowie der Festlegung einer optimalen Präventionsstrategie. Vorgestellt werden auch die aktuell verfügbaren virostatistischen Medikamente, neue Therapiemöglichkeiten und Strategien bei Medikamenten-Resistenz sowie neue Entwicklungen und Zukunftsperspektiven.

Das Cytomegalievirus – ein ernstzunehmender Erreger nach Organtransplantation

Das Virus

Das Cytomegalievirus (CMV) ist weltweit verbreitet und gehört zur Familie der humanen Herpesviren (Humanes Herpesvirus 5, HHV5). Wie alle Herpesviren besitzt das Virus ein Genom aus linearer doppelsträngiger DNA, die von einem Kapsid umgeben ist. Daran schließt sich eine Proteinschicht an, das sogenannte Tegument. Den äußeren Abschluss bildet eine Lipidmembran, in die verschiedene virale Glykoproteine eingelagert sind (Abb. 1). Als behülltes Virus ist es gegenüber Umwelteinflüssen sehr empfindlich und verliert außerhalb des Wirtsorganismus rasch an Infektiosität. Eine Übertragung geschieht nur direkt von Mensch zu Mensch durch Kontakt mit infizierten Körperflüssigkeiten (Blut, Speichel, Urin, Tränenflüssigkeit, Genitalsekreten, Muttermilch) und ist somit auch im Rahmen einer Organtransplantation möglich.

Da das Virus durch Persistenz in hämatopoetischen Stammzellen und Monozyten zu einer lebenslangen latenten Infektion führt, kann jeder infizierte Mensch intermittierend (wenn das Virus im Rahmen einer Reaktivierung repliziert) CMV auf andere Menschen übertragen.

Zudem scheiden v.a. auch Kleinkinder, die sich kongenital oder postnatal infiziert haben, hohe Mengen an Viren aus, sodass sie eine besonders relevante Übertragungsquelle darstellen. Die Seroprävalenz in der Bevölkerung nimmt mit steigendem Alter zu und kann bis zu 90 % betragen. In Deutschland geht man davon aus, dass ca. 50-60 % der erwachsenen Bevölkerung infiziert sind [1].

Die Erstinfektion verläuft bei Immungesunden meist asymptomatisch oder mit unspezifischen grippeähnlichen Symptomen wie sie oft bei viralen Infekten beobachtet werden. Komplikationen treten äußerst selten auf und eine symptomatische Therapie ist ausreichend. Im Rahmen der adaptiven Immunantwort werden Virus-spezifische Antikörper und T-Zellen ausgebildet, die zur Kontrolle der Infektion zeitlebens benötigt werden. Aufgrund der Fähigkeit zur Latenz wird das Virus dennoch nie vollständig eliminiert.

Problematik der CMV-Infektion nach Organtransplantation

Aufgrund der unspezifisch wirkenden medikamentösen Immunsuppression, die eine Organabstoßung nach Transplantation verhindern soll, kommt es als unerwünschte Nebenwirkung auch zur Hemmung der Erreger-spezifischen Immunabwehr und damit zu einer erhöhten allgemeinen Infektanfälligkeit. Dabei stellt die symptomatische

CMV verbleibt nach Erstinfektion lebenslang latent im Körper.

Transplantatempfänger sollten intensive Kontakte mit Kleinkindern meiden, denn diese können eine CMV-Übertragungsquelle darstellen.

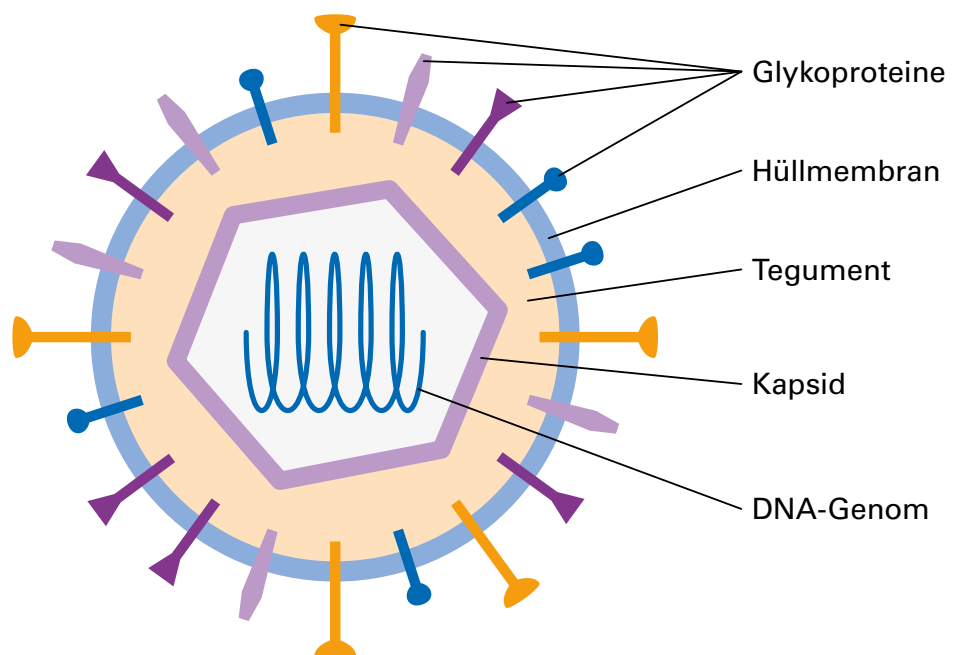


Abb. 1: Das Cytomegalievirus – Aufbau eines Viruspartikels

CMV-Infektion eine der häufigsten viralen Komplikationen nach Transplantation dar. Diese kann als Folge einer Primärinfektion bei zuvor CMV-negativen Personen oder als Reaktivierung einer bereits vor der Transplantation bestehenden latenten Infektion auftreten. Man unterscheidet zwischen einem allgemeinen „viralen Syndrom“ mit unspezifischen grippeähnlichen Symptomen (Abgeschlagenheit, Husten und Fieber, Myalgie oder Arthralgie) und verschiedenen Formen der Gewebe-invasiven Infektionen wie beispielsweise einer CMV-Colitis, -Pneumonitis, -Hepatitis oder -Retinitis. Unkontrollierte, therapierefraktäre CMV-Infektionen können unter Immunsuppression irreversible Schäden verursachen und auch letal enden. Neben diesen direkten, durch die Virusreplikation selbst vermittelten Effekten kann es darüber hinaus auch zu indirekten Auswirkungen auf das Transplantat kommen. Hierbei können sich sowohl symptomatische als auch asymptomatische CMV-Replikationen in der Frühphase nach Transplantation negativ auf das Langzeit-Transplantat- und/oder Patientenüberleben auswirken [2, 3]. Die Entwicklung und klinische Einführung neuer antiviraler Substanzen sowie das zwischenzeitlich auch in Routinelabors angebotene Immunmonitoring haben über die letzten Jahre die therapeutischen und diagnostischen Möglichkeiten bei CMV-Infektionen deutlich erweitert und leisten einen Beitrag zur Reduktion schwerwiegender und langwieriger CMV-Erkrankungen.

Unkontrollierte, therapierefraktäre CMV-Infektionen können unter Immunsuppression irreversible Schäden verursachen und auch letal enden.

CMV-Risikostratifizierung nach Organtransplantation

Das Risiko nach einer Organtransplantation eine CMV-Infektionskomplikation zu entwickeln, hängt entscheidend vom CMV-Infektionsstatus des Organspenders (S) und des Empfängers (E) ab (Abb. 2B). Sind beide nicht mit CMV infiziert (S-/E-) geht man von einer CMV-Niedrigrisiko-Konstellation aus (Abb. 2B, grün), da der Empfänger nicht Träger des Virus ist und durch das Transplantat keine Virusübertragung zu erwarten ist.

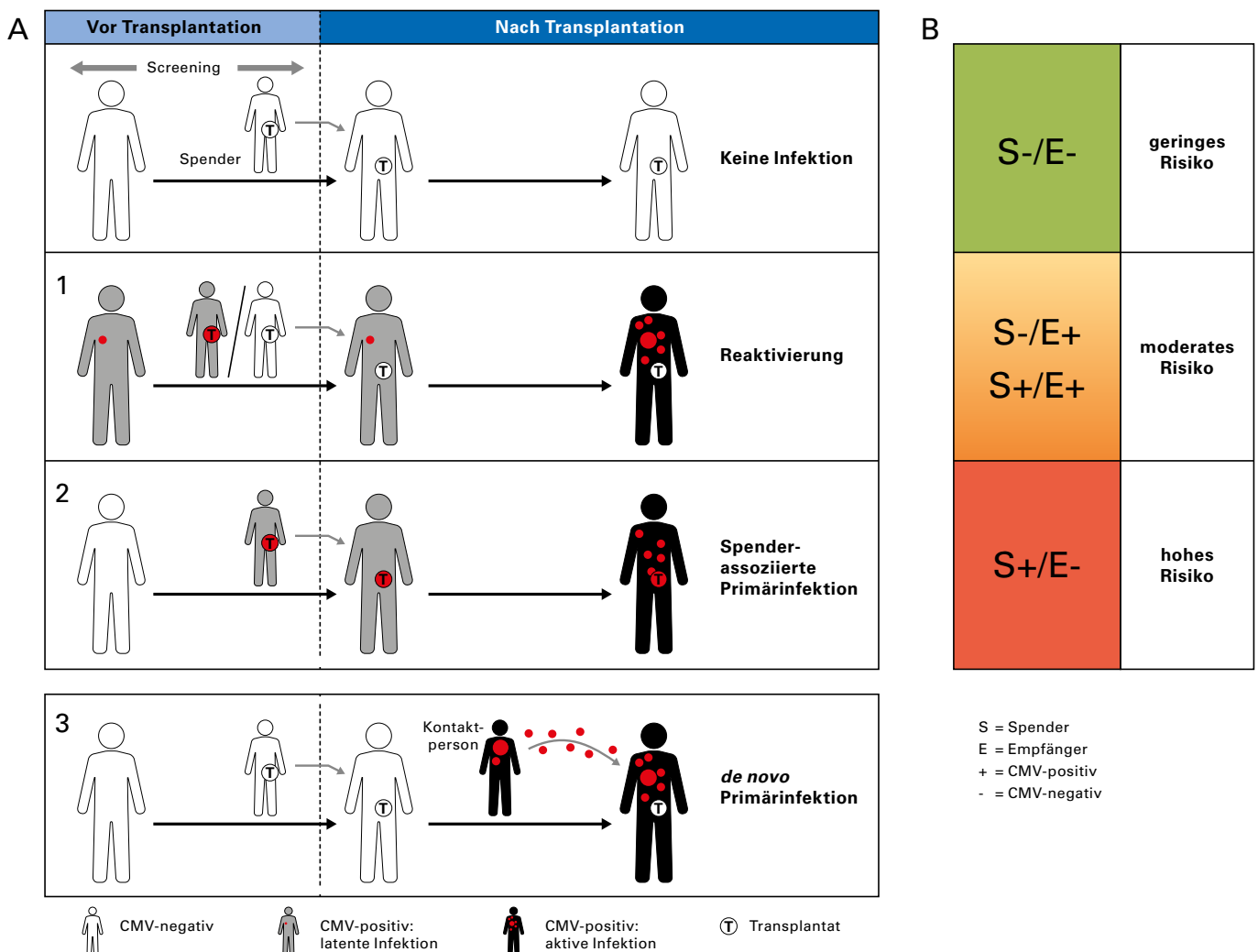


Abb. 2: Konstellationen des CMV-Infektionsrisikos nach solider Organtransplantation

Das höchste Risiko für einen CMV-Primärinfekt besteht bei einem CMV-negativen Empfänger mit dem Organ eines CMV-positiven Spenders.

Ist der Empfänger hingegen bereits zum Zeitpunkt der Transplantation mit CMV infiziert (E+), ist er bereits Träger des Virus, welches durch eine CMV-spezifische Immunantwort kontrolliert wird. Unter Einfluss der immunsuppressiven Therapie kann es zu einer Reaktivierung der latenten Infektion kommen (CMV-Reaktivierung, Abb. 2A, Szenario 1). Bei Organen eines CMV-positiven Spenders (S+) zeigte sich in großen Kohortenstudien ein geringfügig höheres Risiko einer Reaktivierung im Vergleich zu einem CMV-negativen Spender (S-), da ein CMV-positiver Spender einen neuen Virusstamm übertragen kann [4]. Dennoch geht man bei positiven Empfängern (E+) unabhängig vom Infektionsstatus des Spenders (S+/S-) von einem moderaten Risiko einer aktiven CMV-Infektion aus (Abb. 2B, orange).

Eine CMV-Hochrisiko-Konstellation (Abb. 2B, rot) liegt vor, wenn ein CMV-negativer Empfänger (E-), der bisher noch keinen Kontakt zu CMV hatte und somit noch keinerlei CMV-spezifische Immunantwort besitzt, ein Organ eines CMV-infizierten Spenders (S+) erhält. In diesem Fall ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass es nach Transplantation zu einer Spender-assoziierten CMV-Primärinfektion kommt, die durch die fehlende Immunität des Empfängers mit einer unkontrollierten Erregervermehrung assoziiert ist (Abb. 2A, Szenario 2).

Unabhängig von der Risikokonstellation hängt es entscheidend von der Funktionalität des Immunsystems, vom Zeitpunkt der Diagnosestellung und von den entsprechenden therapeutischen Maßnahmen ab, ob die Virusreplikation kontrolliert werden kann und in welchem Ausmaß klinische Symptome auftreten. Grundsätzlich steigt die Wahrscheinlichkeit einer Reaktivierung mit zunehmender Intensität der medikamentösen Immunsuppression und wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst: vorrangig von der Art des transplantierten Organs (Lunge, Herz, Dünndarm und Pankreas benötigen mehr Immunsuppression als Leber und Niere), der Art der immunsuppressiven Medikation, der Vorimmunisierung des Organempfängers, der HLA-Kompatibilität des Transplantates, der Induktionstherapie mit T-Zell-depletierenden Antikörpern und der Durchführung von Abstoßungsbehandlungen. Aktive CMV-Infektionen treten vornehmlich in der Frühphase, d.h. in den ersten Monaten bzw. innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation auf. Vor diesem Hintergrund liegt der Fokus des CMV-Managements nach Transplantation auf diesem Zeitraum, um asymptomatische und symptomatische CMV-Infektionen bestmöglich zu verhindern. Es ist jedoch nicht ausgeschlossen, dass sich der Organempfänger im Laufe seines Lebens de novo mit CMV infiziert (Abb. 2A, Szenario 3).

Gefürchtet hierbei sind „late-onset“ Infektionen, die Jahre nach der Transplantation akquiriert und aufgrund der geringeren Intensität des Monitorings oftmals erst spät im Zusammenhang mit bereits hoher Viruslast und deutlich bestehenden klinischen Symptomen diagnostiziert werden [3].

Die Inhalte der folgenden Kapitel geben eine Übersicht über das CMV-Management in Abhängigkeit der Infektkonstellation des Empfängers und des Spenders sowie in Abhängigkeit der Höhe der Immunsuppression. Dieses CME-Modul berücksichtigt Neuerungen im Bereich antiviral wirksamer Medikamente (Maribavir und Letermovir) und neue Erfahrungen zum Monitoring einer CMV-spezifischen T-Zellimmunität. Auch liegen neuere Studien zum besseren Verständnis des Wirkaspekts von Immunglobulinen vor. Schließlich hat die Weiterentwicklung und bessere Zugänglichkeit molekularbiologischer Techniken die Resistenzprüfungen vereinfacht und beschleunigt. Die dargestellten Lerninhalte basieren im Wesentlichen auf den aktualisierten internationalen Consensus Guidelines zum Management der CMV-Infektion nach Transplantation solider Organe [5] und den aktualisierten Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. [6].

Diagnostik der CMV-Infektion im Setting der Organtransplantation: Wann ist welcher Test sinnvoll?

Ein konsequentes CMV-Management erfordert diagnostische Maßnahmen vor Transplantation, die der Risikoabschätzung und der Wahl der Management-Strategie dienen. Demgegenüber liegt der Fokus der diagnostischen Verfahren nach Transplantation auf dem Nachweis der Erregervermehrung sowie auf dem Monitoring der individuellen zellulären Immunkompetenz. Abbildung 3 gibt einen Überblick über den Einsatz diagnostischer Tests vor und nach Transplantation.

Vor der Transplantation: Bestimmung des CMV-Status von Spender und Empfänger durch IgG-Antikörper

Die Abschätzung des CMV-Infektionsrisikos nach Transplantation nach den genannten Risikokonstellationen erfolgt indirekt über die Bestimmung von CMV-spezifischen IgG-Antikörpern bei Spender und Empfänger zum Zeitpunkt der Transplantation. Die CMV-spezifischen IgG-Antikörper lassen sich nach durchgemachter Infektion mittels eines ELISA-Tests (Enzyme-linked immunosorbant assay) im Serum nachweisen. Da IgM-Antikörper nicht dauerhaft nachweisbar sind und eine geringe Spezifität besitzen, ist deren Bestimmung nicht zu empfehlen. Der CMV-Serostatus sollte bereits bei Patienten auf der Warteliste ermittelt werden. Bei einem in der Transplantationsvorbereitung negativ getesteten Empfänger sollte die Serologie unmittelbar vor Transplantation wiederholt werden, um sicherzugehen, dass sich der Patient nicht zwischenzeitlich infiziert hat.

Zu beachten ist, dass es Situationen gibt, in denen es durch passiven Antikörperttransfer zu falsch positiven Serologien kommen kann, obwohl der Patient nie Kontakt zu CMV hatte. Dies ist zu erwägen, wenn Patienten in letzter Zeit Bluttransfusionen, andere Blutprodukte und insbesondere Immunglobuline erhalten haben, bei denen CMV-spezifische Immunglobuline mit übertragen werden können. Bei Kindern CMV-seropositiver Mütter besteht die Möglichkeit falsch positiver Antikörpernachweise in den ersten 12 Lebensmonaten, da IgG-Antikörper über die Plazenta übertragen werden („Nestschutz“). Eine falsch positive Serologie kann auch beim Organspender in Folge von Massentransfusionen vorkommen. In allen Fällen einer fraglich passiven Immunität besteht die Möglichkeit, den exakten CMV-Status anhand CMV-spezifischer T-Zellen zu bestimmen, da diese nicht passiv transferiert werden. Folglich ist bei Nachweis einer CMV-spezifischen zellulären Immunität von einer tatsächlichen CMV-Infektion auszugehen, während ein Fehlen CMV-spezifischer T-Zellen auf passive Antikörper-Immunität hinweist.

Bei einem in der Transplantationsvorbereitung negativ getesteten Empfänger sollte die Serologie unmittelbar vor Transplantation wiederholt werden.

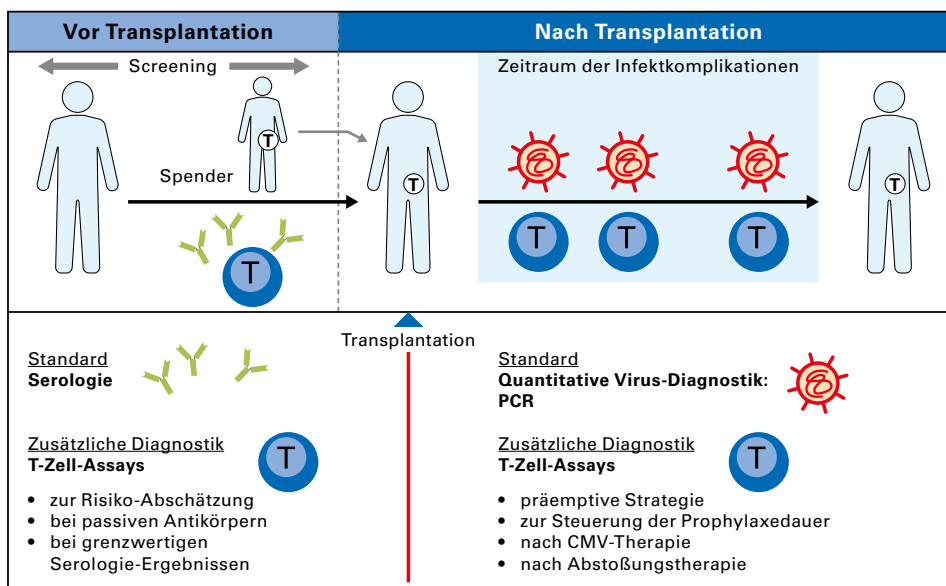


Abb. 3: Wann ist welcher Test sinnvoll?

Ist eine eindeutige Bestimmung des CMV-Status nicht möglich oder sind T-Zell-depletierende Medikamente (z. B. Antithymozytenglobulin, ATG) verabreicht worden, sollte beim CMV-Management nach Transplantation immer von der Konstellation mit höchstem Risiko ausgegangen werden (5).

Nach der Transplantation: Infektionsmonitoring durch quantitativen Virusnachweis und Immundiagnostik

Während die CMV-Serologie von Spender und Empfänger vor der Transplantation eine entscheidende Rolle bei der generellen Abschätzung des Risikos spielt, sollte diese nach der Transplantation nicht mehr angewandt werden (allenfalls zur Diagnose einer Serokonversion). Nach Transplantation sollten Methoden zum quantitativen Virusnachweis angewandt werden, die anzeigen, ob und wie stark das Virus aktuell im Körper des

Patienten repliziert. Ergänzend gewinnen zudem Zell-basierte Tests an Bedeutung, die eine Aussage über die Quantität und Funktionalität der CMV-spezifischen T-Zell-Antwort des Organempfängers erlauben (Immundiagnostik) [7]. Diese Maßnahmen bieten eine weitere Möglichkeit zur individuellen Steuerung des therapeutischen Vorgehens.

Methoden zum direkten Virusnachweis

Um nach einer Organtransplantation die Aktivität einer CMV-Infektion in Form einer Virusreplikation zu überwachen, sollten quantitative Erregernachweisverfahren aus dem Blut durchgeführt werden. Ausschließlich qualitative Verfahren sollten nicht angewendet werden, da diese keine Aussage zur Dynamik der Virusvermehrung zulassen. Viruskulturen aus verschiedensten Untersuchungsmaterialien sind mit einem erheblichen Zeitaufwand verbunden, weshalb sie nur in Ausnahmefällen sinnvoll sind.

Quantitative Viruslast-Messverfahren erlauben die Diagnose einer aktiven CMV-Infektion und dienen der Steuerung der Therapie und der Überprüfung des Therapieansprechens. Der lange Jahre gebräuchliche semiquantitative pp65 Antigenämie-Test wird aufgrund der eingeschränkten Aussagekraft bei Leukopenie und geringeren Standardisierbarkeit nicht mehr empfohlen. In den aktuellen Leitlinien wird ein quantitativer Virusnukleinsäure-Nachweis aus dem Blut (DNAämie) mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) präferiert; die auf diese Weise über PCR gemessene DNAämie misst nicht das Virus selbst, sondern liefert ein indirektes Maß für die Viruslast. Die PCR liefert eine höhere diagnostische Sicherheit und erlaubt eine bessere Standardisierung. Eine Standardisierung wird durch Kalibrierung der Nukleinsäuremessung mittels eines definierten Virusisolates (WHO-Standard) möglich und empfohlen, sodass die gemessenen Viruslasten (in International Units - IU/ ml) im Idealfall zwischen verschiedenen Laboren vergleichbar sind. Es muss bedacht werden, dass die Art des Probenmaterials (Vollblut versus Plasma) einen wesentlichen Einfluss auf die Höhe der Viruslast hat. Manche Methoden sind so sensitiv, dass sie die gelegentlich auftretenden, niedrigtitrigen und klinisch irrelevanten Virusaktivierungen, die sogenannte Blips, detektieren können. Daher sind für jede Klinik und jede Praxis in Absprache mit dem eigenen Viruslabor die Grenz- und Schwellenwerte festzulegen, die eine klinische Relevanz im eigenen Patientenkollektiv anzeigen. Hierbei sollte zum einen ein Schwellenwert definiert werden, unter dem eine Virusvermehrung nachweisbar ist, aber nicht mehr zuverlässig quantifiziert werden kann (z. B. <450 IU/ml). Hiervon abzugrenzen ist ein negatives Ergebnis ohne Virusnachweis. Zudem sollten klinisch relevante Schwellenwerte festgelegt werden, die für individuelle Entscheidungen zur Indikation einer antiviralen Therapie herangezogen werden. Verlaufsmessungen und die Dynamik der Virusreplikation sind daher nur sinnvoll interpretierbar, wenn sie in Kollaboration mit demselben Labor und aus dem gleichen Material durchgeführt werden [5]. Die Indikation und Häufigkeit der Viruslastmessung hängt von der CMV-Risikokonstellation sowie von der gewählten Präventionsstrategie ab.

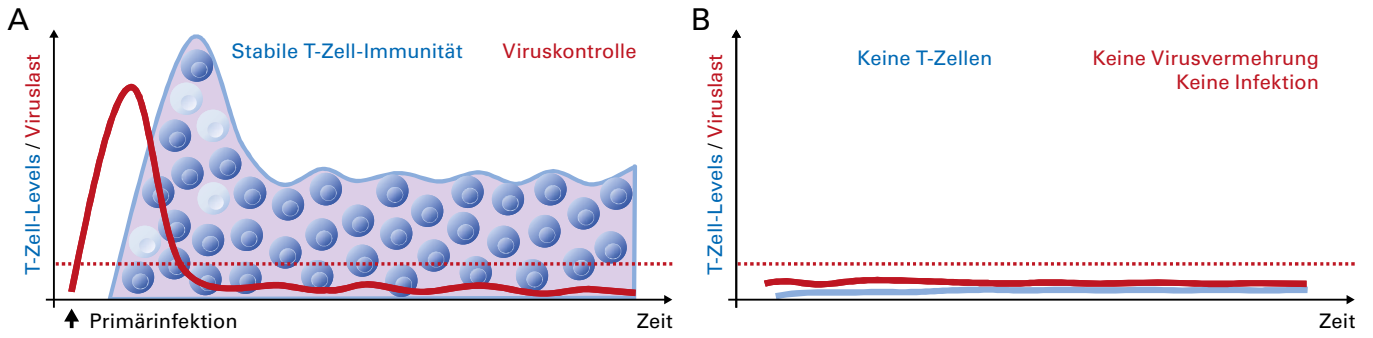
Indirekte Nachweismethoden – die Diagnostik CMV-spezifischer T-Zellen

Ob eine aktive CMV-Replikation kontrolliert werden kann, hängt wesentlich von der individuellen Immunkompetenz des Patienten ab. Neben dem Einsatz der zellulären Immundiagnostik zur Bestimmung des Infektionsstatus vor Transplantation als Alternative zur Serologie (s. Kapitel *Vor der Transplantation*), kann die Bestimmung CMV-spezifischer T-Zellen auch nach Transplantation zur Beurteilung der individuellen Immunkompetenz beitragen [7, 8]. Dies kann zum einen begleitend zur Viruslastmessung erfolgen um Patienten zu identifizieren, deren eigene Immunität nicht ausreicht, um die Erregervermehrung ohne Notwendigkeit einer antiviralen Therapie zu kontrollieren. Zudem kann die Bestimmung einer zellulären Immunität bei CMV-seropositiven Empfängern zur Steuerung der Prophylaxedauer angewandt werden. Nach Absetzen einer antiviralen Prophylaxe oder antiviralen Therapie kann die CMV-spezifische Immunität einen Hinweis auf die Wahrscheinlichkeit eines Primärfalles, einer Reaktivierung oder eines Relapses liefern (Abb. 4). Die unterschiedlichen Möglichkeiten zum präzisen klinischen Einsatz der Tests sind bereits durch Beobachtungsstudien und zum Teil durch immunbasierte Interventionsstudien belegt. Das Ziel der Analyse der CMV-spezifischen Immunität liegt in einer weiteren Individualisierung der antiviralen Therapie und deren Dauer, sodass die Medikamentenexposition mit unerwünschten Nebenwirkungen und Toxizitäten auf ein Minimum reduziert werden kann.

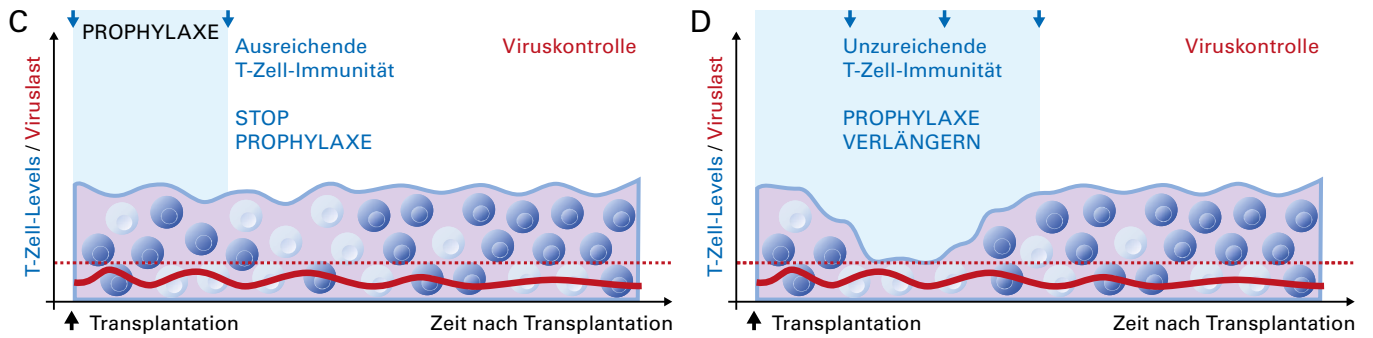
Die PCR liefert eine höhere diagnostische Sicherheit und erlaubt eine bessere Standardisierung.

Die Bestimmung der zellulären Immunität bei CMV-seropositiven Empfängern kann zur Steuerung der Prophylaxedauer dienen.

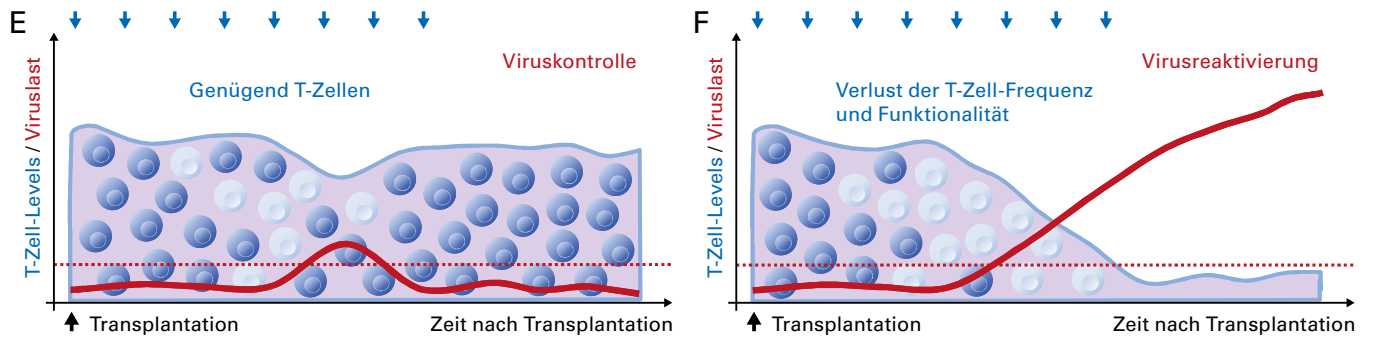
Zelluläre Immunantwort bei erfolgreicher Viruskontrolle



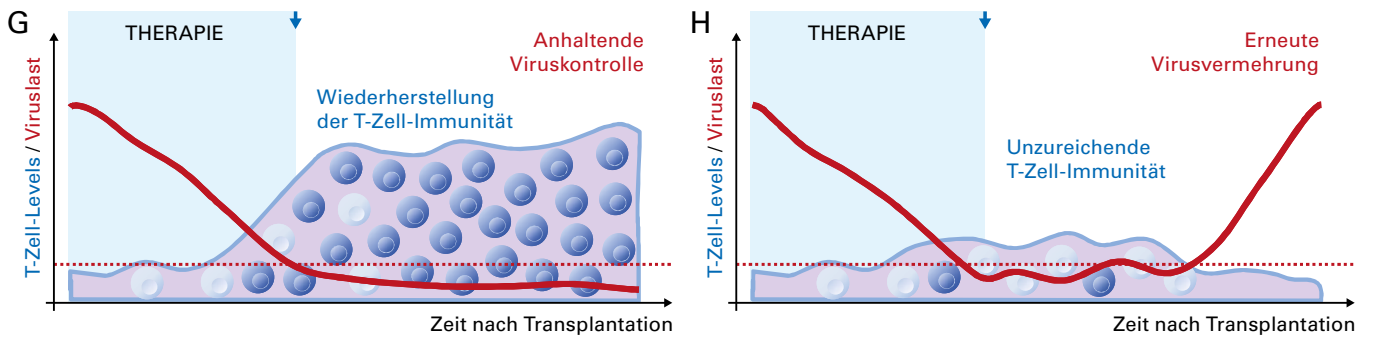
Steuerung der Prophylaxedauer bei seropositiven Empfängern



Identifizierung von Risikopatienten unter präemptiver Therapie



Identifizierung von Risikopatienten für einen Relapse nach Absetzen der Therapie



— Viruslast — CMV-spezifische T-Zellen ● Funktionelle T-Zelle ● T-Zelle mit eingeschränkter Funktionalität ↓ T-Zell-Testung

Abb. 4: Einsatzgebiete der Immundiagnostik (7) (für eine detaillierte Beschreibung der klinischen Szenarien siehe Box 1).

Zelluläre Immunantwort bei erfolgreicher Viruskontrolle

Während eine CMV-Primärinfektion in immungesunden Personen zur Induktion und lebenslangen Aufrechterhaltung einer stabilen CMV-spezifischen T-Zell-Antwort und dadurch zur Kontrolle des Virus führt (A), besitzen nicht infizierte CMV-negative Personen keine CMV-spezifischen T-Zellen (B).

Nach der Transplantation gibt es verschiedene Situationen, in denen die Messung CMV-spezifischer T-Zellen hilfreiche Hinweise auf die individuelle Viruskontrolle liefern kann.

Steuerung der Prophylaxedauer bei CMV-positiven Empfängern

(C) Bei CMV-seropositiven Transplantatempfängern unter Prophylaxe kann die Prophylaxe vorzeitig abgesetzt werden, wenn eine schützende CMV-spezifische T-Zell-Antwort vorliegt, deren Nachweis auf eine Viruskontrolle hinweist. Der erste Zeitpunkt der T-Zellmessung erscheint ca. 1 Monat nach Entlassung sowie in der Folge in monatlichem Abstand sinnvoll. (D) Ist die CMV-spezifische T-Zell Immunität unzureichend, liegt ein erhöhtes CMV-Infektrisiko vor. In diesem Fall sollte die Prophylaxe bis zum geplanten Zeitpunkt (3-6 Monate) fortgesetzt werden, individuell kann auch eine Verlängerung der Prophylaxe erwogen werden.

Wichtig: Bei CMV-seronegativen Empfängern eines CMV-seropositiven Transplantates unter Prophylaxe wird die fixe Dauer der Prophylaxe empfohlen. Ein ergänzendes T-Zellmonitoring ist in dieser Situation nicht sinnvoll, da die Virusvermehrung unter Prophylaxe in der Regel soweit kontrolliert ist, dass keine spezifische Immunität entwickelt wird.

Identifizierung von Risikopatienten unter präemptiver Therapie

(E) Bei CMV-seropositiven Organempfängern im Setting der präemptiven Therapie ist eine ausreichende und funktionelle CMV-spezifische T-Zell-Antwort mit selbst-limitierender Viruskontrolle assoziiert, wohingegen das Fehlen funktioneller CMV-spezifischer T-Zellen eine nicht kontrollierte Virusreaktivierung im weiteren Verlauf begünstigt (F). In dieser Situation ist die antivirale Therapie sinnvoll.

Identifizierung von Risikopatienten für einen Relapse nach Absetzen der Therapie

(G) Bei Patienten unter antiviraler Therapie (durch antivirale Medikamente, Modifikation der Immunsuppression oder adoptiven T-Zell-Transfer) ist die Wiederherstellung einer CMV-spezifischen T-Zell-Immunität nach Rückgang der Viruslast mit einer eigenständigen Kontrolle des Virus nach Beendigung der Therapie assoziiert. (H) Bleibt die spezifische T-Zell-Antwort nach Rückgang der Viruslast quantitativ und funktionell unzureichend, so kann dies als ein Anzeichen für ein erhöhtes Relapserisiko nach Therapieende gewertet werden. In dieser Situation kann eine Sekundärprophylaxe erwogen werden.

Box 1: Klinische Szenarien zum Einsatz der Diagnostik CMV-spezifischer T-Zellen (Abb. 4, nach [7] und [5])

Es gibt verschiedene Methoden zur Quantifizierung und Charakterisierung CMV-spezifischer T-Zellen. Sie beruhen auf der Antigen-spezifischen Stimulation der T-Zellen durch Erregerbestandteile. Die durch Stimulation induzierten Zytokine können auf unterschiedliche Arten detektiert und quantifiziert werden.

Meist wird das Zytokin Interferon γ (IFN γ) nachgewiesen, weshalb die Testverfahren als Interferon γ Release Assays (IGRAs) bezeichnet werden, die zum Teil als kommerzielle Verfahren existieren. IFN γ kann entweder im Kulturüberstand mittels ELISA detektiert werden. Alternativ wird das Zytokin in einem ELISPOT-Assay direkt nach Freisetzung aus der Zelle an einer Platte immobilisiert und kann anschließend als Spot einzelnen Zellen zugeordnet werden. Schließlich können spezifisch aktivierte T-Zellen über eine intrazelluläre Anfärbung von Zytokinen mit Hilfe der Durchflusszytometrie quantifiziert werden [5, 7, 8].

Diagnostik der Gewebe-invasiven Erkrankung

Eine besondere Herausforderung stellt die Diagnostik von Gewebe- bzw. Organ-invasiven CMV-Infektionen dar, da hier oft der konventionelle CMV-Nukleinsäurenachweis aus Blut negativ ist und nur unspezifische klinische Symptome bestehen. Eine CMV-Colitis beispielsweise kann sich durch abdominelle Schmerzen und Diarrhoe äußern.

CMV-spezifische T-Zellen werden nicht im Serum, sondern durch spezielle Testverfahren nachgewiesen.

Besteht der Verdacht auf eine CMV-Infektion ist es sinnvoll, einen Nukleinsäurenachweis in betreffenden Körperflüssigkeiten (z. B. Bronchialaspirat oder bronchioalveolärer Lavage), Ausscheidungen (z. B. Stuhl) oder Gewebeproben (Biopsien) durchzuführen. Ein positiver Nukleinsäurenachweis aus infiziertem Gewebe kann bei negativer Blutuntersuchung die Diagnose einer Organ-invasiven Infektion unterstützen. In der histopathologischen Untersuchung von Gewebeproben kann immunhistochemisch ebenfalls ein direkter Erregernachweis gelingen. In Kombination mit dem Nachweis spezifischer zytopathischer Veränderungen durch CMV wird die Diagnose abermals gestützt. Der Versuch einer Viruskultur aus entnommenem Gewebe findet in solchen Situationen nur noch selten Anwendung, kann aber hilfreich sein [5].

Prävention von CMV-Komplikationen: Prophylaxe versus präemptive Therapie

Basierend auf den bereits vor der Transplantation identifizierten Risikofaktoren und der CMV-Risikostratifizierung sollte für jeden Patienten die entsprechende Therapie und damit verknüpft auch die diagnostische Strategie ausgewählt werden. Dabei wird zwischen einer generellen CMV-Prophylaxe und einer präemptiven Therapie-Strategie unterschieden.

Prophylaxe – Sicherheit in den ersten kritischen Monaten nach Transplantation

Die generelle Prophylaxe besteht aus der Gabe antiviraler Medikamente mit Beginn innerhalb der ersten 10 Tage nach Transplantation für eine Dauer von in der Regel 3 bis 6 Monaten. Dabei kommt hauptsächlich Valganciclovir, der oral bioverfügbare Valinester von Ganciclovir, in einer prophylaktischen nierenfunktionsadaptierten Dosierung zum Einsatz. Ist keine orale Medikamenteneinnahme möglich, kann alternativ Ganciclovir intravenös verabreicht werden. Die mehrwöchige Therapie mit Valganciclovir führt nicht selten gerade bei Patienten mit sich verschlechternder Nierenfunktion zu teilweise schweren und prolongierten Leukopenien, weshalb unter der Prophylaxe regelmäßig auf das Blutbild geachtet werden muss. Letermovir ist seit 2024 ebenfalls für die Prophylaxe bei Hochrisikokonstellation (S+/E-) nach Nierentransplantation zugelassen und stellt eine Alternative mit geringerem Risiko einer Leukopenie dar. Generell besteht der wesentliche Vorteil der Prophylaxe in der Unterdrückung einer frühen – auch subklinischen – CMV-Replikation und damit die Vermeidung direkter CMV-assoziiierter Effekte. Daneben kann die antivirale Prophylaxe mit Valganciclovir, nicht jedoch mit Letermovir, auch die Reaktivierung anderer Herpesviren wie Herpes-simplex-Viren (HSV) und Varizella-zoster-Virus (VZV) verhindern. Der Erfolg der Prophylaxe erfordert die konsequente Einnahme der Medikation. Unter der Prophylaxe ist es nicht notwendig ein Monitoring der Viruslast durchzuführen. Dies sollte lediglich auf Basis klinischer Symptomatik und bei Verdacht auf Non-Compliance erfolgen. Die Prophylaxe sollte für eine Dauer von 3-6 Monaten verabreicht werden. Die Dauer orientiert sich an der CMV-Konstellation von Spender und Empfänger und am transplantierten Organ (Tab. 1) und kann bei CMV-positiven Empfängern durch die Analyse CMV-spezifischer T-Zellen individuell verkürzt werden (Abb. 4).

Präemptive Therapie – Intensives Monitoring als Schlüssel zum Erfolg

Das Prinzip der präemptiven Therapie liegt in einer engmaschigen Quantifizierung der Viruslast. Eine antivirale Therapie wird erst bei einem Hinweis auf eine CMV-Replikation initiiert, idealerweise vor dem Auftreten einer klinischen Symptomatik. Standardmäßig werden Ganciclovir bzw. Valganciclovir in einer therapeutischen Dosierung von 2x 5 mg/kg KG bzw. 2x 900 mg/Tag eingesetzt. Die Bestimmung der Viruslast sollte in den ersten 3-4 Monaten nach Transplantation einmal wöchentlich mittels quantitativem Nukleinsäurenachweis erfolgen (5). Diese engmaschige Kontrolle sichert die frühzeitige Identifizierung von Risikopatienten und ist daher essentiell für den Erfolg der präemptiven Therapie. Zudem wird durch eine engmaschige Kontrolle das Risiko der Entwicklung einer hohen Viruslast minimiert. Dies ist von Relevanz, da hohe Viruslasten zu Therapiebeginn die Entwicklung von Resistenzen begünstigen. Die in Kapitel *Methoden*

Eine antivirale Therapie wird erst bei einem Hinweis auf eine Virusreplikation initiiert, idealerweise vor dem Auftreten klinischer Symptome.

zum direkten Virusnachweis genannten Anforderungen an die Nachweismethode zur Vergleichbarkeit müssen gewährleistet sein und es sollte bereits im Vorfeld ein klarer Grenzwert definiert sein, ab wann eine antivirale Therapie begonnen wird. Generell sollten bei CMV-seronegativen Empfängern aufgrund des Fehlens einer CMV-spezifischen Immunität geringere Grenzwerte als Indikation einer Therapieentscheidung herangezogen werden als bei einer Reaktivierung einer vorbestehenden Infektion. Eine Analyse CMV-spezifischer T-Zellen kann dabei zu einer weiteren Individualisierung der Therapie beitragen (Abb. 4).

Wann ist welche Strategie sinnvoll?

Sowohl Prophylaxe als auch präemptive Therapie sind zur Vermeidung von CMV-Komplikationen geeignet. Welche Strategie gewählt wird, hängt im Wesentlichen von der

| Organ | Serostatus | Risikostufe | Empfehlung | Alternative |
|----------------------------------|------------|-------------|---|--|
| Alle | S-/E- | niedrig | Auf klinische Symptome achten; ggf. anti-virale Prophylaxe gegen andere Herpesviren | Präemptive Therapie (bei erhöhtem Risiko, z. B. hohe Anzahl an Transfusionen) |
| Niere | S+/E- | hoch | 6 Monate GCV/VGCV-Prophylaxe ODER 6 Monate LET (dann ggf. anti-virale Prophylaxe gegen andere Herpesviren) ODER Präemptive Therapie | Hochdosis Valaciclovir |
| | E+ | mittel | 3 Monate VGCV-Prophylaxe ODER Präemptive Therapie | <ul style="list-style-type: none"> • Kombination aus Prophylaxe und präemptiver Therapie (Hybridstrategie) mit Steuerung der Prophylaxedauer durch CMV-spezifische T Zellanalyse • Hochdosis Valaciclovir • Bei mTOR-Inhibitor-basierter Immunsuppression de novo wird präemptive Therapie oder engmaschige klinische Überwachung empfohlen |
| Leber | S+/E- | hoch | 3-6 Monate VGCV-Prophylaxe (Cave: VGCV für Leber nicht zugelassen) ODER Präemptive Therapie | |
| | E+ | mittel | 3 Monate VGCV-Prophylaxe (Cave: VGCV für Leber nicht zugelassen) ODER Präemptive Therapie | |
| Pankreas | S+/E- | hoch | 3-6 Monate VGCV-Prophylaxe | Präemptive Therapie |
| | E+ | mittel | 3 Monate VGCV-Prophylaxe ODER Präemptive Therapie | |
| Inselzellen | S+/E- | mittel | 3 Monate VGCV-Prophylaxe | Präemptive Therapie |
| | E+ | mittel | 3 Monate VGCV-Prophylaxe ODER Präemptive Therapie | |
| Herz | S+/E- | hoch | 3-6 Monate GCV/VGCV-Prophylaxe | <ul style="list-style-type: none"> • Präemptive Therapie • Manche Fachärzte ergänzen mit CMV-IgG |
| | E+ | mittel | 3 Monate GCV/VGCV-Prophylaxe ODER Präemptive Therapie | |
| Lunge | S+/E- | hoch | 12 Monate GCV/VGCV-Prophylaxe | <ul style="list-style-type: none"> • Präemptive Therapie • Manche Fachärzte ergänzen mit CMV-IgG |
| | E+ | mittel | 6-12 Monate GCV/VGCV-Prophylaxe | |
| Dünndarm, komplexe Gewebe | S+/E- | hoch | Mindestens 6 Monate GCV/VGCV-Prophylaxe + anschließende Überwachung | <ul style="list-style-type: none"> • Präemptive Therapie • Manche Fachärzte ergänzen mit CMV-IgG |
| | E+ | hoch | 3-6 Monate GCV/VGCV-Prophylaxe + - anschließende Überwachung | |

Bei Angabe eines Intervalls kann die Dauer der Prophylaxe in Abhängigkeit vom Grad der Immunsuppression, einschließlich Induktionstherapie mit Antithymozynglobulin, variieren. E: Empfänger, S: Spender, GCV: Ganciclovir, VGCV: Valganciclovir, IgG: Immunglobuline

Tab. 1: Empfehlungen zur CMV-Prävention in erwachsenen Transplantatempfängern nach den Internationalen Consensus Guidelines [5]

| | Prophylaxe | Präemptive Therapie |
|---|---|---|
| Frühe CMV-DNAemie/-Infektion | selten | häufig |
| Prävention einer CMV-Erkrankung | wirksam | wirksam |
| Späte CMV-Infektion/-Erkrankung | häufig | selten |
| Resistenz | unüblich/selten | unüblich/selten (bei wöchentlicher Testung) |
| Durchführbarkeit | relativ einfach | schwieriger |
| Schutz vor anderen Herpesviren | schützt vor HSV und VZV (bei GCV/VGCV, nicht bei LET) | schützt nicht |
| Verhinderung anderer opportunistischer Infektionen | eventuell (bei GCV/VGCV, nicht bei LET) | unbekannt |
| Kosten | durch Medikamente | durch Tests (Monitoring) |
| Sicherheit | Nebenwirkungen der Medikamente (die immer verabreicht werden) | weniger Nebenwirkungen, da Medikamente nur bei tatsächlicher CMV-Replikation verabreicht werden |
| Verhinderung von Abstoßungen | Eventuell unter GCV/VGCV, noch unbekannt bei LET | unbekannt |
| Organüberleben | potenziell verbessert unter GCV/VGCV, noch unbekannt bei LET | potenziell verbessert |

GCV: Ganciclovir, VGCV: Valganciclovir, LET: Letemovir

Tab. 2: Vergleich von Prophylaxe und präemptiver Therapie [5]

CMV-Risikokonstellation, der Art des transplantierten Organs mit konsekutiver Intensität der Immunsuppression und den medizinischen Möglichkeiten zur Durchführbarkeit ab. Für Patienten mit hohem Risiko (S+/E- bzw. nach T-Zell-depletierender Therapie) wird in vielen Zentren eine Prophylaxe bevorzugt, während bei CMV-seropositiven Empfängern sowohl die Prophylaxe als auch die präemptive Therapie etabliert ist. Die Empfehlungen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Sollte ein engmaschiges Monitoring beispielsweise aus logistischen Gründen nicht gewährleistet werden können, ist sowohl bei Hochrisiko-Konstellationen als auch bei Transplantationen mit moderatem Risiko eine Prophylaxe zu empfehlen.

Viele Zentren wenden bei Hochrisiko-Patienten eine Hybrid-Strategie an, bei der die Prophylaxe von einem engmaschigen CMV-Monitoring gefolgt ist, um eine späte CMV-Replikation nach dem Absetzen der Prophylaxe rechtzeitig zu erkennen. Die Prophylaxe empfiehlt sich generell bei Patienten, die weiter entfernt vom Transplantationszentrum leben. Die Kosten der Prophylaxe bestehen vorwiegend aus den Medikamentenkosten. Ein wesentlicher Nachteil ist das erhöhte Risiko einer CMV-Replikation nach Beendigung der Prophylaxe, die nicht mehr in den Zeitraum des engmaschigen Post-Transplant-Monitorings fällt und daher unter Umständen erst spät erkannt wird. Zudem müssen auch eventuelle unerwünschte Nebenwirkungen der antiviralen Medikamente berücksichtigt werden. Die Vorteile der präemptiven Therapie liegen dagegen in der Beschränkung der antiviralen Therapie und der damit einhergehenden Nebenwirkungen auf die Patienten mit aktiver Virusreplikation. Allerdings wird dabei eine subklinische CMV-Reaktivierung nicht verhindert, wodurch es nach wie vor zu indirekten Effekten einer CMV-Infektion kommen kann. Zudem ist die konsequente Durchführung wesentlich aufwändiger, da eine regelmäßige Analyse der CMV-Last zwingend notwendig ist. Da jedoch transplantierte Patienten in den ersten Monaten nach Transplantation routinemäßig in kurzen Zeitabständen ambulant vorstellig werden, lässt sich das CMV-Monitoring in der Regel gut in den klinischen Alltag integrieren. Die Kosten der präemptiven Therapiestrategie bestehen im Wesentlichen aus den Kosten des Monitorings. Die jeweiligen Vor- und Nachteile von Prophylaxe und präemptiver Therapiestrategie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Das Vorgehen sollte individuell für jeden Patienten festgelegt werden und die jeweils gewählte Präventionsstrategie sollte konsequent durchgeführt werden. Ein Überblick über die empfohlenen Messzeitpunkte der Viruslast gibt Abbildung 5.

Bei S-/E- Konstellation wird keine Routineprophylaxe gegen CMV empfohlen.

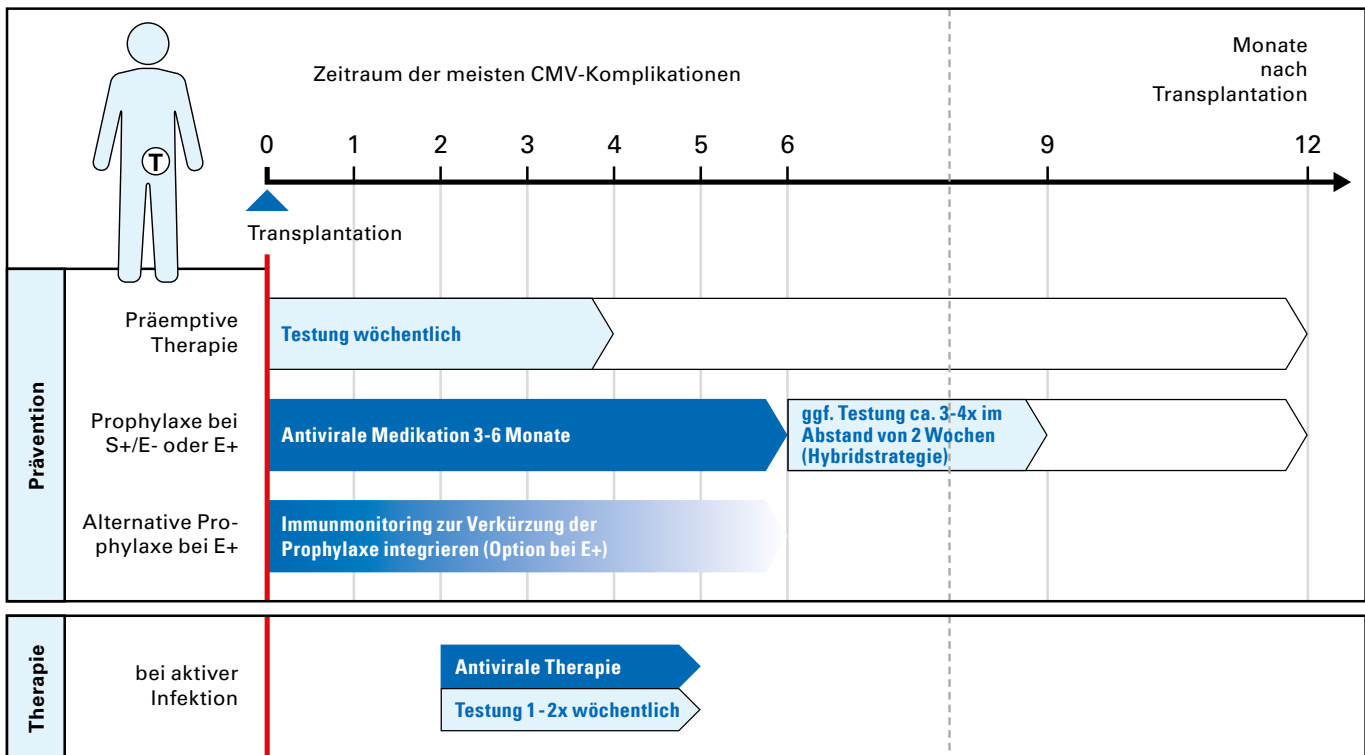


Abb. 5: Empfohlene Messzeitpunkte in Abhängigkeit der Präventionsstrategie bzw. bei antiviraler Therapie

Medikamente und Strategien zur antiviralen Therapie

Unabhängig davon, ob die Prophylaxe oder die präemptive Therapie zum Management einer CMV-Infektion nach Organtransplantation angewendet wird, ist das Therapieziel die erfolgreiche und langfristige Kontrolle einer viralen Replikation. Kernelement der Behandlung ist die medikamentöse virostatistische Therapie, die im Einzelfall durch Gabe von Immunglobulinen unterstützt werden kann.

Virostatika und grundlegende Prinzipien der virostatistischen Therapie

Zur Behandlung der CMV-Infektion steht eine begrenzte Anzahl von Hemmstoffen der viralen Replikation zur Verfügung, die in dieser Indikation zugelassen sind. Diese setzen an verschiedenen Angriffspunkten im viralen Replikationszyklus an. Hieraus ergeben sich letztlich unterschiedliche Resistenzmechanismen und eventuelle Kreuzresistenzen (Abb. 6). Allen Wirkstoffen gemeinsam ist, dass sie lediglich die weitere Virusvermehrung hemmen und somit virostatistisch wirken. Infektiöse Viruspartikel im Blut oder Gewebe werden hingegen nicht unschädlich gemacht.

Die Dosierung der Medikamente unterscheidet sich je nachdem, ob eine Prophylaxe oder eine Therapie der Virusreplikation und/oder Erkrankung vorgenommen wird. Sowohl bei präemptiver Therapie als auch bei CMV-Erkrankung erfolgt i. d. R. zunächst eine hochdosierte Initialtherapie. Unmittelbar vor Einleitung der Therapie sollte grundsätzlich eine erneute Quantifizierung der Viruslast mittels PCR erfolgen, um anhand dieses Wertes das Therapieansprechen besser beurteilen zu können. Unter Therapie sollte anschließend 1-2x/Woche eine Kontrolle der Viruslast durchgeführt werden, um den Erfolg der Therapie zu beurteilen. Die Therapie sollte in der Regel mindestens 14 Tage dauern und so lange fortgeführt werden bis zwei aufeinanderfolgende negative Nukleinsäuremessungen vorliegen (mit Mindestabstand von einer Woche zwischen den beiden Testergebnissen). Im Anschluss kann eine Erhaltungstherapie erfolgen, deren Dosis der generellen Prophylaxe entspricht (Sekundärprophylaxe). Die Analyse einer CMV-spezifischen T-Zell-Immunkonstruktion kann zudem hilfreiche Hinweise zur Steuerung der Therapiedauer liefern (Abb. 4).

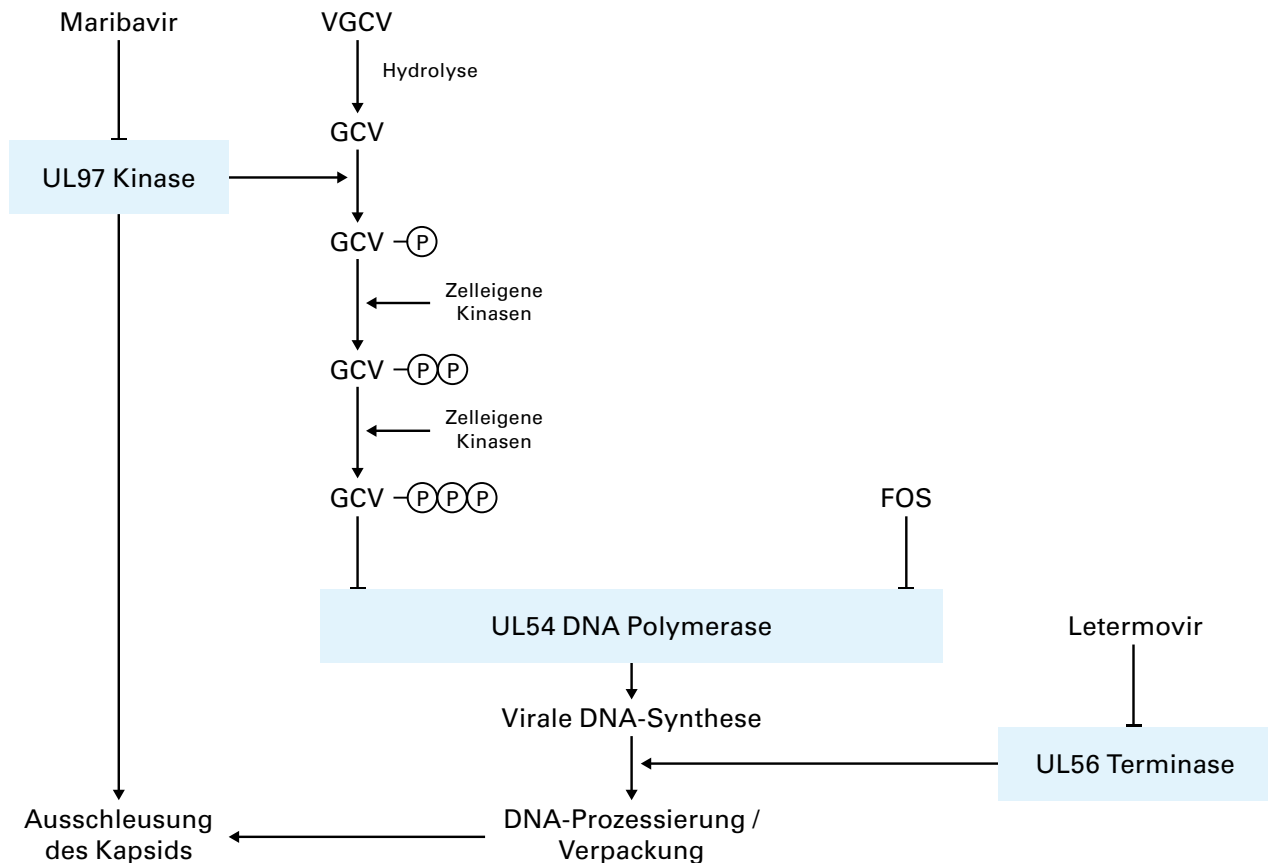
Die Dosierung der Medikamente unterscheidet sich je nachdem, ob eine Prophylaxe oder eine Therapie der Virusreplikation und/oder Erkrankung vorgenommen wird.

Grundsätzlich sind unter Therapie Kontrollen der Nierenfunktion und entsprechende Dosisanpassungen vorzunehmen. Unterdosierungen, etwa aus Sorge einer Nephrotoxizität, sind zu vermeiden, um die Entwicklung einer Resistenz nicht zu begünstigen [5]. Im Folgenden werden die einzelnen Wirkstoffe und ihre therapeutische Anwendung beschrieben.

Sowohl Ganciclovir als auch Valganciclovir müssen entsprechend der Nierenfunktion dosiert werden.

Ganciclovir

Ganciclovir ist ein Guanosin-Analogon, das durch die virale UL97-Kinase phosphoryliert und anschließend durch zelleigene Kinasen triphosphoryliert wird, bevor es durch die virale UL54-DNA-Polymerase kompetitiv in das virale dsDNA Genom eingebaut wird und so die virale UL54-DNA-Polymerase hemmt. Resistenzen können durch UL97 und/oder UL54 Mutationen entstehen (Abb. 6). Die orale Bioverfügbarkeit von Ganciclovir ist schlecht, sodass heute ausschließlich die intravenöse Applikation Anwendung findet. Bei CMV-Primärinfektionen oder symptomatischer Reaktivierung mit hoher Viruslast, wenn schnell und zuverlässig ein Wirkspiegel aufgebaut werden soll, ist Ganciclovir Mittel der Wahl. Die Standarddosierung beträgt 2x 5 mg/kg Körpergewicht pro Tag in der Initialtherapie und ist an die Nierenfunktion anzupassen. Zur Prophylaxe/Erhaltungstherapie einer CMV-Infektion kann der Wirkstoff (in halber therapeutischer Dosierung) ebenfalls eingesetzt werden, wenn auch wenig praktikabel im ambulanten Setting (zur genauen Dosierung s. Tabelle 3). Häufigste und therapielimitierende Nebenwirkungen sind Myelosuppression (Leukopenie) und Nephrotoxizität.



entstehende Resistenzen durch Mutation von:

| UL97 Kinase | UL54-DNA Polymerase | UL56 Terminase |
|----------------|---------------------|----------------|
| Ganciclovir | Ganciclovir | Letemovir |
| Valganciclovir | Valganciclovir | |
| Maribavir | Foscarnet | |

-(P) Phosphorylierung

Abb. 6: Wirkmechanismen der einzelnen Virostatika und mögliche Resistenzen

Valganciclovir

Valganciclovir ist als oral bioverfügbarer Valinester von Ganciclovir zur CMV-Prophylaxe nach Organtransplantation in Deutschland zugelassen. Aus Praktikabilitätsgründen findet Valganciclovir in der oralen Sequenztherapie nach initialer Ganciclovirtherapie, aber auch der ausschließlich oralen Therapie niedrigreplikativer CMV-Reaktivierungen breite klinische Anwendung nach Organtransplantation. Die therapeutische Dosis beträgt 2x 900 mg/Tag, die prophylaktische 1x 900 mg/Tag. Eine Anpassung an die Nierenfunktion ist ebenfalls zwingend erforderlich (s. Tabelle 3). Der Wirkmechanismus, die Resistenzmechanismen (s. Abbildung 6) und wesentlichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen entsprechen denen von Ganciclovir.

| Wirkstoff | Dosis in Abh. von der eGFR* | Therapie | Erhaltungstherapie/Prophylaxe |
|-------------------------------|--|--|---|
| Ganciclovir intravenös | ≥70 ml/min 50-69 ml/min 25-49 ml/min 10-24 ml/min <10 ml/min | 5 mg/kg KG alle 12h 2,5 mg/kg KG alle 12h 2,5 mg/kg KG alle 24h 1,25 mg/kg KG alle 24h 1,25 mg/kg KG 3x/Woche im Anschluss an Dialyse | 5 mg/kg KG alle 24h 2,5 mg/kg KG alle 24h 1,25 mg/kg KG alle 24h 0,625 mg/kg KG alle 24h 0,625 mg/kg KG 3x/Woche im Anschluss an Dialyse |
| Valganciclovir per os | ≥60 ml/min 40-59 ml/min 25-39 ml/min 10-24 ml/min <10 ml/min | 900 mg 2x/Tag 450 mg 2x/Tag 450 mg 1x/Tag 450 mg jd. 2. Tag 200 mg 3x/Woche im Anschluss an Dialyse | 900 mg 1x/Tag 450 mg 1x/Tag 450 mg jd. 2. Tag 450 mg 2x/Woche 100 mg 3x/Woche im Anschluss an Dialyse |

* nach Cockcroft-Gault-Formel

Tab. 3: Dosierung der Standardtherapeutika bei CMV-Infektion (angepasst nach (5))

| Wirkstoff | Initialtherapie | Erhaltungstherapie | Besonderheiten |
|-----------------------------|--|---|---|
| Foscarnet intravenös | 90 mg/kg KG 2x/Tag Infusionsdauer min. 2h 60 mg/kg KG 3x/Tag Infusionsdauer min. 1h | 90 mg/kg KG 1x/Tag Infusionsdauer min. 2h 120 mg/kg KG 1x/Tag Infusionsdauer min. 2h | Anpassung an die Nierenfunktion gemäß Fachinformation |
| Maribavir per os | 400 mg 2x/Tag | | Therapiedauer 8 Wochen, keine Dosisanpassung an Nierenfunktion, Spiegelkontrolle der Immunsuppression (Calcineurin- und mTOR-Inhibitoren empfohlen), nicht ZNS-gängig |

Tab. 4: Dosierung der alternativen Therapeutika bei Resistenz

Foscarnet

Das Pyrophosphatanalogon Foscarnet blockiert die entsprechende Bindungsstelle der viralen UL54 DNA-Polymerase und wirkt somit unabhängig von der UL97-Aktivität durch Inhibition der viralen DNA-Polymerase. Anwendung findet das Medikament in der Therapie der CMV-Erkrankung insbesondere bei Ganciclovir/Valganciclovir-Resistenz durch UL97-Mutation. Die Initialtherapie über 14 Tage erfolgt mit 3x 60 mg/Tag (alternativ 2x 90 mg/Tag) intravenös. Nach 2 Wochen folgt die Erhaltungsdosis von 1x 90 mg/Tag i.v. Auf eine ausreichende Hydratation im Rahmen der Medikamentengabe und eine Dosisanpassung an die Nierenfunktion ist zu achten (Tab. 4). Neben gastrointestinalen Nebenwirkungen treten Elektrolytstörungen, Nephrotoxizität und Myelosuppression häufig auf. Resistenzen entstehen durch Mutation der viralen UL54 DNA-Polymerase (Abb. 6). Bei Ganciclovir/Valganciclovir-induzierten UL54-Mutation können zudem Kreuzresistenzen auftreten.

Maribavir

Der UL97-Inhibitor Maribavir ist oral bioverfügbar und unterbindet durch Hemmung der UL97 enzymvermittelten Phosphorylierung die Ausschleusung viraler Kapside aus dem Zellkern (Abb. 6). Eine Kombination mit anderen UL97-Substraten (Ganciclovir, Valganciclovir) ist kontraindiziert. Aufgrund der Hemmung UL97-abhängigen Aktivierung von Ganciclovir und Valganciclovir durch Maribavir werden die beiden Substanzen wirkungslos. Da die Wirkung von Foscarnet (und Cidofovir) UL97-unabhängig ist, wird deren Wirksamkeit nicht beeinträchtigt. Kreuzresistenzen mit Ganciclovir und Valganciclovir durch UL97-Mutationen wurden in der Phase 3 Zulassungsstudie beschrieben,

für Foscarnet oder Cidofovir hingegen nicht. Maribavir ist zur Behandlung der refraktären CMV Infektion und bei Resistenz nach solider Organtransplantation zugelassen [5]. Auch nach erfolgreicher Kontrolle der CMV-DNAemie kann nicht selten eine erneute Reaktivierung einer Infektion auftreten [9]. Bei Maribavir stellt eine hohe Viruslast aufgrund der höheren Rate einer Resistenzentwicklung eine besondere Herausforderung dar, sodass manche Zentren in dieser Situation vor der Therapie mit Maribavir zunächst eine Senkung der Viruslast mit Foscarnet initiieren [10]. Häufigste Dosis-abhängige Nebenwirkungen sind Geschmacksstörungen und Diarrhoe. Unbedingt zu beachten ist, dass nur eine geringe ZNS-Gängigkeit besteht, sodass Maribavir nicht zur Behandlung von CMV-Infektionen mit ZNS-Beteiligung (z. B. Meningoenzephalitis) geeignet ist. Bei Auftreten neurologischer Symptome unter Therapie mit Maribavir sollte eine ZNS-Beteiligung und ggf. auch Retinitis durch CMV in Betracht gezogen und abgeklärt werden. Tabelle 4 enthält die Dosierung von Maribavir, die bei refraktärer CMV-Infektion bzw. bei Resistenz zum Einsatz kommt.

Cidofovir

Als Cytosin-Analogon ist Cidofovir ebenfalls ein Hemmstoff der viralen UL54 DNA-Polymerase. Eine Phosphorylierung durch die UL97-Kinase ist nicht erforderlich, sondern erfolgt ausschließlich durch zelleigene Enzyme. Aufgrund des hohen Toxizitätspotenzials (schwere Nephrotoxizität), der Anwendungsbeschränkungen (GFR<55 ml/min oder einer Proteinurie von $\geq 1\text{g/l}$, nur zugelassen zur Behandlung der CMV-Retinitis bei AIDS-Patienten), schlechten Verfügbarkeit (seit 2014 nicht mehr vermarktet, Bezug über internationale Apotheke) und mittlerweile vorhandener Alternativen findet Cidofovir klinisch praktisch keine Anwendung mehr und wird in den Guidelines nicht mehr berücksichtigt.

Letermovir

Als oral und intravenös bioverfügbares Präparat ist Letermovir, ein Inhibitor der an der viralen DNA-Prozessierung und/oder Verpackung beteiligten viralen UL56-Terminase (unabhängig von der UL97-Kinase und UL54 DNA-Polymerase), im Jahr 2024 zur CMV-Prophylaxe bei S+/R- Konstellation nach Nierentransplantation zugelassen worden (siehe Kapitel *Prophylaxe*) [11]. Aufgrund des im Vergleich zu den Standardtherapeutika völlig anderen Wirkmechanismus wurde die Substanz aber auch schon erfolgreich bei multiresistenten CMV-Infektionen eingesetzt [12]. Schwerwiegende Arzneimittelnebenwirkungen sind bisher nicht bekannt, insbesondere kommt es nicht zur Leukopenie. Letermovir-Resistenzen nach off-label Gebrauch zur Behandlung einer CMV-Infektion sind schon beschrieben [13].

Letermovir kann bei S+/E-- Konstellation nach Nierentransplantation als Prophylaxe eingesetzt werden und ist nicht mit einer erhöhten Leukopenie-rate assoziiert.

Supportive Maßnahmen – wie kann die Abwehrlage verbessert werden?

Neben der virostatistischen Therapie ist auch immer individuell für den einzelnen Fall zu prüfen, welche zusätzlichen Maßnahmen ergriffen werden können, um die Immunkompetenz zu stärken bzw. Nebenwirkungen der Therapie entgegenzuwirken. Letztlich bezwecken diese Maßnahmen die Reduktion einer möglichen oder relativen Überimmunsuppression, um durch Verbesserung der individuellen Abwehrlage der Patienten eine bessere Viruskontrolle zu erreichen. Nachfolgend werden verschiedene Möglichkeiten hierzu erläutert.

Modifikation der Immunsuppression

Die Möglichkeit einer Reduktion der Immunsuppression sollte stets erwogen werden. Eine Reduktion der Immunsuppression kann durch Absenkung des Calcineurininhibitor-Talspiegels oder insbesondere bei Leuko- und Lymphopenie durch Dosisreduktion des Proliferationshemmers (Mycophenolat-Mofetil, Mycophenolsäure, Azathioprin) erreicht werden und ist mit einer besseren Kontrolle der CMV-Replikation vergesellschaftet.

Für mTOR-Inhibitor-basierte immunsuppressive Regime konnte nachgewiesen werden, dass die Rate von CMV-Infektionen und -Erkrankungen geringer ist als bei MPA-basierten Regimen jeweils in Kombination mit Calcineurininhibitoren [14, 15]. Eine entsprechende Umstellung der Therapie sollte daher evaluiert werden, kommt aber für Patienten mit einer Abstoßungsproblematik nicht oder bei vorimmunisierten Patienten nur bedingt in Frage. Bei mTOR-Inhibitor-basierter Immunsuppression de novo kann aufgrund des geringeren CMV-Infektionsrisikos als Präventionsstrategie eine präemptive Therapie oder lediglich eine engmaschige klinische Überwachung erwogen werden.

Immunglobuline können unterstützend zur virostatischen Therapie eingesetzt werden.

Immunglobuline

Bei Empfängern von Lungen- und Herztransplantaten konnte gezeigt werden, dass eine Hypogammaglobulinämie mit einem höheren Risiko für eine CMV-Erkrankung nach Transplantation vergesellschaftet ist. Daher sollte bei Patienten mit CMV-Problematik das Vorliegen einer Hypogammaglobulinämie abgeklärt werden.

Die Substitution von Immunglobulinen bzw. von CMV-spezifischen Immunglobulinen kann in Kombination mit einer virostatischen Therapie erwogen werden. Bei Empfängern thorakaler Organe oder bei Patienten mit Resistenzen gegen Virostatika gibt es entsprechende Daten, die ein solches Vorgehen unterstützen. Aber auch Empfänger anderer Organe können von einer Antikörpergabe profitieren, insbesondere wenn Nebenwirkungen wie Leukopenie die Standard-Therapie mit Virostatika limitieren.

Immunglobuline können zum einen über eine neutralisierende Wirkung zur Reduktion der Virusvermehrung beitragen. Zum anderen gibt es Evidenz, dass die Gabe von Immunglobulinen die Proliferation CMV-spezifischer T Zellen begünstigt [16]. Bei den zur Verfügung stehenden Präparaten handelt es sich um humane Blutprodukte mit den damit verbundenen infektiologischen Risiken. Monoklonale Antikörper befinden sich in Entwicklung, sind bisher aber nicht verfügbar.

Wenn die Therapie nicht wirkt – Resistenz?

Klinisch bedeutsam ist die Entwicklung einer Medikamentenresistenz, da sie mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert ist. Kommt es unter adäquat dosierter prolongierter Therapie zu einer persistierenden Virusreplikation bzw. zu einem Anstieg der Viruslast oder besteht eine symptomatische CMV-Erkrankung, ist der Verdacht auf eine Medikamentenresistenz zu stellen und weiter abzuklären.

Typisch ist oft der biphasische Verlauf der Viruslast mit initial gutem Therapieansprechen gefolgt von einem erneuten Anstieg der Viruslast durch Replikation eines resistenten Virusstammes. Risikofaktoren für die Entstehung von Resistenzen sind hohe Immunsuppression, eine hohe Viruslast zu Beginn der Erkrankung, eine prolongierte virostatische Therapie, beispielsweise bei Primärinfektion unter Immunsuppression, und unterdosierte Therapien, u. a. als Folge von Problemen mit der gastrointestinalen Resorption.

Die Resistenzrate nach Ganciclovir-Therapie liegt bei etwa 5-12 % und ist bei Lungen- und Dünndarmtransplantierten Patienten höher als bei Nierentransplantierten.

Der weitaus größte Teil der Ganciclovir-Resistenzen (>90 %) beruht auf UL97-Mutationen. In den übrigen Fällen sind UL54-Mutationen oder Mutationen in beiden Genen nachweisbar. Bei Mutationen der viralen DNA-Polymerase kann es zudem zu Kreuzresistenzen zwischen (Val)Ganciclovir, Foscarnet und Cidofovir kommen. Im Fall von Multiresistenzen hat sich Maribavir oder in Einzelfallberichten Letemovir und/oder die Gabe von Immunglobulinen als wirksam erwiesen. Kontrollierte Studien zur Therapie multiresistenter Infektionen existieren nicht.

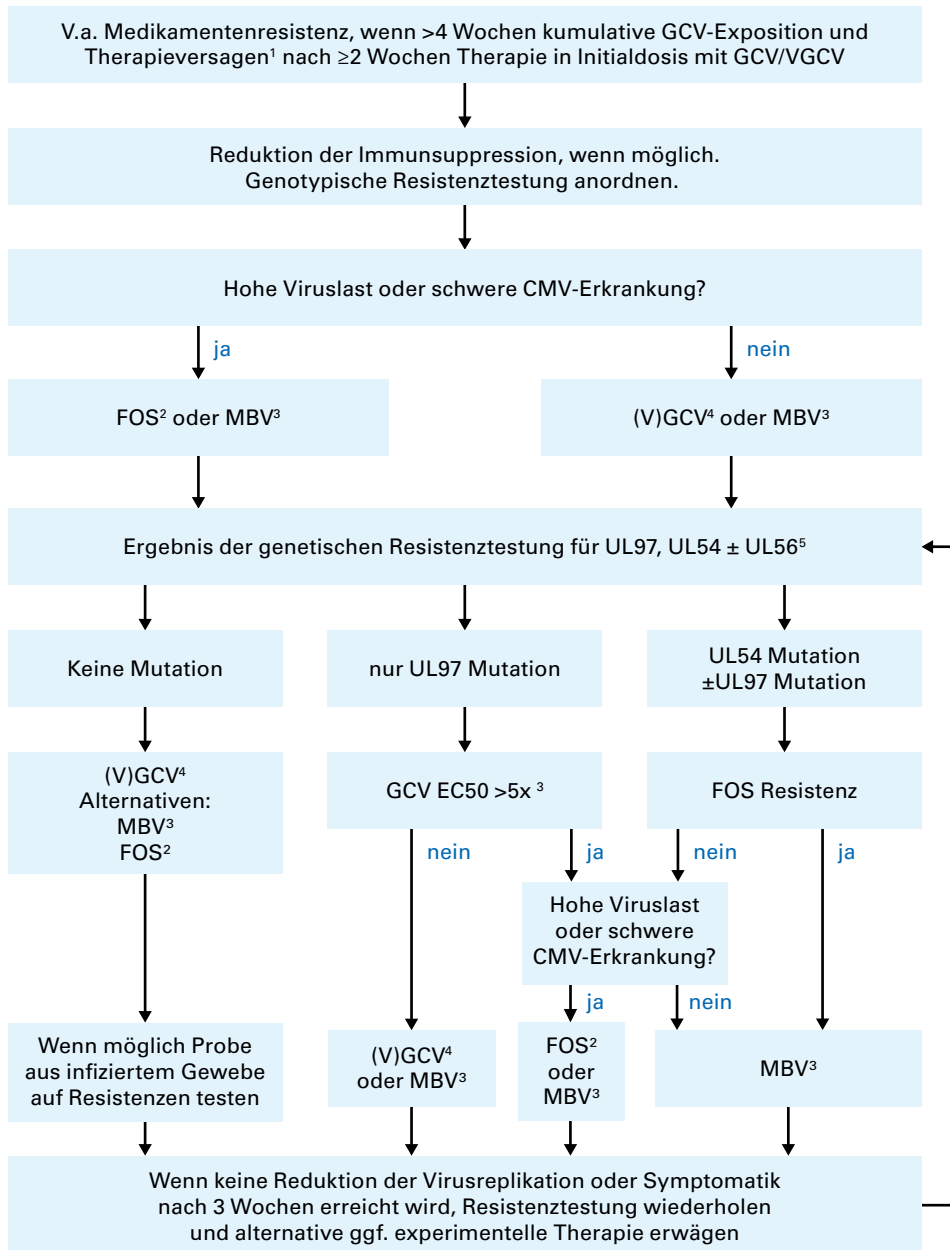
Abbildung 7 zeigt den diagnostischen und therapeutischen Algorithmus bei Verdacht auf eine Medikamentenresistenz. Eine Resistenz sollte vermutet werden, wenn mit Ganciclovir oder Valganciclovir mehr als 4 Wochen behandelt wurde und trotz mindestens seit 2 Wochen bestehender Behandlung in voller therapeutischer Dosierung die Virusreplikation persistiert. Zunächst sollte geprüft werden, ob die immunsuppressive Therapie als supportive Maßnahme reduziert werden kann. Anschließend sollte in Abhängigkeit von der Schwere der CMV-Infektion (vitale Bedrohung, drohende Erblindung) entschieden werden, ob nur die Dosis von Ganciclovir gesteigert oder die Therapie auf Foscarnet eskaliert wird. Gleichzeitig sollte Material zur Resistenztestung eingesandt werden.

Im Rahmen einer genetischen Resistenztestung werden die viralen Gene von Interesse amplifiziert und anschließend sequenziert und so resistenzvermittelnde Mutationen auf genetischer Ebene direkt nachgewiesen. Phänotypische Resistenztestungen in Zellkulturen mit steigenden Virostatikakonzentrationen dauern wesentlich länger und sind schlecht standardisiert. Daher ist die genetische Testung vorzuziehen. Grundsätzlich ist hierbei zu beachten, dass für eine valide genetische Resistenztestung eine aktive Virusreplikation erforderlich ist mit Viruslasten von mindestens 500-1.000 IU/ml für die Testung auf UL97-Mutationen bzw. 5.000-10.000 IU/ml für UL54-Mutationen [6].

In Abhängigkeit von den Testergebnissen wird bei fehlender Mutation mit Ganciclovir (oder alternativ mit Maribavir oder Foscarnet) behandelt. Bei UL97-Mutation erfolgt die Behandlung mit Ganciclovir in eskalierter Dosis oder Maribavir, bei hoher Viruslast

Resistenzrate nach Ganciclovir-Therapie ist bei Lungen- und Dünndarmtransplantierten höher als bei Nierentransplantierten.

hingegen mit Foscarnet, gegebenenfalls gefolgt von Maribavir. Bei UL54-Mutation ohne Foscarnet-Mutation erfolgt die Behandlung bei hoher Viruslast mit Foscarnet, bei geringer Viruslast Maribavir. Liegt zudem eine Foscarnet-Mutation vor, erfolgt die Behandlung mit Maribavir (Abb. 7). Sollte sich nach 3 Wochen kein Therapieerfolg durch Rückgang von Erkrankungssymptomen und Viruslast einstellen, ist die Resistenztestung zu wiederholen und ggf. eine alternative „off-label“ oder experimentelle Therapie zu erwägen. Hier sollten Kolleginnen und Kollegen mit spezifischer Fachexpertise konsultiert werden.



CMV: Cytomegalievirus, FOS: Foscarnet, GCV: Ganciclovir, MBV: Maribavir, (V)GCV: Ganciclovir oder Valganciclovir

¹ Therapieversagen bei symptomatischer CMV-Erkrankung oder persistierender Viruslast unter Therapie.

² Kein Foscarnet bei renaler Dysfunktion oder metabolischer Intoleranz.

³ Kein Maribavir bei ZNS-Beteiligung oder Retinitis. Maribavir-Therapie erfolgreicher bei niedrigen Viruslasten (s. Text).

⁴ Ganciclovir-Standardtherapie 5 mg/kg KG 2x/Tag, Hochdosis 10 mg/kg KG 2x/Tag oder Valganciclovir-Standardtherapie 900 mg 2x/Tag, Hochdosis (Erwachsene) 1800 mg 2x/Tag (jeweils mit entsprechender Anpassung an die Nierenfunktion)

⁵ UL56-Genotypisierung bei vorheriger Letemovir-Gabe

⁶ EC50=effektive Konzentration, die 50 % des viralen Wachstums in Zellkultur hemmt; wird durch Mutationen erhöht. Bei Mutationen, die nur zu einem geringen Anstieg der EC50 führen, kann weiterhin mit GCV behandelt werden, allerdings in Hochdosis-Therapie.

Abb. 7: Stufendiagnostik und Therapie bei Verdacht auf eine Resistenz, nach (5).

Was gibt es Neues?

Während in jüngster Zeit nach Jahren erstmals wieder neue virostatistische Substanzen zur Behandlung von CMV zugelassen wurden, wird aktuell auch nach neuen Wegen gesucht, gezielt die CMV-spezifische T-Zellimmunität zu verbessern oder die Viruslast im Spenderorgan zu senken. Im Folgenden sollen die wichtigsten Neuentwicklungen ausgeführt werden.

Transfer CMV-spezifischer T Zellen

Erfahrungen zum adoptiven T-Zell-Transfer wurden initial v.a. im Rahmen von Stammzelltransplantationen gesammelt und Fallserien mit zum Teil vielversprechenden Ergebnissen liegen mittlerweile auch zur Anwendung bei Organtransplantierten vor [5, 17]. Problematisch ist generell die Verfügbarkeit und Herstellung solcher Zellpräparationen, sodass bei Organtransplantierten CMV-spezifische T-Zellen bisher vorwiegend zur Therapie fortgeschrittener CMV-Erkrankungen verabreicht wurden. Spezifische T-Zellen werden entweder direkt aus Blut eines CMV-positiven Lymphozytenspenders isoliert oder durch CMV-Antigenstimulation CMV-spezifische T-Zellen in vitro expandiert, was mit großem Zeitaufwand verbunden ist. Zudem sollten die Spender möglichst HLA-kompatibel sein. In Deutschland steht in Hannover ein Register mit potenziellen CMV-positiven T-Zell-Spendern zur Verfügung [18].

Impfung

Bisher steht kein zugelassener Impfstoff gegen CMV zur Verfügung.

Es gibt einige Impfstoffe in der klinischen Entwicklung, die verschiedene Prinzipien wie DNA und mRNA Vakzine, Lebendvakzine, virale Vektoren oder proteinbasierte Vakzine umfassen und sowohl bei Schwangeren als auch bei Transplantierten evaluiert werden. Dennoch steht bisher kein zugelassener Impfstoff gegen CMV zur Verfügung.

Die Zukunft: Vorbehandlung von Organen bei Maschinenperfusion

Mit Fortschritt und Etablierung der normothermen Maschinenperfusion werden derzeit Methoden evaluiert, CMV aus dem Transplantat zu eliminieren. Im Rahmen einer Phase I Studie wurde der virale US28 Chemokin-Rezeptor als Target eines mit einem Toxin-gekoppelten US28 Liganden genutzt, um gezielt sowohl lytisch als auch latent infizierte Zellen in einem Transplantat abzutöten [19]. Dies könnte in Zukunft zu einer erheblichen Senkung des Risikos der CMV-Übertragung durch das Spenderorgan beitragen.

Fazit

Eine CMV-Infektion stellt eine ernstzunehmende Komplikation nach Organtransplantation dar, die durch ein konsequentes Management in aller Regel gut beherrschbar ist, aber unkontrolliert zum Transplantatverlust oder zum Tod des Patienten führen kann.

Vor Transplantation ist die Erhebung des CMV-Infektionsstatus von Spender und Empfänger mittels Serologie entscheidend, um das individuelle Risiko für CMV-Komplikationen nach Transplantation abschätzen zu können. Je nach Risiko erfolgt die Prävention von CMV-Infektionen mittels einer generellen Prophylaxe oder mittels präemptiver Therapie. Nach Transplantation ist die quantitative Messung von viralen Nukleinsäuren diagnostische Methode der Wahl, um eine CMV-Replikation frühzeitig zu erkennen und um den Erfolg der antiviralen Therapie zu beurteilen. Zur Therapie stehen verschiedene Virostatika zur Verfügung, die aufgrund unerwünschter Arzneimittelwirkungen mit Bedacht eingesetzt werden sollten. Um das Management von CMV-Infektionen zu verbessern und die Indikation und die Dauer der Therapie individueller zu gestalten, gewinnen die zelluläre Immundiagnostik sowie immunmodulatorische Therapieansätze, die die Immunkompetenz gegenüber CMV verbessern, zunehmend an Bedeutung.

Das Management der CMV-Infektion erfordert eine konsequente Umsetzung der gewählten Präventionsstrategie und eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen behandelnden Ärztinnen und Ärzten und Labordiagnostik. Zusammen tragen diese Maßnahmen zur Minimierung der direkten Symptome und der indirekten Auswirkungen auf das Transplantat- und Patientenüberleben bei.

Literatur

1. Lachmann R, Loenenbach A, Waterboer T, Brenner N, Pawlita M, Michel A et al. Cytomegalovirus (CMV) seroprevalence in the adult population of Germany. *PLoS One* 2018;13(7):e0200267.
2. Freeman RB, Jr. The 'indirect' effects of cytomegalovirus infection. *Am J Transplant* 2009;9(11):2453-2458.
3. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007;357(25):2601-2614.
4. Kliem V, Fricke L, Wollbrink T, Burg M, Radermacher J, Rohde F. Improvement in long-term renal graft survival due to CMV prophylaxis with oral ganciclovir: results of a randomized clinical trial. *Am J Transplant* 2008;8(5):975-983.
5. Kotton CN, Kumar D, Manuel O, Chou S, Hayden RT, Danziger-Isakov L et al. The Fourth International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid Organ Transplantation. *Transplantation* 2025;109(7):1066-1110.
6. AWMF. S2k-Leitlinie: Virusinfektionen bei Organ- und allogenen Stammzell-Transplantierten: Diagnostik, Prävention und Therapie, Version 2.0 [Online]. Available: https://register.awmf.org/assets/guidelines/093-002l_S2k_Virusinfektionen-Organtransplantierte-allogene-Stammzell-Transplantierten-Diagnostik-Prävention-Therapie__2024-12.pdf. S2k-Leitlinie 2024. Letzter Zugriff am 7.4.2026.
7. Sester M, Leboeuf C, Schmidt T, Hirsch HH. The „ABC“ of Virus-Specific T Cell Immunity in Solid Organ Transplantation. *Am J Transplant* 2016;16(6):1697-1706.
8. Gardiner BJ, Westall GP, Sester M, Torre-Cisneros J, Kotton CN. Immune Monitoring Assays: Predicting Cytomegalovirus and Other Infections in Solid Organ Transplant Recipients. *Transplantation* 2025;109(3):395-398.
9. Avery RK, Alain S, Alexander BD, Blumberg EA, Chemaly RF, Cordonnier C et al. Maribavir for Refractory Cytomegalovirus Infections With or Without Resistance Post-Transplant: Results From a Phase 3 Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis* 2022;75(4):690-701.
10. Kasriel N, Alain S, Benotmane I, Kamar N, Danthu C, Tinel C et al. Determinants of virological outcomes in kidney transplant recipients treated with maribavir for refractory cytomegalovirus infection. *Am J Transplant* 2026;26(3):633-645.
11. Limaye AP, Budde K, Humar A, Vincenti F, Kuypers DRJ, Carroll RP et al. Letermovir vs Valganciclovir for Prophylaxis of Cytomegalovirus in High-Risk Kidney Transplant Recipients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2023;330(1):33-42.
12. Veit T, Munker D, Barton J, Milger K, Kauke T, Meiser B et al. Letermovir in lung transplant recipients with cytomegalovirus infection: A retrospective observational study. *Am J Transplant* 2021;21(10):3449-3455.
13. Chou S, Kleiboeker S. Relative frequency of cytomegalovirus UL56 gene mutations detected in genotypic letermovir resistance testing. *Antiviral Res* 2022;207:105422.
14. Tedesco-Silva H, Felipe C, Ferreira A, Cristelli M, Oliveira N, Sandes-Freitas T et al. Reduced Incidence of Cytomegalovirus Infection in Kidney Transplant Recipients Receiving Everolimus and Reduced Tacrolimus Doses. *Am J Transplant* 2015;15(10):2655-2664.
15. Sommerer C, Suwelack B, Dragun D, Schenker P, Hauser IA, Witzke O et al. An open-label, randomized trial indicates that everolimus with tacrolimus or cyclosporine is comparable to standard immunosuppression in de novo kidney transplant patients. *Kidney Int* 2019;96(1):231-244.
16. Abu-Omar A, Bronder S, Mihm J, Schmit D, Fliser D, Sester U et al. The Role of Cytomegalovirus-specific Immunoglobulins as Modulators of Antigen-specific T-cell Expansion In Vitro. *Transplant Direct* 2025;11(12):e1877.
17. Smith C, Khanna R. Adoptive T-cell therapy for virus-associated diseases. *Clin Microbiol Rev* 2025;38(4):e0019824.
18. AlloCell Register: <https://www.alloccell.org/>. Letzter Zugriff am 7.4.2026
19. Poole E, Hosgood SA, Appiah E, Elder E, Moulding S, Carlsson F et al. Inhibition of cytomegalovirus reactivation by ex vivo treatment of human kidneys with the SYN002 immunotoxin. *Am J Transplant* 2026.

Bildquellen

Titel: © Ramona Kaulitzki – stock.adobe.com

Impressum

Management der Cytomegalievirus-Infektion nach solider Organtransplantation

AutorInnen

Prof. Dr. rer. nat. Martina Sester
Leitung - Abteilung für Transplantations-
und Infektionsimmunologie
Universität des Saarlandes
Kirrberger Straße, Gebäude 77
66421 Homburg

Dr. rer. nat. Tina Schmidt
Laborleitung - Abteilung für Transplanta-
tions- und Infektionsimmunologie
Universität des Saarlandes
Kirrberger Straße, Gebäude 77
66421 Homburg

Prof. Dr. med. Urban Sester
Chefarzt – Klinik für Nieren- und Hoch-
druckkrankheiten, Transplantations-
medizin und Immunologie
Westpfalz-Klinikum
Hellmut-Hartert-Str. 1
67655 Kaiserslautern

Dr. med. Janine Mihm
Leitende Oberärztin - Klinik für Nieren-
und Hochdruckkrankheiten, Transplanti-
onsmedizin und Immunologie
Westpfalz-Klinikum
Hellmut-Hartert-Str. 1
67655 Kaiserslautern

Zertifiziert durch

Landesärztekammer Hessen

Ärztliche Leitung

Dr. med. Alexander Voigt
Spartaweg 7
97084 Würzburg

Redaktion und Veranstalter und Technik

health&media GmbH
Landwehrstr. 54
64293 Darmstadt
redaktion@arztcme.de
www.arztcme.de

ISSN 2512-9333

Transparenzinformation arztCME

Die Inhalte unserer Veranstaltungen werden produkt- und dienstleistungsneutral gestaltet. Wir bestätigen, dass die wissenschaftliche Leitung und die Referenten potentielle Interessenkonflikte gegenüber den Teilnehmern offenlegen.

Die AutorInnen geben folgende Interessenkonflikte an:

Prof. Dr. rer. nat. Martina Sester: Research grants von Astellas, Novartis, Biotest, Takeda (an die Universität des Saarlandes); Honorare, Reisekostenunterstützung, Advisory Boards von Biotest, Qiagen, Moderna, Takeda, MSD (persönlich).

Dr. rer. nat. Tina Schmidt: Research grants von Biotest, Takeda (an die Universität des Saarlandes); Reisekostenunterstützung von Biotest (persönlich).

Prof. Dr. med. Urban Sester: Vortragstätigkeit: Böhringer-Ingelheim

Dr. med. Janine Mihm: Reisekostenunterstützung von Biotest

Diese Fortbildung wird für den aktuellen Zertifizierungszeitraum von 12 Monaten mit 9175 EUR durch Biotest GmbH & Co. KGaA unterstützt. Die Gesamtaufwendungen der Fortbildung in diesem Zeitraum belaufen sich auf 9175 EUR.

Diese Fortbildung wird ab dem Start des Zertifizierungszeitraums auf www.arztCME.de online verfügbar sein. Die Transparenzinformationen sind dort ebenfalls auf der Übersichtsseite vorab einsehbar.

Lernkontrollfragen

Bitte kreuzen Sie jeweils nur eine Antwort an.

1. Welche Aussage zur Biologie von CMV trifft zu? CMV ist ein Vertreter der Viren mit ...

- a. reverser Transkriptase.
 - b. lebenslanger Persistenz in einem einmal infizierten Individuum.
 - c. besonderer Resistenz gegenüber Desinfektionsmitteln.
 - d. einem linearen Genom aus negativ-Strang-RNA.
 - e. einer hohen Antigendrift- und Antigenshift-Rate.
-

2. Bei welcher Konstellation ist das Risiko für einen CMV-Primärinfekt nach solider Organtransplantation am höchsten?

- a. Empfänger CMV-positiv/Spender CMV-positiv und Induktionstherapie mit Anti-Thymozytenglobulin.
 - b. Empfänger CMV-negativ/Spender CMV-negativ und Induktionstherapie mit IL2-Rezeptorantikörper.
 - c. Empfänger CMV-positiv/Spender CMV-negativ, nach einer Steroidstoßtherapie wegen Abstoßung.
 - d. Empfänger CMV-negativ/Spender CMV-negativ und Induktionstherapie mit Anti-Thymozytenglobulin.
 - e. Empfänger CMV-negativ/Spender CMV-positiv, nach Steroidstoßtherapie wegen Abstoßung.
-

3. Welche Aussage zur Diagnostik CMV-spezifischer T-Zellen trifft NICHT zu?

- a. Bei immunkompetenten Menschen, welche eine CMV-Infektion durchgemacht haben, können lebenslang CMV-spezifische T-Zellen nachgewiesen werden.
 - b. Bei Patienten nach Organtransplantation kann ein Rückgang oder Verlust der Konzentration an CMV-spezifischen T-Zellen im Blut ein Hinweis auf eine sich entwickelnde CMV-Reaktivierung sein.
 - c. Bei den verschiedenen Methoden zur Quantifizierung und Charakterisierung CMV-spezifischer T-Zellen wird meist das Zytokin Interferon γ (IFN γ) als Marker für eine T-Zellaktivierung bestimmt.
 - d. CMV-spezifische T-Zellen lassen sich besonders gut in Serumproben nachweisen.
 - e. CMV-spezifische T-Zellen werden nicht über die Plazenta übertragen.
-

4. Das Grundprinzip der präemptiven Therapiestrategie ist, ...

- a. dass man bei jedem Patienten durch die frühe Gabe einer antiviral wirksamen Substanz eine CMV-Reaktivierung vermeidet.
 - b. dass man bei jedem Patienten durch die frühe Gabe einer antiviral wirksamen Substanz eine asymptomatische CMV-Infektion vermeidet.
 - c. dass man bei allen Patienten teure CMV-DNA-Bestimmungen einsparen kann.
 - d. dass man durch ein effektives Monitoring der CMV-DNA den Therapiebeginn mit einer antiviral wirksamen Substanz bis auf den Zeitpunkt verschiebt, bei dem eine messbare Virusreplikation nachweisbar ist, aber noch keine klinischen Symptome einer CMV-Erkrankung bestehen.
 - e. dass man den Therapiebeginn mit einer antiviral wirksamen Substanz bis auf den Zeitpunkt verschiebt, bei dem gerade noch keine messbare Virusreplikation nachweisbar ist.
-

5. Ein Nieren-Transplantatempfänger ist seit 12 Monaten erfolgreich transplantiert (CMV-Status S+/E-) und hat in den ersten 6 Monaten eine CMV-Prophylaxe eingenommen. Bisher ist keine CMV-Infektion aufgetreten. Nun möchte er wieder in seinem alten Beruf als gelernte Pflegekraft arbeiten. Welche Tätigkeit wäre mit dem höchsten Risiko für eine CMV-Primärinfektion assoziiert?

- a. DRG-Performer der Klinik für Urologie
- b. Pflegekraft in der Röntgenabteilung der Unfallchirurgie
- c. Pflegekraft auf einer Intensivstation der Kinderklinik mit Betreuung von Neu- und Frühgeborenen
- d. Pflegekraft im Blutspendedienst der Transfusionsmedizin
- e. Pflegekraft im Herzkatheterlabor

6. Welche der folgenden Aussagen zur präemptiven Therapiestrategie und zur Prophylaxe ist FALSCH? Gemäß der aktuellen CMV-Leitlinie nach Organtransplantation ist ...

- a. bei CMV-negativem Empfänger, welcher eine Niere eines CMV-positiven Spenders erhält, eine präemptive Therapie als effektive Strategie zur Vermeidung symptomatischer CMV-Infektionen empfohlen.
- b. bei CMV-negativem Empfänger, welcher eine Niere eines CMV-positiven Spenders erhält, die Prophylaxe mit antiviral wirksamen Medikamenten als effektive Strategie zur Vermeidung symptomatischer CMV-Infektionen empfohlen.
- c. bei CMV-positivem Empfänger, welcher eine Niere eines CMV-positiven Spenders erhält, eine präemptive Therapie als effektive Strategie zur Vermeidung symptomatischer CMV-Infektionen empfohlen.
- d. bei CMV-positivem Empfänger, welcher eine Niere eines CMV-positiven Spenders erhält, die Prophylaxe mit antiviral wirksamen Medikamenten als effektive Strategie zur Vermeidung symptomatischer CMV-Infektionen empfohlen.
- e. bei CMV-negativem Empfänger, welcher eine Niere eines CMV-negativen Spenders erhält, die Prophylaxe mit antiviral wirksamen Medikamenten als effektive Strategie zur Vermeidung symptomatischer CMV-Infektionen empfohlen.

7. Welche der folgenden Aussagen zu den antiviralen Medikamenten ist FALSCH?

- a. Ganciclovir ist ein Guanosin-Analogon, das durch die virale UL97-Kinase phosphoryliert wird.
- b. Im Unterschied zum Ganciclovir ist bei Valganciclovir die Dosisanpassung an die Nierenfunktion nicht erforderlich.
- c. Das Pyrophosphatanalogon Foscarnet blockiert die entsprechende Bindungsstelle der viralen UL54 DNA-Polymerase, bei der Anwendung sind nephrotoxische Nebenwirkungen nicht selten.
- d. Maribavir hemmt die UL97-Kinase und sollte daher nicht gleichzeitig mit Ganciclovir verabreicht werden.
- e. Letermovir ist ein Inhibitor der viralen DNA-Prozessierung und Verpackung (über die UL56-Terminase) und wirkt unabhängig von der UL97-Kinase und unabhängig von der UL54 DNA-Polymerase.

8. Welche der folgenden Aussagen zur CMV Prophylaxe nach Nierentransplantation trifft zu?

- a. Letermovir ist seit 2024 ausschließlich zur Therapie refraktärer CMV Infektionen zugelassen.
 - b. Valganciclovir ist aufgrund fehlender Wirksamkeit in der Hochrisiko Konstellation (S+/E-) nicht mehr empfohlen.
 - c. Letermovir erfordert routinemäßige Dosisanpassungen an die Nierenfunktion.
 - d. Letermovir schützt sowohl vor CMV als auch vor HSV und VZV Reaktivierungen.
 - e. Letermovir kann bei S+/E- Konstellation nach Nierentransplantation als Prophylaxe eingesetzt werden und ist nicht mit einer erhöhten Leukopenierate assoziiert.
-

9. Welche Aussage zum Einsatz von Immunglobulinen im Management der CMV Infektion nach solider Organtransplantation trifft zu?

- a) Immunglobuline können unterstützend zur virostatischen Therapie eingesetzt werden, z. B. bei thorakalen Transplantaten, Hypogammaglobulinämie oder therapielimitierenden Nebenwirkungen.
 - b) Immunglobuline sind bei CMV Infektionen primär als alleinige antivirale Therapie vorgesehen.
 - c) Die routinemäßige Gabe von Immunglobulinen ist unabhängig vom transplantierten Organ und vom Immunstatus empfohlen.
 - d) Die Wirkung von Immunglobulinen beschränkt sich ausschließlich auf eine direkte Neutralisation von CMV ohne immunmodulatorische Effekte.
 - e) Aufgrund eines hohen Risikos relevanter Myelotoxizität sollten Immunglobuline bei CMV Infektionen vermieden werden.
-

10. Welche Aussage zu Risikofaktoren für eine Medikamentenresistenzentwicklung des CMV trifft NICHT zu?

- a. Eine hohe Immunsuppression ist ein Risikofaktor für die Resistenzentwicklung.
 - b. Eine niedrigdosierte antivirale Therapie ist ein Risikofaktor für die Resistenzentwicklung.
 - c. Bei Nierentransplantatempfängern treten Resistenzen häufiger auf als bei Lungentransplantatempfängern.
 - d. Ein Wiederanstieg oder ein fehlender Rückgang der Viruslast nach initial gutem Therapieansprechen können auf eine Resistenzentwicklung hinweisen.
 - e. Eine hohe Viruslast kann die Entstehung von Resistenzen begünstigen.
-

Management der Cytomegalievirus-Infektion nach solider Organ-Transplantation (26070BT-SE)

Bitte füllen Sie diesen Antwortbogen **vollständig** aus und senden ihn an die Faxnummer:
+49 (0) 180-3001783 (9 Ct./Min)

Das Online-Lernmodul, die zertifizierende Ärztekammer / Bearbeitungszeitraum finden Sie unter:
www.arztcme.de/mgmt-cmv-infektion

Weitere CME-Module finden Sie unter www.arztCME.de



| Antwort auf Frage | a | b | c | d | e |
|-------------------|---|---|---|---|---|
| 1 | | | | | |
| 2 | | | | | |
| 3 | | | | | |
| 4 | | | | | |
| 5 | | | | | |
| 6 | | | | | |
| 7 | | | | | |
| 8 | | | | | |
| 9 | | | | | |
| 10 | | | | | |

| Bitte bewerten Sie nach dem Schulnoten-System (1 = ja sehr, 6 = gar nicht, Angaben freiwillig) | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|--|---|---|---|---|---|---|---|
| A | Meine Erwartungen hinsichtlich der Ziele und Themen der Fortbildung haben sich erfüllt. | | | | | | |
| B | Während des Durcharbeitens habe ich fachlich gelernt. | | | | | | |
| C | Der Text hat Relevanz für meine praktische Tätigkeit. | | | | | | |
| D | Die Didaktik, die Eingängigkeit und die Qualität des Textes sind sehr gut. | | | | | | |
| E | Gemessen am zeitlichen u. organisatorischen Aufwand hat sich die Bearbeitung gelohnt. | | | | | | |
| F | In der Fortbildung wurde die Firmen- und Produktneutralität gewahrt. | | | | | | |
| G | Diese Form der Fortbildung möchte ich auch zukünftig erhalten. | | | | | | |

Angaben zur Person (bitte leserlich ausfüllen)

Ich bin tätig als: niedergelassener Arzt Chefarzt
 angestellter Arzt Oberarzt
 Sonstiges Assistenzarzt

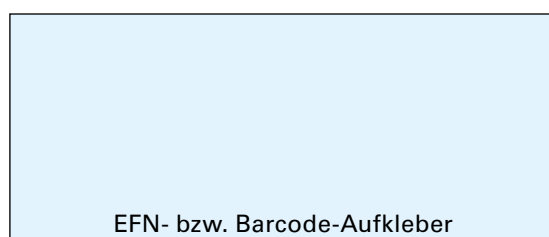
 Name, Vorname, Titel

 Fachgebiet

 Straße, Hausnummer

 Name der Klinik / Inhaber der Praxis

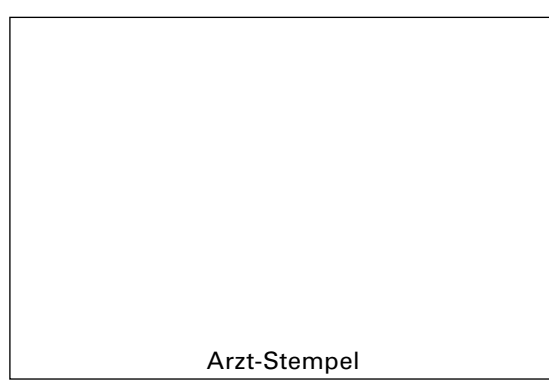
 PLZ, Ort



 E-Mail (freiwillig)

Ja, senden Sie mir bitte regelmäßig den kostenlosen arztCME-Newsletter über aktuelle Fortbildungsangebote zu, den ich jederzeit wieder abbestellen kann.

Erklärung: Ich versichere, dass ich die Beantwortung der Fragen selbstständig und ohne fremde Hilfe durchgeführt habe.



 Ort / Datum / Unterschrift

Datenschutzhinweis: Die Erhebung, Verarbeitung und Nutzung der personenbezogenen Daten erfolgt DSGVO-konform. Sie erfolgt für die Bearbeitung und Auswertung der Lernerfolgskontrolle, die Zusendung der Teilnahmebescheinigung sowie zur Meldung Ihrer Fortbildungspunkte mittels EFN über den „Elektronischen Informationsverteiler“ (EIV) an die Ärztekammer. Weitere Informationen zum Datenschutz finden Sie auch in unseren Datenschutzbestimmungen unter: www.arztCME.de/datenschutzerklaerung/

Arzt-Stempel

arzt  CME

Zertifizierte Fortbildung