

## Management der Cytomegalievirus-Infektion nach solider Organtransplantation

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

Mit freundlicher Unterstützung von:



## Impressum

### Zertifiziert durch

Landesärztekammer Hessen

### Ärztliche Leitung

Dr. med. Alexander Voigt  
Spartaweg 7  
97084 Würzburg

### Redaktion und Veranstalter

Cramer PR im Gesundheitswesen  
und Consultant GmbH  
Rathausplatz 12-14  
65760 Eschborn  
redaktion@arztcme.de

### Realisation und Technik

health&media GmbH  
Dolivostraße 9  
64293 Darmstadt  
www.arztcme.de

ISSN 2512-9333

### Management der Cytomegalievirus-Infektion nach solider Organtransplantation

#### Autoren:

Prof. Dr. rer. nat. Martina Sester  
Leitung Abteilung für Transplantations- und Infektionsimmunologie

Dr. rer. nat. Tina Schmidt  
Laborleitung Abteilung für Transplantations- und Infektionsimmunologie

Universität des Saarlandes  
Kirrberger Straße, Gebäude 47  
66421 Homburg

Prof. Dr. med. Urban Sester  
Leiter des Transplantationszentrums des UKS

Dr. med. Janine Mihm  
Assistenzärztin, Transplantationsambulanz

Klinik für Innere Medizin IV  
Universitätsklinikum des Saarlandes (UKS)  
Kirrberger Straße, Gebäude 41  
66421 Homburg

#### Reviewer:

Prof. Dr. med. Ingeborg A. Hauser, Frankfurt/M.  
Dr. med. Alexander Voigt, Würzburg

### Transparenzinformation arztCME

Die Bundesärztekammer und die Landesärztekammer Hessen fordern zur Schaffung von mehr Transparenz beim Sponsoring in der ärztlichen Fortbildung auf. Fortbildungsveranstalter sind gehalten, potenzielle Teilnehmer von Fortbildungen bereits im Vorfeld der Veranstaltung über Umfang und Bedingungen der Unterstützung der Arzneimittelindustrie zu informieren. Dieser Verpflichtung kommen wir nach und werden Sie hier über die Höhe des Sponsorings\* der beteiligten Arzneimittelfirma sowie über mögliche Interessenkonflikte des Autors/Referenten informieren.

Diese Fortbildung wurde für den aktuellen Zertifizierungszeitraum von 12 Monaten mit 19780,- € \* durch BIOTEST AG unterstützt.

Mögliche Interessenkonflikte des Autors/ Referenten:

Die Autorinnen erklären: Bei der Erstellung des oben genannten Beitrages für eine durch die Hessische Landesärztekammer anerkennende Fortbildung bestanden keine Interessenkonflikte im Sinne der Empfehlungen des International Committee of Medical Journal Editors ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)).

Die Produktneutralität dieser Fortbildung wurde durch ein Review von zwei Gutachtern geprüft.

Diese Fortbildung ist auf [www.arztCME.de](http://www.arztCME.de) online verfügbar (PDF-Dokument zum Download und HTML5-Umsetzung). Die Transparenzinformationen sind für den Arzt dort einsehbar.

\*Die Sponsoringbeiträge können je nach Art und Umfang der Fortbildung unterschiedlich sein.

Eine mögliche Druckauflage wird vom Sponsor getragen.

# Management der Cytomegalievirus-Infektion nach solider Organtransplantation

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

## 1 Das Cytomegalievirus – ein ernstzunehmender Erreger nach Organtransplantation

### 1.1 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 (Abbildung 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 [9].

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.

### 1.2 Problematik der CMV-Infektion nach Organtransplantation

Aufgrund der unspezifisch wirkenden medikamentösen Immunsuppression, die eine Organabstoßung

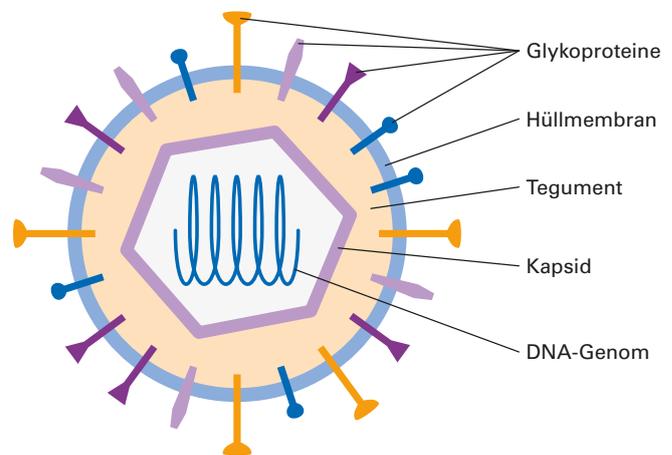


Abb. 1: Das Cytomegalievirus – Aufbau eines Viruspartikels

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-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 [7][10].

### 1.3 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 (Abbildung 2B). Sind beide nicht mit CMV infiziert (S-/E-) geht man von einer

CMV-Niedrigrisiko-Konstellation aus (Abbildung 2B, grün), da der Empfänger nicht Träger des Virus ist und durch das Transplantat keine Virusübertragung zu erwarten ist.

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, Abbildung 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 [7]. Dennoch geht man bei positiven Empfängern (E+) unabhängig vom Infektionsstatus des Spenders (S+/S-) von einem moderaten Risiko einer aktiven CMV-Infektion aus (Abbildung 2B, orange). Eine CMV-Hochrisiko-Konstellation (Abbildung 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 (Abbildung 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 (s. Kapitel 4), 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 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 (Abbildung 2A, Szenario 3).

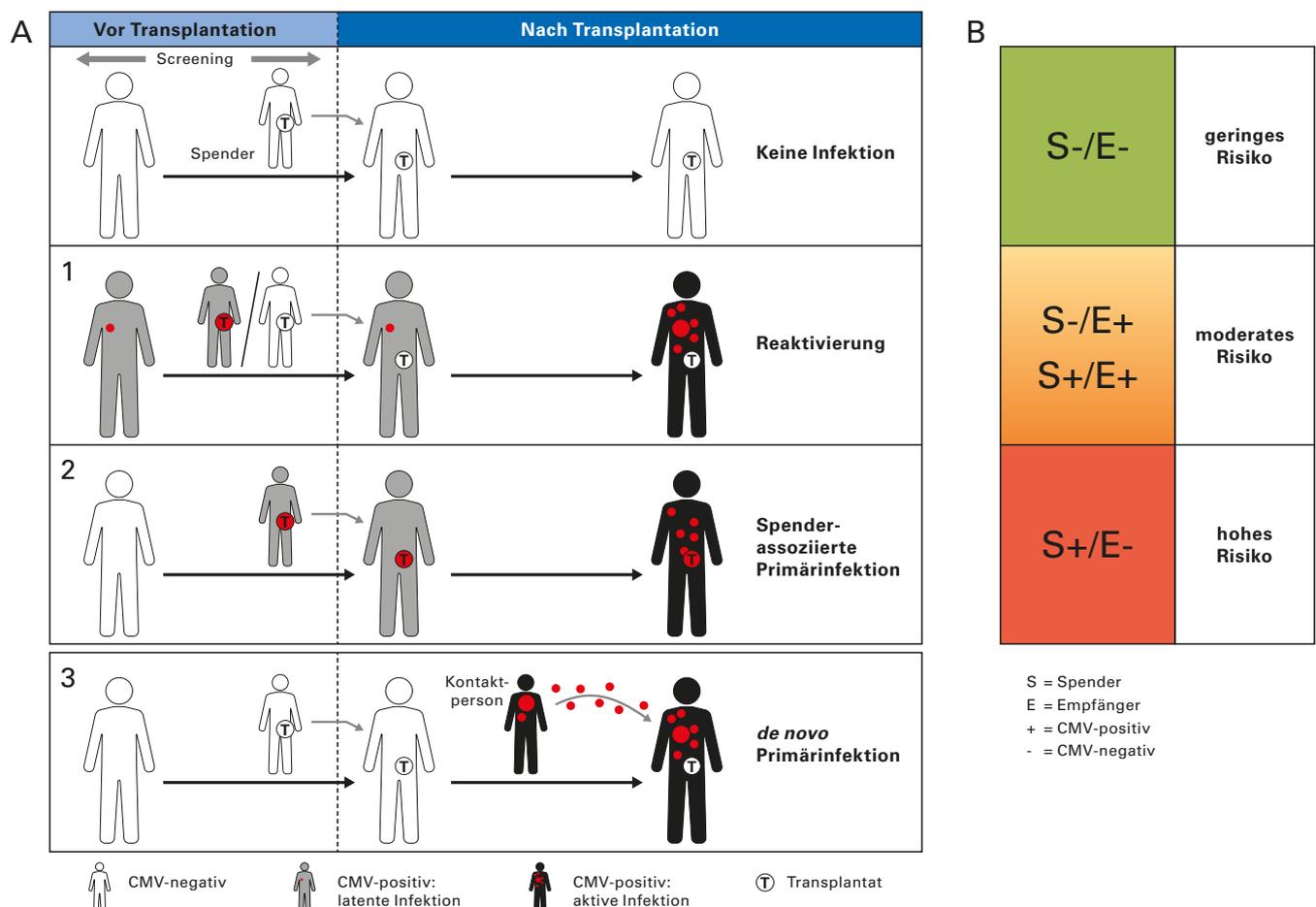


Abb. 2: Konstellationen des CMV-Infektionsrisikos nach solider Organtransplantation

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 [5].

Die Inhalte der folgenden Kapitel geben eine Übersicht über das CMV-Management in Abhängigkeit der Infektionskonstellation des Empfängers und des Spenders sowie in Abhängigkeit der Höhe der Immunsuppression und basieren im Wesentlichen auf den aktuellen internationalen Consensus Guidelines zum Management der CMV-Infektion nach Transplantation solider Organe [8] und den Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V [1].

## 2 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.

## 2.1 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 Antikörpertransfer 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

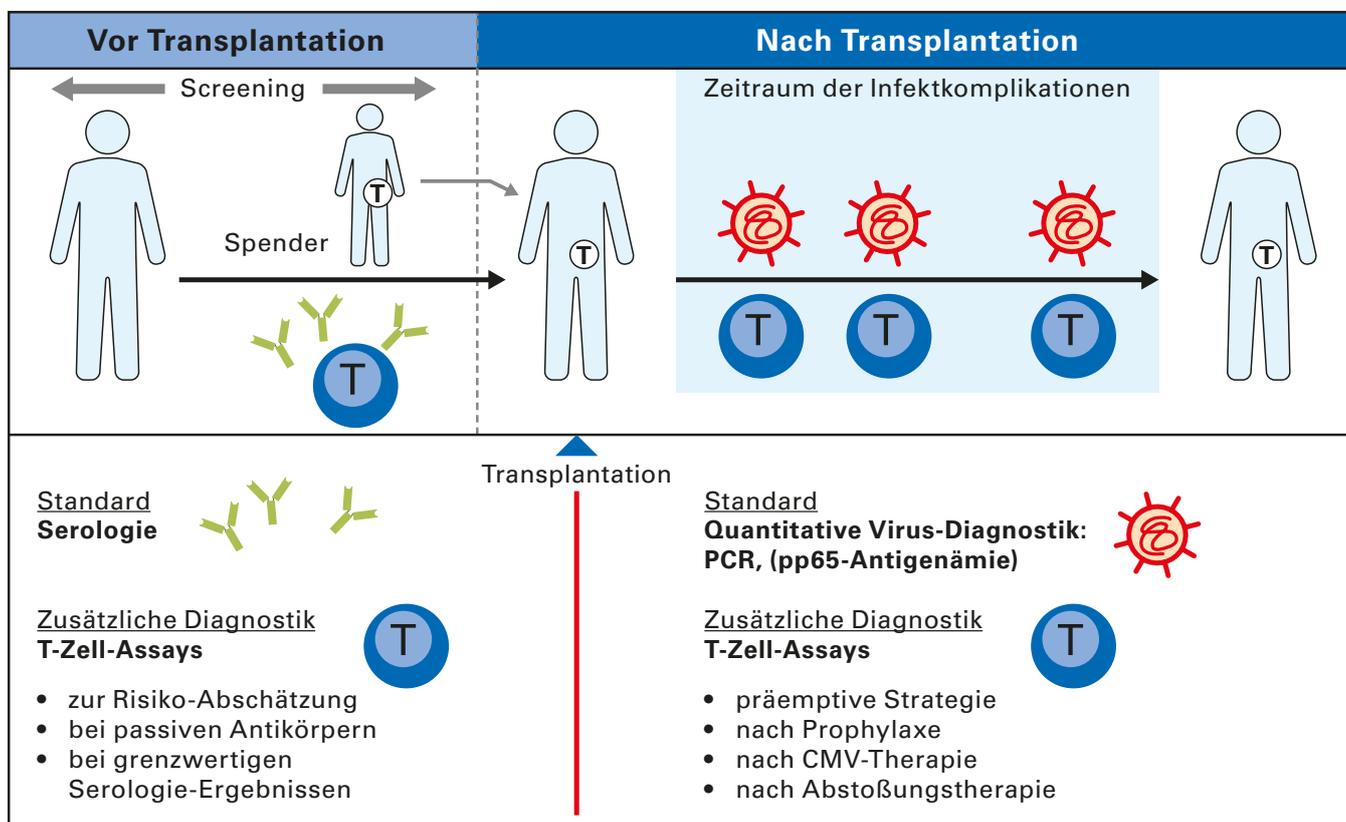


Abb. 3: Wann ist welcher Test sinnvoll?

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.

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 [8].

## 2.2 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) [11]. Diese Maßnahmen bieten eine weitere Möglichkeit zur individuellen Steuerung des therapeutischen Vorgehens.

### 2.2.1 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.

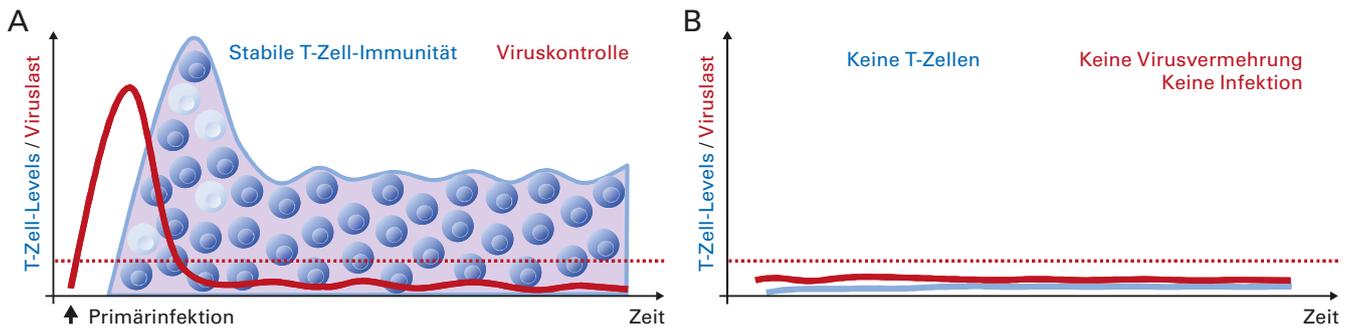
Quantitative Viruslast-Messverfahren erlauben die Diagnose einer aktiven CMV-Infektion und dienen der Steuerung der Therapie und der Überprüfung des Therapieansprechens. Beim semiquantitativen pp65 Antigenämie-Test wird das CMV-Protein pp65 in weißen Blutzellen mit Hilfe von markierten und gegen pp65 gerichteten Antikörpern direkt nachgewiesen. Dieser Test

erfordert lediglich ein geeignetes Mikroskop und kann deshalb prinzipiell in jedem Labor durchgeführt werden. Allerdings ist dieser Test wenig standardisiert, beruht auf subjektiver Ergebnisinterpretation und ist gerade bei Leukopenie wenig aussagekräftig. Daher wird in den neuen Leitlinien ein quantitativer Virusnukleinsäure-Nachweis beispielsweise mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) präferiert; er 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, so dass 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. 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 [8].

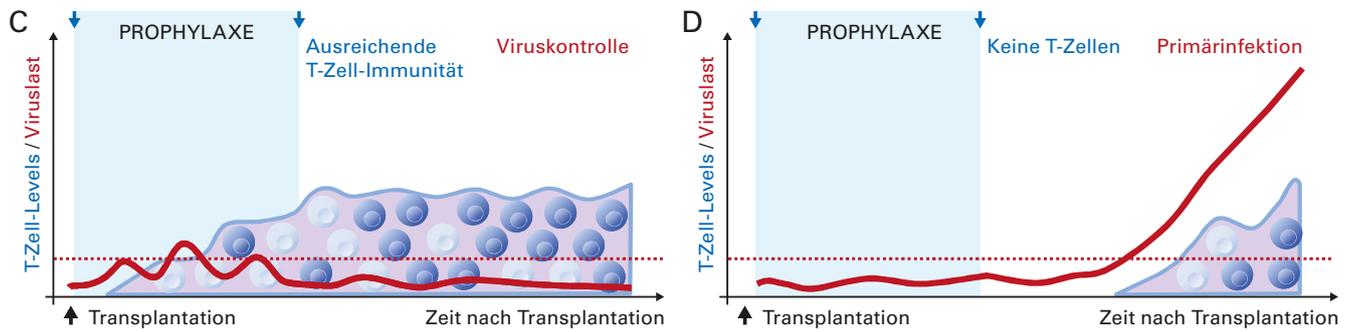
### 2.2.2 Indirekte Nachweismethoden – die Diagnostik CMV-spezifischer T-Zellen

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 2.1), kann die Bestimmung CMV-spezifischer T-Zellen auch nach Transplantation zur Beurteilung der individuellen Immunkompetenz beitragen. 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 nach Absetzen einer antiviralen Prophylaxe oder antiviralen Therapie einen Hinweis auf die Wahrscheinlichkeit eines Primärinfektes, einer Reaktivierung oder eines Relapses liefern (s. Abbildung 4). Das Ziel dieser kombinierten Analyse der Viruslast und der CMV-spezifischen Immunität liegt in einer weiteren Individualisierung der antiviralen Therapie und deren Dauer, so dass die Medikamentenexposition mit unerwünschten Nebenwirkungen und Toxizitäten auf ein Minimum reduziert werden kann.

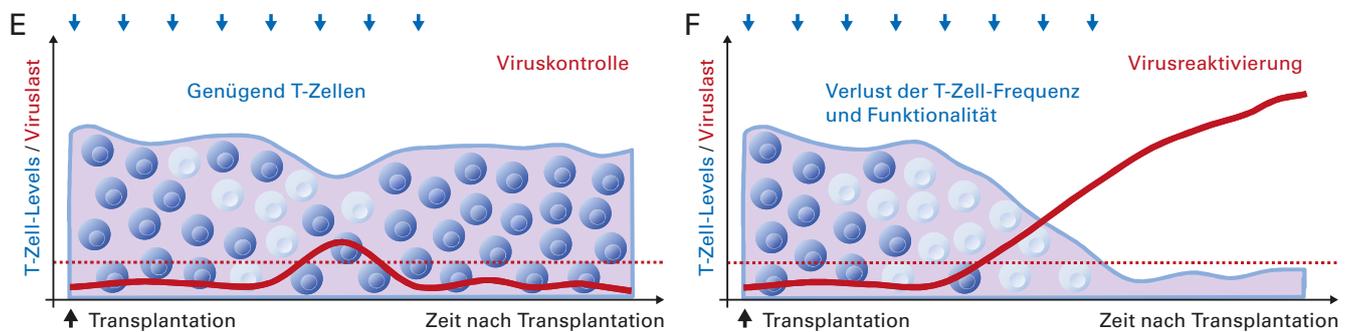
Zelluläre Immunantwort bei erfolgreicher Viruskontrolle



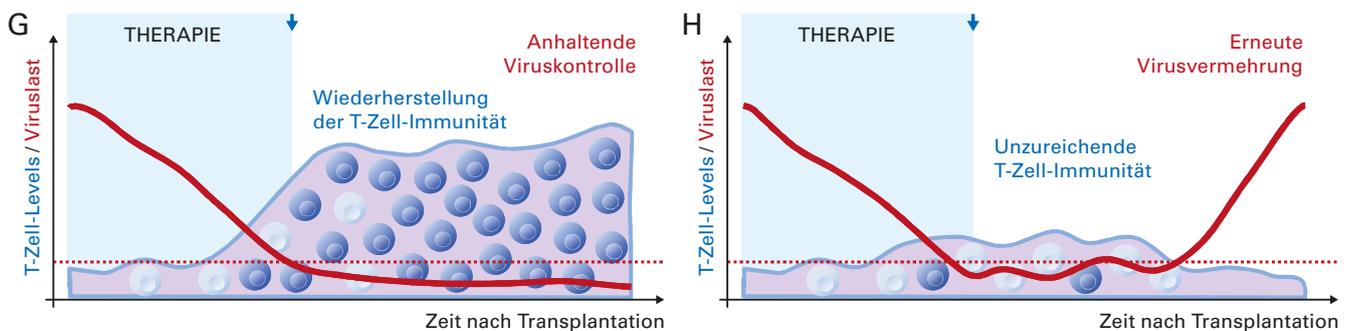
Identifizierung von Risikopatienten nach Absetzen der Prophylaxe



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 [11] (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.

### Identifizierung von Risikopatienten nach Absetzen der Prophylaxe

(C) Kommt es bei CMV-seronegativen Transplantatempfängern unter Prophylaxe zu einer (subklinischen) Primärinfektion, kann diese zum Aufbau einer schützenden CMV-spezifischen T-Zell-Antwort führen, deren Nachweis bei Absetzen der Prophylaxe auf eine Viruskontrolle hinweist. (D) Umgekehrt kann das Fehlen CMV-spezifischer T-Zellen bei Absetzen der Prophylaxe eine anschließende Primärinfektion begünstigen und damit ein wichtiger Hinweis auf ein erhöhtes CMV-Infektrisiko darstellen. In dieser Situation kann eine Verlängerung der Prophylaxe erwogen werden.

### 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 selbstlimitierender 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.

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  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) nachgewiesen, weshalb die Testverfahren als Interferon  $\gamma$  Release Assays (IGRAs) bezeichnet werden, die zum Teil als kommerzielle Verfahren existieren. IFN $\gamma$  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 [11].

Immunbasierte Interventionsstudien zum präzisen klinischen Einsatz der Tests befinden sich aktuell in der Durchführung.

### 2.2.3 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. 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 [8].

## 3 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.

**Box 1: Klinische Szenarien zum Einsatz der Diagnostik CMV-spezifischer T-Zellen (Abb. 4, [11])**

### 3.1 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. Der wesentliche Vorteil der Prophylaxe ist die Unterdrückung einer frühen – auch subklinischen – CMV-Replikation und damit die Vermeidung direkter CMV-assoziiertes Effekte. Daneben kann die antivirale CMV-Prophylaxe 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 (Tabelle 1).

### 3.2 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 [8]. 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 2.2.1 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. Eine Analyse CMV-spezifischer T-Zellen kann dabei zu einer weiteren Individualisierung der Therapie beitragen (s. Kapitel 2.2.2 und Abbildung 4).

### 3.3 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 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.

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

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.

Organ	Serostatus	Risikostufe	Empfehlung	Alternative
Alle	S-/E-	niedrig	Auf klinische Symptome achten; ggf. antivirale 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 Präemptive Therapie	
	E+	mittel	3 Monate VGCV-Prophylaxe ODER Präemptive Therapie	
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"> <li>• Präemptive Therapie</li> <li>• Manche Fachärzte ergänzen die Prophylaxe mit CMV-IgG</li> </ul>
	E+	mittel	3 Monate GCV/VGCV-Prophylaxe ODER Präemptive Therapie	
Lunge	S+/E-	hoch	6-12 Monate GCV/VGCV-Prophylaxe - Manche Fachärzte ergänzen die Prophylaxe mit CMV-IgG	Präemptive Therapie
	E+	mittel	Mindestens 6 Monate GCV/VGCV-Prophylaxe	
Dünndarm, komplexe Gewebe	S+/E-	hoch	Mindestens 6 Monate GCV/VGCV-Prophylaxe + - anschließende Überwachung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Präemptive Therapie</li> <li>• Manche Fachärzte ergänzen mit CMV-IgG</li> </ul>
	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 Antithymozytenglobulin, 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 [8]

	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	schützt nicht
Verhinderung anderer opportunistischer Infektionen	eventuell	unbekannt
Kosten	durch Medikamente	durch Tests (Monitoring)
Sicherheit	Nebenwirkungen der Medikamente (die immer verabreicht werden)	weniger Nebenwirkungen, da Medikamente nur bei tatsächlicher CMV-Replikation
Verhinderung von Abstoßungen	eventuell	unbekannt
Organüberleben	potenziell verbessert	potenziell verbessert

Tab. 2: Vergleich von Prophylaxe und präemptiver Therapie [8]

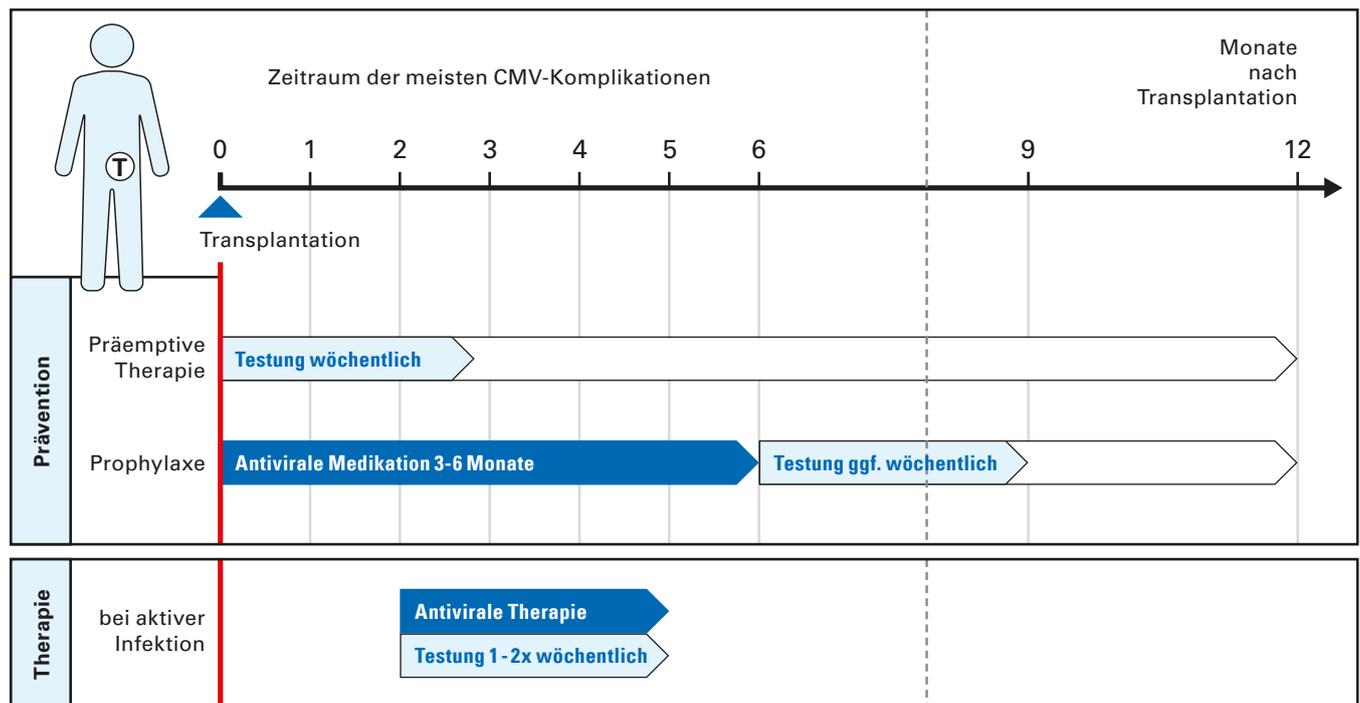


Abb. 5: Empfohlene Messzeitpunkte in Abhängigkeit der Präventionsstrategie bzw. bei antiviraler Therapie

## 4 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 virostatische Therapie, die im Einzelfall durch Gabe von Immunglobulinen unterstützt werden kann.

### 4.1 Virostatika und grundlegende Prinzipien der virostatischen Therapie

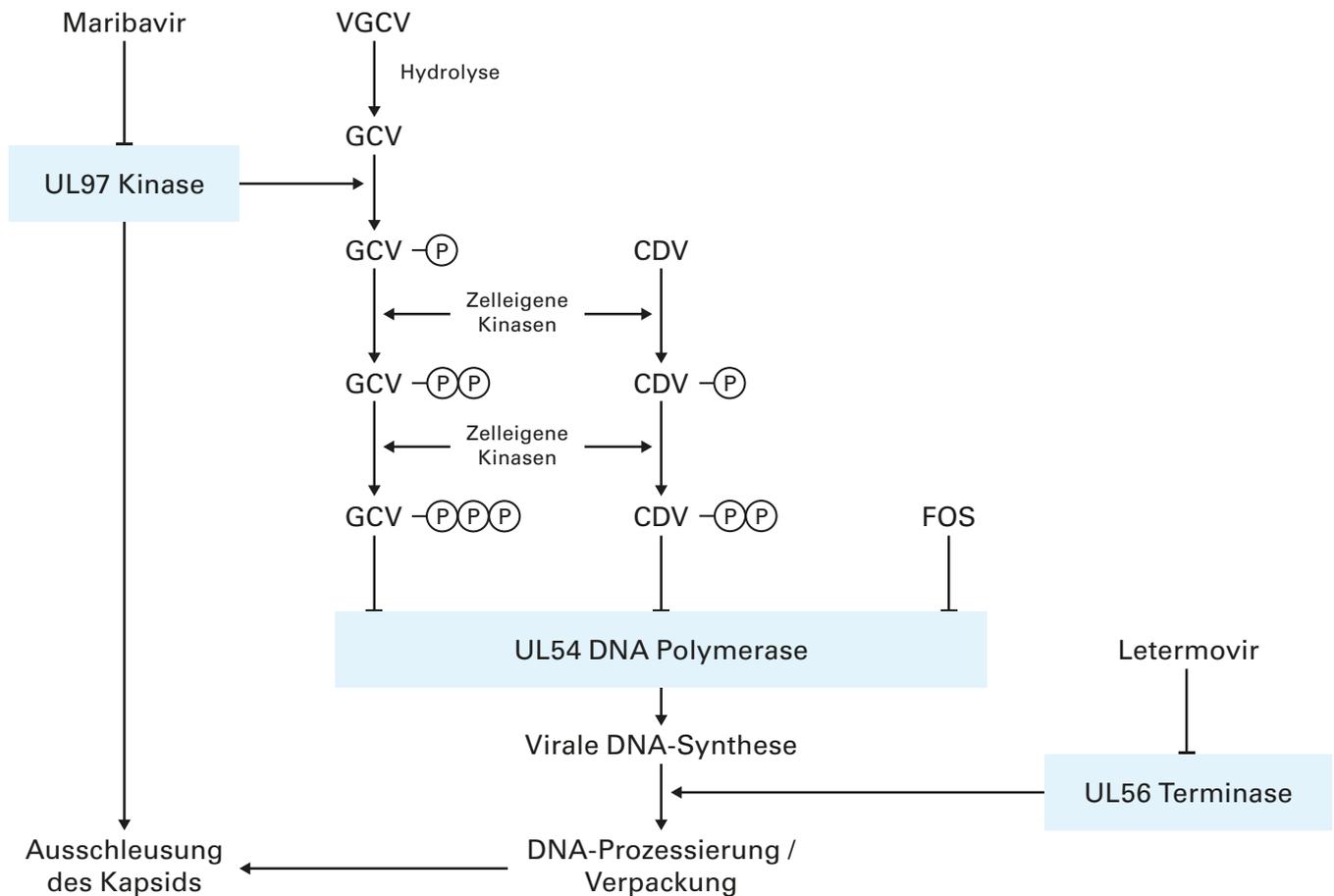
Zur Behandlung der CMV-Infektion steht nur eine begrenzte Anzahl von Hemmstoffen der viralen Replikation zur Verfügung. Diese setzen an verschiedenen Angriffspunkten im viralen Replikationszyklus an. Hieraus ergeben sich letztlich unterschiedliche Resistenzmechanismen und eventuelle Kreuzresistenzen (s. Abbildung 6). Allen Wirkstoffen gemeinsam ist, dass sie lediglich die weitere Virusvermehrung hemmen und somit virostatisch 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 eine erneute Quantifizierung der Viruslast erfolgen, um anhand der maximalen Viruslast 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 (s. Abbildung 4). 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 [8]. Im Folgenden werden die einzelnen Wirkstoffe und ihre therapeutische Anwendung beschrieben.

#### 4.1.1 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 (s. Abbildung 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



entstehende Resistenzen durch Mutation von:

<p><b>UL97 Kinase</b> Ganciclovir Valganciclovir Maribavir*</p>	<p><b>UL54-DNA Polymerase</b> Ganciclovir Valganciclovir Foscarnet Cidofovir</p>	<p><b>UL56 Terminase</b> Leternovir</p>
---	--	---

\* nicht beschrieben

Ⓟ Phosphorylierung

Abb. 6: Wirkmechanismen der einzelnen Virostatika und mögliche Resistenzen

Präparat	Dosis in Abh. von der eGFR*	Therapie	Erhaltungstherapie/Prophylaxe
<b>Ganciclovir intravenös</b>	≥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
<b>Valganciclovir per os</b>	≥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 Cockroft-Gault-Formel

Tab. 3: Dosierung der Standardtherapeutika bei CMV-Infektion (angepasst nach [8])

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.

#### 4.1.2 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.

#### 4.1.3 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. Neben gastrointestinalen Nebenwirkungen treten Elektrolytstörungen, Nephrotoxizität und Myelosuppression häufig auf. Resistenzen entstehen durch Mutation der viralen UL54 DNA-Polymerase (s. Abbildung 6). Bei Ganciclovir/Valganciclovir-induzierten UL54-Mutation können zudem Kreuzresistenzen auftreten.

#### 4.1.4 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. Mit 1x 5 mg/kg KG pro Woche intravenös wird initial über 2 Wochen behandelt und anschließend in der Erhaltungstherapie das Dosisintervall auf zwei Wochen verlängert. Gefürchtet ist die Nephrotoxizität des Wirkstoffs weswegen begleitend eine intravenöse Hydratation und Probenacid-Gabe erforderlich ist. Bei einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) <55 ml/min ist der Wirkstoff kontraindiziert. Zugelassen ist das Medikament nur zur Behandlung der CMV-Retinitis bei AIDS-Patienten. Aufgrund dessen und der zahlreichen und schwerwiegenden Nebenwirkungen sollte der Wirkstoff nur bei Resistenzen und sehr schweren Verläufen einer CMV-Erkrankung zum Einsatz kommen. (Kreuz-)Resistenzen entstehen durch UL54-Mutation. Tabelle 4 enthält die Dosierung der alternativen Therapeutika, die bei Resistenz zum Einsatz kommen können.

#### 4.1.5 Letermovir

Als neuestes 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 2018 zur CMV-Prophylaxe nach Stammzelltransplantation zugelassen worden. Aufgrund des im Vergleich zu den Standardtherapeutika völlig anderen Wirkmechanismus wurde die Substanz aber auch schon erfolgreich bei multiresistenten CMV-Infektionen mit eingesetzt [6]. Schwerwiegende Arzneimittelnebenwirkungen sind bisher nicht bekannt, insbesondere kommt es nicht zur Leukopenie. Letermovir-Resistenzen nach off-label Gebrauch zur Behandlung einer CMV-Infektion nach Lungentransplantation sind schon beschrieben [3].

## 4.2 Supportive Maßnahmen – wie kann die Abwehrlage verbessert werden?

Neben der virostatischen 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

Präparat	Initialtherapie	Erhaltungstherapie	Besonderheiten
<b>Foscarnet</b>	90 mg/kg KG 2x/d Infusionsdauer min. 2h 60 mg/kg KG 3x/d Infusionsdauer min. 1h	90 mg/kg KG 1x/d Infusionsdauer min. 2h 120 mg/kg KG 1x/d Infusionsdauer min. 2h	Anpassung an die Nierenfunktion gemäß Fachinformation
<b>Cidofovir</b>	5 mg/kg KG 1x/Woche für 2 Wochen Infusionsdauer 1h	5 mg/kg KG 1x/2 Wochen Infusionsdauer 1h	Seit 2014 nicht mehr vermarktet GFR<55 ml/min Kontraindikation

Tab. 4: Dosierung der alternativen Therapeutika bei Resistenz

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.

#### 4.2.1 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 [2][12]. 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.

#### 4.2.2 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 virostatistischen 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.

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.

### 4.3 Was gibt es Neues?

Während sich neue virostatistische Substanzen zur Behandlung von CMV in Entwicklung befinden, werden auch bereits vorhandene Medikamente auf Basis von in vitro Daten im Hinblick auf ihre Wirksamkeit speziell

gegen CMV evaluiert. Ein Beispiel hierfür ist Leflunomid, das aufgrund seiner immunsuppressiven Eigenschaften als Basistherapeutikum bei der Rheumatoiden Arthritis eingesetzt wird, aber auch die CMV-Replikation durch Beeinträchtigung der Formation viraler Nukleokapside zu hemmen scheint. Zudem wird auch nach neuen Wegen gesucht, gezielt die CMV-spezifische T-Zellimmunität zu verbessern. Im Folgenden sollen die wichtigsten Neuentwicklungen ausgeführt werden.

#### 4.3.1 Brincidofovir

Hierbei handelt es sich um einen oral bioverfügbaren Ester von Cidofovir. Der Wirkmechanismus und die Resistenzentstehung entsprechen daher denen von Cidofovir (Abbildung 6). Als Phospholipid resorbiert, kann Brincidofovir leicht in die Zielzellen gelangen und hat dort eine lange Halbwertszeit. Da es nicht in den proximalen Tubulusepithelzellen akkumuliert, fällt die Nephrotoxizität geringer aus. In Phase II Studien waren Durchfälle dosislimitierend. Eine Resistenz durch UL54-Mutation wurde ebenfalls schon beschrieben [13].

#### 4.3.2 Maribavir

Der UL97-Inhibitor Maribavir ist oral bioverfügbar und scheint durch Hemmung der UL97 enzymvermittelten Phosphorylierung die Ausschleusung viraler Kapside aus dem Zellkern zu hemmen (Abbildung 6). Bisher sind keine Kreuzresistenzen mit Ganciclovir, Foscarnet oder Cidofovir beschrieben. Eine Kombination mit anderen UL97-Substraten (Ganciclovir, Valganciclovir) ist aufgrund der Konkurrenz um dieselbe Bindungsstelle jedoch nicht sinnvoll, da sich die Medikamente in ihrer Wirkung antagonisieren würden. Phase I-III Studien wurden durchgeführt. Jedoch konnte in den Phase III Studien bei vermutlich zu geringer Dosis kein eindeutiger Vorteil für eine Prophylaxe mit Maribavir gezeigt werden [8]. Häufigste Dosis-abhängige Nebenwirkungen waren Geschmacksstörungen und Diarrhoe.

#### 4.3.3 T-Zell-Transfer

Erfahrungen zum T-Zell-Transfer wurden v.a. im Rahmen von Stammzelltransplantationen gesammelt. CMV-spezifische T-Zellen wurden bisher sowohl in prophylaktischer als auch therapeutischer Intention mit vielversprechenden Ergebnissen verabreicht. Problematisch ist die Verfügbarkeit und Herstellung solcher Zellpräparationen. Aus Blut eines CMV-positiven Lymphozytenspenders werden durch CMV-Antigenstimulation CMV-spezifische T-Zellen selektiert und expandiert, was mit großem Zeitaufwand verbunden ist. Zudem sollten die Spender möglichst HLA-kompatibel sein. In Deutschland steht in Hannover ein Register mit ca. 2000 potenziellen CMV-positiven T-Zell-Spendern zur Verfügung [4].

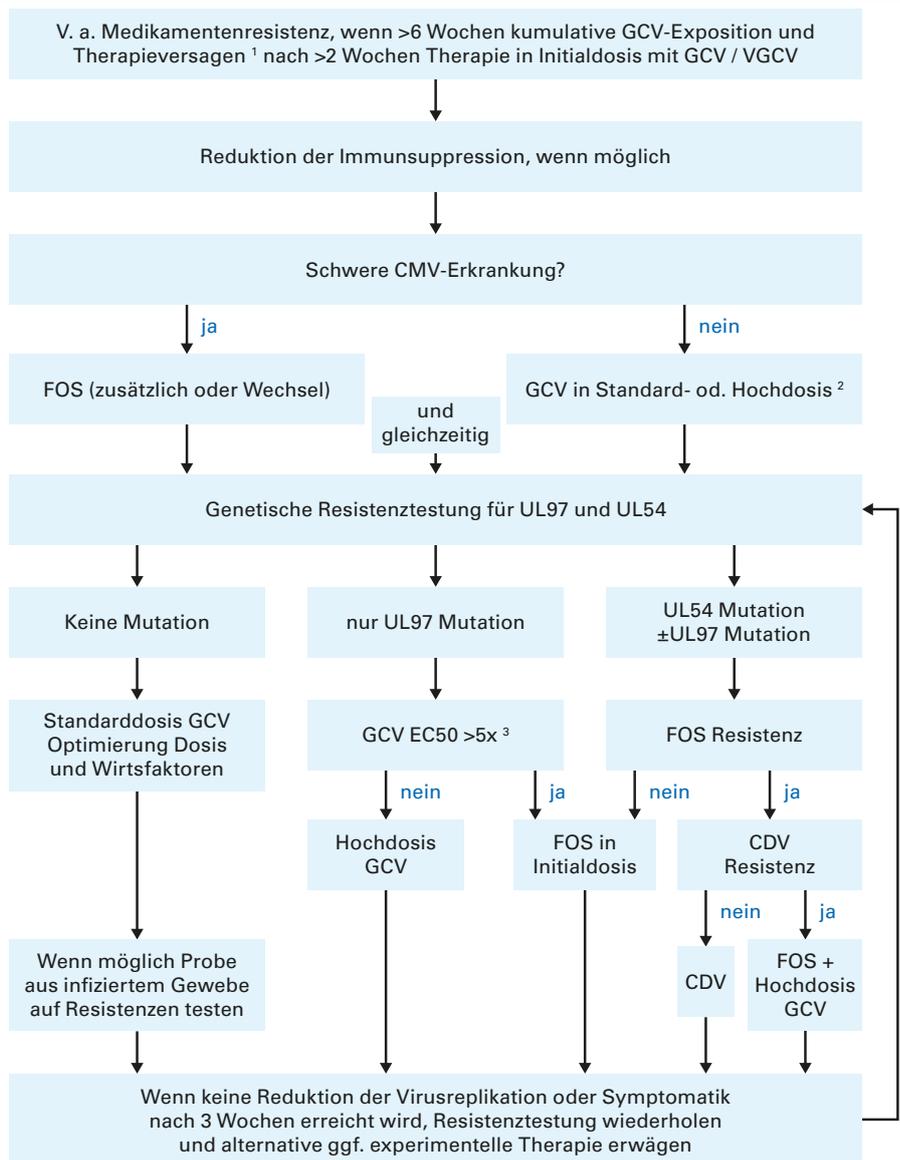
4.3.4 Impfung

Obwohl es verschiedene Impfstoffe in der klinischen Entwicklung gibt, steht bisher kein zugelassener Impfstoff gegen CMV zur Verfügung.

5 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.



GCV=Ganciclovir; VGCV=Valganciclovir; FOS=Foscarnet; CDV=Cidofovir

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

2 Ganciclovir Standardtherapie 5 mg/kg KG2x/Tag, Hochdosis 10 mg/kg KG2x/Tag (mit entsprechender Anpassung an die Nierenfunktion)

3 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

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 Letemovir in Einzelfallberichten 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 6 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 [1] (AWMF, 2019).

In Abhängigkeit von den Testergebnissen wird bei fehlender Mutation mit Ganciclovir, bei UL97-Mutation mit Ganciclovir in eskalierter Dosis oder Foscarnet behandelt. Bei UL54-Mutation erfolgt die Behandlung mit Foscarnet, Cidofovir oder einer Kombination aus Foscarnet und Ganciclovir in eskalierter Dosis. 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.

## 6 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. AWMF, A. D. W. M. F. 2019. S2k-Leitlinie: Virusinfektionen bei Organ- und allogenen Stammzell-Transplantierten: Diagnostik, Prävention und Therapie [Online]. Available: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/093-002l\\_S2k\\_Virusinfektionen-Organtransplantierte-allogene-Stammzell-Transplantierten-Diagnostik-Prävention-Therapie\\_\\_2019-06.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/093-002l_S2k_Virusinfektionen-Organtransplantierte-allogene-Stammzell-Transplantierten-Diagnostik-Prävention-Therapie__2019-06.pdf) [Accessed 03.09. 2019].
2. BRENNAN, D. C., LEGENDRE, C., PATEL, D., MANGE, K., WILAND, A., MCCAGUE, K. & SHIHAB, F. S. 2011. Cytomegalovirus incidence between everolimus versus mycophenolate in de novo renal transplants: pooled analysis of three clinical trials. *American Journal of Transplantation*, 11, 2453-62.
3. CHERRIER, L., NASAR, A., GOODLET, K. J., NAILOR, M. D., TOKMAN, S. & CHOU, S. 2018. Emergence of letermovir resistance in a lung transplant recipient with ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection. *Am J Transplant*, 18, 3060-3064.
4. EIZ-VESEPER, B., MAECKER-KOLHOFF, B. & BLASCZYK, R. 2012. Adoptive T-cell immunotherapy from third-party donors: characterization of donors and set up of a T-cell donor registry. *Front Immunol*, 3, 410.
5. FISHMAN, J. A. 2007. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med*, 357, 2601-14.
6. KAUL, D. R., STOELBEN, S., COBER, E., OJO, T., SANDUSKY, E., LISCHKA, P., ZIMMERMANN, H. & RUBSAMEN-SCHAEFF, H. 2011. First report of successful treatment of multidrug-resistant cytomegalovirus disease with the novel anti-CMV compound AIC246. *Am J Transplant*, 11, 1079-84.
7. KLIEM, V., FRICKE, L., WOLLBRINK, T., BURG, M., RADERMACHER, J. & ROHDE, F. 2008. Improvement in long-term renal graft survival due to CMV prophylaxis with oral ganciclovir: results of a randomized clinical trial. *Am J Transplant*, 8, 975-83.
8. KOTTON, C. N., KUMAR, D., CALIENDO, A. M., HUPRIKAR, S., CHOU, S., DANZIGER-ISAKOV, L., HUMAR, A. & THE TRANSPLANTATION SOCIETY INTERNATIONAL, C. M. V. C. G. 2018. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation*, 102, 900-931.
9. LACHMANN, R., LOENENBACH, A., WATERBOER, T., BRENNER, N., PAWLITA, M., MICHEL, A., THAMM, M., POETHKO-MULLER, C., WICHMANN, O. & WIESE-POSSELT, M. 2018. Cytomegalovirus (CMV) seroprevalence in the adult population of Germany. *PLoS One*, 13, e0200267.
10. SAGEDAL, S., HARTMANN, A., NORDAL, K. P., OSNES, K., LEIVESTAD, T., FOSS, A., DEGRE, M., FAUCHALD, P. & ROLLAG, H. 2004. Impact of early cytomegalovirus infection and disease on long-term recipient and kidney graft survival. *Kidney Int*, 66, 329-37.
11. SESTER, M., LEBOEUF, C., SCHMIDT, T. & HIRSCH, H. H. 2016. The „ABC“ of Virus-Specific T Cell Immunity in Solid Organ Transplantation. *Am J Transplant*, 16, 1697-706.
12. SOMMERER, C., SUWELACK, B., DRAGUN, D., SCHENKER, P., HAUSER, I. A., WITZKE, O., HUGO, C., KAMAR, N., MERVILLE, P., JUNGE, M., THAISS, F., NASHAN, B. & ATHENA STUDY, G. 2019. 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*, 96, 231-244.
13. VIAL, R., ZANDOTTI, C., ALAIN, S., DECOURT, A., JOURDE-CHICHE, N., PURGUS, R., BORNET, C., DANIEL, L., MOAL, V. & LEGRIS, T. 2017. Brincidofovir Use after Foscarnet Crystal Nephropathy in a Kidney Transplant Recipient with Multiresistant Cytomegalovirus Infection. *Case Rep Transplant*, 2017, 3624146.

## Abbildungen

- Titel: © Ramona Kaulitzki - stock.adobe.com  
 Abb. 1: modifiziert nach Modrow, Falke, Truyen, *Molekulare Virologie*, 2003  
 Abb. 2: modifiziert nach Bumbacea D et al. 2012. *Eur Respir J*; 40:990-1013  
 Abb. 3: © arztCME  
 Abb. 4: modifiziert nach Sester M et al, 2016. *Am J Transplant*; 16:1697-706  
 Abb. 5: © arztCME  
 Abb. 6: © arztCME  
 Abb. 7: modifiziert nach Kotton CN et al. 2018. *Transplantation*; 102:900-931

## 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. Welche Aussage zum Risiko für eine CMV-Komplikation nach Organtransplantation ist falsch? Die Konstellation ...
 

---

  - a. Empfänger CMV-negativ/Spender CMV-negativ hat ein niedriges Risiko.
  - b. Empfänger CMV-positiv/Spender CMV-negativ hat ein moderates Risiko.
  - c. Empfänger CMV-negativ/Spender CMV-positiv hat ein hohes Risiko.
  - d. Empfänger CMV-positiv/Spender CMV-positiv hat ein moderates Risiko.
  - e. Empfänger CMV-negativ/Spender CMV-Status unbekannt hat ein niedriges Risiko.

---
  
3. 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.

---
  
4. 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  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) 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.

---
  
5. 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.

---

6. Ein Nieren-Transplantatempfänger ist seit 12 Monaten erfolgreich transplantiert (CMV-Status E-/S+) 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?
- 
- DRG-Performer der Klinik für Urologie
  - Pflegekraft in der Röntgenabteilung der Unfallchirurgie
  - Pflegekraft auf einer Intensivstation der Kinderklinik mit Betreuung von Neu- und Frühgeborenen
  - Pflegekraft im Blutspendedienst der Transfusionsmedizin
  - Pflegekraft im Herzkatheterlabor
- 
7. Welche der folgenden Aussagen zur präemptiven Therapiestrategie und zur Prophylaxe ist falsch? Gemäß der aktuellen CMV-Leitlinie nach Nierentransplantation ist ...
- 
- bei CMV-negativem Empfänger, welcher ein Organ eines CMV-positiven Spenders erhält, eine präemptive Therapie als effektive Strategie zur Vermeidung symptomatischer CMV-Infektionen empfohlen.
  - bei CMV-negativem Empfänger, welcher ein Organ eines CMV-positiven Spenders erhält, die Prophylaxe mit antiviral wirksamen Medikamenten als effektive Strategie zur Vermeidung symptomatischer CMV-Infektionen empfohlen.
  - bei CMV-positivem Empfänger, welcher ein Organ eines CMV-positiven Spenders erhält, eine präemptive Therapie als effektive Strategie zur Vermeidung symptomatischer CMV-Infektionen empfohlen.
  - bei CMV-positivem Empfänger, welcher ein Organ eines CMV-positiven Spenders erhält, die Prophylaxe mit antiviral wirksamen Medikamenten als effektive Strategie zur Vermeidung symptomatischer CMV-Infektionen empfohlen.
  - bei CMV-negativem Empfänger, welcher ein Organ eines CMV-negativen Spenders erhält, die Prophylaxe mit antiviral wirksamen Medikamenten als effektive Strategie zur Vermeidung symptomatischer CMV-Infektionen empfohlen.
- 
8. Welche der folgenden Aussagen zu den antiviralen Medikamenten ist falsch?
- 
- Ganciclovir ist ein Guanosin-Analogon, das durch die virale UL97-Kinase phosphoryliert wird.
  - Im Unterschied zum Ganciclovir ist bei Valganciclovir die Dosisanpassung an die Nierenfunktion nicht erforderlich.
  - Das Pyrophosphat analogon Foscarnet blockiert die entsprechende Bindungsstelle der viralen UL54 DNA-Polymerase, bei der Anwendung sind nephrotoxische Nebenwirkungen nicht selten.
  - Cidofovir ist ein Hemmstoff der viralen UL54 DNA-Polymerase. Eine Phosphorylierung durch die UL97-Kinase ist nicht erforderlich.
  - 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.
- 
9. Ein Nieren-Transplantatempfänger ist seit 12 Monaten erfolgreich transplantiert (CMV-Status E+/S-). In den ersten 6 Monaten wurde sein Blut regelmäßig auf die Nachweisbarkeit von CMV-DNA hin untersucht mit stets negativem Ergebnis. Nun arbeitet er seit 6 Monaten wieder in seinem alten Beruf als gelernte Pflegekraft. In welcher Situation würden Sie die prophylaktische Gabe von Valganciclovir erwägen?
- 
- Während der Arbeit als DRG-Performer in der Klinik für Urologie.
  - Während der Arbeit als Pflegekraft in der Röntgenabteilung der Unfallchirurgie.
  - Während der Arbeit als Pflegekraft auf einer Intensivstation der Kinderklinik mit Betreuung von Neu- und Frühgeborenen.
  - Während der Arbeit als Pflegekraft im Blutspendedienst der Transfusionsmedizin.
  - Bei der Notwendigkeit der Behandlung einer Abstoßungsepisode aufgrund der vergessenen Medikamenteneinnahme während des Urlaubes.
- 
10. Welche Aussage zu Risikofaktoren für eine Medikamentenresistenzentwicklung des CMV trifft nicht zu?
- 
- Eine hohe Immunsuppression ist ein Risikofaktor für die Resistenzentwicklung.
  - Eine niedrigdosierte antivirale Therapie ist ein Risikofaktor für die Resistenzentwicklung.
  - Bei Nierentransplantatempfängern treten Resistenzen häufiger auf als bei Lungentransplantatempfängern.
  - Ein Wiederanstieg oder ein fehlender Rückgang der Viruslast nach initial gutem Therapieansprechen können auf eine Resistenzentwicklung hinweisen.
  - Gastrointestinale Resorptionsprobleme können die Entstehung von Resistenzen begünstigen.
-

# Fax-Antwortbogen

## Management der CMV-Infektion nach solider Organtransplantation (19071BT)

### Angaben zur Person (bitte leserlich ausfüllen)

\_\_\_\_\_  
Anrede, Titel

\_\_\_\_\_  
Name, Vorname

\_\_\_\_\_  
Straße, Hausnummer

\_\_\_\_\_  
PLZ, Ort

\_\_\_\_\_  
E-Mail (für die Zusendung der Teilnahmebescheinigung)

Ich bin tätig als:  niedergelassener Arzt  Chefarzt  
 Assistenzarzt  Sonstiges  
 Oberarzt

\_\_\_\_\_  
Fachgebiet

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

Zum Erwerb von 2 CME-Punkten füllen Sie bitte diesen Antwortbogen vollständig aus u. senden ihn an die Faxnummer:

**+49 (0) 180-3001783** (9 Ct./Min)

Das Online-Lernmodul, die zertifizierende Ärztekammer und den Bearbeitungszeitraum finden Sie unter:

[www.arztcme.de/cytomegalievirus-infektion](http://www.arztcme.de/cytomegalievirus-infektion)



Zur Teilnahme am Test scannen Sie bitte den QR-Code mit Ihrem Mobilgerät. Einen geeigneten QR-Reader finden Sie z. B. unter [www.barcoo.com](http://www.barcoo.com)

EFN- bzw. Barcode-Aufkleber

Arzt-Stempel

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

\_\_\_\_\_  
Ort / Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift

Datenschutz: Ihre Daten werden ausschließlich für die Bearbeitung dieser Fortbildungseinheit verwendet. Es erfolgt keine Speicherung der Ergebnisse über die für die Bearbeitung der Fortbildungseinheit notwendige Zeit hinaus. Die Daten werden nach Versand der Teilnahmebescheinigung anonymisiert. Namens- und Adressangaben dienen nur dem Versand der Teilnahmebescheinigung. Die Angaben zur Person dienen statistischen Zwecken und werden separat von den Adressangaben verarbeitet.



# Evaluation des Fortbildungsmoduls

## Management der CMV-Infektion nach solider Organtransplantation (19071BT)

Sehr geehrte Teilnehmerin, sehr geehrter Teilnehmer,

bitte tragen Sie zur Qualitätssicherung der Fortbildung durch die Rückgabe des ausgefüllten Evaluationsbogens an den Veranstalter bei.

Den ausgefüllten Antwortbogen senden Sie dann bitte an die Faxnummer:

**+49 (0) 180-3001783** (9 Ct./Min)

Bitte bewerten Sie nach dem Schulnoten-System (1 = ja sehr, 6 = gar nicht)		1	2	3	4	5	6
<b>A</b>	Meine Erwartungen hinsichtlich der Ziele und Themen der Fortbildung haben sich erfüllt.						
<b>B</b>	Während des Durcharbeitens habe ich fachlich gelernt.						
<b>C</b>	Der Text hat Relevanz für meine praktische Tätigkeit.						
<b>D</b>	Die Didaktik, die Eingängigkeit und die Qualität des Textes sind sehr gut.						
<b>E</b>	Gemessen am zeitlichen und organisatorischen Aufwand hat sich die Bearbeitung gelohnt.						
<b>F</b>	In der Fortbildung wurde die Firmen- und Produktneutralität gewahrt.						
<b>G</b>	Diese Form der Fortbildung möchte ich auch zukünftig erhalten.						
<b>H</b>	Meine Fortbildungen verteilen sich prozentual wie folgt: _____ % Kongresse, Symposien, Workshops _____ % Internetfortbildungen _____ % CD-Fortbildungen _____ % Fortbildungen in schriftlicher Form						

Welche Aspekte wurden in dieser Fortbildung nicht oder zu wenig berücksichtigt?

---

---

---

Welche Wünsche bleiben für künftige Fortbildungen offen?

---

---

---

**Vielen Dank für Ihre Mitarbeit**





Mit freundlicher Unterstützung von:



Der Sponsor nimmt keinen Einfluss auf die zertifizierte Fortbildung.  
Details zum Sponsoring der arztCME-Fortbildungen finden Sie unter  
[www.arztcme.de/impressum](http://www.arztcme.de/impressum).