

# **UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie

Prof. Dr. med. Hermann Reichenspurner, Ph.D.

## **Langzeiteffekte der Cytomegalievirus-Prophylaxe nach Herztransplantation**

### **Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:  
Carolin Björklund  
aus München

Hamburg 2021

---

(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)

Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: **18.06.2021**

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: **PD Dr. Meike Rybczynski**

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: **PD Dr. Markus Johannes Barten**

---

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>7</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>10</b>
1.1 <i>Das Cytomegalievirus</i> .....	10
1.1.1 <i>Definition Virämie und CMV-Erkrankung</i> .....	11
1.1.2 <i>Diagnostische Methoden zur Detektion von CMV-Infektionen</i> .....	12
1.1.3 <i>Risikostratifikation für CMV nach Transplantation</i> .....	13
1.2 <i>CMV-Therapieschemata</i> .....	14
1.2.1 <i>Prophylaktische CMV-Therapie nach Herztransplantation</i> .....	14
1.2.2 <i>Präemptive CMV-Therapie</i> .....	14
1.3 <i>Assoziation von CMV und Transplantatabstoßung</i> .....	15
1.3.1 <i>Assoziation von CMV und akuter zellulärer Abstoßung</i> .....	15
1.3.2 <i>Assoziation von CMV und akuter humoraler Abstoßung</i> .....	16
1.4 <i>Assoziation von CMV und Transplantatvaskulopathie</i> .....	16
1.5 <i>CMV-spezifische Medikamente</i> .....	18
1.6 <i>Einfluss der Immunsuppression auf CMV-Infektionen</i> .....	19
1.7 <i>Immunglobuline</i> .....	20
<b>2. Fragestellungen</b> .....	<b>23</b>
<b>3. Methoden</b> .....	<b>24</b>
3.1 <i>Patientenauswahl</i> .....	24
3.2 <i>Definition der Endpunkte und Variablen</i> .....	24
3.3 <i>Hauptgruppen</i> .....	25
3.4 <i>Statistische Auswertungsmethoden</i> .....	26
<b>4. Ergebnisse</b> .....	<b>27</b>
4.1 <i>Deskriptive Statistik der Patientenkohorte</i> .....	27
4.1.1 <i>Demographie</i> .....	27
4.1.2 <i>Komorbiditäten</i> .....	27

---

4.1.3 Mechanische Kreislaufunterstützung und Dringlichkeit der Transplantation .....	32
4.1.4 Virusserologie vor Transplantation .....	33
4.1.5 Perioperative Charakteristika der Patienten .....	35
4.1.6 Mortalität und Todesursachen .....	35
4.2 Präemptive Therapie und Prophylaxe .....	36
4.2.1 Mortalität .....	36
4.2.2 CMV-freies Überleben .....	39
4.3 Verschiedene Formen der Prophylaxe im Vergleich .....	41
4.3.1 Mortalität .....	41
4.3.2 CMV-freies Überleben .....	44
4.4 Hyperimmunglobuline in der Prophylaxe .....	46
4.4.1 Mortalität nach Gabe von Hyperimmunglobulinen .....	46
4.4.2 CMV-freies Überleben .....	49
4.5 CMV-Erkrankungen .....	51
4.6 Nebenwirkungen der antiviralen Medikamente .....	51
4.7 Inzidenz der Abstoßung .....	51
4.7.1 Schweregrade der Abstoßung .....	52
4.7.2 AMR und Prophylaxeschemata .....	53
4.8 Prävention der TVP durch CMV-Prophylaxe .....	53
4.9 mTOR-Inhibitoren .....	54
4.10 Cut-Off-Werte in der Dosierung der antiviralen Prophylaxe .....	54
<b>5. Diskussion .....</b>	<b>59</b>
5.1 Präemptive und prophylaktische Therapie der CMV-Virämie .....	59
5.2 Mögliche Effekte einer Prophylaxe mit CMVIG .....	64
5.3 Dauer und Dosierung der CMV-Prophylaxe .....	65
5.4 Weitere Strategien zur Prävention von CMV-Virämien nach HTx .....	66
<b>6. Limitationen der Arbeit .....</b>	<b>69</b>
<b>7. Zusammenfassung .....</b>	<b>70</b>

---

<b>8. Summary .....</b>	<b>72</b>
<b>9. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>73</b>
<b>10. Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>85</b>
<b>11. Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>86</b>
<b>12. Anhang .....</b>	<b>87</b>
<i>Anhang 1: Dosierung und Dauer der Prophylaxe .....</i>	<i>87</i>
<i>Anhang 2: Übersicht der Studien zu präemptiver und prophylaktischer CMV-Therapie .....</i>	<i>89</i>
<i>Anhang 3: Studien zur Gabe von CMVIG nach HTx und zur Dauer und Dosierung der Prophylaxe .....</i>	<i>95</i>
<i>Anhang 4: Studien zur Dauer und Dosierung der Prophylaxe .....</i>	<i>96</i>
<i>Anhang 5: Weitere prädiktive Marker der CMV-Virämie .....</i>	<i>98</i>
<b>13. Danksagung .....</b>	<b>99</b>
<b>14. Lebenslauf .....</b>	<b>100</b>
<b>15. Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>101</b>

Meinem Mann und meiner Tochter

**Abkürzungsverzeichnis**

ACR	akute zelluläre Abstoßungsreaktion
AMR	humorale Abstoßungsreaktion
APC	Antigen präsentierende Zellen
ATG	Anti-Thymozytenglobulin
BAL	Broncho-alveoläre Lavage
BMI	Body-Mass-Index
CAV	Cardiac Allograft Vasculopathy = TVP
CMV	Cytomegalievirus
CMVIG	Cytomegalievirus-spezifische Immunglobuline
CNI	Calcineurin-Inhibitor
D/R	Donor/Recipient – Virusserologie
DAMPs	Molekulares Schadenssignal
DC	Dendritische Zellen
DNA	Desoxyribonucleinsäure
dnDSA	De-novo-DSA (nach Transplantation entstanden)
DSA	Donor-spezifische Antikörper
EVL	Everolimus
EBV	Ebstein-Barr-Virus
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
F(ab) <sub>2</sub>	Variables Segment eines IgG-Antikörpers
Fc	Konstantes Fragment eines IgG-Antikörpers
Fc <sub>γ</sub> R	Fc-Rezeptor auf Immunzellen der Subklasse $\gamma$
FcRn	Neonataler FC-Rezeptor
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HLA	Humanes Leukozyten Antigen
HR	Hochrisiko
HSV	Herpes-simplex-Virus
HTx	Herztransplantation
HU	Hochdringlichkeitslistung bei Eurotransplant
IL	Interleukin
INF	Interferon
ISHLT	International Society of Heart and Lung Transplantation

---

IVIG	Intravenös verabreichte Immunglobuline
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KHK	Koronare Herzkrankheit
MAP	Arterieller Mitteldruck
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex
MMF	Myophenolat-Mofetil
mRNA	messengerRNA
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
NIV	Nicht-invasive Beatmung
NK	Natürliche Killerzellen
NO	Stickstoffoxid
NR	Niedrigrisiko
PAMPs	Pathogen Associated Molecular Pattern - Molekulares Infektionssignal
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCR	Polymerase-Ketten-Reaktion
PGD	Primäres Graftversagen
PT	Präemptive Therapie
QNAT	Quantitativer Nukleinsäure Test
rATG	Antithymozytenglobulin aus Kaninchenserum
RCT	Randomisiert kontrollierte Studie
ROC	Receiver Operating Characteristics
ROS	Sauerstoffradikale
rtPCR	realtimePCR
SD	Standardabweichung
SOT	Solide Organtransplantation
T-ALL	Akute lymphatische Leukämie der T-Zell-Reihe
TCR	T-Zell Rezeptor
TLD	Total Lifetime Dose
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor Alpha
T <sub>reg</sub>	Regulatorische T-Zellen
TVP	Transplantatvaskulopathie
Tx	Transplantation
U	Urgency – Listung bei Eurotransplant
UHZ	Universitäres Herz- und Gefäßzentrum Hamburg



VAD	Ventrikulärer Assist Device
VAL	Valganciclovir
VZV	Varizella-zoster-Virus

## 1. Einleitung

### 1.1 Das Cytomegalievirus

Das Cytomegalievirus, nachfolgend CMV genannt, ist mit 150-200nm Durchmesser das größte bekannte  $\beta$ -Herpesvirus und eines der komplexesten humanpathogenen Viren (vgl. Abbildung 1; aus: Burger *et al.*, 2000).

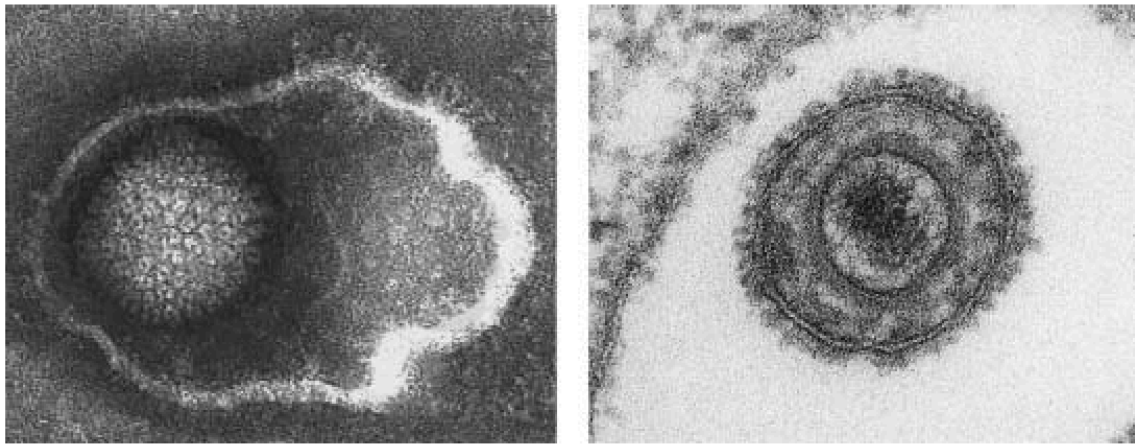


Abbildung 1 Elektronenmikroskopisches Bild des CMV-Kapsids

Die Durchseuchung mit CMV beträgt in Industrienationen 30-60%, in Entwicklungsnationen bis zu 100% (Emery und Griffiths 1990). Das CMV wird über Tröpfchen- und Schmierinfektionen, gelegentlich auch sexuell, übertragen (Lewis Bate *et al.* 2010). Mit steigendem Alter steigt die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines positiven CMV-Serostatus (Crough und Khanna 2009). Eine Meldepflicht für CMV-Infektionen besteht in Deutschland nicht (Robert-Koch-Institut 2014).

Im immunkompetenten Wirt verläuft die Erstinfektion meist asymptomatisch, selten mit leichten Grippesymptomen. Nach der Übertragung des Virus in den Wirtskörper induziert CMV sowohl einen lytischen Infektionszyklus als auch eine Latenzphase (Burger *et al.* 2000). Nach dem Kontakt mit CMV bildet das humane Immunsystem CMV-spezifische CD8+-Immunzellen aus (Gillespie *et al.* 2000). Die Höhe des Anteils dieser CD8+-CMV-spezifischen Zellen ist ein wichtiger Prädiktor für die Wahrscheinlichkeit der Reaktivierung von CMV aus der latenten Phase (Kotton *et al.* 2018).

CMV verbleibt nach Erstkontakt oft lebenslang in der Latenzphase im Körper und kann im Falle einer Immunsuppression erneut in die Replikationsphase übergehen (Dupont und Reeves 2016).

Von besonderer Bedeutung ist die Reaktivierung des CMV nach Organtransplantationen (Geddes et al. 2003), da sie sich bei 20% bis 65% der Patienten nach solider Organtransplantation (SOT) nachweisen lässt (Couzi et al. 2012).

Neben der Gefahr durch eine direkte Infektion mit dem Virus kann CMV im immunsupprimierten Wirt auch Langzeitkomplikationen wie die Transplantatvaskulopathie (TVP) oder die akute zelluläre Abstoßungsreaktion (ACR) negativ beeinflussen (Szyguła-Jurkiewicz et al. 2015). Daher ist eine frühe Detektion einer aktiven CMV-Infektion nicht nur im Sinne einer schnellen Therapie der akuten Erkrankung erwünscht, sondern auch zur Prävention möglicher Folgeerscheinungen.

### **1.1.1 Definition Virämie und CMV-Erkrankung**

Die CMV-Virämie bezeichnet eine Phase der CMV-Infektion, bei der das Virus im Blut nachweisbar ist, jedoch keine oder nur milde, unspezifische Symptome wie leichtes Fieber, schnelle Ermüdbarkeit oder einen Leistungsknick verursacht. Oft ist die CMV-Virämie Vorstufe einer CMV-Erkrankung.

Unter einer CMV-Erkrankung versteht man sowohl die sogenannte CMV-Endorgan-Erkrankung als auch die systemische CMV-Infektion. Eine systemische CMV-Infektion ist charakterisiert durch Fieber  $>38^{\circ}$  über mindestens zwei Tage, schweres Krankheitsgefühl, Leukopenie, Thrombozytopenie und/oder Transaminasenanstieg mit Nachweis von CMV im Serum (Gerna und Baldanti 2019).

Die CMV-Endorgan-Erkrankung ist definiert über spezifische Symptome des Organbefalls sowie CMV-Nachweis in Biopsie oder Sekret (Gerna et al. 2011). Als Goldstandard der Diagnose gilt dabei eine quantitative CMV-PCR der jeweiligen Probe (Kotton et al. 2018).

Das Risiko für eine CMV-Erkrankung steigt mit einer erhöhten Anzahl von Virus-DNA im Blut (Kotton et al. 2018). Bei einer CMV-Erkrankung kann nahezu jedes Organ durch das Virus befallen sein, besonders häufig sind aber die CMV-Pneumonie, die CMV-Hepatitis, die CMV-Gastroenteritis und die CMV-Retinitis (Robert-Koch-Institut 2014).

### 1.1.2 Diagnostische Methoden zur Detektion von CMV-Infektionen

Als Standardparameter zur Überwachung von CMV-Infektionen nach Herztransplantation (HTx) gilt der Test von Nukleinsäuren (QNAT), der die Viruslast in Lösungen bestimmen kann. Dies geschieht meist mittels einer realtime-PCR (rtPCR), die durch eine Polymerasekettenreaktion die DNA verschiedener DNA-Viridae nachweisen kann. Mittels der quantitativen Bestimmung der Viruslast durch QNAT ist es möglich, die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung einer CMV-Erkrankung bei vorliegender CMV-Virämie abzuschätzen (Gerna et al. 2011). Zudem kann die Viruslast genutzt werden, um die Effektivität einer antiviralen Therapie zu überprüfen, da sie im Gegensatz zu anderen Methoden, wie der pp65-Antigenbestimmung, keine paradoxen Anstiege unter Ganciclovir-Therapie zeigt (Gerna et al. 2011). Eine generelle Höhe der Viruslast, die als Grenzwert für die Entscheidung zum Therapiebeginn gilt, gibt es nicht. Sollte man sich im Rahmen einer CMV-Virämie zum Beginn einer Therapie entscheiden, ist es wichtig, bis unter die Nachweisgrenze des Virus zu therapieren, um ein Wiederauftreten und die Wahrscheinlichkeit der Bildung von Resistenzen zu minimieren (Gerna et al. 2011). Aufgrund der niedrigeren Nachweisschwelle führt eine sensitivere Testung zur früheren Feststellung der DNAämie. Ein früherer Beginn einer medikamentösen Therapie führt zudem zu einer kürzeren Dauer der Virämie (Kotton et al. 2018). Die Gesamtdauer der medikamentösen Therapie ist hierbei jedoch in der Regel unverändert, da die Therapie aufgrund der niedrigeren Nachweisschwelle erst bei geringerer Viruslast beendet wird.

Ältere Verfahren beinhalten die Bestimmung von Virusantigenen, wie dem pp65 oder die Bestimmung der CMV-Serologie. Die Antigenbestimmung machte erste präemptive Therapiestrategien überhaupt möglich (Locatelli et al. 1994). Dabei wird die Aktivität von pp65 bestimmt, einem Protein, das als Teil des Teguments eine große Komponente eines CM-Viruskapsids ausmacht und das sich im späten Stadium einer CMV-Infektion im Zytoplasma und Zellkern anreichert (Abate et al. 2004). Der Nachweis erfolgt über eine Immunfluoreszenzmikroskopie in Leukozyten (Robert-Koch-Institut 2014).

Ein Nachteil der Antigenbestimmung ist, dass sich das Antigen erst in einer späten Phase der Infektion anreichert, wenn bereits eine große Anzahl an Virusreplikationen

stattfindet. Zudem zeigt sich manchmal ein paradoxer Anstieg der pp65-Aktivität unter Ganciclovirtherapie, der es erschwert, das Ansprechen der Virämie auf die Medikation zu beurteilen (Gerna et al. 2005).

Die Serologie dient in erster Linie der Feststellung einer stattgefundenen CMV-Infektion (Mertens 2009) und der Risikoevaluation vor HTx. In der Diagnostik der akuten CMV-Infektion oder zur Überwachung einer möglichen CMV-Reaktivierung im transplantierten Patienten ist sie jedoch eher obsolet (Stamminger 1997).

Dies lässt sich dadurch begründen, dass durch passiv transferierte Antikörper der serologische Nachweis nicht mehr zuverlässig ausgewertet werden kann. Zudem steigen CMV-spezifische IgM-Antikörper, die eine akute Infektion anzeigen, erst einige Tage verzögert im Serum an. Dies gilt insbesondere bei immunsupprimierten Patienten. Daher ist die Serologie als zeitnahe Diagnostik ungeeignet (Kotton et al. 2018).

### 1.1.3 Risikostratifikation für CMV nach Transplantation

Eine erste Einschätzung des CMV-Risikos wird bei jeder HTx anhand der Spender (D)- und Empfänger (R) - CMV - Serologie durchgeführt. Dazu werden die bereits genannten CMV-IgG-Antikörper im Empfänger und Spender bestimmt und damit der sogenannte D-R-Status erhoben. Daraus ergeben sich vier potentielle Konstellationen:

CMV D+/R-	→	Neuinfektion	→	Hohes Risiko
CMV D+/R+	→	Reaktivierung	→	Intermediäres Risiko
CMV D-/R+	→	Reaktivierung	→	Intermediäres Risiko
CMV D-/R-	→	Neuinfektion im Verlauf	→	Niedriges Risiko

Abbildung 2 CMV – Serologie Risikokonstellationen

Diese Konstellationen bergen ein unterschiedlich hohes Risiko für den Organempfänger, nach HTx eine CMV-Virämie zu entwickeln, s. Abbildung 2 (Römhild 2011). Grundsätzlich lässt sich sagen, dass die Gruppe der CMV-seronegativen Empfänger, die das Organ eines CMV-seropositiven Spenders erhalten, als

Hochrisikogruppe gelten und CMV-Virämie-Raten von bis zu 90% vorweisen (Grossi et al. 1995).

## **1.2 CMV-Therapieschemata**

### **1.2.1 Prophylaktische CMV-Therapie nach Herztransplantation**

Die Primärprophylaxe soll Hauptgegenstand dieser Arbeit sein. Sie beinhaltet die regelmäßige Medikamentengabe nach HTx bereits vor dem Nachweis einer Virusreplikation.

Auch im Rahmen eines präemptiven Therapieregimes kann die Frage nach kontinuierlicher Medikamentengabe auftauchen, dann im Sinne einer Therapieumstellung nach nachgewiesener und behandelter CMV-Infektion. Die Studienlage spricht sich aber bisher gegen die grundsätzliche Durchführung einer Sekundärprophylaxe aus (Kotton et al. 2018).

### **1.2.2 Präemptive CMV-Therapie**

Als präemptive Therapie bezeichnet man ein Therapieregime, bei dem keine universelle Prophylaxe verabreicht wird, sondern nach HTx eine engmaschige Kontrolle der Viruslast im Blut vorgenommen wird (Kotton et al. 2018). Beim Erreichen eines Schwellenwerts von z.B. 100 Kopien/ml wird eine medikamentöse Therapie begonnen, welche solange fortgeführt wird, bis die Nachweisgrenze wieder unterschritten wird (Preiksaitis et al. 2016).

Einige Studien legen nahe, insbesondere nach Stammzelltransplantationen, ab einer Verdopplung des CMV-Wertes in der QNAT-Messung zu therapieren. Dies lässt sich aufgrund der linearen Nachweisstruktur der Messmethode gut durchführen (Solano et al. 2016). Grundsätzlich wird empfohlen, den Grenzwert in der Hochrisikogruppe D+/R- niedriger anzulegen als bei den restlichen Patienten (Kotton et al. 2018).

In der aktuellen Studienlage zeigt sich ein unverändertes Transplantatüberleben bei geringeren Nebenwirkungen im Rahmen der präemptiven Therapie im Vergleich zur Primärprophylaxe (Reischig et al. 2012; Witzke et al. 2012). Das gilt insbesondere bei

Niedrigrisikopatienten (Kliem et al. 2007), soweit engmaschige und regelmäßige Kontrollen durchgeführt werden.

Ähnlich wie bei einem primärprophylaktischen Ansatz ist eine Entwicklung von Resistenzen möglich. Dies wurde unter anderem nach Nierentransplantation beobachtet (Couzi et al. 2012). Auch die Rate an Abstoßungsreaktionen war in einigen Studien höher als bei einer primärprophylaktischen CMV-Therapie (Reischig et al. 2008).

Bezüglich der Behandlung nach HTx liegen wenige randomisierte Studien, welche Primärprophylaxe und präemptiver Therapie vergleichen, vor. Nach aktuellem Stand der Forschung wird die Empfehlung ausgesprochen, in der Hochrisiko D+/R- Gruppe eine Primärprophylaxe vorzunehmen (Kotton et al. 2018).

### **1.3 Assoziation von CMV und Transplantatabstoßung**

Beim Pathomechanismus der Transplantatabstoßung ist zwischen zwei möglichen Mechanismen zu unterscheiden: der akuten zellulären Abstoßung (ACR) und der humoralen Abstoßung (AMR). Beide Mechanismen sind durch CMV beeinflusst: Patienten mit einer CMV-Virämie erleiden mit höherer Wahrscheinlichkeit im weiteren Verlauf nach der Transplantation eine ACR, aber auch eine AMR (Benzimra et al. 2017). Umgekehrt steigt die Wahrscheinlichkeit für eine CMV-Infektion bei Patienten mit einer Abstoßungsreaktion (Los-Arcos et al. 2019).

#### **1.3.1 Assoziation von CMV und akuter zellulärer Abstoßung**

Auch schon subklinische CMV-Infektionen erhöhen die Wahrscheinlichkeit für akute zelluläre Abstoßungen (Potena und Valantine 2007). Der zugrundeliegende Mechanismus ist noch Gegenstand der aktuellen Forschung. Es wird davon ausgegangen, dass die immunmodulatorischen Eigenschaften von CMV eine Rolle spielen.

Dazu gehört unter anderem, dass CMV die Expression von INF-alpha erhöht. Dieses stimuliert wiederum NK-Zellen. Durch die erhöhte Anwesenheit von NK-Zellen wird mehr körperfremdes Gewebe erkannt, angegriffen und zerstört (Cook et al. 2009).

Außerdem wird durch CMV die Expression proinflammatorischer Adhäsionsmoleküle hochreguliert. Hierbei werden insbesondere Antigene präsentiert, die mit fremden MHC-Molekülen in Zusammenhang stehen (Fishman et al. 2007).

Auch der NO-Signalweg wird durch CMV verändert (Weis et al. 2004). Insbesondere in glatten Muskelzellen kommt es zur Erhöhung von Sauerstoffradikalen, die wiederum zu Zelltod und Inflammation führen können.

Die dadurch hervorgerufene Entzündungsreaktion betrifft insbesondere Herzmuskelzellen und Zellen der Muskularis an Koronararterien. Dies führt zu einer Inflammation, die einerseits Abstoßungsreaktionen und andererseits die Entstehung einer TVP mitbedingen kann (Speir 2000).

### **1.3.2 Assoziation von CMV und akuter humoraler Abstoßung**

Der Zusammenhang zwischen CMV-Infektion und einer AMR wird durch andere Pathomechanismen als bei der ACR verursacht. Eine besondere Rolle spielen hierbei donor-spezifische Antikörper (DSAs), welche ihre Wirkung sowohl über Komplementaktivierung als auch über die Stimulation von NK-Zellen entfalten.

Der Effekt bereits gebildeter DSAs wird durch die von CMV-stimulierten NK-Zellen verstärkt und dadurch das klinische Bild der AMR verschlimmert (Michelo et al. 2017). Zudem scheint das Vorhandensein von DSAs auch die Wahrscheinlichkeit der CMV-Virämie zu erhöhen – möglicherweise liegt hier ein Circulus vitiosus sich gegenseitig bedingender immunmodulatorischer Effekte vor (Gschwendtner 2018).

### **1.4 Assoziation von CMV und Transplantatvaskulopathie**

In den Jahren nach der HTx lässt sich in den Koronargefäßen zunehmend eine Intimaverdickung nachweisen, die zur Stenosierung der Gefäße führt. Die Entstehungsmechanismen der TVP sind noch in weiten Teilen unbekannt (Bruneval et al. 2017; PUNCH 2019).



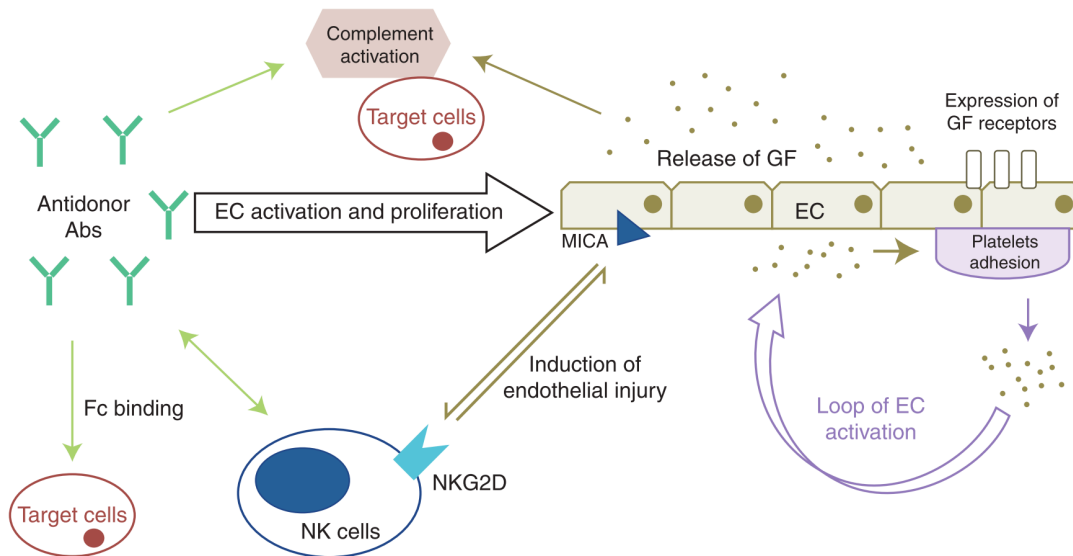


Abbildung 3 Induktion der Aktivierung von Endothelzellen durch DSA

Teilmechanismus der Intimahyperplasie im Rahmen einer TVP und chronischen Abstoßung am Herzen. Ab = Antikörper; EC = endotheliale Zellen, NK = natürliche Killerzellen, GF = Wachstumsfaktor (Moreau et al. 2013).

Nicht nur die CMV-Endorgan-Erkrankung ist ein Risikofaktor für eine spätere TVP, schon durch eine CMV-Virämie kann das Entstehen der TVP negativ beeinflusst werden (Weill 2001).

Es wird davon ausgegangen, dass CMV über verschiedene Mechanismen die Hyperplasie der Gefäßintima in den Koronarien beeinflusst.

Einerseits scheint in bereits geschädigten Koronarien (zB. milde koronare Herzerkrankung (KHK) im Spenderherz, Schäden im Rahmen der Ischämie) eine verletzte Intima unter dem Einfluss von CMV übermäßig zu proliferieren (Kloppenburg et al. 2005).

Andererseits induziert CMV selbst eine Endothelitis mit gestörter Gefäßfunktion. NO-Ausschüttung aus Endothelzellen wird vermindert, was dazu führt, dass die Koronarien eingeschränkt zur Vasodilatation fähig sind. Dies wiederum verstärkt den oxidativen Stress im Myokard und den Koronarien (Potena und Valantine 2007).

Zudem scheinen DSAs die Hyperplasie der Intima auch ohne vorherige Schädigung zu induzieren (Moreau et al. 2013). Dies geschieht vermutlich einerseits über den Beitrag der DSA zu der Entstehung einer AMR und deren Verstärkung einer immunologischen Reaktion an den Gefäßwänden. Andererseits wird davon

ausgegangen, dass DSAs in der Lage sind, das Endothel direkt durch Komplementaktivierung und die Aktivierung natürlicher Killerzellen zu schädigen (Barten et al. 2018).

### **1.5 CMV-spezifische Medikamente**

Hauptsächlich werden gegen CMV die Medikamente Ganciclovir und Valganciclovir (VAL) eingesetzt. Sie wirken CMV-spezifisch. Als Reservemedikation kommen auch Foscarnet und Aciclovir zum Einsatz. Diese sind aber nur eingeschränkt gegen CMV wirksam.

Ganciclovir verhindert die Replikation verschiedener Herpesviren, insbesondere von CMV, über die Inhibition von viraler DNA mittels Ganciclovir-5'-Triphosphat. Durch die Inhibition wird die virale DNA-Polymerase wirkungslos (Matthews und Boehme 1988). In der Effektivität der Behandlung, besonders in der Therapie der akuten, nicht lebensbedrohlichen CMV-Erkrankung, sind VAL und Ganciclovir gleichwertig (Åsberg et al. 2009). Das macht eine ambulante Behandlung von Patienten mit milder Symptomatik der CMV-Erkrankung möglich (Åsberg et al. 2007). Grundsätzlich hat es sich etabliert, prophylaktische Gaben und Langzeitbehandlung mit dem oral verfügbaren VAL, akute Therapiephasen eher mit dem intravenös verabreichten Ganciclovir durchzuführen (Åsberg et al. 2016).

Typische Nebenwirkungen der Therapie mit (Val-)Ganciclovir sind vor allem myelosuppressiver Natur und beinhalten eine Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie. Bei Patienten nach HTx kommt es in häufig Fällen zu Nierenfunktionsstörungen, weswegen die Medikamente oft nicht in der vorgesehenen Dosis verabreicht werden können (HCI Solutions Compendium CH 2020).

Foscarnet wirkt ähnlich wie Ganciclovir auf die virale Polymerase. Als Pyrophosphatanalogon stört es den Austausch von Pyrophosphat aus Desoxynucleosidtriphosphat in der viralen Replikation und inhibiert so die DNA-Polymerase in Herpesviren und die reverse Transkriptase im HI-Virus (Crumpacker 1992). Es gilt als Reserve-Virostatikum in der Behandlung von CMV.

Aciclovir gehört zu den ältesten bekannten selektiven Virostatika. Es wird vor allem gegen Varizella-zoster-Virus (VZV) und Herpes-simplex-Virus (HSV) eingesetzt. Im Zusammenhang mit CMV gilt es nur als absolute Reservemedikation. Chemisch ist Aciclovir sehr ähnlich zu Guanindesoxyribosid, das auch Teil der viralen DNA ist. Es ersetzt die Base in der DNA-Replikation und verhindert durch einen Nonsense-Fehler das Synthetisieren neuer Virusbestandteile (Elion 1993). Valaciclovir ist in der Wirkweise dem Aciclovir sehr ähnlich, besitzt jedoch eine deutlich höhere orale Bioverfügbarkeit und muss daher nicht so häufig eingenommen werden (Perry und Faulds 1996).

### **1.6 Einfluss der Immunsuppression auf CMV-Infektionen**

Schon während der HTx wird mit der Immunsuppression begonnen, um die Wahrscheinlichkeit für eine Transplantatabstoßung möglichst gering zu halten. Zusätzlich zu einem intraoperativen Kortikoidbolus sowie dem Beginn einer Dreifachkombination als Immunsuppression noch in den ersten Stunden des postoperativen Intensiv Aufenthaltes kann eine sogenannte Induktion der Immunsuppression vorgenommen werden. Diese kann mit verschiedenen Medikamenten durchgeführt werden. Am UHZ wurde dafür das Anti-Thymozythenglobulin (rATG), das spezifisch gegen menschliche T-Zellen gerichtete Antikörper enthält und aus Kaninchenserum gewonnen wird, verwendet. Eine Induktion der Immunsuppression mit rATG kann das Risiko für die Entstehung einer CMV-Virämie erhöhen (Krogsgaard et al. 2009). Wird rATG zur Therapie einer steroidresistenten ACR eingesetzt, kann es mit hoher Wahrscheinlichkeit eine CMV-Reaktivierung verursachen (Ko et al. 2019).

Die mTOR-Inhibitoren stellen eine Klasse von Immunsuppressiva dar, die häufig nach HTx eingesetzt werden. mTOR ist ein Protein, das in vielen Signalkaskaden und insbesondere bei der Zellteilung eine zentrale Rolle erfüllt, im Rahmen der CMV-Infektion wird es in infizierten Zellen aktiviert und katalysiert die Translation viraler Proteine (Clippinger et al. 2011). Der Einsatz von mTOR-Inhibitoren scheint mit einer verminderten Rate an CMV-Infektionen assoziiert zu sein (Demopoulos et al. 2008). Durch die Hemmung von mTOR in infizierten Zellen wird die Ausbreitung von CMV unterbunden (Eisen et al. 2003).

## 1.7 Immunglobuline

Grundsätzlich ist zwischen der Gabe von gepoolten Immunglobulinen und der Gabe CMV-spezifischer Immunglobuline zu unterscheiden.

Bei Immunglobulinen handelt es sich um eine heterogene Gruppe an Glykoproteinen, die in jedem Wirbeltier zu finden sind und deren größte Untergruppe auch als Antikörper bezeichnet werden kann (vgl. Abbildung 4; (Mulisch 2014)). Diese aktivieren über Komplementaktivierung und Induktion von Apoptose-Mechanismen den humoralen und zellulären Teil der Immunabwehr. Antikörper bestehen aus einer leichten und einer schweren Kette. Das konstante Fragment, Fc genannt, befindet sich am unteren Ende der schweren Kette. Es ist nicht ausschließlich, aber vorrangig für die proinflammatorische Wirkung des IgGs verantwortlich (Schwab und Nimmerjahn 2013).

Immunglobuline, die als Infusion verabreicht werden (IVIg), umfassen meist nur die IgG-Subgruppe und werden aus dem Serum vieler gesunder Probanden gewonnen,

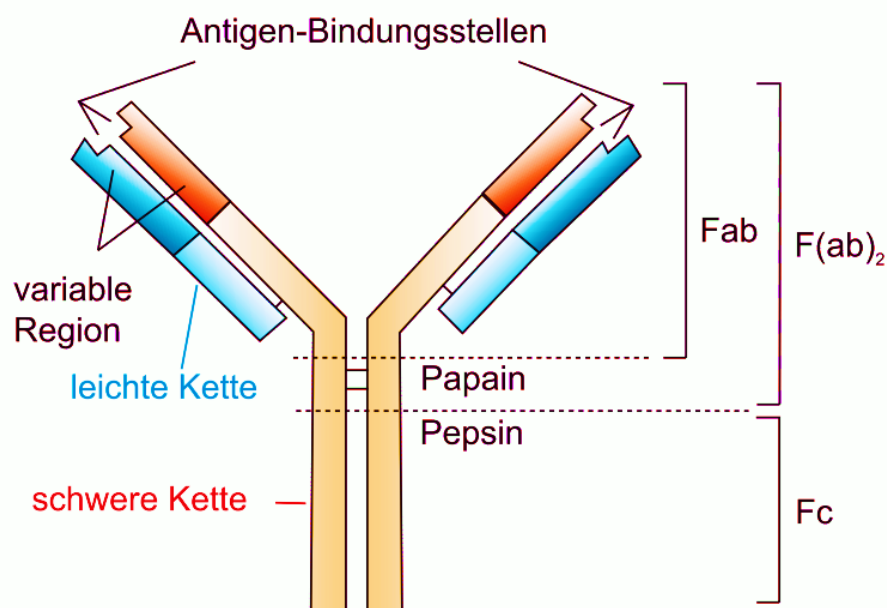


Abbildung 4 Schema eines IgG-Moleküls

wobei die gewonnenen Immunglobuline hierbei vor der Gabe gemischt und gereinigt werden (Mulisch 2014). In einer Charge an aufbereiteten Immunglobulinen das Serum-IgG von 3.000-60.000 Blutspendern befinden (Schwab und Nimmerjahn 2013). In den übertragenen Immunglobulinen finden sich dann spezifische IgG-Immunglobuline aller pathogen-assoziierten Erkrankungen, mit denen die Gesamtheit der Spender in Kontakt gekommen ist (Späth et al. 2017).

Der  $F(ab)_2$ -Teil des IgG-Moleküls umfasst den oberen Teil der schweren Kette und die leichte Kette. Er kann ebenfalls proinflammatorisch wirken, vermittelt aber vor allem entzündungshemmende Wirkungen und vermindert die Aktivität der humoralen und zellulären Antwort, um überschießende Immunantworten einzudämmen.

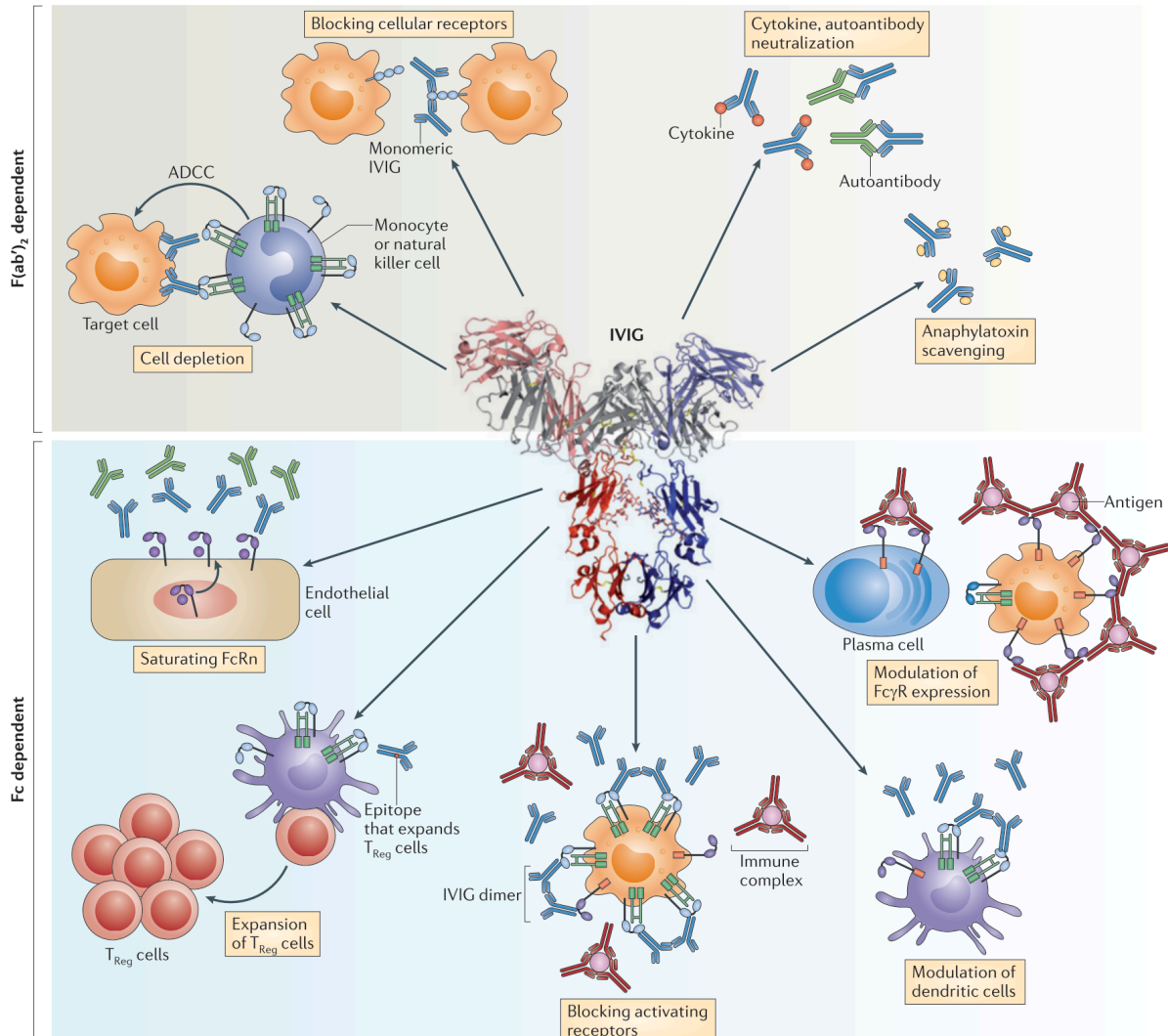


Abbildung 5  $F(ab)_2$ - and Fc-abhängige Signalwege der IVIG-Aktivität

Die Mechanismen der Wirkweise der IVIGs auf den Körper (vgl. Abb. 5 (Schwab und Nimmerjahn 2013)) sind vielfältig.

Über das  $F(ab)_2$ -Segment werden beispielsweise

- natürliche Killerzellen mit pathogenbelasteten Zielzellen vernetzt, was zur Zerstörung der befallenen Zelle führt (proinflammatorisch)
- CD95 und CD95-L-Verbindungen unterbunden (antiinflammatorisch)
- Cytokine neutralisiert (überwiegend antiinflammatorisch)
- Anaphylatoxine aus der Zirkulation entfernt (antiinflammatorisch)

Über das Fc-Segment werden

- IgG-Antikörper über den neonatalen Fc-Rezeptor (FcRn) phagozytiert und wieder erneut präsentiert, was zu einer Verlängerung der Halbwertszeit der Immunglobuline führt
- Regulatorische T-Zellen ( $T_{reg}$ s) zur Teilung angeregt (antiinflammatorisch)
- B-Zellen zur Produktion antigenspezifischer Antikörper angeregt (proinflammatorisch)
- Dendritische Zellen aktiviert (proinflammatorisch)
- Aktivierende Rezeptoren über Fc(GAMMA)RIII herunterreguliert (antiinflammatorisch)

IVIG müssen stets in hohen Dosierungen verabreicht werden. Ein möglicher Grund hierfür ist die kompetitive Bindung von IgG und körpereigenen oder pathologischen Antikörpern am FcRn, was zu einer drastischen Verkürzung der IgG-Halbwertszeit führt. Erst bei der Gabe hoher Dosen können andere Antikörper aus der FcRn-Bindung verdrängt und die Halbwertszeit verlängert werden (Schwab und Nimmerjahn 2013). Des Weiteren sind IVIG meist gut verträglich und führen nur selten (<5%) zu Nebenwirkungen (Jandus et al. 2011). Diese umfassen Übelkeit, Kopfschmerzen und anaphylaktische Reaktionen (Schwab und Nimmerjahn 2013).

Als Hyperimmunglobuline bezeichnet man IVIGs, die spezifisch gegen ein bestimmtes Virus gerichtet sind und aus Spender-Serum mit einem hohen Antikörper-Titer gegen entsprechende Viren gewonnen wird (Van Gent et al. 2017). Sie enthalten also nicht, wie die IVIGs, die Gesamtheit aller antikörperbasierten Immunantworten auf Erkrankungen, mit denen die Spender jemals in Kontakt gekommen sind, sondern ausschließlich Antikörper, die CMV binden. Neben der zu erwartenden antiviralen Wirkung weisen auch Hyperimmunglobuline, wie IVIGs, immunmodulatorische Eigenschaften auf, die sich mildernd auf die Entstehung von TVP und akuten Abstoßungen auswirken (Kwekkeboom et al. 2005).

## 2. Fragestellungen

- Bietet eine prophylaktische oder eine präemptive CMV-Therapie eine verbesserte Prognose für den Patienten hinsichtlich der Studienendpunkte CMV-Virämie, CMV-freies Überleben, akute Abstoßungen, Transplantatvaskulopathie und Mortalität nach Herztransplantation?
- Gibt es Unterschiede einer prophylaktischen und präemptiven Therapie auf die Studienendpunkte hinsichtlich der CMV-Risikogruppen?
- Gibt es Unterschiede in der Art der prophylaktischen Therapie (Virostatikum, Immunglobuline oder die Kombination beider Medikamente) hinsichtlich der Studienendpunkte Mortalität, ACR und TVP?
- Ist die Einzelgabe eines Virostatikums oder Immunglobulins genauso effektiv in der Vermeidung von CMV-Virämien wie die Kombinationsgabe dieser beiden Wirkstoffe?
- Was ist der Einfluss von CMVIG auf die Mortalität und das CMV-freie Überleben nach HTx?
- Hat die Dosis der verabreichten Virostatika und von CMVIG Einfluss auf die Effektivität der Prophylaxe? Gibt es einen Cut-Off-Wert der Dosis, der nicht unterschritten werden sollte?

## 3. Methoden

### 3.1 Patientenauswahl

Im Rahmen der geplanten retrospektiven Datenauswertung wurden Unterlagen aller 73 Patienten ausgewertet, die im Zeitraum des 01.01.2010 bis 31.07.2016 am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf eine Herztransplantation erhalten haben. Patienten, die innerhalb der ersten 100 Tage nach HTx verstarben, sowie Patienten nach einer kombinierten Transplantation (Herz/Niere oder Herz/Lunge) wurden von der Studie ausgeschlossen. Dies betraf insgesamt 17 Probanden, sodass 56 Patienten in die Studie eingeschlossen werden konnten. Die dokumentierte Beobachtungszeit betrug durchschnittlich 50,5 Monate (11,8 – 91,4 Monate). Bei einer nachfolgenden Organtransplantation anderer Organe wurde der Patient bis zum erneuten Transplantationsdatum in die Studie aufgenommen.

### 3.2 Definition der Endpunkte und Variablen

Für jeden in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden folgende Endpunkte erhoben:

- CMV-Virämie: der Beginn der CMV-Virämie wurde definiert als Anstieg der CMV-QNAT im Serum über 100 Kopien/ml (gemessen mittels rtPCR) und der Endpunkt als Sinken der Viruslast unter die Nachweisgrenze (in dieser Studie <100 Kopien/ml)
- Auftreten einer CMV-Erkrankung. Hierbei wurde der Startzeitpunkt definiert als erstmaliger Nachweis von > 1000 Kopien/ml in der PCR von bronchoalveolärer Lavage (BAL), Stuhl, Leberbiopsie oder anderen Punktaten, der Endzeitpunkt als Sinken der Viruslast im gleichen Medium unter die Nachweisgrenze (<100 Kopien/ml)
- Tod
- Diagnose einer ACR (Stewart et al. 2005) oder AMR (Berry et al. 2011) nach ISHLT-Guidelines
- TVP in der Koronarangiographie, definiert nach fachärztlicher Dokumentation



Soweit aus der Dokumentation ersichtlich wurden folgende Parameter für jeden Studienteilnehmer als explorative Endpunkte erhoben und wie folgt definiert:

- Chronisches Nierenversagen vor HTx anhand der glomerulären Filtrationsrate (GFR) nach KDIGO-Kriterien (Rosenkranz et al. 2015)
- Malignome vor HTx nach fachärztlicher Diagnosestellung und entsprechender Dokumentation
- Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren vor HTx
  - Diabetes mellitus
  - Cerebro-vaskulärer Insult
  - arterieller Hypertonus
  - Hyperlipoproteinämie
  - pAVK
- Transplantationsindikation nach fachärztlicher Diagnosestellung
- Dringlichkeitslistung bei Eurotransplant mit U=Urgent und HU=High Urgency
- Anwendung von Ventricular Assist Devices (VAD) vor HTx, wobei RVAD, LVAD; BiVAD-Systeme hierbei zusammengefasst wurden
- Notwendigkeit einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) zum Zeitpunkt der HTx
- CMV-Serologie anhand der letzten durchgeführten Serologie auf IgG-Antikörper vor HTx
- Gesamtischämiezeit des Organs wie im OP-Bericht vermerkt
- Primary Graft Dysfunction: Definition nach ISHLT-Kriterien (Kobashigawa et al. 2014)

### 3.3 Hauptgruppen

Zur Beantwortung der primären Fragestellung wurden die Patienten in folgende Gruppen anhand der erhaltenen antiviralen Medikation nach HTx eingeteilt:

- keine Prophylaxe, nur präemptive Therapie (PT)
- Primärprophylaxe nur mit Immunglobulinen (CMVIG)
- Primärprophylaxe nur mit Valganciclovir (VAL)
- Primärprophylaxe mit CMVIG und VAL in Kombination (VAL + CMVIG)

Zur Evaluation der unterschiedlichen a priori Risikokonstellationen erfolgte eine parallele Einteilung anhand der CMV-Serologie von Spender (D) und Empfänger (R) in eine Hochrisikogruppe (D+/R-) und eine Niedrigrisikogruppe (alle anderen Konstellationen).

#### **3.4 Statistische Auswertungsmethoden**

Die statistische Auswertung erfolgte mittels IBM SPSS Statistic V25.0 und R V4.0. Soziodemographische Daten sowie Daten bezüglich explorativer Endpunkte wurden anhand der beschriebenen Gruppen ausgewertet und mittel Prozentangaben sowie durch Angabe der Standardabweichung (SD) aufgeführt und anhand von  $\chi^2$ -Test oder nach Bonferroni-korrigierter einfaktorierter Varianzanalyse (ANOVA) auf signifikante Gruppenunterschiede hin überprüft.

Zur Ermittlung des CMV-freien Überlebens wurde die Zeit nach HTx bis zum Auftreten der ersten Virämie in Monaten für jeden Patienten bestimmt. Das Gesamtüberleben sowie CMV-freies Überleben. wurden dann mittels Kaplan-Meier-Analyse sowie LogRank- $\chi^2$ -Testung zwischen den Gruppen verglichen.

Um relevante dosisabhängige Effekte in Bezug auf die Virostatikadosis auszuwerten, wurde nach Risikogruppen eine „Receiver Operating Characteristics“(ROC)-Analyse durchgeführt, bei der für alle möglichen Werte die Sensitivität und Spezifität bezogen auf das Auftreten einer CMV-Virämie dargestellt wurden. Zur Bestimmung eines mathematisch geeigneten Schwellenwerts wurde für jeden Punkt der Youden-Index mittels der Formel „Sensitivität – (1-Spezifität) berechnet und der Punkt mit dem höchsten Youden-Index als mathematisch idealer Schwellenwert bestimmt.

## **4. Ergebnisse**

### **4.1 Deskriptive Statistik der Patientenkohorte**

#### **4.1.1 Demographie**

Eine Übersicht über die demographischen Daten der Patienten ist in Tabelle 1 dargestellt.

Das Gesamtüberleben unterschied sich nicht signifikant zwischen den vier Prophylaxegruppen ( $p=0,086$ ). Auch bezüglich der Länge der dokumentierten Beobachtungszeit zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ( $p=0,214$ ).

#### **4.1.2 Komorbiditäten**

Eine Übersicht über die Komorbiditäten zum Zeitpunkt der Transplantation finden sich in Tabelle 2. In der Gruppe PT lag eine statistisch signifikant geringere Inzidenz von Diabetes mellitus vor ( $p=0,039$ ).

Zwei Patienten wurden nach der Diagnose eines Malignoms noch zur HTx gelistet, ein Patient erlitt eine T-ALL in der Kindheit und musste anschließend im Rahmen einer Anthrazyklin-vermittelten dilatativen Kardiomyopathie transplantiert werden. Ein zweiter Patient erhielt einige Jahre vor HTx die Diagnose eines Osteoms unklarer Dignität, welches in der vorliegenden Arbeit als Malignom erfasst wurde ( $p=0,676$ ).

Tabelle 1 Demographische Eigenschaften der Patientenkohorte

	<b>Gesamt</b> N=56	<b>PT</b> n=19	<b>CMVIG</b> n=14	<b>VAL</b> n= 4	<b>CMVIG + VAL</b> n=19	<b>p-Wert</b>
<b>Geschlecht männlich</b>	44 (78,6%)	14 (73,7%)	12 (85,7%)	3 (75%)	15 (78,9%)	0,867
<b>Ethnie kaukasisch</b>	51 (91,1%)	18 (94,7%)	10 (71,4%)	4 (100%)	19 (100%)	0,339
<b>BMI</b>	26,6 (±4,0)	26,9 (±4,6)	25,4 (±3,2)	24,6 (±4,9)	27,5 (±3,5)	0,349
<b>Alter bei HTx</b>	48,5 (±13,1)	44,7 (±15,3)	51,4 (±11,3)	54,5 (±8,3)	48,8 (±12,5)	0,379
<b>Verbleib in der Studie in Tagen</b>	1516 (±734)	1286 (±639)	1487 (±815)	2019 (±1019)	1661 (±671)	0,214

Tabelle 2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren vor HTx

	<b>Gesamt</b> N=56	<b>PT</b> n=19	<b>CMVIG</b> n=14	<b>VAL</b> n=4	<b>CMVIG + VAL</b> n=19	<b><math>\chi^2</math></b> p-Wert
<b>D. mellitus</b>	6 (10,7%)	0 (0%)	4 (28,6%)	1 (25%)	1 (5,3%)	0,039
<b>Schlaganfall</b>	9 (16,1%)	3 (15,8%)	1 (7,1%)	1 (25%)	4 (21,1%)	0,702
<b>Art. Hypertonie</b>	20 (35,7%)	6 (31,6%)	5 (35,7%)	1 (25%)	8 (42,1%)	0,878
<b>Hyperlipoproteinämie</b>	18 (32,1%)	3 (15,8%)	6 (42,9%)	1 (25%)	8 (42,1%)	0,259
<b>pAVK</b>	1 (1,8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5,3%)	0,576

Tabelle 3 Indikationen zur HTx

	<b>Gesamt</b> N=56	<b>PT</b> n=19	<b>CMVIG</b> n=14	<b>VAL</b> n=4	<b>CMVIG + VAL</b> n=19	<b><math>\chi^2</math></b> p-Wert
<b>Ischämische Kardiomyopathie</b>	17 (30,4%)	4 (21,1%)	3 (21,4%)	4 (100%)	6 (31,6%)	0,106
<b>Dilatative Kardiomyopathie</b>	29 (82,1%)	13 (68,4%)	7 (50%)	0 (0%)	9 (47,3%)	
<b>Sonstige</b>	10 (17,9%)	2 (10,5%)	4 (28,6%)	0 (0%)	4 (21,1%)	

Tabelle 4 Mechanische Kreislaufunterstützung und Dringlichkeit der HTx

	<b>Gesamt</b> N=56	<b>PT</b> n=19	<b>CMVIG</b> n=14	<b>VAL</b> n=4	<b>CMVIG + VAL</b> n=19	<b><math>\chi^2</math></b> p-Wert
<b>VAD</b>	12 (21,4%)	5 (26,3%)	3 (21,4%)	0 (0%)	4 (21,1%)	0,529
<b>ECMO</b>	2 (3,6%)	2 (10,5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
<b>VAD und ECMO</b>	1 (1,8%)	1 (5,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
<b>Hospitalisierung vor HTx</b>	52 (92,9%)	17 (89,5%)	13 (92,9%)	4 (100%)	18 (94,7%)	0,865
<b>Dringlichkeitsstufe – HU-Listung</b>	50 (89,3%)	16 (84,2%)	12 (85,7%)	4 (100%)	18 (94,7%)	0,622
<b>Beatmung vor HTx</b>	3 (5,4%)	2 (10,5%)	1 (7,1%)	0 (0%)	0 (0%)	0,495

Bezügliches des Grades der renalen Einschränkung zeigte sich kein signifikanter Unterschied innerhalb der vier Prophylaxegruppen zum Zeitpunkt der HTx. Hinsichtlich der Verteilung der Transplantationsindikationen zwischen den vier Gruppen gab es ebenso keine signifikanten Unterschiede.

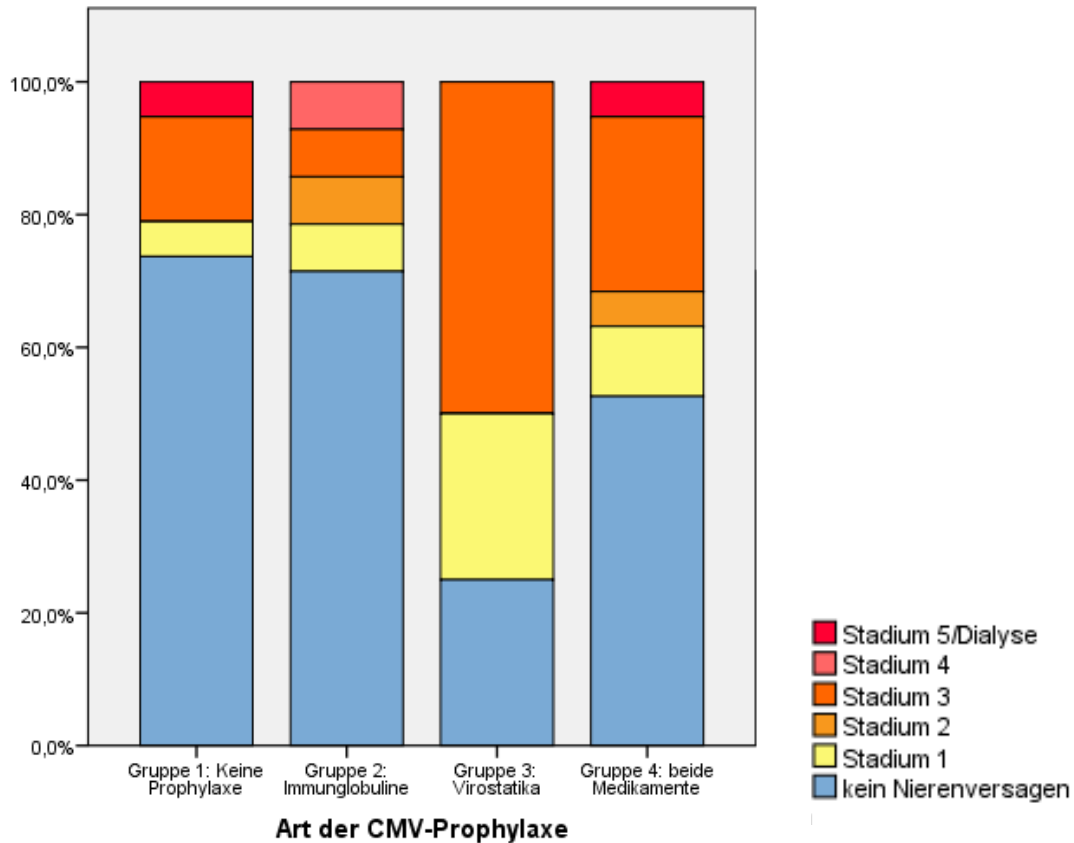


Abbildung 6 Chronisches Nierenversagen zum Zeitpunkt der HTx

#### 4.1.3 Mechanische Kreislaufunterstützung und Dringlichkeit der Transplantation

Zwölf Patienten waren zum Zeitpunkt der HTx mit VAD versorgt. Ein Patient hatte zunächst ein LVAD erhalten und wurde wenige Tage vor HTx zusätzlich ECMO-pflichtig.

Lediglich Patienten unter 16 Jahren wurden HU gelistet, ohne zu diesem Zeitpunkt stationär aufgenommen zu sein.



#### 4.1.4 Virusserologie vor Transplantation

Alle Patienten, die positiv auf eine stattgefundene EBV-Infektion getestet wurden, waren zugleich positiv auf VZV getestet worden. Ein einziger Patient hatte vor HTx einen einmalig erhöhten pp65-Messwert mit Hinweis auf eine akute CMV-Infektion ( $p=0,587$ ).

In der Kombinationsgruppe VAL+CMVIG zeigte sich der höchste Anteil an Patienten mit der Hochrisikokonstellation D+/R-.

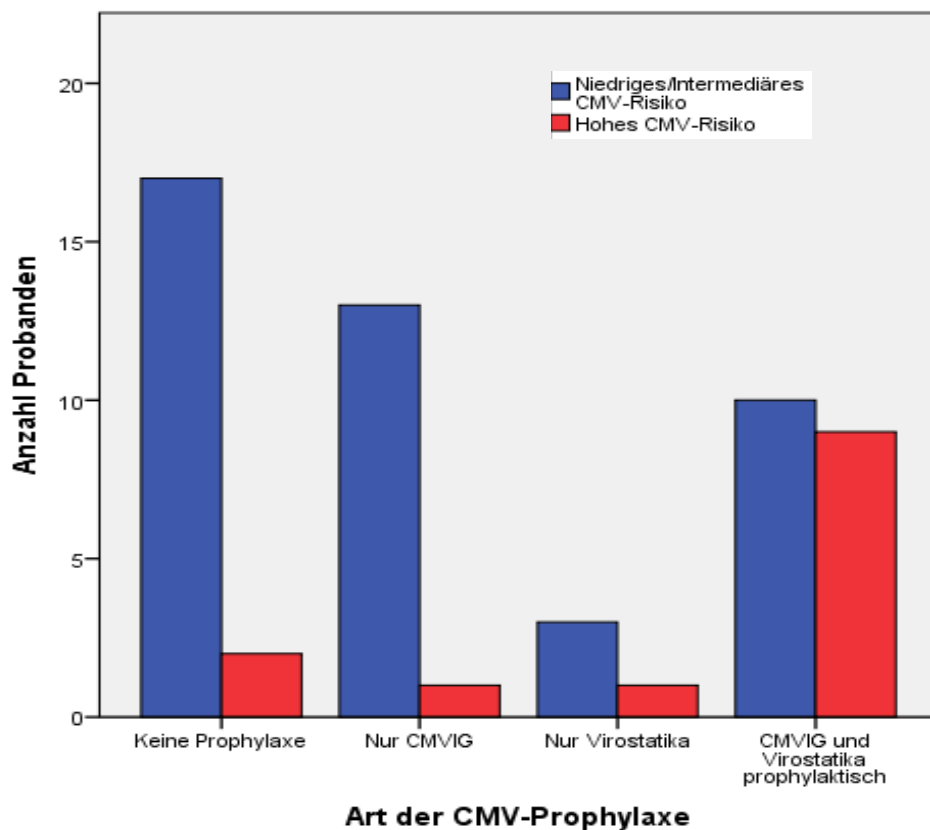


Abbildung 7 Zusammenhang zwischen Risikogruppe und Medikation

Tabelle 5 Virussserologie (IgG positiv) des Empfängers vor HTx

	Gesamt N=56	PT n=19	CMVIG n=14	VAL n=4	CMVIG + VAL n=19	$\chi^2$ p-Wert
<b>CMV</b>	32 (57,1%)	(47,4%)	12 (85,7%)	3 (75%)	8 (42,1%)	0,053
<b>EBV</b>	52 (92,9%)	18 (94,7%)	13 (92,9%)	4 (100%)	17 (89,4%)	0,548
<b>VZV</b>	52 (92,9%)	18 (94,7%)	13 (92,9%)	4 (100%)	17 (89,4%)	0,548
<b>HSV</b>	41 (73,2%)	14 (73,7%)	11 (78,6%)	4 (100%)	12 (63,2%)	0,215
<b>D/R-Status</b>						
<b>D-/R-</b>	12 (21,4%)	9 (47,4%)	1 (7,1%)	0 (0%)	2 (10,5%)	0,011
<b>D+/R-</b>	13 (23,2%)	2 (10,5%)	1 (7,1%)	1 (25%)	9 (47,4%)	
<b>D-/R+</b>	17 (30,4%)	5 (26,3%)	6 (42,9%)	2 (50%)	4 (21,1%)	
<b>D+/R+</b>	14 (25,0%)	3 (15,8%)	6 (42,9%)	1 (25%)	4 (21,1%)	

#### 4.1.5 Perioperative Charakteristika der Patienten

Die durchschnittliche Beatmungszeit der Patienten nach HTx betrug 51 Stunden, wobei ausschließlich invasive Beatmung (Intubation) in die Wertung einging.

Tabelle 6 Transplantationscharakteristika

	<b>Gesamt</b> N=56	<b>PT</b> n=19	<b>CMVIG</b> n=14	<b>VAL</b> n=4	<b>CMVIG+VAL</b> n=19	<b>ANOVA</b> p-Wert
<b>Totale Ischämiezeit (in min)</b>	241 (±60)	241 (±30)	243 (±75)	266 (±32)	233 (±70)	0,831
<b>Beatmungszeit nach Htx (in h)</b>	51 (±133)	82 (±204)	36 (±58)	8 (±6)	41 (±88)	0,646
<b>Dialysezeit nach Htx (in h)</b>	182 (±561)	376 (±742)	214 (±692)	2 (±3)	13 (±34)	0,228

In den ersten Tagen nach HTx entwickelten 7 Patienten (12,5%) ein primäres Graftversagen (PGD), die Anzahl der Patienten mit dieser Komplikation war gleichmäßig über die vier Medikationsgruppen verteilt (p=0,726).

#### 4.1.6 Mortalität und Todesursachen

Während der Beobachtungszeit verstarben sieben Patienten (12,5%), davon ein Patient in der Gruppe PT (5,3%), ein Patient in der Gruppe CMVIG (7,1%), zwei Patienten in der Gruppe VAL (50%) und drei Patienten der Gruppe CMVIG+VAL (15,8%).

Auffällig ist hierbei der Anteil der Todesfälle in der CMVIG-Gruppe, in welcher 50% der Patienten verstarben. Dies ist jedoch auch aufgrund der geringen Gruppengröße nicht als signifikantes Ergebnis zu werten ( $p=0,086$ ).

Am häufigsten war das Versterben im Rahmen eines kardiogenen Schocks bei akuter Abstoßung des Transplantats (3 Patienten; 42,8%). Bei zwei Verstorbenen wurde die Todesursache nicht dokumentiert oder die Obduktion verweigert (28,6% / 3,6%). Ein Patient verstarb an einer Sepsis nach einer Unterschenkelamputation (14,3% / 1,8%), ein weiterer (14,3% / 1,8%) im Rahmen einer Pneumonie mit nachfolgender Sepsis, bei der *Aspergillus* und *Enterococcus faecium* als Erreger führend waren. Bei diesem Patienten wurde CMV in der BAL nachgewiesen. In der Obduktion wurde eine Pneumonie durch *Aspergillus* mit nachfolgender Sepsis und Multiorganversagen als Todesursache gewertet.

### **4.2 Präemptive Therapie und Prophylaxe**

#### **4.2.1 Mortalität**

Der Nachverfolgungszeitraum betrug im Schnitt 52,53 Monate ( $\pm 24,47$ ) und war in den vier Medikationsgruppen nicht signifikant unterschiedlich ( $p=0,214$ ). Sieben Patienten (12,5%) verstarben während des Nachverfolgungszeitraumes nach durchschnittlich 39,6 (SD:19,5;  $p=0,729$ ) Monaten.

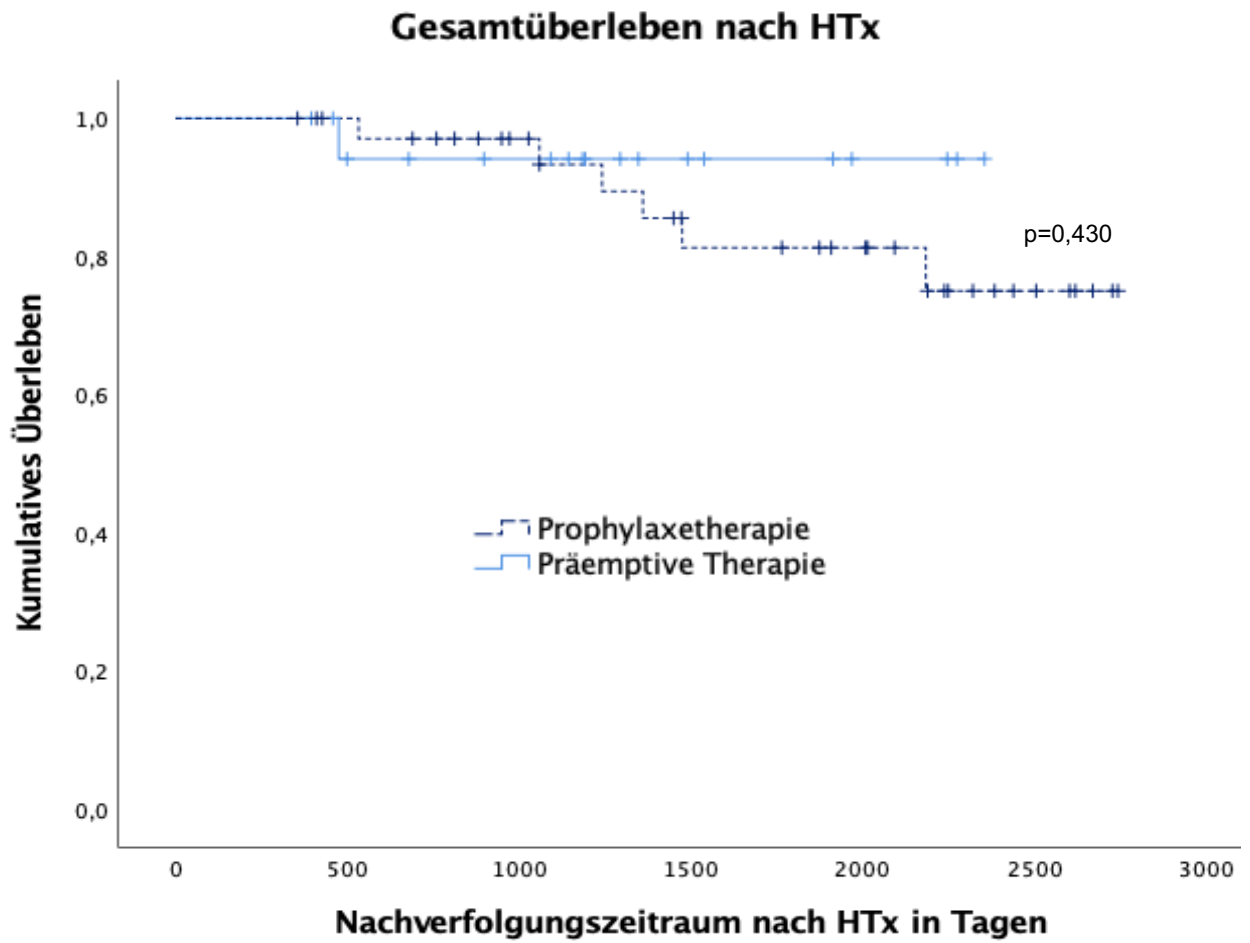


Abbildung 8 Kaplan-Meier-Analyse der Mortalität nach HTx aller Risikogruppen

### Gesamtüberleben: Niedriges und intermediäres CMV-Risiko

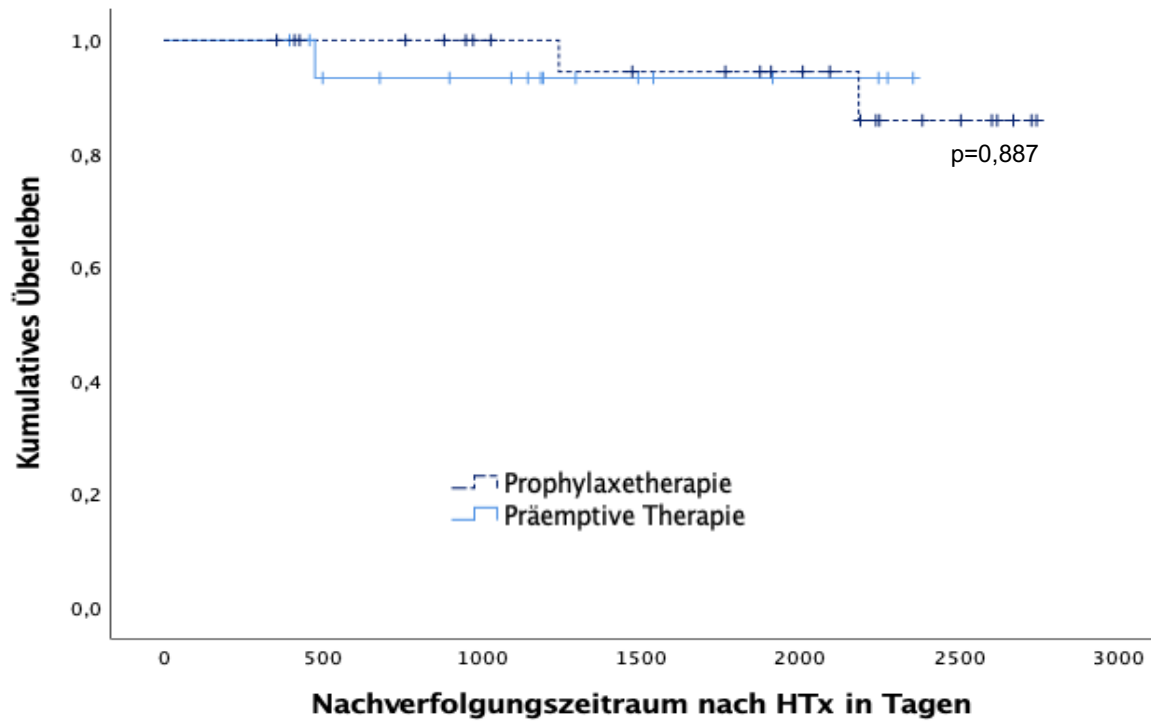


Abbildung 9 Kaplan-Meier-Analyse der Mortalität nach HTx der Niedrigrisikopatienten

### Gesamtüberleben: Hohes CMV-Risiko

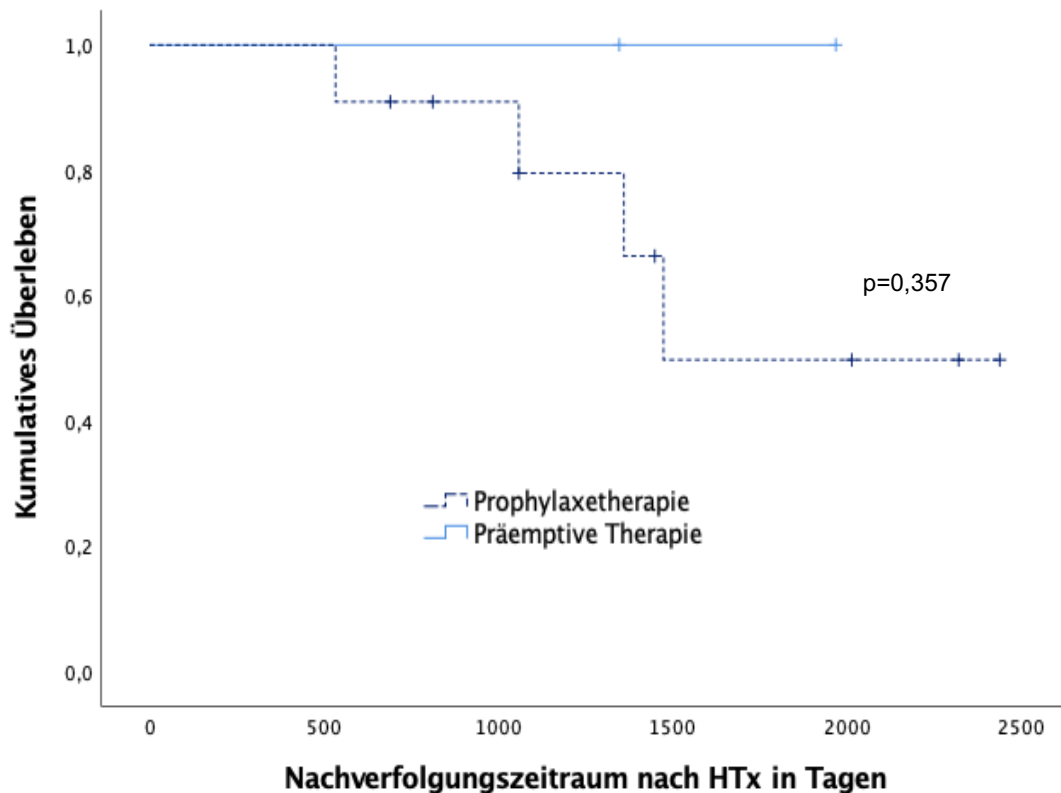


Abbildung 10 Kaplan-Meier-Analyse der Mortalität nach HTx der Hochrisikopatienten

### 4.2.2 CMV-freies Überleben

Die Patienten, die eine CMV-Virämie erlitten, entwickelten diese im Durchschnitt nach 8,99 Monaten. In der Gruppe PT wurden in 42,1% der Fälle eine CMV-Virämie im Nachverfolgungszeitraum diagnostiziert, bei allen anderen (prophylaktisch therapierten) Patienten waren es 43,2% ( $p=0,582$ ). Im Mittel hatten Patienten mit einer präemptiven Therapie 36,2 CMV-freie Monate (SD: 34), Patienten unter prophylaktischer Therapie 30,6 (SD: 29;  $p=0,506$ ).

Der p-Wert des LogRank  $\chi^2$  des CMV-freien Überlebens betrug bei niedrigem CMV-Risiko 0,792 und bei hohem Risiko 0,061.

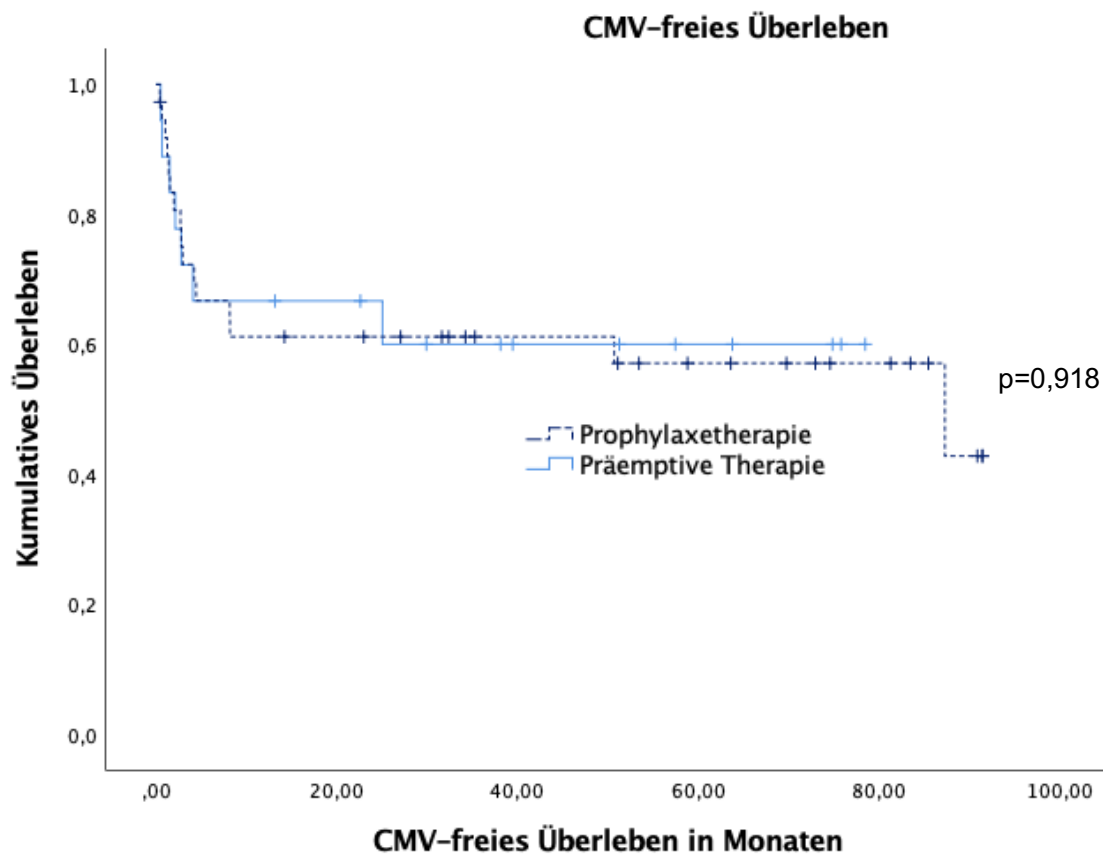


Abbildung 11 Kaplan-Meier-Analyse des CMV-freien Überlebens nach HTx aller Risikogruppen

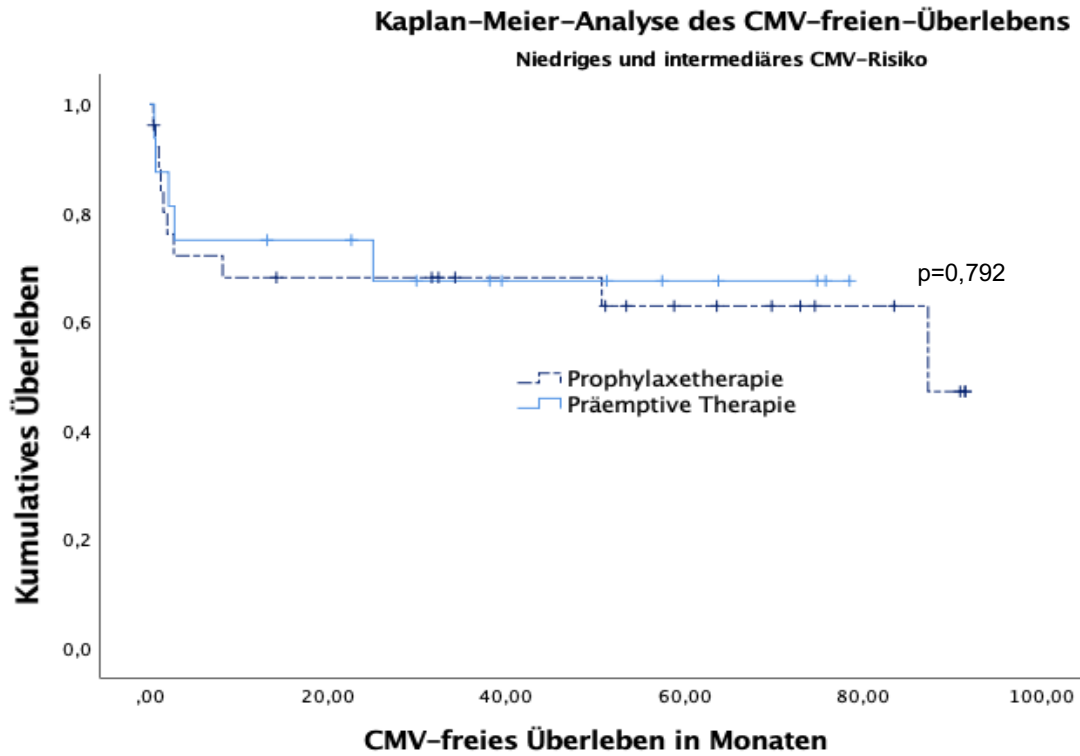


Abbildung 12 Kaplan-Meier-Analyse des CMV-freien Überlebens der Niedrigrisikopatienten

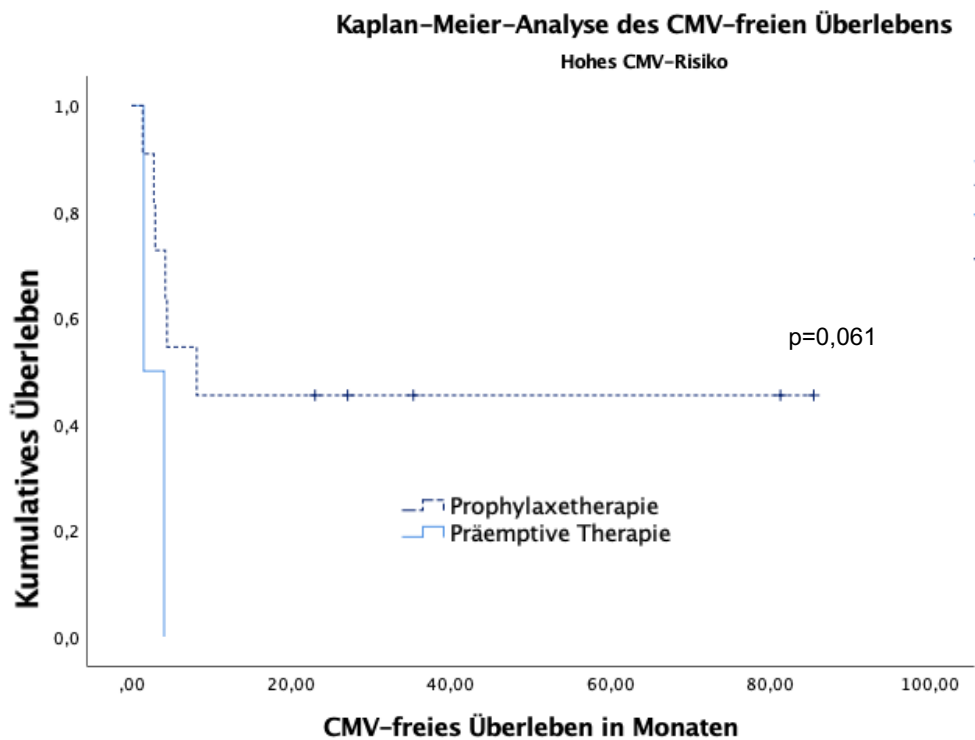


Abbildung 13 Kaplan-Meier-Analyse des CMV-freien Überlebens der Hochrisikopatienten



### 4.3 Verschiedene Formen der Prophylaxe im Vergleich

Verglichen wurde die präemptive Therapie (Gruppe PT) mit einer Prophylaxe, die nur mit Immunglobulinen durchgeführt wurde (CMVIG) sowie mit einer Prophylaxe, die nur Virostatika enthielt (VAL) und einer Prophylaxe, bei der Patienten CMVIG und VAL (CMVIG + VAL) kombiniert prophylaktisch erhielten.

#### 4.3.1 Mortalität

Eine Überlegenheit einer Gruppe konnte über alle Risikogruppen hinweg ( $p=0,381$ ) und auch in der Niedrigrisikogruppe ( $p=0,615$ ) nicht nachgewiesen werden.

Tabelle 7 Follow-up-Zeit und Mortalität

	Gesamt N=56	PT n=19	CMVIG n=14	VAL n=4	CMVIG + VAL n=19	Anova p-Wert
<b>Follow-up-Zeit in Monaten</b>	52,53 (±24,47)	42,87 (±21,3)	49,47 (±27,17)	67,3 (±33,97)	55,4 (±22,4)	0,214
<b>Zeit zwischen HTx und Versterben in Monaten</b>	39,6 (±19,5)	15,8 (±0)	49,1 (±0)	45,3 (±38,9)	40,7 (±5,1)	0,729

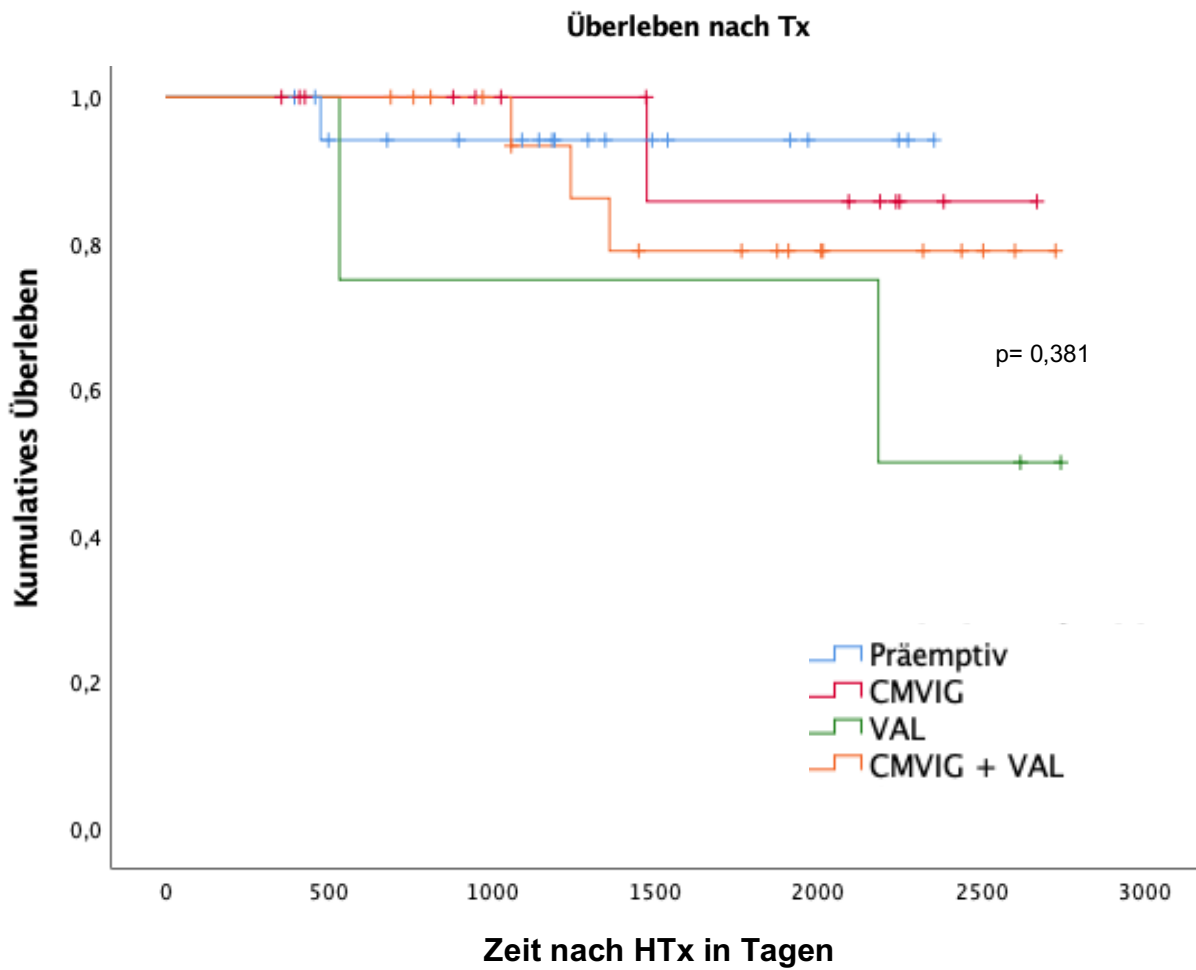


Abbildung 14 Kaplan-Meier-Analyse der Mortalität nach HTx aller Risikogruppen

In der Hochrisikogruppe zeigte sich das Gesamtüberleben in der Gruppe PT signifikant besser im Vergleich zu den restlichen Medikationsschemata ( $p=0,005$ ).

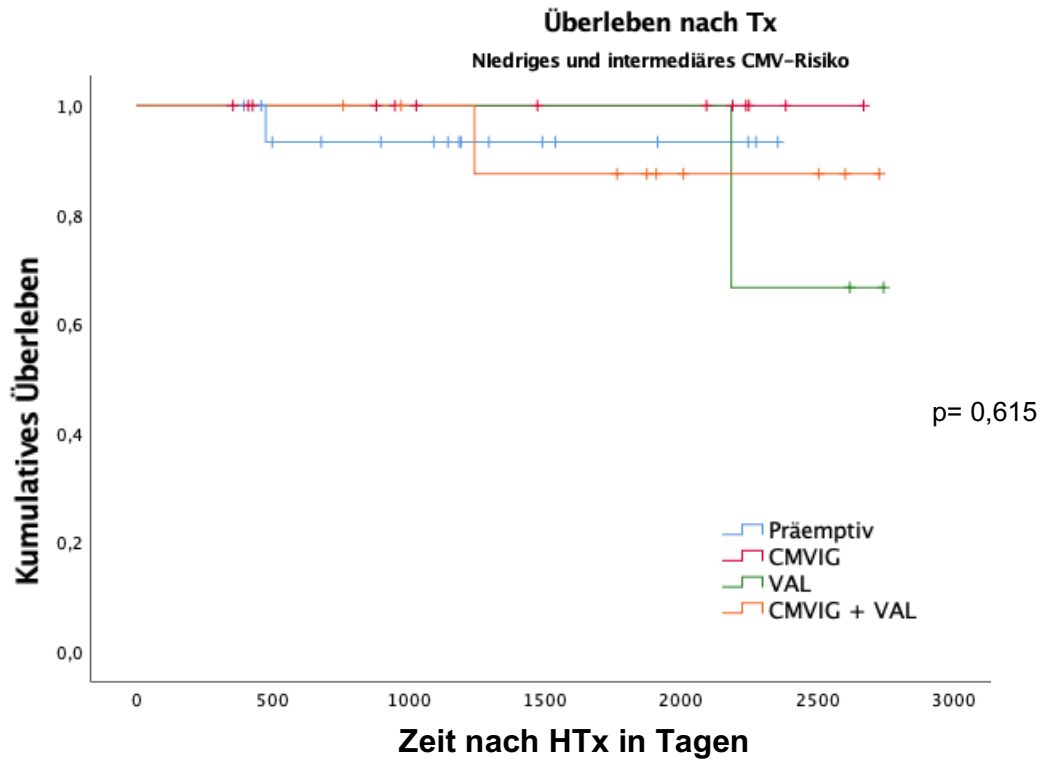


Abbildung 15 Kaplan-Meier-Analyse der Mortalität nach HTx der Niedrigrisikopatienten

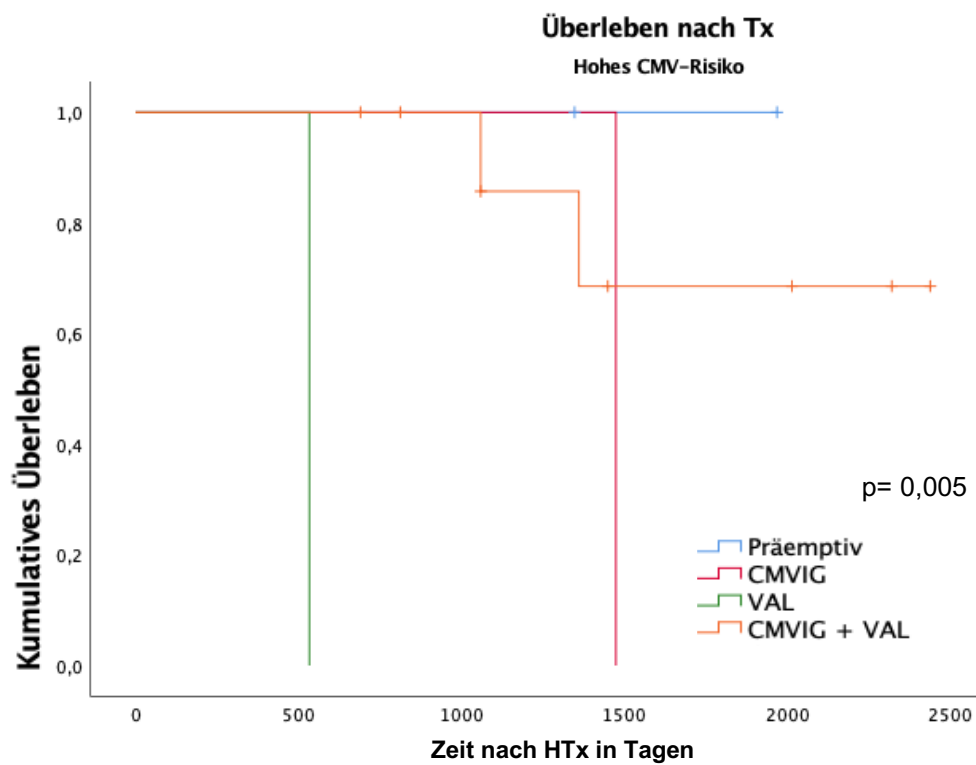


Abbildung 16 Kaplan-Meier-Analyse der Mortalität nach HTx der Hochrisikopatienten

### 4.3.2 CMV-freies Überleben

Es entwickelten 24 Patienten eine CMV-Virämie im Nachverfolgungszeitraum (37,2% der Niedrigrisikopatienten und 61,5% der Hochrisikopatienten), davon acht in der Gruppe mit PT, sieben mit CMVIG, zwei mit VAL und sieben mit VAL + CMVIG ( $p=0,883$ ). Über alle Patienten hinweg zeigte sich in der Kaplan-Meier-Analyse keine Prophylaxeform als überlegen, sowohl präemptiv, als auch die drei verschiedenen prophylaktischen Therapien ( $p=0,368$ ). Das CMV-freie Überleben betrug dabei insgesamt durchschnittlich 34,41 Monate (SD: 32), in der präemptiven Gruppe 30,56 (SD: 28) und in der CMVIG + VAL – Gruppe 40,23 (SD 31).

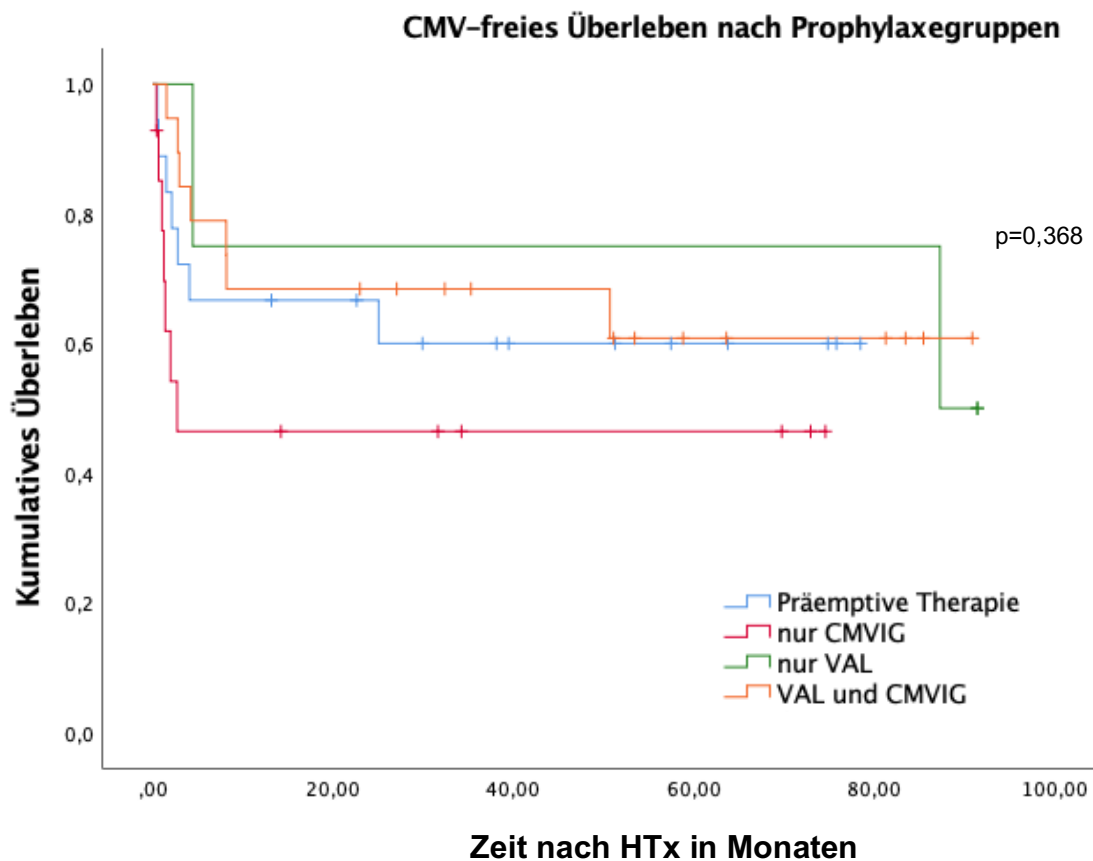


Abbildung 17 Kaplan-Meier-Analyse des CMV-freien Überlebens nach HTx

Betrachtet man jedoch die CMV-freien Überlebenszeiten nach Risikogruppen getrennt, ergibt sich folgendes Bild: Innerhalb der Patienten mit niedrigem und intermediärem CMV-Risiko war keine Prophylaxeform den anderen überlegen,

wenn es darum ging, dass CMV-Virämien nach HTx nicht oder möglichst spät auftreten sollten ( $p=0,328$ ).

Zur Berechnung der Kaplan-Meier-Analyse musste in der Niedrigrisikogruppe die Gruppe VAL ausgeschlossen werden, da sie aufgrund der deutlich kleineren Gruppengröße ( $n=3$ ) verzerrende Effekte aufwies ( $p=0,339$ ).

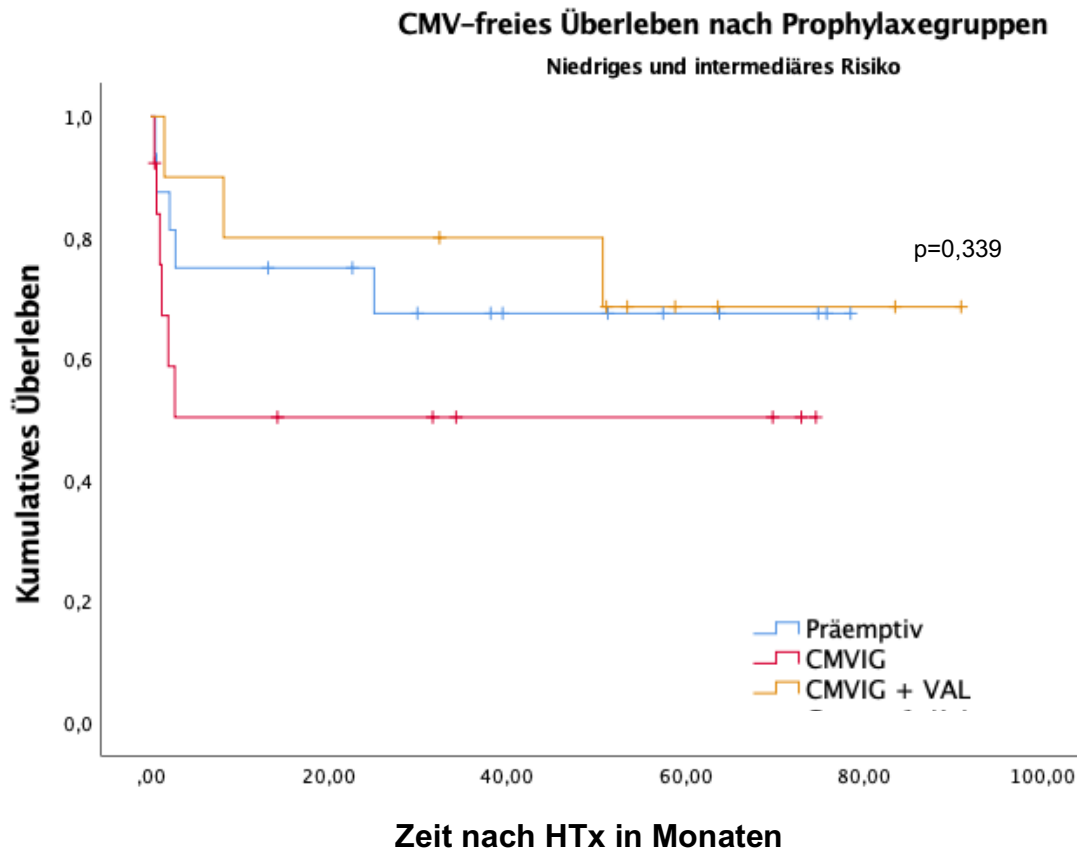


Abbildung 18 CMV-freies Überleben nach HTx der Niedrigrisikopatienten

Im Gegensatz dazu zeigte sich bei den Hochrisikopatienten eine klare Überlegenheit einer doppelten Prophylaxe mit Virostatika und CMVIG: statt durchschnittlich 2,8 (SD 1,8) Monaten bis zur ersten CMV-Virämie bei Patienten ohne Prophylaxe hatten diese Patienten ihre ersten Nachweise von CMV-Replikation erst nach 30 (SD: 32,4) Monaten nach HTx ( $p=0,001$ ). In der Gruppe CMVIG betrug die CMV-freie Überlebenszeit im Schnitt 1,4 Monate, bei nur VAL 4,5 Monate.

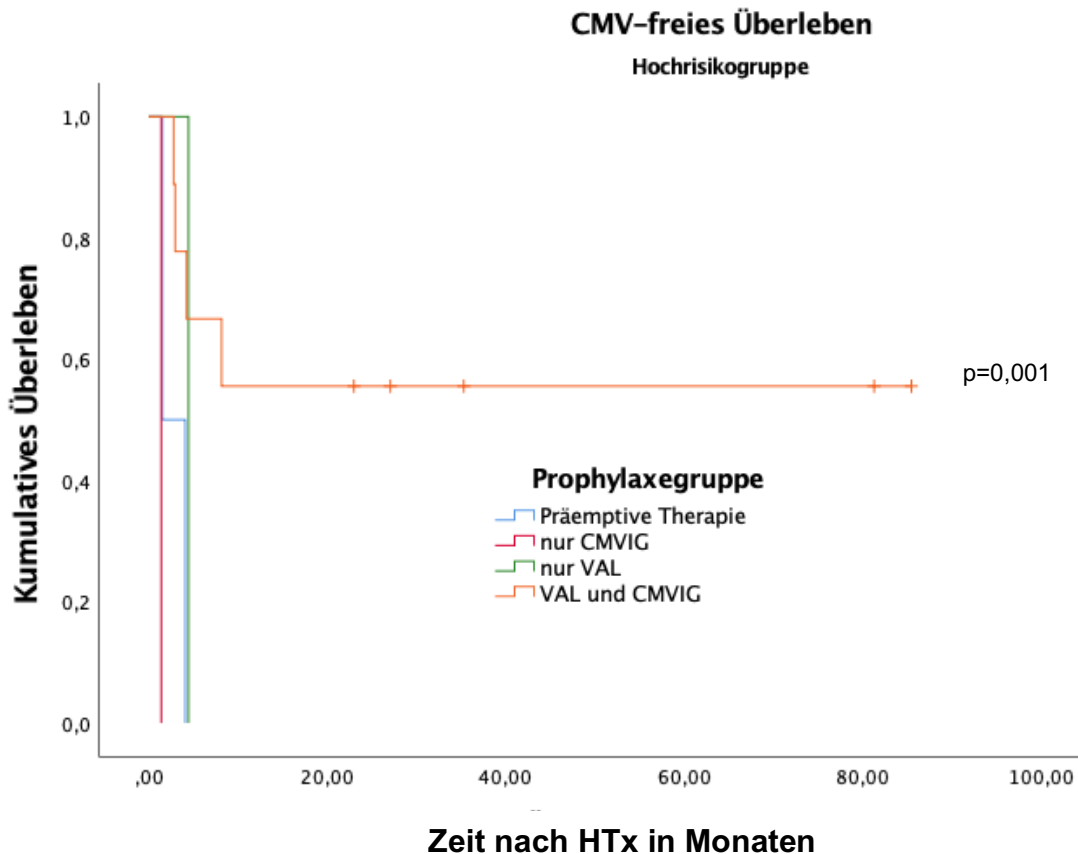


Abbildung 19 Kaplan-Meier-Analyse des CMV-freien Überlebens der Hochrisikopatienten

Durchschnittlich entwickelten die Patienten eine CMV-Virämie nach 8,99 Monaten (SD:19,91; n=24). Es zeigt sich die Gruppe der Patienten mit ausschließlich Virostatika überlegen, wobei hier jedoch die kleine Gruppengröße (n=2) täuscht (p=0,026).

#### 4.4 Hyperimmunglobuline in der Prophylaxe

33 (58,9%) Patienten erhielten CMVIG prophylaktisch als Add-On zu Virostatika oder als einzige Prophylaxe. Verabreicht wurde es in Dosen von 2500 – 10.000 mg pro Einzelgabe ein- bis dreimal in den ersten sechs Wochen nach HTx.

##### 4.4.1 Mortalität nach Gabe von Hyperimmunglobulinen

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens nach HTx zeigt sich mit oder ohne CMVIG kein signifikanter Unterschied (p=0,415). Auch in der Hochrisikogruppe profitierten die Patienten nicht allein von einer Behandlung mit CMVIG (p=0,774).

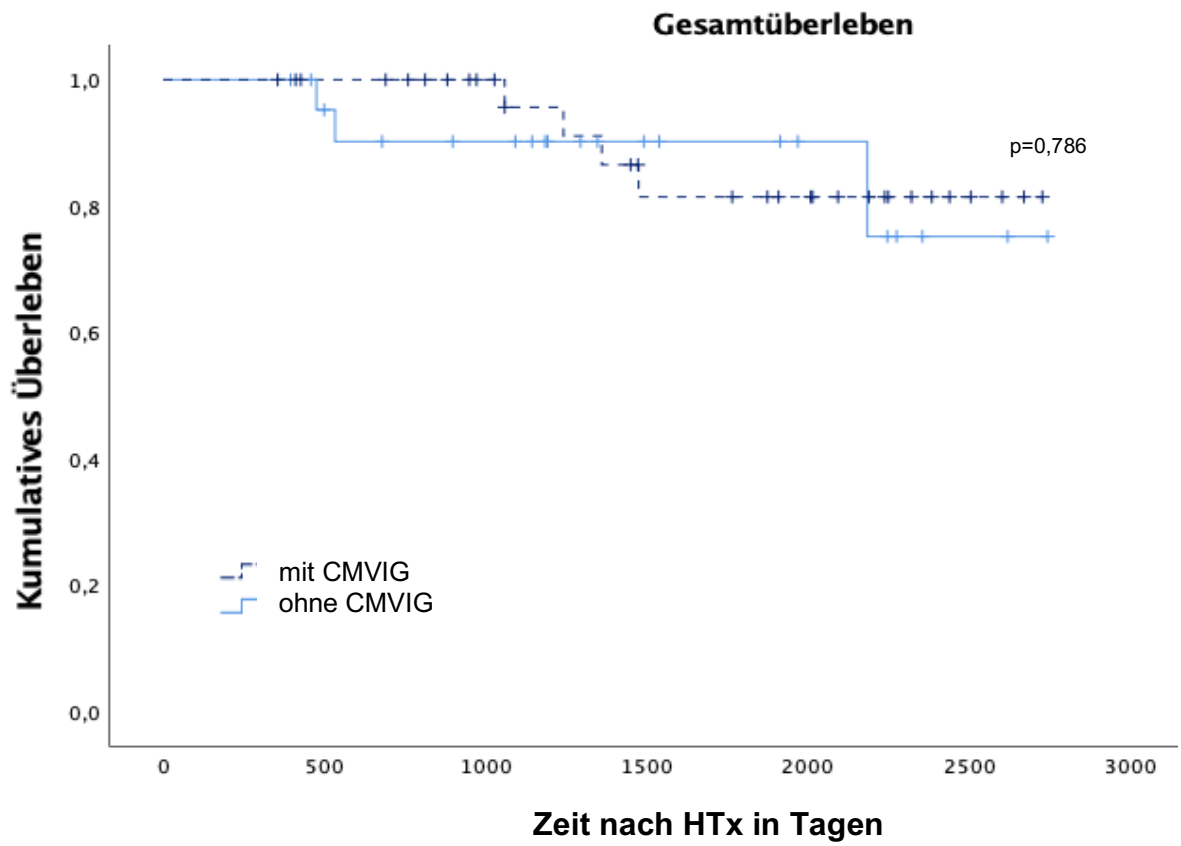


Abbildung 20 Kaplan-Meier-Analyse der Mortalität nach HTx aller Risikogruppen

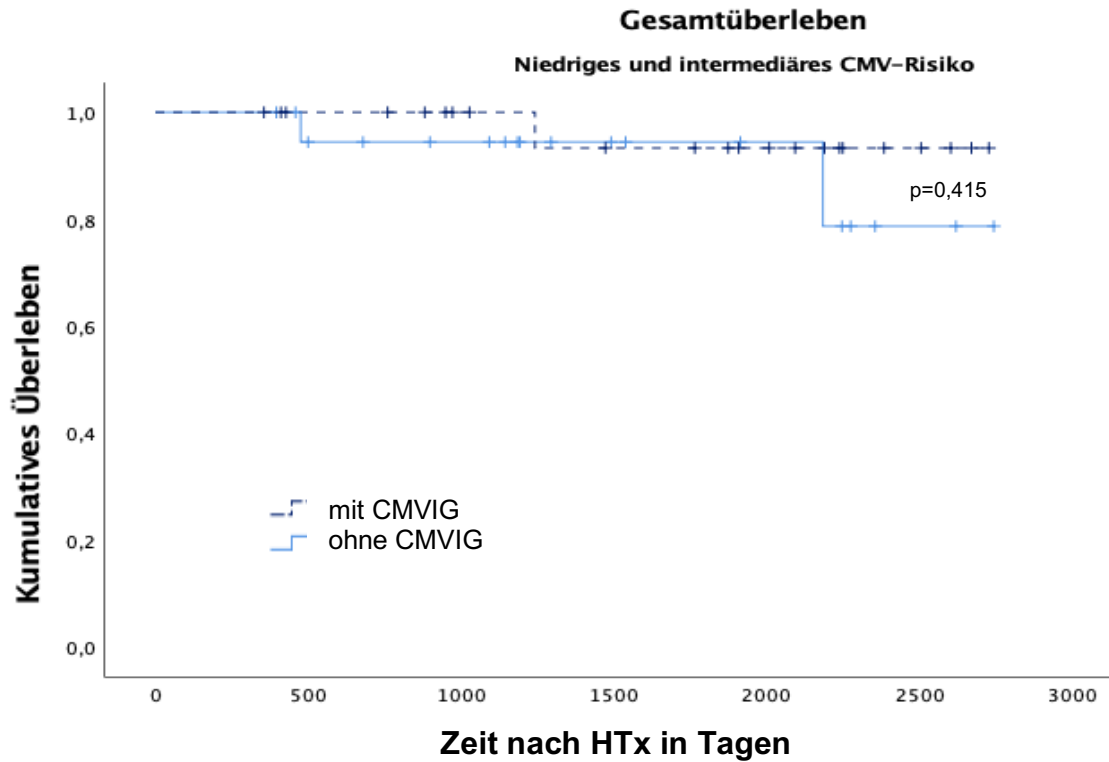


Abbildung 21 Kaplan-Meier-Analyse der Mortalität nach HTx, nur Niedrigrisikopatienten

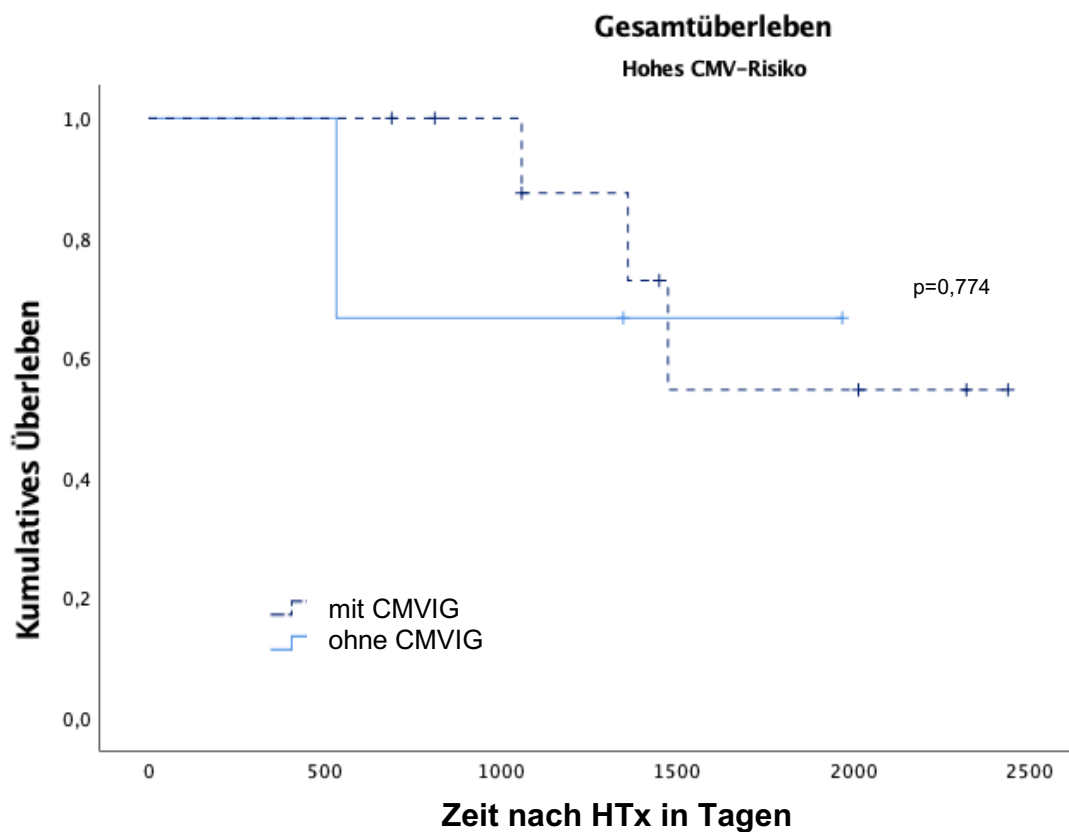


Abbildung 22 Kaplan-Meier-Analyse der Mortalität nach HTx der Hochrisikopatienten



#### 4.4.2 CMV-freies Überleben

Die Überprüfung, ob allein die Gabe von CMVIG nach HTx zu einer Verbesserung des CMV-freien Überlebens führen kann, ergab über alle Patienten hinweg keinen Hinweis auf eine signifikante Prognoseverbesserung ( $p=0,674$ ). Bei Patienten mit niedrigem und intermediärem CMV-Risiko konnte durch die prophylaktische Gabe von CMVIG keine Verbesserung der CMV-freien Überlebenszeit nach HTx erzielt werden. Dagegen konnte die Gabe von CMVIG bei Patienten mit einem hohen Risiko eine deutliche Verlängerung der CMV-freien Zeit nach HTx erbringen. Sie hatten im Schnitt 27,2 CMV-freie Monate im Gegensatz zu 3,4 CMV-freien Monaten bei Patienten ohne CMVIG:  $p=0,426$  (NR) vs.  $p=0,113$  (HR).

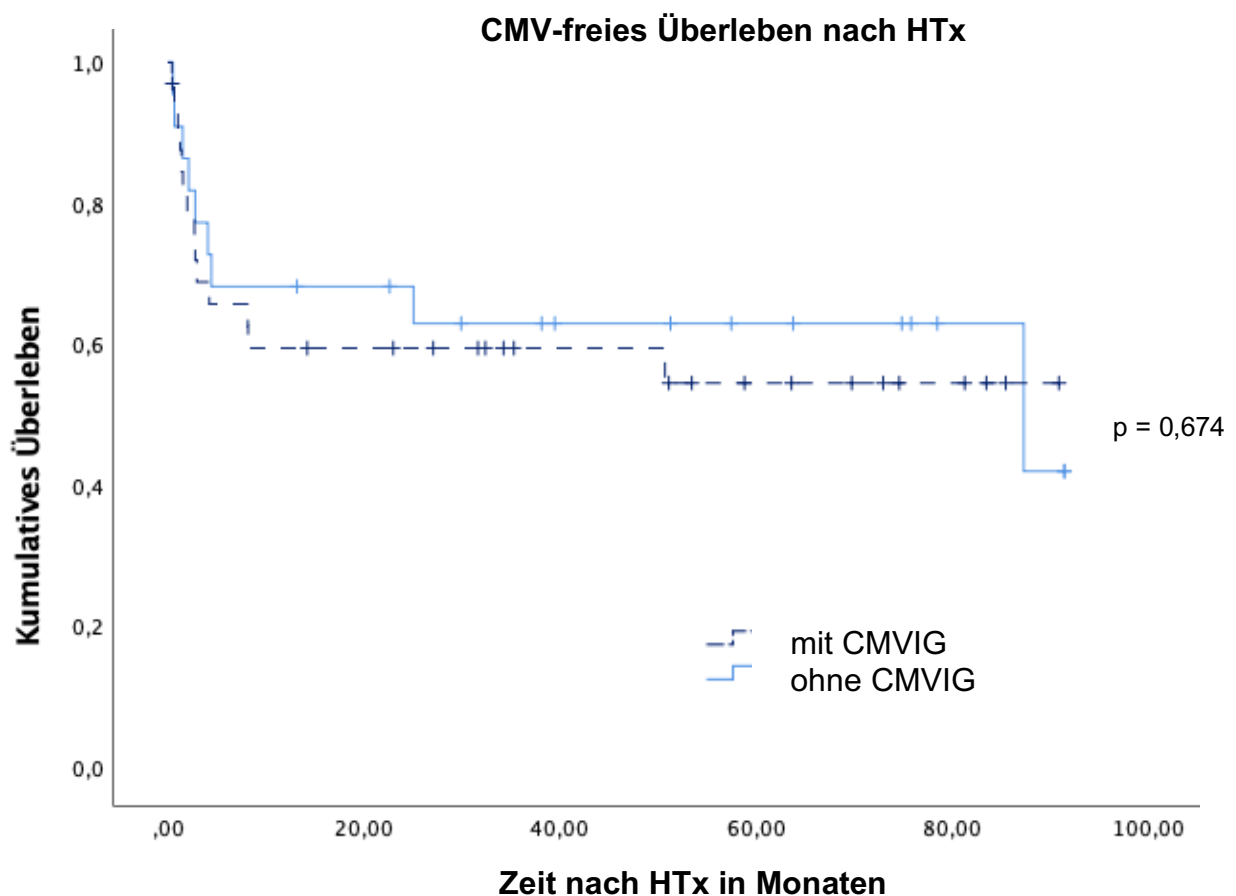


Abbildung 23 Kaplan-Meier-Analyse der CMV-freien Zeit nach HTx aller Risikogruppen

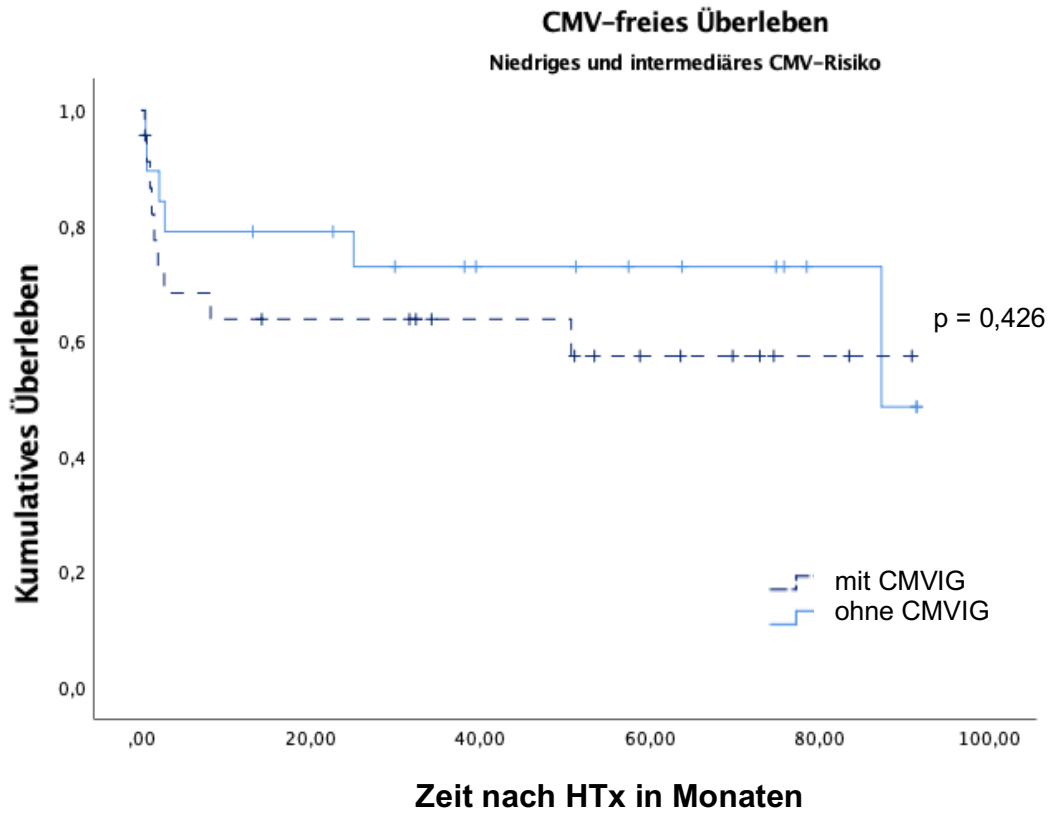


Abbildung 24 Kaplan-Meier-Analyse der CMV-freien Zeit der Niedrigrisikopatienten

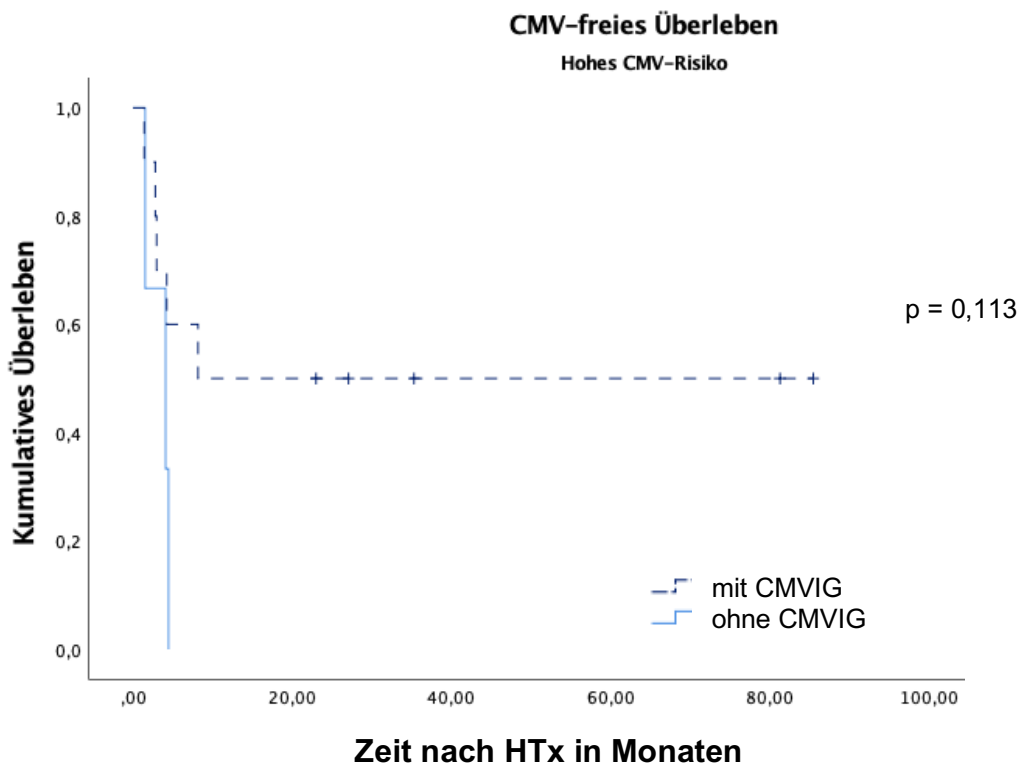


Abbildung 25 Kaplan-Meier-Analyse der CMV-freien Zeit der Hochrisikopatienten

#### 4.5 CMV-Erkrankungen

Im Rahmen einer CMV-Virämie entwickelten sechs Patienten (10,7%) eine CMV-Erkrankung, drei davon (50%) befanden sich in der VAL + CMVIG - Gruppe. Dieses Ergebnis ist jedoch nicht signifikant ( $p=0,622$ ). Bei zwei Patienten wurde eine CMV-Pneumonie diagnostiziert, bei einem Patienten eine CMV-Hepatitis und bei drei Patienten eine CMV-Enteritis.

#### 4.6 Nebenwirkungen der antiviralen Medikamente

Erfasst wurden alle Nebenwirkungen, die zum Abbruch der Gabe von VAL führten. Dies beinhaltete Leukopenie bei zwölf Patienten (21,43%), Nierenversagen bei einem Patienten (1,79%), andere Nebenwirkungen (nicht näher klassifizierbar) bei einem Patienten und eine Kombination aus Anämie, Leukopenie und akutem Nierenversagen bei einem Patienten.

Hier zeigte sich die prophylaktische Therapie klar im Nachteil, da die Patienten hier das Medikament über einen deutlich längeren Zeitraum erhielten als im präemptiven Regime.

Es entwickelten 35,1% der Patienten schwere Nebenwirkungen im Rahmen der Prophylaxe, wohingegen nur 10,5% der Patienten im präemptiven Schema VAL wegen Nebenwirkungen absetzen mussten. Sie hatten VAL im Rahmen einer Virämie erhalten ( $p=0,049$ ).

Bei der Gabe von CMVIG zeigten sich in keiner Gruppe zu keinem Zeitpunkt Nebenwirkungen.

#### 4.7 Inzidenz der Abstoßung

Nach HTx entwickelten 24 (42,9%) der Patienten eine ACR. Drei Patienten (12,5%) verstarben im Rahmen einer akuten Abstoßung im kardiogenen Schock.

Es gab hinsichtlich der Patienten, die prophylaktisch behandelt wurden und den Patienten, die einem präemptiven Therapieschema unterlagen, keine signifikanten Unterschiede bei der Entstehung einer ACR. In der präemptiven Gruppe erlitten acht

von 19 Patienten eine ACR, in der prophylaktisch gegen CMV therapierten Gruppe waren es 16 von 37 Patienten ( $p=0,935$ ). Dies unterschied sich auch nicht für die Niedrigrisikogruppe ( $p=0,859$ ) und die Hochrisikogruppe ( $p=0,906$ ).

Ebenso gab es zwischen den Prophylaxegruppen im Hinblick auf die Entwicklung einer ACR ( $p=0,327$ ) keinen signifikanten Unterschied. In der Gruppe PT waren acht Patienten (42,1%), in der CMVIG-Gruppe sieben Patienten (50%), in der VAL-Gruppe keine Patienten (bei  $n=4$  eine vernachlässigbar kleine Gruppe) und bei CMVIG+VAL neun Patienten (47,4 %) betroffen. Insgesamt entwickelten 24 Patienten nach HTx einer ACR (42,9%).

Im Hinblick auf den Zusammenhang zwischen CMV-Virämien nach HTx und der Entwicklung einer akuten Abstoßung ließen sich in dieser Studie zwar Hinweise auf einen Zusammenhang finden, jedoch keine Signifikanz ( $p=0,254$ ). In der Gruppe, die zuvor eine Virämie nachgewiesen hatte, waren es zwölf von 24 Patienten, die eine ACR entwickelten, ohne Virämie waren es zwölf von 32 Patienten.

Bei Patienten, die kein CMVIG prophylaktisch erhielten, entwickelten 34,8% der Patienten eine akute Abstoßung, wohingegen 48,5% der Patienten mit CMVIG eine Abstoßung entwickelten ( $p=0,308$ ). Dieser Verzerrungseffekt (insbesondere Hochrisikopatienten erhielten eine CMVIG-Prophylaxe) lässt sich durch eine Auftrennung in Hochrisiko- und Niedrigrisikopatienten beheben, jedoch zeigt sich auch hier keine signifikante Überlegenheit der Hyperimmunglobuline (NR:  $p=0,571$ ; HR:  $p=0,416$ ).

### **4.7.1 Schweregrade der Abstoßung**

Von 56 Patienten entwickelte ein Patient eine schwere Abstoßung (Grad 4), der auch daran verstarb. Zwei weitere Patienten verstarben im Rahmen einer AMR. Es gab dabei keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ( $p=0,735$ ).

#### 4.7.2 AMR und Prophylaxeschemata

Insgesamt entwickelten sieben Patienten (12,5%) eine AMR, wobei zwei Patienten (28,6%) daran verstarben. Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Prophylaxegruppen: es gab zwei Patienten mit AMR in der Gruppe PT, einen Patienten in der Gruppe CMVIG, keine in der Gruppe VAL und vier Patienten in der Gruppe CMVIG + VAL ( $p=0,517$ ).

Ein Zusammenhang zwischen CMV-Virämien und der Entwicklung einer AMR ließ sich nicht erkennen: drei von 32 erlitten eine AMR ohne vorhergehende CMV-Virämie, vier von 24 mit CMV-Virämie ( $p=0,338$ ).

#### 4.8 Prävention der TVP durch CMV-Prophylaxe

14 Patienten (25%) entwickelten eine TVP, wobei nur zwei Fälle laut ISHLT als schwer (Grad III) zu werten waren (3,6%).

Es zeigte sich bei 21,1% der präemptiv behandelten Patienten und bei 27% der prophylaktisch gegen CMV therapierten Patienten eine TVP, was mit einem p-Wert von 0,846 in der  $\chi^2$ -Analyse nicht signifikant war.

Dies zeigte sich auch isoliert bei den Niedrigrisikopatienten ( $p=0,788$ ). Bei den Hochrisikopatienten entwickelten 50% der Patienten ohne Prophylaxe eine TVP, aber nur 27,3% der Patienten mit Prophylaxe, was mit einem p-Wert von 0,312 auch nicht signifikant war.

Aufgeschlüsselt in die vier Prophylaxegruppen enthielt keine Gruppe eine signifikante Anzahl an Patienten, die nach HTx eine TVP entwickelten ( $p=0,198$ ).

Durch die prophylaktische Gabe von CMVIG zeigte sich keine verringerte Inzidenz der TVP nach HTx. Der p-Wert betrug über alle Risikogruppen hinweg 0,629, in der Niedrigrisikogruppe 0,897 und in der Hochrisikogruppe 0,492.

Der Zusammenhang zwischen CMV-Virämien und der Entwicklung einer TVP konnte in diesen Daten nicht signifikant nachgewiesen werden, es wurde bei acht von 32 Patienten eine TVP ohne vorherige CMV-Virämie festgestellt sowie bei sechs von 24 mit Virämie ( $p=0,106$ ).

#### 4.9 mTOR-Inhibitoren

Von 56 Patienten erhielten n=51 (91,1%) Everolimus (EVL) als Teil ihrer immunsuppressiven Therapie. Dies wurde im Schnitt 223 ( $\pm$ 289) Tage nach Transplantation verabreicht. Nur sechs Patienten erhielten EVL vor der ersten CMV-Virämie. Es gab hinsichtlich des Anteils der Patienten, die EVL erhielten, keinen signifikanten Unterschied zwischen den vier Gruppen ( $p=0,656$ ).

#### 4.10 Cut-Off-Werte in der Dosierung der antiviralen Prophylaxe

Da die Patienten der Gruppe PT keine prophylaktische Medikation erhielten, wurden sie nur im Falle einer Sekundärprophylaxe in die Schwellenwertsanalyse mit aufgenommen.

Die Patienten, die VAL primärprophylaktisch erhielten (Gruppe VAL und VAL+CMVIG, insgesamt 23 Patienten, 41,1%), erhielten diese durchschnittlich für 112,48 Tage nach HTx (SD 105,1;  $p=0,556$ ). Die übliche Dosis betrug 1800mg/Tag, wurde jedoch in n=21 Fällen (91,3%) aufgrund einer verminderten Nierenfunktion angepasst, so dass die durchschnittliche Tagesdosis 1417mg (SD 1007;  $p=0,794$ ) betrug. Acht Patienten der Gruppen 1 und 2 (24,2% der 33 Probanden in diesen beiden Gruppen) erhielten Valganciclovir als Sekundärprophylaxe nach einer ersten CMV-Virämie mit einer durchschnittlichen Dosis von 964mg pro Tag (SD 596;  $p=0,398$ ) und für 104 (SD: 83) Tage im Mittel ( $p=0,366$ ).

Patienten, die CMVIG prophylaktisch erhielten (Gruppe CMVIG und VAL+CMVIG; n=33 (58,9%)), erhielten diese ein- bis viermal in wöchentlichem Abstand in den ersten vier Wochen nach HTx. Durchschnittlich erfolgten 1,7 (SD:0,83) Gaben der Immunglobuline nach HTx ( $p=0,343$ ) mit einer durchschnittlichen Gesamtdosis von 8196 mg pro Patient (die Dosierung betrug entweder 1.000 mg, 2.500 mg, 5.000 mg oder 10.000 mg, angepasst an Körpergewicht und Nierenfunktion;  $p=0,816$ ).

Zunächst wurde ein Schwellenwert für die Dosierung von VAL ermittelt. Dafür wurde zunächst die Total Lifetime Dose (TLD) jedes Patienten bestimmt, bevor diese in einer ROC-Analyse mit dem Event „Diagnostizierte CMV-Virämie“ gleichgesetzt wurde. Dann wurde mittels des Youden-Index ein Schnittpunkt ermittelt.

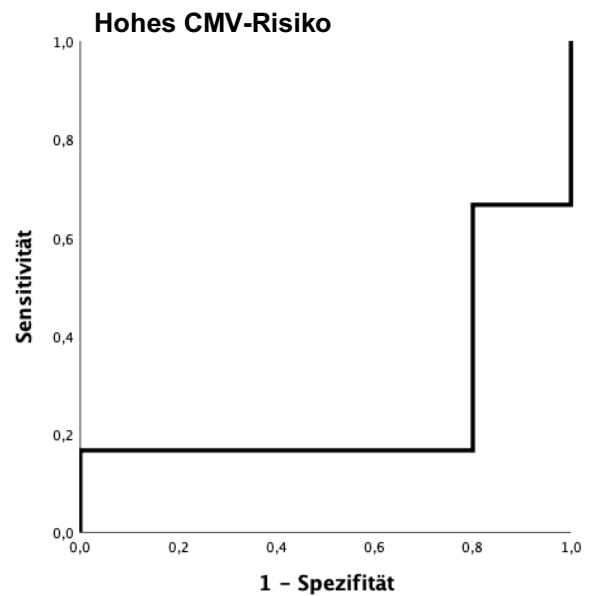
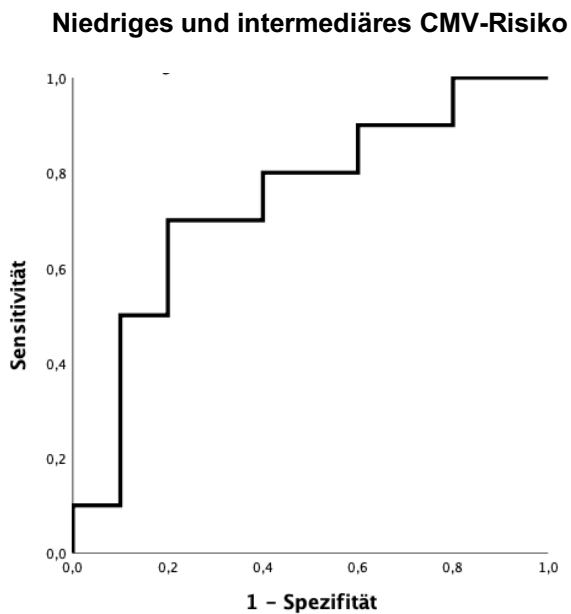
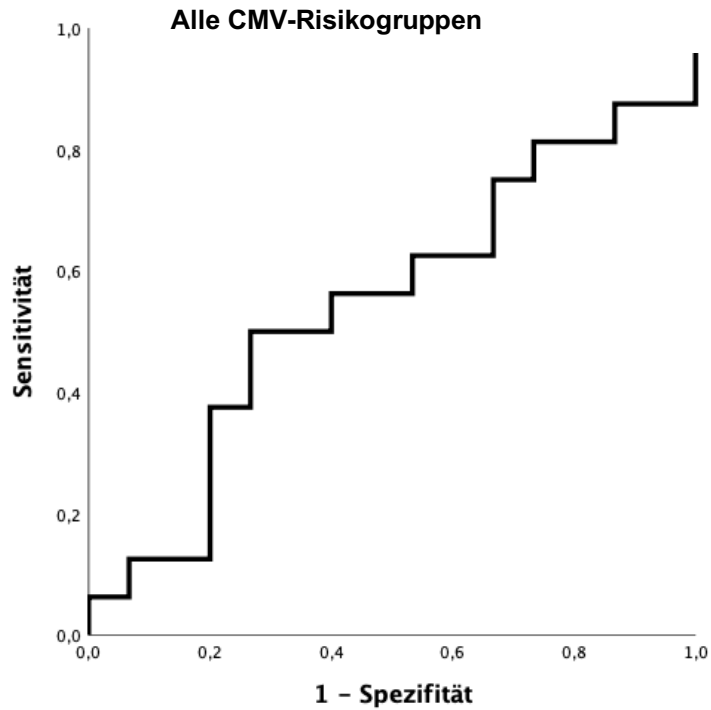


Abbildung 26 ROC-Analyse der prophylaktischen VAL-Dosierung

Für die Analyse der VAL-TLD über alle Risikogruppen hinweg ergab sich ein Youden-Index von 0,233 bei einer TLD von 78.300 mg mit einer Sensitivität von 50% und einer Spezifität von 73,3%.

Für die TLD von VAL in der Niedrigrisikogruppe ergab sich bei 73350mg ein Youden-Index von 0,5 bei einer Sensitivität von 70% und einer Spezifität von 80%.

Bei der ROC-Analyse der prophylaktischen VAL-Dosierung bei Hochrisikopatienten ergab sich ein Youden-Index von 0,167 bei einer Sensitivität von 16,7% und Spezifität von 100% bei einer TLD in der Höhe von 327.600 mg.

Anschließend wurde ein Schwellenwert für die Dauer der Prophylaxe mit VAL berechnet. Dazu wurde eine ROC-Analyse der kumulativen Anzahl der Tage nach HTx, an denen die Patienten VAL erhielten, durchgeführt und gegen das Ereignis „Diagnostizierte CMV-Virämie“ aufgetragen.



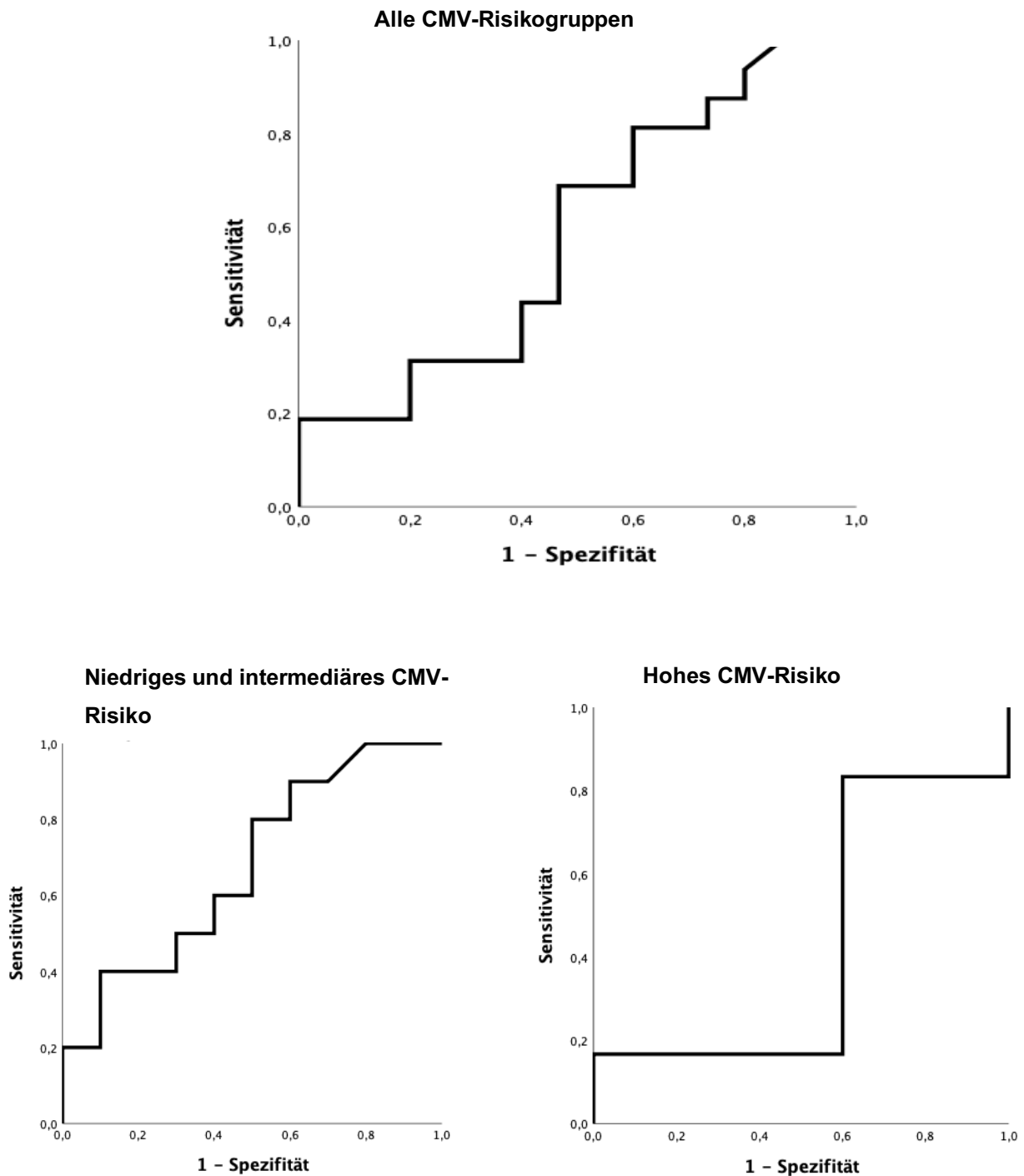


Abbildung 27 ROC-Analyse der Dauer der Gabe von Valganciclovir

Für alle Risikogruppen ergab sich bei einer Dauer von 76,5 Tagen ein Youden-Index von 0,221 mit einer Sensitivität von 68,8% und einer Spezifität von 53,3%. In der Niedrigrisikogruppe zeigte sich nach 125 Tagen ein Youden-Index von 0,3 mit einer Spezifität von 90% und einer Sensitivität von 30%.

In der Hochrisikogruppe betrug der Youden-Index 0,233 nach 76,4 Tagen bei einer Spezifität von 40% und einer Sensitivität von 83,3%.

Ebenso wie für die VAL wurde für die Dosierung der Gabe von CMVIG nach HTx eine Schwellenwert-Analyse durchgeführt.

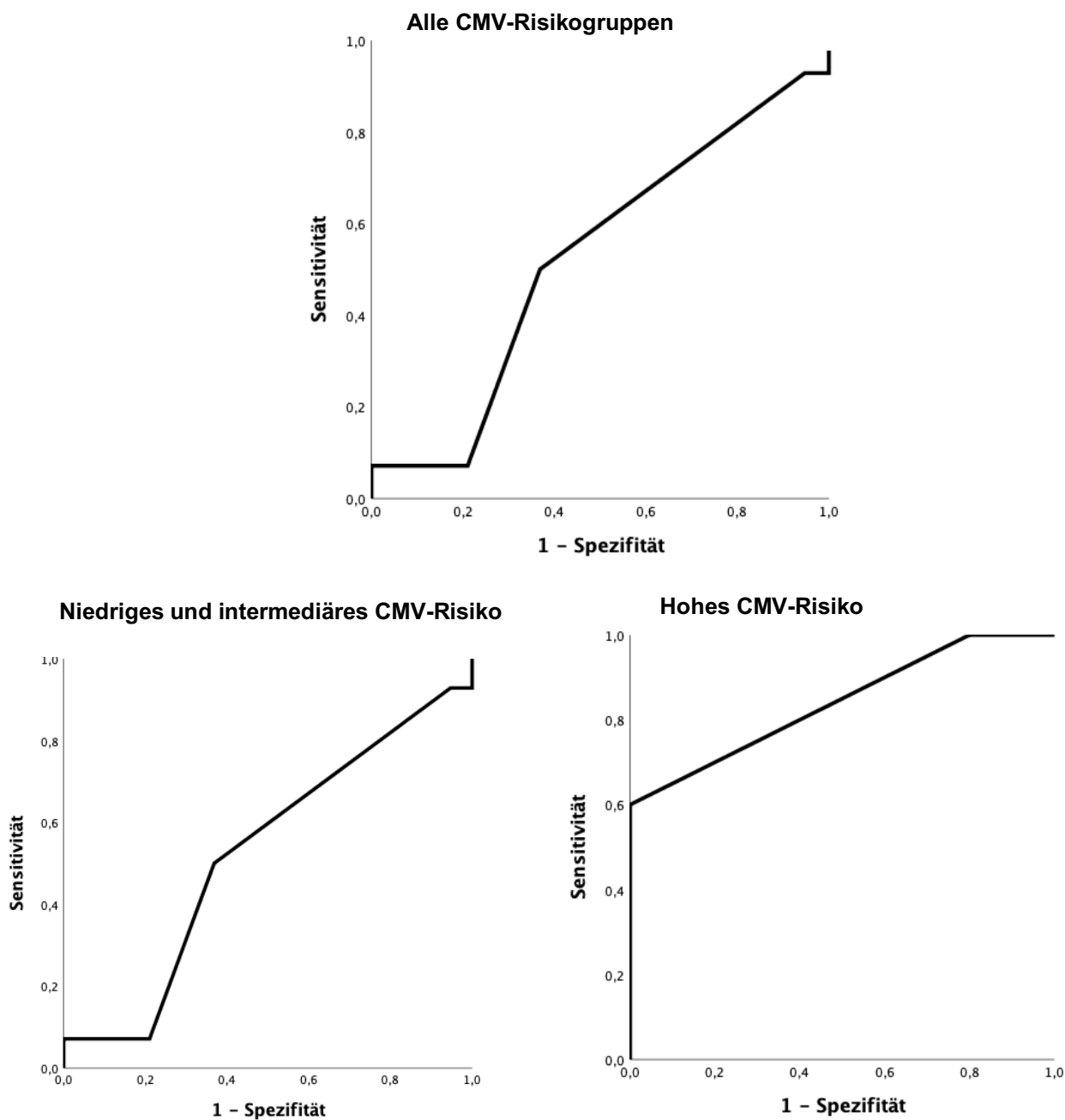


Abbildung 28 TLD von CMVIG prophylaktisch - ROC-Analyse

Über alle Risikogruppen hinweg ergab sich bei einer TLD von 7500 mg ein Youden-Index 0,32 mit 63,2% Spezifität und 50% Sensitivität.

In der Niedrigrisikogruppe betrug der Youden-Index 0,056 bei 7500 mg TLD und 50% Spezifität, sowie 44,4% Sensitivität.

Der Youden-Index in der Hochrisikogruppe lag bei 0,6 bei 7500 mg mit 100% Sensitivität und 60% Spezifität.

## 5. Diskussion

### 5.1 Präemptive und prophylaktische Therapie der CMV-Virämie

Die Frage, inwieweit eine generelle medikamentöse CMV-Prophylaxe im Gegensatz zu einer präemptiven CMV-Therapie nach HTx indiziert sein könnte, ist Gegenstand der aktuellen Forschung und von großer Wichtigkeit im Management von Patienten nach HTx.

Basierend auf den Ergebnissen dieser Arbeit kann keine generelle Empfehlung für eine universelle CMV-Prophylaxe nach Herztransplantation ausgesprochen werden. Über alle Gruppen hinweg war die Gesamtmortalität bei präemptiver Therapie am niedrigsten (vgl Abb. 19;  $p=0,005$ ). Diese Beobachtung bestätigte sich auch in der CMV-Hochrisikogruppe.

Auch in Bezug auf die CMV-freie Überlebenszeit oder der Inzidenz von ACR und TVP zeigte sich keine Überlegenheit der prophylaktischen Therapie.

Eine Metaanalyse von 32 randomisiert kontrollierten Studien (RCTs) zu CMV nach solider Organtransplantation konnte keinen Vorteil der Prophylaxe als VAL-Monotherapie in Bezug auf die Inzidenz von CMV-Virämien im Vergleich zu einer präemptiven Therapiestrategie zeigen.

Allerdings zeigte sich hier die Prophylaxe signifikant effektiver in der Reduktion von Mortalität und CMV-Erkrankungen. Die Inzidenz an ACR war in dieser Metaanalyse wie in unseren Daten mit und ohne Prophylaxe ähnlich (Hodson et al. 2005).

Eine weitere Metaanalyse von 10 RCTs verglich eine präemptive Therapiestrategie mit einer prophylaktischen Monotherapie mittels Ganciclovir. Hierbei zeigten sich ebenfalls keine signifikante Reduktion der Mortalität sowie der Inzidenz von CMV-Erkrankungen und ACR durch die kontinuierliche Prophylaxe (Strippoli et al. 2006).

Trotz negativer Evidenz in Metaanalysen konnte in einzelnen RCTs eine geringere Rate an CMV-Infektionen im Rahmen einer kontinuierlichen VAL-Monotherapie nachgewiesen werden. In einer Studie mit 35 Patienten zeigte sich eine signifikante Reduktion der Inzidenz von CMV-Virämien und ACR im ersten Jahr nach HTx

(Vymetalova et al. 2012). Ebenso zeigt sich in einer Analyse der Intimadicke der Koronargefäße bei 40 Patienten eine deutliche Abnahme des Schweregrades einer TVP unter kontinuierlicher VAL-Prophylaxe ein Jahr postoperativ (Potena et al. 2009).

Die Anzahl an CMV-Virämien konnte auch in einer Studie von 150 Patienten nach HTx durch kontinuierliche Prophylaxe mit VAL über 120 Tage deutlich gesenkt werden. Hier konnte jedoch für die CMV-Hochrisikogruppe kein Unterschied zwischen Prophylaxe als Monotherapie und präemptiver Therapie in Bezug auf die Inzidenz der CMV-Virämie gezeigt werden (Merigan et al. 1992).

Dies stimmt überein mit den Ergebnissen einer Studie, in der 350 Patienten nach SOT mit der CMV-Hochrisikokonstellation VAL oder orales Ganciclovir täglich erhielten. Es zeigte sich eine mittelfristige Reduktion der Inzidenz von CMV-Virämien durch VAL in den ersten sechs Monaten. Nach zwölf Monaten war aber kein Unterschied in den Gruppen mit oder ohne Prophylaxe in Bezug auf CMV-Virämie, -Erkrankung oder die Senkung der Mortalität mehr zu erkennen (Paya et al. 2004).

In einer randomisierten Studie mit 115 Patienten war die Rate an CMV-Virämien in der präemptiv therapierten Gruppe nach Nierentransplantation deutlich erhöht im Gegensatz zu Patienten, die eine VAL-Prophylaxe erhielten (Khoury et al. 2006). Dieser Effekt zeigte sich nach Nierentransplantation sowohl mit VAL als auch mit Valaciclovir als kontinuierlicher Prophylaxe (Witzke et al. 2012).

Auch das Transplantatüberleben war nach Nierentransplantation durch kontinuierliche CMV-Prophylaxe verbessert gegenüber Patienten, die keine CMV-Therapie erhielten. Es scheint aber auch hier durch CMV-Pharmakotherapie keinen Einfluss auf die Mortalität zu geben (Kliem et al. 2007).

Die Monotherapie mit VAL oder CMVIG zeigte sich als kontinuierliche Prophylaxe in unseren Daten der präemptiven Therapie nicht überlegen. Hinsichtlich der Kombinationstherapie von VAL + CMVIG gab es über alle Risikogruppen hinweg ebenso keinen Vorteil hinsichtlich CMV-freier Überlebenszeit oder der Mortalitätsrate. Betrachtet man jedoch die CMV-Hochrisikogruppe isoliert, so ist allein die Kombinationstherapie in der Lage, die Entstehung von CMV-Virämien hinauszuzögern

oder gar ganz zu verhindern ( $p=0,001$ ). Dies gilt jedoch nicht für das Überleben nach HTx. Dieses zeigte sich unter präemptiver Therapie weiterhin am längsten ( $p=0,005$ ). Ein entsprechender protektiver Effekt einer kontinuierlichen prophylaktischen Kombinationstherapie konnte in einer retrospektiven Analyse nach HTx oder kombinierter Herz- und Lungentransplantation mit einer Nachbeobachtungszeit von drei Jahren nachgewiesen werden. Hier war die Mortalität nach HTx in der Gruppe mit Kombinationstherapie mit VAL + CMVIG deutlich gesenkt, und es konnte kein einziger Fall von TVP diagnostiziert werden (Valantine et al. 2001).

In den ersten zwei Jahren nach Lungentransplantation zeigte sich Aciclovir in Kombination mit CMVIG effektiv in der Senkung der Inzidenz der CMV-Virämie. Die Kontrollgruppe erhielt in dieser Studie Aciclovir als Monotherapie (Solidoro et al. 2009).

Die Kombination von VAL und CMVIG war in einer retrospektiven Studie mit über 200 Patienten in der Lage, CMV-Infektionsraten zu senken und die erste CMV-Infektion nach Lungentransplantation hinauszuzögern. Dieser Effekt zeigte sich insbesondere dann, wenn die Prophylaxe mit VAL mehr als 180 Tage durchgeführt wurde. Die Kontrollgruppe erhielt allerdings hier Aciclovir als Monotherapie, nicht VAL (Zamora et al. 2004).

Die retrospektive Analyse von 159 Patienten nach Lungentransplantation ergab, dass die CMV-Hochrisikogruppe durch eine Kombination aus VAL und CMVIG ähnlich niedrige Raten an CMV-Virämien und -Erkrankungen aufwies wie die Kontrollgruppe von CMV-R+-Patienten, die nur VAL erhielten (Garcia-Gallo et al. 2015). In einer weiteren retrospektiven Studie von 159 pädiatrischen Empfängern von Transplantatnieren zeigte sich, dass die Kombination von VAL + CMVIG effektiv CMV-Virämien verhinderte. Hier konnte eine erhöhte Rate an CMV-Infektionen in der CMV-Hochrisikogruppe erst nach Therapieabbruch aufgezeigt werden (Jongsma et al. 2013).

Im Gegensatz dazu konnte in einer Studie mit 40 Patienten nach Transplantation eines Bauchorgans keinen Unterschied in Hinblick auf die Inzidenz der CMV-Virämie zwischen VAL+CMVIG und VAL-Monotherapie nachgewiesen werden. In der Gruppe der VAL+CMVIG-Empfänger zeigte sich jedoch eine erhöhte Serokonversion des

CMV-IgG, was mit einer erhöhten langfristigen CMV-Immunität einhergehen könnte (Fleming et al. 2017).

Es besteht weiterhin ein großer Bedarf nach weiteren randomisiert kontrollierten Studien, ob präemptive oder prophylaktische Therapie nach Herztransplantation indiziert ist.

Spätestens ein Jahr nach Transplantation und in Bezug auf die Endpunkte Mortalität, ACR und TVP ist kein eindeutiger Vorteil der prophylaktischen CMV-Therapie zu erkennen. Es ist unklar, ob diese Effekte die Nebenwirkungen und Kosten einer kontinuierlichen Prophylaxe nach HTx rechtfertigen.

*Tabelle 8 Vergleich von CMV-Prophylaxe und präemptiver Therapie nach HTx*

#### **Vergleich von Prophylaxe und präemptiver Therapie**

	Prophylaxe	Präemptive Therapie
<b>Frühe CMV-Virämie</b>	Selten	Häufig
<b>Prävention der CMV-Erkrankung</b>	Gute Effizienz	Gute Effizienz
<b>Späte CMV Infektion/Erkrankung</b>	Häufig	Selten
<b>Resistenzen</b>	Selten	Selten (bei wöchentlicher Testung)
<b>Einfache Durchführung</b>	Relativ einfach	Etwas schwieriger
<b>Prävention anderer Herpesviren</b>	Beugt HSV und VZV vor	Keine Prävention
<b>Andere opportunistische Infektionen</b>	Mögliche Prävention	Unbekannt
<b>Kosten</b>	Medikamentenkosten	Kosten des Monitorings
<b>Sicherheit</b>	Mögliche Nebenwirkungen der Medikamente	Weniger Medikamententoxizität
<b>Prävention der Abstoßung</b>	Mögliche Prävention	Unbekannt
<b>Transplantatüberleben</b>	Möglicherweise verbessert	Möglicherweise verbessert

In der obenstehenden Tabelle von Kotton et al. (Kotton et al. 2018) werden Wirkungen der prophylaktischen und präemptiven CMV-Therapie nach SOT nach aktueller

Studienlage verglichen. In der Prävention früher CMV-Infektionen zeigt sich eine Überlegenheit der Prophylaxe, wobei bei späten CMV-Infektionen die präemptive Therapie eine Überlegenheit zeigt. Bei präemptiver Therapie zeigen sich eine geringere Medikamententoxizität und geringere Kosten, jedoch können HSV- und VZV-Infektionen weniger effektiv verhindert werden (Kotton et al. 2018).

Diese Erkenntnisse bildeten die Grundlage für den Therapievorschlag von Patienten nach HTx in den internationalen Richtlinien der Transplantation Society CMV Consensus Group. In Anbetracht der erhöhten Nebenwirkungsrate und den höheren Kosten einer kontinuierlichen Prophylaxe verglichen mit einer präemptiven Therapie, wurden Patienten weitestgehend präemptiv behandelt, vereinzelt wurde eine Prophylaxe für CMV-Hochrisikopatienten empfohlen (Kotton et al. 2018).

Auch anhand unserer Daten scheint es sinnvoll, im Rahmen der HTx das individuelle CMV-Risiko des Patienten zu bestimmen und bei hohem Risiko mit einer kontinuierlichen Therapie, bestehend aus VAL täglich und Repetitionsgaben von CMVIG frühpostoperativ zu beginnen. Für alle anderen Risikogruppen scheint ein präemptiver CMV-Therapieansatz nach derzeitigem Forschungsstand ebenso sicher und nebenwirkungsärmer als eine universelle Prophylaxe und ist daher zu bevorzugen (Kotton et al. 2018; Torres-Madriz und Boucher 2008).

## 5.2 Mögliche Effekte einer Prophylaxe mit CMVIG

In unserer Studie zeigte sich die ausschließliche prophylaktische CMVIG-Gabe in der frühen postoperativen Zeit nicht überlegen gegenüber einem Therapieregime ohne CMVIG, auch bezogen auf die Verlängerung der CMV-freien Überlebenszeit. In der CMV-Hochrisikogruppe konnte aber ein positiver Trend in der CMV-freien Überlebenszeit bei Gabe von CMVIG beobachtet werden, welcher jedoch keine statistische Signifikanz erreichte (3,4 Monate im Gegensatz zu 27,2 Monaten;  $p=0,113$ ).

Die Inzidenz an ACR und TVP zeigte sich mit oder ohne CMVIG-Gabe in unseren Daten nicht unterschiedlich. Aufgrund des Fehlens einer Alters- und Risikofaktorengerechten Kontrollgruppenpaarung können hier jedoch nur sehr eingeschränkt Rückschlüsse auf eine Kausalität zwischen der Entstehung einer ACR, TVP und CMV-Virämie geschlossen werden. Die CMV-Virämie zeigte sich auch nicht mehr als prädiktiver Faktor für die Entstehung einer ACR oder TVP. Der Schweregrad an TVP war in der CMVIG-Gruppe zwar durchschnittlich niedriger, jedoch ohne statistische Signifikanz.

In einer Metaanalyse von 30.000 Patientendaten zur Transplantation von Thoraxorganen zeigten sich als positive Effekte von CMVIG unter anderen eine signifikant niedrigere Inzidenz an CMV-Infektionen, ACR, TVP sowie eine geringere Mortalitätsrate (Rea et al. 2016).

Auch in einer Observationsstudie in den ersten sechs Monaten nach HTx zeigte sich ein Effekt durch CMVIG-Gaben auf die Inzidenz der ACR. Die Autoren führen dies auf einen Anstieg der CD19<sup>+</sup>-IgM<sup>+</sup>-B-Zellen unter CMVIG-Gabe im Patientenserum zurück (Carbone et al. 2016).

In einer monozentrischen Studie mit einem kleinen Patientenkollektiv hatten Patienten mit CMVIG-Monotherapie mehr CMV-Erkrankungen als unter VAL-Monotherapie. Allerdings wurden in dieser Studie CMV-Virämien auch nicht antiviral behandelt, erst bei Nachweis einer CMV-Erkrankung erfolgte eine medikamentöse Therapie über die Prophylaxe hinaus (Aguado et al. 1995).



In den internationalen Richtlinien der Transplantation Society CMV Consensus Group empfehlen die Experten die prophylaktische Gabe von CMVIG nach HTx aufgrund der nicht ausreichenden Datenlage zur Wirksamkeit derselbigen und den hohen einhergehenden Kosten nur dann, wenn eine CMV-Hochrisikokonstellation vorliegt (Kotton et al. 2018).

Diese Prophylaxe sollte als Kombinationstherapie mit CMVIG und VAL durchgeführt werden.

Dies zeigt sich auch in den Daten dieser Arbeit. Als postoperative Gabe zusammen mit einer kontinuierlichen VAL-Prophylaxe scheint CMVIG das Risiko für das Auftreten von CMV-Virämien signifikant zu senken.

### **5.3 Dauer und Dosierung der CMV-Prophylaxe**

Nachdem sich ausschließlich in der Hochrisikogruppe unter Erhaltung einer Kombinationsprophylaxe aus CMVIG + VAL eine signifikant längere CMV-freie Zeit nachweisen ließ, betrachteten wir nachgängig zur Ermittlung einer Dosierung und Dauer der Pharmakotherapie nur die Daten der Hochrisikogruppe.

Anhand der TLD der VAL-Dosierung ergab sich rechnerisch ein idealer Schwellenwert von 327.000 mg pro Patienten.

Weiterhin ergab die ROC-Analyse eine rechnerische Mindesttherapiedauer mit VAL von 76 Tagen.

In der Zusammenschau unserer Ergebnisse können also beide Schwellenwerte mithilfe einer etwa einjährigen Therapiedauer mit der lokal üblichen und pharmakodynamisch unbedenklichen Dosis von 900mg VAL /Tag erreicht werden.

In der publizierten Literatur zeigt sich bei Nachbeobachtungszeiten von sechs Monaten mit einer VAL-Therapiedauer von drei bis vier Monaten eine erhöhte Inzidenz an CMV-Erkrankungen, insbesondere kurz nach Therapieende. Die Autoren empfehlen in ihrer Arbeit dringend das Fortführen der kontinuierlichen Prophylaxe bei CMV-Hochrisikopatienten bis mindestens sechs Monate nach HTx, was mit den oben genannten Ergebnissen übereinstimmt (Gupta et al. 2008).

Die Daten unserer Analyse bestätigt auch eine Studie mit 146 Patienten nach HTx, die jeweils 900mg VAL täglich für sechs Monate erhielten. Die Patienten erlitten eine hohe Rate an CMV-Virämien, wenn die Therapie vor dem sechsten postoperativen Monat abgebrochen wurde. Auch hier bestätigt sich, dass es von Vorteil sein könnte, wenn die Gabe von VAL mindestens für sechs Monate nach Transplantation fortgeführt wird (Doesch et al. 2012).

In einer Beobachtungsstudie ohne Kontrollgruppe erhielten Hochrisikopatienten 900mg VAL täglich für sechs Monate, Niedrigrisikopatienten 450mg VAL täglich für drei Monate. Hochrisikopatienten hatten trotz höherer VAL-Dosis eine leicht erhöhte Rate an CMV-Virämien gegenüber der Niedrigrisikogruppe. Insgesamt war unter dieser Prophylaxe die Rate an CMV-Virämien gegenüber historischen Daten aber sehr gering (Eriksson et al. 2018). Die Ergebnisse legen nahe, dass die Prophylaxe über sechs Monate gute, aber noch nicht ausreichende Ergebnisse bringt und über einen längeren Zeitraum durchgeführt werden sollte.

Für die Gabe von CMVIG in der Hochrisikogruppe wurde eine Schwellendosis von 7.500 mg ermittelt. Dies würde bedeuten, dass in einer Kombinationstherapie die übliche Gabe von 2.500mg pro Woche bis zu dreimal nach HTx den erhofften antiviralen Effekt erbringen könnte.

Insgesamt scheint die Gabe von 900mg VAL für neun bis zwölf Monate postoperativ bei Hochrisikopatienten nach HTx ein empfehlenswertes Therapieregime zu sein, insbesondere mit der Kombination von mindestens drei Gaben CMVIG in der frühpostoperativen Phase.

#### **5.4 Weitere Strategien zur Prävention von CMV-Virämien nach HTx**

Derzeit befinden außerdem sich mehrere neue Virostatika in der Zulassungsphase. Cidofovir und seine oral besser verfügbare Prodrug Brincidofovir wirken breit antiviral gegen Herpesviren. Letermovir und Maribovir richten sich gegen Enzymkomplexe (UL97 und UL56) in der viralen Terminase von CMV und wirken daher ausschließlich gegen CMV. Diese Medikamente werden zum Teil noch in Zulassungsstudien getestet und nur als Reservemedikamente bei Ganciclovirresistenz eingesetzt (Kotton et al. 2018). Brincidofovir wird als mögliche CMV-Prophylaxe in der

Stammzelltransplantation evaluiert, jedoch noch nicht als Erstlinientherapie in der CMV-Prophylaxe nach SOT (Chen et al. 2018; Marty et al. 2019).

Eine weitere Strategie zur Behandlung und Prophylaxe von CMV-Virämien ist die extrakorporale Photopherese (ECP), bei der dem Körper Leukozyten entzogen und dann mit UV-A-Licht zur Apoptose angeregt und wieder zugeführt werden. ECP wirkt über eine Vielfalt immunmodulatorischer Effekte vor allem im Bereich der akuten Abstoßung und zur Reduktion der Dosis von Immunsuppressiva, zeigt darüber auch positive Effekte auf die Inzidenz von CMV-Virämien (Barten und Dieterlen 2014). So konnten Barr et al. 1998 in einer randomisierten Studie zeigen, dass bei Patienten, die zusätzlich zur Immunsuppression 24 Einheiten ECP über sechs Monate nach HTx erhielten, nicht nur signifikant weniger Abstoßungen, sondern auch weniger CMV-Virämien nachgewiesen werden konnten (Barr et al. 1998).

Eine weitere Möglichkeit der CMV-Prophylaxe nach SOT stellt die adoptive T-Zell-Therapie dar. Dabei werden dem Patienten virusspezifische T-Lymphozyten transfundiert, die dort die spezifische Immunabwehr unterstützen sollten. Papadopoulou et al. verabreichten 2014 elf Patienten nach allogener Stammzelltransplantation polyklonale T-Zellen gegen EBV, CMV, AbV, BKV und HHV6. Bei zehn der Patienten konnte ein therapeutischer bzw. prophylaktischer Effekt der Therapie mit virusspezifischen T-Zellen nachgewiesen werden (Papadopoulou et al. 2014).

Macesic et al. veröffentlichten 2015 eine Fallstudie zu einem Patienten nach Nierentransplantation (D+/R-), der nach zweimaliger Kolitis in den ersten neun Monaten nach Transplantation positiv auf eine Ganciclovirresistenz getestet wurde, sodass man sich zur Verabreichung CMV-spezifischer CD3+-T-Zellen entschloss. Drei Monate nach T-Zell-Therapie war der Patient weiterhin dialysepflichtig, die Niere zeigte jedoch Produktion von Eigenurin und die CMV-Kopien in der Serum-PCR betragen weniger als 100/ml (Macesic et al. 2015).

Abschließend soll hier noch die Option einer Impfung gegen CMV besprochen werden. Schwierigkeiten stellen dabei vor allem dar, dass CMV sich immunologischen Antworten gut entziehen kann und auch die natürliche Immunität gegen CMV keinen dauerhaften Schutz bietet, wie an häufigen Reaktivierungen des Virus bei

immunsupprimierten Patienten zu erkennen ist. Es ist zudem noch nicht sicher, welche Immunfaktoren eine Immunität begünstigen und daher durch eine Impfung angesprochen werden sollten. Es gibt wenig Tiere, die sich mit CMV infizieren können, was zu einer eingeschränkten Auswahl an Tiermodellen für Versuche führt (Inoue et al. 2018). Trotz dieser Schwierigkeiten gibt es derzeit einige Impfstoffe, die sich jedoch alle noch in einer frühen Zulassungsphase befinden. Inwieweit diese Stoffe in der Lage sind, CMV-Infektionen nachhaltig zu verhindern und ob die Impfung auch bei immunsupprimierten Individuen sicher ist, ist jedoch unklar (Adler et al. 2019; Nakamura et al. 2016).

## 6. Limitationen der Arbeit

Als retrospektive Analyse bietet diese Arbeit den Nachteil einer ungezielten Datenerhebung. Die Patienten wurden in unterschiedlichen Zeitabständen visitiert und Therapiepläne häufig geändert. Eine Verblindung oder Randomisierung konnte nicht durchgeführt werden.

Die Stichprobe für diese Studie ist mit 56 Patienten klein. Zudem wurden die Probanden für die Untersuchung der Therapieregime und Risikogruppen in noch weitere Subgruppen aufgeteilt. In weiteren Analysen wären größere Patientengruppen zur besseren Vergleichbarkeit wünschenswert.

Trotz der Heterogenität der Daten konnten aussagekräftige Ergebnisse zur Effektivität der Prophylaxe nach HTx bei verschiedenen Risikokonstellationen getroffen werden. Das Ziel, weitere Daten über möglicherweise unnötige Medikamentengaben zu erhalten und diese gegebenenfalls zu vermeiden und zugleich sichere Therapiekonzepte zu gewährleisten, wurde erreicht.

In Bezug auf Dauer und Dosierung der Prophylaxe konnten nur Näherungswerte errechnet werden, da die Patienten sehr schwankende Dosierungen, angepasst an Nierenwerte, erhielten. Eine Überprüfung der effektiven Schwellendosis in RCTs wäre wünschenswert.

## 7. Zusammenfassung

Das Cytomegalievirus (CMV) gehört zu den wichtigsten Pathogenen nach Herztransplantation (HTx), da es neben einer potentiell letalen Infektion die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Abstoßungsreaktionen (ACR) und Transplantatvaskulopathien (TVP) erhöht. Als Strategien zur Prävention existieren verschiedene Therapieregimes. Bei der präemptiven Therapie wird die Virusreplikation im Blut in regulären Abständen überwacht und bei Überschreiten eines Schwellenwertes mit einer medikamentösen antiviralen Therapie vor dem Auftreten von Symptomen begonnen. Bei einer kontinuierlichen Prophylaxe wird die antivirale Therapie bereits unmittelbar ab der HTx begonnen. Mit der vorliegenden Arbeit sollen im Rahmen einer retrospektiven Analyse herztransplantierte Patienten die unterschiedlichen Therapieregimes hinsichtlich der Prävention von CMV-Infektionen verglichen werden.

Analysiert wurden die Daten von 56 Patienten nach HTx am Universitären Herz- und Gefäßzentrum Hamburg im Zeitraum vom 01.01.2010 bis 31.12.2016. Der mittlere Beobachtungszeitraum betrug 52,5 Monate (11 Monate – 7,5 Jahre). Als Studienendpunkte wurde die CMV-freie Überlebenszeit, die Inzidenz von CMV-Erkrankungen, Gesamtmortalität sowie die Inzidenz von ACR und TVP erhoben. Die erhobenen Daten wurden nach CMV-Risikogruppen und erhaltener antiviraler Medikation in Subgruppen ausgewertet.

Die Gruppeneinteilung ergab sich wie folgt: 19 Patienten mit präemptiver Therapie, vier Patienten mit Valganciclovir-Monotherapie, 14 Patienten mit CMV-Immunglobulinen als Monotherapie, 19 Patienten mit kombinierter Therapie aus Valganciclovir und CMV-Immunglobulinen. In der Niedrigrisikogruppe konnte keine Überlegenheit einer Prophylaxe hinsichtlich CMV-freier Zeit nach HTx gezeigt werden.

Bei Patienten in der Hochrisikogruppe, welche eine kontinuierliche Prophylaxe mit Valganciclovir und CMV-Immunglobulinen erhielten, konnte eine signifikant längere CMV-freie Überlebenszeit beobachtet werden ( $p=0,001$ ). Hinsichtlich Mortalität, Inzidenz an TVP oder ACR zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Basierend auf den Ergebnissen dieser Analyse scheint eine kontinuierliche Prophylaxe für alle Patienten nach HTx daher nicht indiziert zu sein. Dies deckt sich weitgehend mit dem Stand der aktuellen Lehrmeinung zur CMV-Prophylaxe nach HTx. Bei Patienten in der Hochrisikogruppe ist die Überlegenheit einer kontinuierlichen medikamentösen Prophylaxe mit Valganciclovir und CMV-Immunglobulinen naheliegend. Es sind jedoch weitere Studien notwendig, um die Überlegenheit einer Prophylaxe abschließend zu evaluieren.

## 8. Summary

Cytomegalovirus (CMV) is one of the most important pathogens after heart transplantation (HTx), especially because it can cause potentially lethal infections and increase the likelihood of graft rejection (ACR) and cardiac allograft vasculopathy (CAV). There are two distinct established therapeutic regimens. In preemptive therapy, viral load in blood specimens is monitored frequently and antiviral therapy is induced once it surpasses a certain threshold. In continuous prophylaxis, antiviral therapy is administered regularly starting directly after transplantation. The goal of this study is to retrospectively analyze patient data to compare the two approaches regarding their potential to prevent CMV infection after HTx.

The electronic health records of 56 patients after HTx between January 1st 2010 and December 31st 2016 at University Heart and Vascular Center were analyzed. Time of follow up was 52.5 months on average, at least 11 months up to 7.5 years. Endpoints of the study were CMV viremia/disease, ACR, CAV and death. To compare therapeutic approaches, subgroup analyses were conducted corresponding to CMV risk group and antiviral medication received.

The allocation of patients to their respective subgroups was as follows: 19 patients received a preemptive therapy, 4 patients were treated with valganciclovir prophylactically, 12 with CMV-immunoglobulins prophylactically and 19 with valganciclovir and CMV-immunoglobulins prophylactically. In the low and intermediate risk group there was no significant difference between prophylaxis and preemptive therapy regarding time to first CMV-viremia. In the high-risk group CMV-free survival was significantly longer in patients receiving valganciclovir and CMV-immunoglobulins prophylactically ( $p=0,001$ ). However, no significant effect on overall mortality or late effects of CMV viremia such as CAV or ACR could be observed.

Our results support the conclusion that double-agent prophylaxis is not superior per se. This corresponds to the prevailing opinion in current available research data on CMV prophylaxis after HTx. However, there could be a benefit of double-agent prophylaxis within the high-risk group regarding CMV-free survival time after HTx. To further assess this question, more high-quality evidence is needed.



## 9. Literaturverzeichnis

- Abate, D. A., Watanabe, S., & Mocarski, E. S. (2004). Major Human Cytomegalovirus Structural Protein pp65 (ppUL83) Prevents Interferon Response Factor 3 Activation in the Interferon Response. *Journal of Virology*, 78(20), 10995–11006. <https://doi.org/10.1128/jvi.78.20.10995-11006.2004>
- Adler, S. P., Lewis, N., Conlon, A., Christiansen, M. P., Al-Ibrahim, M., Rupp, R., Fu, T. M., Bautista, O., Tang, H., Wang, D., Fisher, A., Culp, T., Das, R., Beck, K., Tamms, G., & Musey, L. (2019). Phase 1 Clinical Trial of a Conditionally Replication-Defective Human Cytomegalovirus (CMV) Vaccine in CMV-Seronegative Subjects. *Journal of Infectious Diseases*, 220(3), 411–419. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz141>
- Aguado, J. M., Gomez-Sanchez, M. A., Lumbreras, C., Delgado, J., Lizasoain, M., Otero, J. R., Rufilanchas, J. J., & Noriega, A. R. (1995). Prospective Randomized Trial of Efficacy of Ganciclovir versus That of Anti-Cytomegalovirus (CMV) Immunoglobulin To Prevent CMV Disease in CMV- seropositive Heart Transplant Recipients Treated with OKT3. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 39(7), 1643–1645. <https://doi.org/10.1128/AAC.39.7.1643>
- Åsberg, A., Humar, A., Jardine, A. G., Rollag, H., Pescovitz, M., Mouas, H., Bignamini, A. A., Töz, H., Dittmer, I., Montejo, M., & Hartmann, A. (2009). Long-Term Outcomes of CMV Disease Treatment with Valganciclovir Versus IV Ganciclovir in Solid Organ Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation*, 21(9), 1205–1213. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02617.x>
- Åsberg, A., Humar, A., Rollag, H., Jardine, A. G., Kumar, D., Aukrust, P., Ueland, T., & Bignamini, A. A. (2016). Lessons Learned From a Randomized Study of Oral Valganciclovir Versus Parenteral Ganciclovir Treatment of Cytomegalovirus Disease in Solid Organ Transplant Recipients: The VICTOR Trial. *Clinical Infectious Diseases*, 62(February), 1154–1160. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw084>
- Åsberg, A., Humar, A., Rollag, H., Jardine, A. G., Mouas, H., Pescovitz, M. D., Sgarabotto, D., Tuncer, M., Noronha, I. L., & Hartmann, A. (2007). Oral valganciclovir is noninferior to intravenous ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *American Journal of Transplantation*, 7(9), 2106–2113. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2007.01910.x>
- Barr, M. L., Meiser, B. M., Eisen, H. J., Roberts, R. F., Livi, U., Dall'Amico, R., Dorent,

- R., Rogers, J. G., Radovančević, B., Taylor, D. O., Jeevanandam, V., & Marboe, C. C. (1998). Photopheresis for the prevention of rejection in cardiac transplantation. *New England Journal of Medicine*, 339(24), 1744–1751. <https://doi.org/10.1056/NEJM199812103392404>
- Barten, M. J., & Dieterlen, M. T. (2014). Extracorporeal photopheresis after heart transplantation. *Immunotherapy*, 6(8), 927–944. <https://doi.org/10.2217/imt.14.69>
- Barten, M. J., Schulz, U., Beiras-Fernandez, A., Berchtold-Herz, M., Boeken, U., Garbade, J., Hirt, S., Richter, M., Ruhpawar, A., Sandhaus, T., Schmitto, J. D., Schönraht, F., Schramm, R., Schweiger, M., Wilhelm, M., & Zuckermann, A. (2018). The clinical impact of donor-specific antibodies in heart transplantation. *Transplantation Reviews*, 32(4), 207–217. <https://doi.org/10.1016/j.trre.2018.05.002>
- Benzimra, M., Calligaro, G. L., & Glanville, A. R. (2017). Acute rejection. *Journal of Thoracic Disease*, 9(12), 5440–5457. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.11.83>
- Berry, G. J., Angelini, A., Burke, M. M., Bruneval, P., Fishbein, M. C., Hammond, E., Miller, D., Neil, D., Revelo, M. P., Rodriguez, E. R., Stewart, S., Tan, C. D., Winters, G. L., Kobashigawa, J., & Mehra, M. R. (2011). The ISHLT working formulation for pathologic diagnosis of antibody-mediated rejection in heart transplantation: Evolution and current status (2005 - 2011). *Journal of Heart and Lung Transplantation*, 30(6), 601–611. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2011.02.015>
- Bruneval, P., Angelini, A., Miller, D., Potena, L., Loupy, A., Zeevi, A., Reed, E. F., Dragun, D., Reinsmoen, N., Smith, R. N., West, L., Tebutt, S., Thum, T., Haas, M., Mengel, M., Revelo, P., Fedrigo, M., Duong Van Huyen, J. P., & Berry, G. J. (2017). The XIIIth Banff Conference on Allograft Pathology: The Banff 2015 Heart Meeting Report: Improving Antibody-Mediated Rejection Diagnostics: Strengths, Unmet Needs, and Future Directions. *American Journal of Transplantation*, 17(1), 42–53. <https://doi.org/10.1111/ajt.14112>
- Burger, R., Gerlich, W., Gürtler, L., Heiden, M., Hitzler, W., Jansen, B., Lefèvre, H., Montag-Lessing, T., Ludwig, W.-D., Neumann, R., Paessens, A., Pauli, G., Seitz, R., Schlenkrich, U., Werner, E., & Willkommen, H. (2000). Humanes Cytomegalovirus (HCMV). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 43(8), 653–659. <https://doi.org/10.1007/s001030070029>
- Carbone, J., Gallego, A., Fernandez Yañez, J., Sousa, I., & Sarmiento, E. (2016).

- Potential Immunomodulatory Role of Specific Anticytomegalovirus Intravenous Immunoglobulin in Heart Recipients. *Transplantation Proceedings*, 48(9), 3027–3029. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2016.07.039>
- Chen, K., Cheng, M. P., Hammond, S. P., Einsele, H., & Marty, F. M. (2018). Antiviral prophylaxis for cytomegalovirus infection in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood Advances*, 2(16), 2159–2175. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018016493>
- Clippinger, A. J., Maguire, T. G., & Alwine, J. C. (2011). Human Cytomegalovirus Infection Maintains mTOR Activity and Its Perinuclear Localization during Amino Acid Deprivation. *Journal of Virology*, 85(18), 9369–9376. <https://doi.org/10.1128/JVI.05102-11>
- Cook, C. H., Bickerstaff, A. A., Wang, J., Zimmerman, P. D., Forster, M. R., Nadasdy, T., Colvin, R. B., Hadley, G. A., & Orosz, C. G. (2009). Disruption of Murine Cardiac Allograft Acceptance by Latent Cytomegalovirus. *American Journal of Transplantation*, 9(1), 42–53. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2008.02457.x>. Disruption
- Couzi, L., Helou, S., Bachelet, T., Moreau, K., Martin, S., Morel, D., Lafon, M. E., Boyer, B., Alain, S., Garrigue, I., & Merville, P. (2012). High incidence of Anticytomegalovirus Drug Resistance Among D+R-Kidney Transplant Recipients Receiving Preemptive Therapy. *American Journal of Transplantation*, 12(1), 202–209. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03766.x>
- Crough, T., & Khanna, R. (2009). Immunobiology of Human Cytomegalovirus: from Bench to Bedside. *Clinical Microbiology Reviews*, 22(1), 76–98. <https://doi.org/10.1128/CMR.00034-08>
- Crumpacker, C. S. (1992). Mechanism of action of foscarnet against viral polymerases. *The American Journal of Medicine*, 92(2 SUPPL. 1), 2A 3S-7S. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(92\)90329-A](https://doi.org/10.1016/0002-9343(92)90329-A)
- Demopoulos, L., Polinsky, M., Steele, G., Mines, D., Blum, M., Caulfield, M., Adamkovic, A., Liu, Q., Harler, M. B., Hahn, C., & Singh, A. (2008). Reduced Risk of Cytomegalovirus Infection in Solid Organ Transplant Recipients Treated With Sirolimus: A Pooled Analysis of Clinical Trials. *Transplantation Proceedings*, 40(5), 1407–1410. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2008.03.084>
- Doesch, A. O., Repp, J., Hofmann, N., Erbel, C., Frankenstein, L., Gleissner, C. A., Schmidt, C., Ruhparwar, A., Zugck, C., Schnitzler, P., Ehlermann, P., Dengler, T.

- J., & Katus, H. A. (2012). Effects of oral valganciclovir prophylaxis for cytomegalovirus infection in heart transplant patients. *Drug Design, Development and Therapy*, 6, 289–295. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S36578>
- Dupont, L., & Reeves, M. B. (2016). Cytomegalovirus latency and reactivation: Recent insights into an age old problem. *Reviews in Medical Virology*, 26(2), 75–89. <https://doi.org/10.1002/rmv.1862.Cytomegalovirus>
- Eisen, H. J., Tuzcu, E. M., Dorent, R., Kobashigawa, J., Mancini, D., Valantine-Von Kaeppler, H. A., Starling, R. C., Sørensen, K., Hummel, M., Lind, J. M., Abeywickrama, K. H., & Bernhardt, P. (2003). Everolimus for the Prevention of Allograft Rejection and Vasculopathy in Cardiac-Transplant Recipients. *New England Journal of Medicine*, 349(9), 847–858. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022171>
- Elion, G. B. (1993). Acyclovir: Discovery, mechanism of action, and selectivity. *Journal of Medical Virology*, 41(Supplement), 2–6. <https://doi.org/10.1002/jmv.1890410503>
- Emery, V. C., & Griffiths, P. D. (1990). Current Status Review Molecular biology of cytomegalovirus. *Int. J. Exp. Path.*, 71(71), 905–918.
- Eriksson, M., Jokinen, J. J., Söderlund, S., Hämmäinen, P., Lommi, J., & Lemström, K. (2018). Low-dose valganciclovir prophylaxis is efficacious and safe in cytomegalovirus seropositive heart transplant recipients with anti-thymocyte globulin. *Transplant Infectious Disease*, 20(3), 1–8. <https://doi.org/10.1111/tid.12868>
- Fishman, J. A., Emery, V., Freeman, R., Pascual, M., Rostaing, L., Schlitt, H. J., Sgarabotto, D., Torre-cisneros, J., & Uknis, M. E. (2007). Cytomegalovirus in transplantation - Challenging the status quo. *Clinical Transplantation*, 21(2), 149–158. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2006.00618.x>
- Fleming, J. N., Taber, D. J., Weimert, N. A., Nadig, S., McGillicuddy, J. W., Bratton, C. F., Baliga, P. K., & Chavin, K. D. (2017). Valganciclovir (VGCV) followed by cytomegalovirus (CMV) hyperimmune globulin compared to VGCV for 200 days in abdominal organ transplant recipients at high risk for CMV infection: A prospective, randomized pilot study. *Transplant Infectious Disease*, 19(6), 1–8. <https://doi.org/10.1111/tid.12779>
- Garcia-Gallo, C. L., Fadul, C. G., Laporta, R., Portero, F., Millan, I., & Ussetti, P. (2015). Cytomegalovirus Immunoglobulin for Prophylaxis and Treatment of

- Cytomegalovirus Infection in the (Val)Ganciclovir Era: A Single-Center Experience. *Annals of Transplantation*, 20, 661–666. <https://doi.org/10.12659/AOT.894694>
- Geddes, C. C., Church, C. C., Collidge, T., McCrudden, E. A. B., Gillespie, G., Matthews, E., Hainmueller, A., & Briggs, J. D. (2003). Management of cytomegalovirus infection by weekly surveillance after renal transplant: analysis of cost, rejection and renal function. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 18(9), 1891–8.
- Gerna, G., & Baldanti, F. (2019). Brief molecular diagnostic criteria for human cytomegalovirus infection/disease. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 19(9), 773–775. <https://doi.org/10.1080/14737159.2019.1657010>
- Gerna, G., Lilleri, D., Furione, M., & Baldanti, F. (2011). Management of human cytomegalovirus infection in transplantation: validation of virologic cut-offs for preemptive therapy and immunological cut-offs for protection. *New Microbiologica*, 34, 229–254.
- Gerna, G., Lilleri, D., Zecca, M., Alessandrino, E. P., Baldanti, F., Revello, M. G., & Locatelli, F. (2005). Rising antigenemia levels may be misleading in pre-emptive therapy of human cytomegalovirus infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Haematologica*, 90(4), 527–533.
- Gillespie, G. M. A., Wills, M. R., Appay, V., O’Callaghan, C., Murphy, M., Smith, N., Sissons, P., Rowland-Jones, S., Bell, J. I., & Moss, P. A. H. (2000). Functional Heterogeneity and High Frequencies of Cytomegalovirus-Specific CD8+ T Lymphocytes in Healthy Seropositive Donors. *Journal of Virology*, 74(17), 8140–8150. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(75\)90065-4](https://doi.org/10.1016/0002-9378(75)90065-4)
- Grossi, P., Minoli, L., Percivalle, E., Irish, W., Vigano, M., & Gerna, G. (1995). Clinical and virological monitoring of human cytomegalovirus infection in 294 heart transplant recipients. *Transplantation*, 59(6), 847–51.
- Gschwendtner, D. J. (2018). *Klinische Relevanz Donor-spezifischer Antikörper bei Patienten nach Nierentransplantation - Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades*. Ludwigs-Maximilians-Universität München.
- Gupta, S., Mitchell, J. D., Markham, D. W., Mammen, P. P. A., Patel, P. C., Kaiser, P., Ring, W. S., DiMaio, J. M., & Drazner, M. H. (2008). High Incidence of Cytomegalovirus Disease in D+/R- Heart Transplant Recipients Shortly After

- Completion of 3 Months of Valganciclovir Prophylaxis. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, 27(5), 536–539. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2008.02.002>
- HCI Solutions Compendium CH. (2020). Cymevene - Compendium. Abgerufen 14. März 2020, von <https://compendium.ch/product/17758-cymevene-trockensub-500-mg/mpro>
- Hodson, E. M., Jones, C. A., Webster, A. C., Strippoli, G. F. M., Barclay, P. G., Kable, K., Vimalachandra, D., & Craig, J. C. (2005). Antiviral medications to prevent cytomegalovirus disease and early death in recipients of solid-organ transplants: A systematic review of randomised controlled trials. *Lancet*, 365(9477), 2105–2115. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66553-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66553-1)
- Inoue, N., Abe, M., Kobayashi, R., & Yamada, S. (2018). Vaccine development for Cytomegalovirus. In *Human Herpesviruses* (S. 271–296). Springer. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-47101-3\\_8](https://doi.org/10.1007/978-3-319-47101-3_8)
- Jandus, C., Simon, H. U., & Von Gunten, S. (2011). Targeting Siglecs-A novel pharmacological strategy for immuno- and glycotherapy. *Biochemical Pharmacology*, 82(4), 323–332. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2011.05.018>
- Jongsma, H., Bouts, A. H., Cornelissen, E. A. M., Beersma, M. F. C., & Cransberg, K. (2013). Cytomegalovirus prophylaxis in pediatric kidney transplantation: The Dutch experience. *Pediatric Transplantation*, 17(6), 510–517. <https://doi.org/10.1111/petr.12115>
- Khoury, J. A., Storch, G. A., Bohl, D. L., Schuessler, R. M., Torrence, S. M., Lockwood, M., Gaudreault-Keener, M., Koch, M. J., Miller, B. W., Hardinger, K. L., Schnitzler, M. A., & Brennan, D. C. (2006). Prophylactic versus preemptive oral valganciclovir for the management of cytomegalovirus infection in adult renal transplant recipients. *American Journal of Transplantation*, 6(9), 2134–2143. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01413.x>
- Kliem, V., Fricke, L., Wollbrink, T., Burg, M., Radermacher, J., & Rohde, F. (2007). Improvement in long-term renal graft survival due to CMV prophylaxis with oral ganciclovir: Results of a Randomized Clinical Trial. *American Journal of Transplantation*, 8(5), 975–983. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2007.02133.x>
- Kloppenburg, G., De Graaf, R., Herngreen, S., Grauls, G., Bruggeman, C., & Stassen, F. (2005). Cytomegalovirus aggravates intimal hyperplasia in rats by stimulating smooth muscle cell proliferation. *Microbes and Infection*, 7(2), 164–170.

- <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2004.10.008>
- Ko, E. J., Yu, J. H., Yang, C. W., & Chung, B. H. (2019). Usefulness of valgacyclovir prophylaxis for cytomegalovirus infection after anti-thymocyte globulin as rejection therapy. *Korean Journal of Internal Medicine*, 34(2), 375–382. <https://doi.org/10.3904/kjim.2017.040>
- Kobashigawa, J., Zuckermann, A., Macdonald, P., Leprince, P., Esmailian, F., Luu, M., Mancini, D., Patel, J., Razi, R., Reichenspurner, H., Russell, S., Segovia, J., Smedira, N., Stehlik, J., & Wagner, F. (2014). Report from a consensus conference on primary graft dysfunction after cardiac transplantation. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, 33(4), 327–340. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2014.02.027>
- Kotton, C. N., Kumar, D., Caliendo, A. M., Huprikar, S., Chou, S., Danziger-Isakov, L., & Humar, A. (2018). *The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid Organ Transplantation*. *Transplantation* (Bd. 102). <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002191>
- Krogsgaard, K., Boesgaard, S., Aldershvile, J., Arendrup, H., Mortensen, S. A., & Petterson, G. (2009). Cytomegalovirus infection rate among heart transplant patients in relation to anti-thymocyte immunoglobulin induction therapy. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 26(3), 239–247. <https://doi.org/10.3109/00365549409011791>
- Kwekkeboom, J., Tha-In, T., Tra, W. M. W., Hop, W., Boor, P. P. C., Mancham, S., Zondervan, P. E., Vossen, A. C. T. M., Kusters, J. G., De Man, R. A., & Metselaar, H. J. (2005). Hepatitis B immunoglobulins inhibit dendritic cells and T cells and protect against acute rejection after liver transplantation. *American Journal of Transplantation*, 5(10), 2393–2402. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2005.01029.x>
- Lautenschlager, I., Loginov, R., Mäkisalo, H., & Höckerstedt, K. (2013). Prospective study on CMV-reactivations under preemptive strategy in CMV-seropositive adult liver transplant recipients. *Journal of Clinical Virology*, 57(1), 50–53. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2013.01.013>
- Lewis Bate, S., Dollard, S. C., & Cannon, M. J. (2010). Cytomegalovirus Seroprevalence in the United States: The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1988-2004. *Clinical Infectious Diseases*, 50(11), 1439–1447. <https://doi.org/10.1086/652438>

- Locatelli, F., Percivalle, E., Comoli, P., Maccario, R., Zecca, M., Giorgiani, G., De Stefano, P., & Gerna, G. (1994). Human cytomegalovirus (HCMV) infection in paediatric patients given allogeneic bone marrow transplantation: Role of early antiviral treatment for HCMV antigenaemia on patients' outcome. *British Journal of Haematology*, 88(1), 64–71. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1994.tb04978.x>
- Los-Arcos, I., Len, O., Perello, M., Torres, I. B., Codina, G., Esperalba, J., Sellarés, J., Moreso, F., Seron, D., & Gavaldà, J. (2019). Is antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients a risk factor for developing cytomegalovirus or BK virus infection? Results from a case-control study. *Journal of Clinical Virology*, 110(August 2018), 45–50. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2018.11.010>
- Macesic, N., Langsford, D., Nicholls, K., Hughes, P., Gottlieb, D. J., Clancy, L., Blyth, E., Micklethwaite, K., Withers, B., Majumdar, S., Fleming, S., & Sasadeusz, J. (2015). Adoptive T cell immunotherapy for treatment of ganciclovir-resistant cytomegalovirus disease in a renal transplant recipient. *American Journal of Transplantation*, 15(3), 827–832. <https://doi.org/10.1111/ajt.13023>
- Marty, F. M., Winston, D. J., Chemaly, R. F., Mullane, K. M., Shore, T. B., Papanicolaou, G. A., Chittick, G., Brundage, T. M., Wilson, C., Morrison, M. E., Foster, S. A., Nichols, W. G., & Boeckh, M. J. (2019). A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Trial of Oral Brincidofovir for Cytomegalovirus Prophylaxis in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 25(2), 369–381. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.09.038>
- Matthews, T., & Boehme, R. (1988). Antiviral activity and mechanism of action of ganciclovir. *Rev Infect Dis*, 10, 490–494.
- Merigan, T. C., Renlund, D. G., Keay, S., Bristow, M. R., Starnes, V., O'Connell, J. B., Resta, S., Dunn, D., Gamberg, P., Ratkovec, R. M., Richenbacher, W. E., Millar, R. C., DuMond, C., DeAmond, B., Sullivan, V., Cheney, T., Buhles, W., & Stinson, E. B. (1992). A Controlled Trial of Ganciclovir To Prevent Cytomegalovirus Disease After Heart Transplantation. *The New England Journal of Medicine*, 326(10), 1182–1186.
- Mertens, T. (2009). Zytomegalievirus (CMV). *HIV&more*, 4(4), 30.
- Michelo, C. M., van Cranenbroek, B., Touw, P., Claas, F. H. J., van der Meer, A., & Joosten, I. (2017). Human Cytomegalovirus Infection Increases Both Antibody-



- and Non–Antibody-Dependent Cellular Reactivity by Natural Killer Cells. *Transplantation Direct*, 3(12), 1–7. <https://doi.org/10.1097/txd.0000000000000750>
- Moreau, A., Varey, E., Anegon, I., & Cuturi, M.-C. (2013). Effector Mechanisms of Rejection. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 3(015461), 1–33. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a015461> Cite
- Mulisch, M. (2014). Kapitel 2: Antikörper. In *Verfahren der Immunlokalisation - ein Überblick* (S. 3–10). <https://doi.org/10.1007/978-3-658-03829-8>
- Nakamura, R., La Rosa, C., Longmate, J., Drake, J., Slape, C., Zhou, Q., Lampa, M. G., O'Donnell, M., Cai, J.-L., Farol, L., Salhotra, A., Snyder, D. S., Aldoss, I., Forman, S. J., Miller, J. S., Zaia, J. A., & Diamond, D. J. (2016). Cytomegalovirus chimeric epitope vaccine supplemented with PF03512676 (CMVPepVax) in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: viremia, immunogenicity and survival outcomes in a randomised phase 1b trial. *Lancet Haematol.*, 3(2), 87–89. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(15\)00246-X](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(15)00246-X).Cytomegalovirus
- Papadopoulou, A., Gerdemann, U., Katari, U. L., Tzannou, I., Liu, H., Martinez, C., Leung, K., Carrum, G., Gee, A. P., Vera, J. F., Krance, R. A., Brenner, M. K., Rooney, C. M., Heslop, H. E., & Leen, A. M. (2014). Activity of broad-spectrum T cells as treatment for AdV, EBV, CMV, BKV, and HHV6 infections after HSCT. *Science Translational Medicine*, 6(242). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008825>
- Paya, C., Humar, A., Dominguez, E., Washburn, K., Blumberg, E., Alexander, B., Freeman, R., Heaton, N., & Pescovitz, M. D. (2004). Efficacy and Safety of Valganciclovir vs. Oral Ganciclovir for Prevention of Cytomegalovirus Disease in Solid Organ Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation*, 4(4), 611–620. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2004.00382.x>
- Perry, C. M., & Faulds, D. (1996). Valaciclovir. *Drugs*, 52(5), 754–772. <https://doi.org/10.2165/00003495-199652050-00009>
- Potena, L., Grigioni, F., Magnani, G., Lazzarotto, T., Musuraca, A. C., Ortolani, P., Coccolo, F., Fallani, F., Russo, A., & Branzi, A. (2009). Prophylaxis Versus Preemptive Anti-cytomegalovirus Approach for Prevention of Allograft Vasculopathy in Heart Transplant Recipients. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, 28(5), 461–467. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2009.02.009>
- Potena, L., & Valantine, H. A. (2007). Cytomegalovirus-associated allograft rejection

- in heart transplant patients. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 20(4), 425–431. <https://doi.org/10.1097/QCO.0b013e328259c33b>
- Preiksaitis, J. K., Hayden, R. T., Tong, Y., Pang, X. L., Fryer, J. F., Heath, A. B., Cook, L., Petrich, A. K., Yu, B., & Caliendo, A. M. (2016). Are We There Yet? Impact of the First International Standard for Cytomegalovirus DNA on the Harmonization of Results Reported on Plasma Samples. *Clinical Infectious Diseases*, 63(5), 583–589. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw370>
- Punch, J. (2019). Kidney Transplantation: Past, Present and Future. Abgerufen 8. Februar 2021, von <https://web.stanford.edu/dept/HPS/transplant/html/chronic.html>
- Rea, F., Potena, L., Yonan, N., Wagner, F., & Calabrese, F. (2016). Cytomegalovirus Hyper Immunoglobulin for CMV Prophylaxis in Thoracic Transplantation. *Transplantation*, 100(3), S19–S26. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001096>
- Reischig, T., Hribova, P., Jindra, P., Hes, O., Bouda, M., Treska, V., & Viklicky, O. (2012). Long-term outcomes of pre-emptive valganciclovir compared with valacyclovir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus in renal transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 23(9), 1588–97. <https://doi.org/10.1681/ASN.2012010100>
- Reischig, T., Jindra, P., Hes, O., Švecová, M., Klaboch, J., & Třeška, V. (2008). Valacyclovir Prophylaxis Versus Preemptive Valganciclovir Therapy to Prevent Cytomegalovirus Disease After Renal Transplantation. *American Journal of Transplantation*, 8(1), 69–77. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2007.02031.x>
- Robert-Koch-Institut. (2014). Epidemiologisches Bulletin. *Epidemiologisches Bulletin*, 3(30), 261–263. <https://doi.org/10.1177/0265659014565281>
- Römhild, H. A. (2011). *Bedeutung der CMV-Infektion nach Nierentransplantation*. TU München. Abgerufen von <https://mediatum.ub.tum.de/doc/1071120/1071120.pdf>
- Rosenkranz, A., Krisper, P., Eller, K., Lhotta, K., & Mayer, G. (2015). Chronische Niereninsuffizienz. *Österreichische Ärztezeitung*, 21(1), 22–30. <https://doi.org/10.1055/s-2005-865394>
- Schwab, I., & Nimmerjahn, F. (2013). Intravenous immunoglobulin therapy: How does IgG modulate the immune system? *Nature Reviews Immunology*, 13(3), 176–189. <https://doi.org/10.1038/nri3401>
- Solano, C., Gimenez, E., Pinana, J., Vinuesa, V., Poujois, S., Zaragoza, S., M, C., &

- Navarro, D. (2016). Preemptive antiviral therapy for CMV infection in allogeneic stem cell transplant recipients guided by the viral doubling time in the blood. *Bone Marrow Transplantation*, 51, 718–721. <https://doi.org/10.1038/bmt.2015.303>
- Solidoro, P., Delsedime, L., Bergallo, M., Libertucci, D., Ruffini, E., Costa, C., Rinaldi, M., Amoroso, A., & Baldi, S. (2009). Combined Prophylaxis Decreases Incidence of CMV-Associated Pneumonia After Lung Transplantation. *Transplantation Proceedings*, 41(4), 1347–1348. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2009.03.076>
- Späth, P. J., Schneider, C., & von Gunten, S. (2017). Clinical Use and Therapeutic Potential of IVIG/SCIG, Plasma-Derived IgA or IgM, and Other Alternative Immunoglobulin Preparations. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 65(3), 215–231. <https://doi.org/10.1007/s00005-016-0422-x>
- Speir, E. (2000). Cytomegalovirus Gene Regulation by Reactive Oxygen Species. *Annals New York Academy of Sciences*, 899, 363–374.
- Stamminger, T. (1997). Zytomegalievirus-Infektionen nach Transplantationen. *Deutsches Ärzteblatt*, 94(4), 168–173.
- Stewart, S., Winters, G. L., Fishbein, M. C., Tazelaar, H. D., Kobashigawa, J., Abrams, J., Andersen, C. B., Angelini, A., Berry, G. J., Burke, M. M., Demetris, A. J., Hammond, E., Itescu, S., Marboe, C. C., McManus, B., Reed, E. F., Reinsmoen, N. L., Rodriguez, E. R., Rose, A. G., Rose, M., Suci-Focia, N., Zeevi, A., & Billingham, M. E. (2005). Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, 24(11), 1710–1720. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2005.03.019>
- Strippoli, G. F. M., Hodson, E. M., Jones, C., & Craig, J. C. (2006). Pre-emptive treatment for cytomegalovirus viremia to prevent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Transplantation*, 81(2), 139–145. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000183970.71366.da>
- Szyguła-Jurkiewicz, B., Szczurek, W., Gasior, M., & Zembala, M. (2015). Risk factors of cardiac allograft vasculopathy. *Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska*, 12(4), 328–333. <https://doi.org/10.5114/kitp.2015.56783>
- Torres-Madriz, G., & Boucher, H. W. (2008). Immunocompromised Hosts: Perspectives in the Treatment and Prophylaxis of Cytomegalovirus Disease in Solid-Organ Transplant Recipients. *Clinical Infectious Diseases*, 47(5), 702–711.

<https://doi.org/10.1086/590934>

- Valantine, H. A., Luikart, H., Doyle, R., Theodore, J., Hunt, S., Oyer, P., Robbins, R., Berry, G., & Reitz, B. (2001). Impact of Cytomegalovirus Hyperimmune Globulin on Outcome after Cardiothoracic Transplantation. *Transplantation*, 72(10), 1647–1652.
- Van Gent, R., Metselaar, H. J., & Kwekkeboom, J. (2017). Immunomodulation by hyperimmunoglobulins after solid organ transplantation: Beyond prevention of viral infection. *Transplantation Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.trre.2017.01.001>
- Vymetalova, J., Kubanek, M., Gazdic, T., Vrbska, J., Malek, I., & Kautzner, J. (2012). Comparison of universal prophylaxis and preemptive treatment with valganciclovir in management of cytomegalovirus infection in heart transplant recipients. *Cor et Vasa*, 54(1), e16–e21. <https://doi.org/10.1016/j.crvasa.2012.01.009>
- Weill, D. (2001). Role of cytomegalovirus in cardiac allograft vasculopathy. *Transplant Infectious Disease*, 3(SUPPL. 2), 44–48.
- Weis, M., Kledal, T. N., Lin, K. Y., Panchal, S. N., Gao, S. Z., Valantine, H. A., Mocarski, E. S., & Cooke, J. P. (2004). Cytomegalovirus Infection Impairs the Nitric Oxide Synthase Pathway: Role of Asymmetric Dimethylarginine in Transplant Arteriosclerosis. *Circulation*, 109(4), 500–505. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000109692.16004.AF>
- Witzke, O., Hauser, I. A., Bartels, M., Wolf, G., Wolters, H., & Nitschke, M. (2012). Valganciclovir Prophylaxis Versus Preemptive Therapy in Cytomegalovirus-Positive Renal Allograft Recipients: 1-Year Results of a Randomized Clinical Trial. *Transplantation*, 93(1), 61–68. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e318238dab3>
- Zamora, M. R., Nicolls, M. R., Hodges, T. N., Marquesen, J., Astor, T., Grazia, T., & Weill, D. (2004). Following Universal Prophylaxis with Intravenous Ganciclovir and Cytomegalovirus Immune Globulin, Valganciclovir is Safe and Effective for Prevention of CMV Infection Following Lung Transplantation. *American Journal of Transplantation*, 4(10), 1635–1642. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2004.00571.x>

## 10. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Elektronenmikroskopisches Bild des CMV-Kapsids	10
Abbildung 2 CMV – Serologie Risikokonstellationen	13
Abbildung 3 Induktion der Aktivierung von Endothelzellen durch DSA	17
Abbildung 4 Schema eines IgG-Moleküls	20
Abbildung 5 F(ab') <sub>2</sub> - and Fc-abhängige Signalwege der IVIG-Aktivität	21
Abbildung 6 Chronisches Nierenversagen zum Zeitpunkt der HTx	32
Abbildung 7 Zusammenhang zwischen Risikogruppe und Medikation	33
Abbildung 8 Kaplan-Meier-Analyse der Mortalität nach HTx aller Risikogruppen	37
Abbildung 9 Kaplan-Meier-Analyse der Mortalität nach HTx der Niedrigrisikopatienten	38
Abbildung 10 Kaplan-Meier-Analyse der Mortalität nach HTx der Hochrisikopatienten	38
Abbildung 11 Kaplan-Meier-Analyse des CMV-freien Überlebens nach HTx aller Risikogruppen	39
Abbildung 12 Kaplan-Meier-Analyse des CMV-freien Überlebens der Niedrigrisikopatienten	40
Abbildung 13 Kaplan-Meier-Analyse des CMV-freien Überlebens der Hochrisikopatienten	40
Abbildung 14 Kaplan-Meier-Analyse der Mortalität nach HTx aller Risikogruppen	42
Abbildung 15 Kaplan-Meier-Analyse der Mortalität nach HTx der Niedrigrisikopatienten	43
Abbildung 16 Kaplan-Meier-Analyse der Mortalität nach HTx der Hochrisikopatienten	43
Abbildung 17 Kaplan-Meier-Analyse des CMV-freien Überlebens nach HTx	44
Abbildung 18 CMV-freies Überleben nach HTx der Niedrigrisikopatienten	45
Abbildung 19 Kaplan-Meier-Analyse des CMV-freien Überlebens der Hochrisikopatienten	46
Abbildung 20 Kaplan-Meier-Analyse der Mortalität nach HTx aller Risikogruppen	47
Abbildung 21 Kaplan-Meier-Analyse der Mortalität nach HTx, nur Niedrigrisikopatienten	48
Abbildung 22 Kaplan-Meier-Analyse der Mortalität nach HTx der Hochrisikopatienten	48
Abbildung 23 Kaplan-Meier-Analyse der CMV-freien Zeit nach HTx aller Risikogruppen	49
Abbildung 24 Kaplan-Meier-Analyse der CMV-freien Zeit der Niedrigrisikopatienten	50
Abbildung 25 Kaplan-Meier-Analyse der CMV-freien Zeit der Hochrisikopatienten	50
Abbildung 26 ROC-Analyse der prophylaktischen VAL-Dosierung	55
Abbildung 27 ROC-Analyse der Dauer der Gabe von Valganciclovir	57
Abbildung 28 TLD von CMVIG prophylaktisch - ROC-Analyse	58

## 11. Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1 Demographische Eigenschaften der Patientenkohorte</i>	28
<i>Tabelle 2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren vor HTx</i>	29
<i>Tabelle 3 Indikationen zur HTx</i>	30
<i>Tabelle 4 Mechanische Kreislaufunterstützung und Dringlichkeit der HTx</i>	31
<i>Tabelle 5 Virusserologie (IgG positiv) des Empfängers vor HTx</i>	34
<i>Tabelle 6 Transplantationscharakteristika</i>	35
<i>Tabelle 7 Follow-up-Zeit und Mortalität</i>	41
<i>Tabelle 8 Vergleich von CMV-Prophylaxe und präemptiver Therapie nach HTx</i>	62
<i>Tabelle 9 Valganciclovir als Prophylaxe - Dauer und Dosierung</i>	87
<i>Tabelle 10 Prophylaktische CMVIG Dosierung</i>	88
<i>Tabelle 11 Übersicht der Studien zu präemptiver und prophylaktischer CMV-Therapie</i>	89
<i>Tabelle 12 Studien zur CMVIG-Gabe nach HTx</i>	95
<i>Tabelle 13 Studien zur Dauer und Dosierung der CMV-Prophylaxe</i>	96

## 12. Anhang

### Anhang 1: Dosierung und Dauer der Prophylaxe

Tabelle 9 Valganciclovir als Prophylaxe - Dauer und Dosierung

<b>Virostatika als Primärprophylaxe</b>	<b>Gesamt n=23</b>	<b>PT n=19</b>	<b>CMVIG n=14</b>	<b>VAL n=4</b>	<b>VAL+CMVIG n=19</b>	<b>T-Test p-Wert</b>
<b>Dosis der Prophylaxe mit VAL in mg/Tag</b>	1417 (±1007)	-/-	-/-	1294 (±943)	1443 (±1042)	0,794
<b>Dauer der CMV-Prophylaxe in Tagen</b>	112 (±105)	-/-	-/-	84 (±42)	119 (±114)	0,556
<b>Virostatika als Sekundärprophylaxe</b>	<b>Gesamt n=23</b>	<b>PT n=19</b>	<b>CMVIG n=14</b>	<b>VAL n=4</b>	<b>VAL+CMVIG n=19</b>	<b>T-Test p-Wert</b>
<b>Dosis der Sekundärprophylaxe mit VAL in mg/Tag</b>	964 (±596)	622 (±482)	1170 (±604)	-/-	-/-	0,398
<b>Dauer der Sekundärprophylaxe in Tagen</b>	104 (±83)	70 (±45)	125 (±98)	-/-	-/-	0,366

Tabelle 10 Prophylaktische CMVIG Dosierung

	<b>Gesamt</b> n=33	<b>Präemptiv</b> n=19	<b>CMVIG</b> n=14	<b>VAL</b> n=4	<b>VAL+CMVIG</b> n=19	<b>T-Test</b> p-Wert
Dosis pro Gabe CMVIG in mg	8197 (±5371)	-/-	8750 (±6986)	-/-	7789 (±3952)	0,343
Dauer der Gabe in Tagen	1,7 (±0,85)	-/-	1,64 (±0,93)	-/-	1,74 (±0,81)	0,816



## Anhang 2: Übersicht der Studien zu präemptiver und prophylaktischer CMV-Therapie

Tabelle 11 Übersicht der Studien zu präemptiver und prophylaktischer CMV-Therapie

Autoren	Art der Studie	Art der Patienten	Follow-Up-Zeit	Untersuchte Medikamente	Ergebnisse / Endpunkte
<b>Khoury et al.</b>	Prospektive randomisierte Studie	115 Patienten nach NierenTx, CMV: R+ oder D+	48 Monate nach Tx	VAL-Prophylaxe 900mg zweimal täglich für 100 Tage nach Tx vs. präemptive Therapie mit VAL bei CMV-Virämie	CMV-Virämie in der präemptiven Gruppe signifikant häufiger, CMV-Erkrankung und späte CMV-Infektionen (>100 Tage) in beiden Gruppen gleich häufig
<b>Lautenschlager et al.</b>	Prospektive Observationsstudie	161 Patienten nach Leber-Tx, CMV: R+	4 Jahre nach Tx	Ausschließlich präemptiv, Ganciclovir/VAL bei CMV-Virämie	Wenige CMV-Infektionen nach Transplantation generell, signifikante CMV-Infektionen wuren mit Ganciclovir erfolgreich therapiert (Lautenschlager et al. 2013)

<b>Vymetalova et al.</b>	Prospektive Interventionsstudie	35 Patienten nach HTx, CMV: R+	12 Monate nach Tx	Prophylaxe mit VAL 900mg tgl für 100 Tage; Kontrollgruppe mit VAL bei CMV-Virämie	CMV-Virämie in den ersten 100 Tagen nach HTx signifikant niedriger bei Prophylaxe, weniger ACR in der Prophylaxe-Gruppe 12 Monate nach HTx
<b>Potena et al.</b>	Prospektive Interventionsstudie	40 Patienten nach HTx	12 Monate nach Tx	900mg VAL tgl für 40 Tage nach Tx; präemptiv mit Ganciclovir bei Virämie	Intimaverdickung als Schweregrad der TVP in der prophylaktisch therapierten Gruppe signifikant reduziert
<b>Kliem et al.</b>	Prospektive randomisierte Studie	148 Patienten nach Nieren-Tx, CMV D+ oder R+	4 Jahre nach Tx	1000mg Ganciclovir oral für 90 Tage nach Tx oder präemptiv mit Ganciclovir 5mg/kgKG bei CMV-Virämie	Prophylaxe erhöhte das Transplantatüberleben nach 4 Jahren signifikant, nach 12 Monaten 65% weniger CMV-Virämien bei Prophylaxe, Mortalität nach 12 Monaten post Tx in beiden Gruppen gleich
<b>Merigan et al.</b>	Prospektive randomisierte Studie	149 Patienten nach HTx, davon 112 R+ und 37 D+/R-	120 Tage nach Tx	Ganciclovir 5mg/kg iv für 28 Tage nach Tx oder Placebo	CMV-Erkrankung ohne Ganciclovir-Prophylaxe sehr viel häufiger, in der Hochrisikogruppe

					kein Unterschied zwischen Ganciclovir und Placebo
<b>Reischig et al.</b>	Prospektive randomisierte Studie	70 Patienten nach Nieren-Tx, CMV D+ oder R+	12 Monate nach Tx	3 Monate Valaciclovir (2g/Tag) oder präemptive Therapie mit VAL 2 x 900mg/Tag bei CMV-Virämie	Inzidenz der CMV-Virämie bei Prophylaxe geringer, Inzidenz CMV-Erkrankung in beiden Gruppen gleich. ACR in der präemptiv therapierten Gruppe häufiger.
<b>Witzke et al. (VIPP-Studiengruppe)</b>	Prospektive randomisierte Studie	296 Patienten nach Nieren-Tx, CMV R+	12 Monate nach Tx	900mg VAL täglich für 100 Tage oder präemptiv mit 1800mg VAL/Tag bei CMV-Virämie, gefolgt von Sekundärprophylaxe	Inzidenz der CMV-Infektionen und CMV-Erkrankungen in der präemptiven Gruppe deutlich erhöht, Grafffunktion und -überleben nicht signifikant unterschiedlich
<b>Paya et al.</b>	Prospektive randomisierte Studie	364 Patienten nach Herz-, Nieren-, Leber-, Nieren-Pankreas-, Nieren-Herz- oder Nieren-	12 Monate nach Tx	900mg VAL täglich für 100 Tage nach Tx oder 1000mg orales Ganciclovir täglich für 100 Tage nach Tx	Inzidenz CMV-Erkrankung nach 12 Monaten bei beiden Medikamenten gleich, Inzidenz CMV-Virämie nach 6 Monaten bei VAL signifikant niedriger

		Leber-Tx mit CMV D+/R-				
<b>Hodson et al.</b>	Metaanalyse von 32 randomisierten Studien	1981 Patienten nach solider Organ-Tx	3-18 Monate nach Tx	Ganciclovir/VAL oder Aciclovir nach Tx; Kontrollgruppe mit Placebo oder ohne CMV-Behandlung	CMV-Erkrankung bei Prophylaxe stets deutlich seltener, sehr heterogene Ergebnisse zu CMV- Virämien, Mortalität durch Prophylaxe gesenkt, ACR- Inzidenz/Transplantatüberleben durch Prophylaxe unverändert	
<b>Strippoli et al.</b>	Metaanalyse von 10 randomisierten Studien	476 Patienten nach solider Organ-Tx	3-18 Monate nach Tx	Präemptive Therapie vs prophylaktische Monotherapie mit Ganciclovir	Kein signifikanter Unterschied zwischen Prophylaxe und präemptiver Therapie in Bezug auf Mortalität / ACR / CMV- Erkrankung	
<b><i>Kombitherapie VAL + CMVIG</i></b>						
<b>Fleming et al.</b>	Prospektive, randomisierte Studie	40 Patienten nach Nieren-, Leber- oder Pankreas-Tx, CMV: R-	200 Tage nach Tx	200 Tage VAL Monotherapie vs. 100 Tage VAL in Kombination mit drei monatlichen Gaben CMVIG	Kein Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich CMV- Infektionen, -Erkrankungen. Erhöhte Serokonversion in der CMVIG-Gruppe.	

<b>Garcia-Gallo et al.</b>	Retrospektive Kohortenstudie	159 Patienten nach Lungen-Tx, CMV-Serostatus D+/R- oder R+	19 Monate nach Tx	VAL für 6 Monate postop und CMVIG 16 Gaben postop bei D+/R-, nur VAL für 3 Monate bei R+	CMV-Virämie erhöht bei D+/R-, Zeitpunkt der CMV-Virämie ähnlich bei D+/R- und R+, ACR-Rate in beiden Gruppen gleich, Mortalität in beiden Gruppen gleich
<b>Jongsma et al.</b>	Retrospektive Observationsstudie	159 pädiatrische Patienten nach Nieren-Tx		VAL für 3 Monate (oder Aciclovir + CMVIG) bei D+/R-, Aciclovir für 3 Monate bei R+, keine Prophylaxe bei D-/R-	Prophylaxe mittels Valganciclovir effektiv gegen CMV-Virämie in der Hochrisikogruppe, nach 3 Monaten deutlicher Anstieg der Infektionsrate VAL alleine effektiver gegen CMV-Virämie als Aciclovir + CMVIG
<b>Solidoro et al.</b>	Retrospektive Kohortenstudie	57 Patienten nach Lungen-Tx		Aciclovir für 24 Monate oder VAL für 3 Wochen, dann Aciclovir für 24 Monate plus CMVIG 16 Gaben postop	Signifikante Senkung der Inzidenz von CMV-Pneumonie nach LungenTx unter Prophylaxe mit CMVIG + Aciclovir + VAL im Gegensatz zu Aciclovir Monotherapie
<b>Zamora et al.</b>	Retrospektive Kohortenstudie	230 Patienten nach Lungen-Tx		VAL für 180/270/365 Tage + CMVIG oder Aciclovir + CMVIG	VAL + CMVIG signifikant stärkere Senkung der Inzidenz an CMV-Erkrankung, CMV-Virämien

				Prophylaxe >180 Tage effektiver als kürzere Zeiträume
<b>Valantine et al.</b>	Retrospektive Kohortenstudie	80 Patienten nach Herz- oder Herz-Lungen- Transplantation	VAL + CMGIV prophylaktisch, in der historischen Kontrollgruppe nur VAL	Mortalität signifikant gesenkt durch CMVIG; kein einziger Fall von TVP unter CMVIG

### Anhang 3: Studien zur Gabe von CMVIG nach HTx und zur Dauer und Dosierung der Prophylaxe

Tabelle 12 Studien zur CMVIG-Gabe nach HTx

Autoren	Art der Studie	Art der Patienten	Follow-Up-Zeit	Untersuchte Medikamente	Ergebnisse / Endpunkte
<b>Rea et al.</b>	Metaanalyse	>30.000 Patienten nach Tx von Thoraxorganen	1995-2016	CMVIG vs no CMVIG oder CMVIG vs VAL	Bei HTx: CMV-Virämie seltener unter CMVIG-Gabe, insbesondere bei Hochrisikopatienten ACR-/TVP-Inzidenz niedriger unter CMVIG
<b>Aguado et al.</b>	Prospektive Kohortenstudie	31 Patienten nach HTx, CMV R+	6 Monate nach Tx	VAL Monotherapie oder CMVIG Monotherapie	Unter CMVIG-Monotherapie CMV-Erkrankung häufiger, CMV-Virämie in beiden Gruppen gleich
<b>Carbone et al.</b>	Prospektive Interventionsstudie	6 Patienten nach HTx, CMV R-	3 Monate nach Tx	8 CMVIG Gaben nach Tx, einmalig Ganciclovir in den ersten 24h nach Tx	Keine Fälle von ACR, Immunmodulation auf T-Zell und B-Zell-Ebene durch CMVIG nachweisbar

#### Anhang 4: Studien zur Dauer und Dosierung der Prophylaxe

Tabelle 13 Studien zur Dauer und Dosierung der CMV-Prophylaxe

Autoren	Art der Studie	Patienten	Follow-up-Zeitraum	Medikamente	Ergebnisse
<b>Doesch et al.</b>	Retrospektive Observationsstudie	146 Patienten nach HTx mit normaler Nierenfunktion	12 Monate nach Tx	VAL 900mg/Tag für 6 Monate nach Tx	Prophylaxe in dieser Dosierung Dauer sicher durchführbar; bei Therapieabbruch deutlicher Anstieg der Rate an CMV-Virämien
<b>Gupta et al.</b>	Retrospektive Observationsstudie	7 Patienten nach HTx mit CMV D+/R-	7 Monate nach Tx	CMVIG + VAL für 3 Monate nach Tx	86% entwickelten CMV-Erkrankung nach Therapieende



<b>Lefeuivre et al.</b>	Retrospektive Observationsstudie	11 Patienten nach HTx	12 Monate nach Tx	VAL 900mg für 3-6 Monate nach Tx	Gute Senkung der CMV- Infektionsrate unter Therapie, Anstieg der CMV- Kopien nach Therapieende
<b>Eriksson et al.</b>	Retrospektive Observationsstudie	100 Patienten nach HTx	Durchschnittlich 3,7 Jahre nach Tx	VAL 900mg tgl für 6 Monate nach Tx bei D+/R-, VAL 450mg für 3 Monate nach Tx bei allen anderen	CMV-Virämien vorrangig nach Therapieende oder bei unzureichender Dosis (fehlende Adhärenz)
<b>Halim et al.</b>	Prospektive, randomisierte Studie	196 Patienten nach NTx, keine CMV D+/R-	6 Monate nach Tx	VAL 900mg oder 450mg tgl für 6 Monate nach Tx	CMV-Infektionen, Nebenwirkungen und Therapieabbrüche in der 900mg-Gruppe häufiger

### **Anhang 5: Weitere prädiktive Marker der CMV-Virämie**

Von den 56 Patienten dieser Studie erhielten fünf Patienten keine Induktion der Immunsuppression (8,9%), 50 Patienten (89,3%) erhielten eine Induktion mit rATG und von einem Patienten gab es keine ausreichende Dokumentation der immunsuppressiven Medikamente in den ersten Tagen auf Intensivstation. Dies unterschied sich nicht signifikant innerhalb der vier verschiedenen Gruppen der CMV-Prophylaxe ( $p=0,738$ ).

In Hinblick auf die CMV-Virämie bei EBV-positiven Patienten gab es zu einem Patienten keine präoperativen Daten zum EBV-Status, ansonsten zeigte sich bei einem p-Wert von 0,484 keine erhöhte Inzidenz von CMV-Virämien bei EBV-positiven Patienten. Für alle VZV-positiven Patienten stellen sich die Ergebnisse genau deckungsgleich zu den EBV-positiven Patienten dar.

Ein Hinweis auf einen möglichen Zusammenhang zwischen HSV-Infektionen vor HTx und der Entwicklung von CMV-Virämien nach HTx zeigte sich. Es entwickelten 58,3% der HSV-negativen Patienten eine CMV-Virämie nach HTx, aber nur 36,3% der HSV-positiven Patienten. Dies ist bei einem p-Wert vom 0,283 aber nur hinweisend und nicht signifikant.

Auch nach Aufteilung dieser Analysen in Niedrigrisiko- und Hochrisiko-CMV-Patienten zeigten sich keine signifikanten Ergebnisse mit p-Werten zwischen 0,319 und 0,725.

## 13. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei besonders bei meinem Doktorvater, PD Dr. med. Markus Barten für die persönliche und gute Betreuung während der gesamten Erstellung dieser Arbeit sowie für die konstruktive Kritik und das stets offene Ohr bei allen brennenden Fragen bedanken. Besonders dankbar bin ich für die Möglichkeit und das Vertrauen, das Sie mir entgegengebracht haben, dass ich dieses Projekt 2018 in Madrid auf dem Kongress der Transplantation Society vorstellen durfte.

Ein weiterer Dank gilt Frau Christine Oelschner, der Transplantationsbeauftragten am UKE, für Ihre Hilfe mit dem Heraussuchen der Patienten- und Spenderdaten, dem schnellen Beantworten aller Fragen und Sorgen, besonders mit den ersten Schritten dieses Projektes.

Am Zentrum für Medizinische Biometrie und Epidemiologie des UKEs gilt mein Dank der ehemaligen Mitarbeiterin Frau Dr. Rosemarie Plätke für Ihre Hilfe zu Beginn des Projektes und Herrn Dr. Hans Pinnschmidt für die Unterstützung bei der Überprüfung der statistischen Auswertung meiner Daten.

Für das Korrekturlesen habe ich ganz viel Dank zu vergeben an meine Familie und Freunde: Dipl. Ing. Severin Dünnbier, Maria Gruhn, Veronika Gruhn, Dr. med. Margit Neumaier-Asang, und Dr.med. Sarah Guy, die sich alle trotz SARS-CoV2-Krise Zeit nahmen, die ganze Arbeit innerhalb kürzester Zeit zu lesen und mir Rückmeldung zu geben.

Des Weiteren danke ich meinem Kollegen Dr. med. Johan Hong für die Unterstützung zum Thema mTOR-Inhibitoren nach Herztransplantation.

Einen ganz besonderen Dank möchte ich meinem Mann Jonas Björklund aussprechen, für die Bewältigung aller schlimmen (und weniger schlimmen) Krisen mit der notwendigen IT, sowie der Geduld, Hilfsbereitschaft, dem guten Zuspruch und den Ideen. Ohne dich und deine großen und kleinen Heldentaten, hätte ich die Arbeit nie so fertig stellen können.

Abschließend möchte ich bei meinen Eltern Hans und Bernadette Neumaier und meinem Bruder, Jakob Neumaier, bedanken. Eure Unterstützung meines Studiums und dieser Arbeit bedeutet mir so viel.

## 14. Lebenslauf

**Der Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.**

## **15. Eidesstattliche Versicherung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: \_\_\_\_\_