

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

betreut am
Zentrum der Inneren Medizin
Medizinische Klinik 4 (Nephrologie)
Kommissarische Leitung: Prof. Dr. Ingeborg A. Hauser

**Retrospektive Analyse des Einflusses vom CMV-Serostatus von
Spender und Empfänger auf Patienten- und Transplantatüberleben
sowie Transplantatfunktion und Infektionsereignisse im Verlauf nach
Nierentransplantation**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Theresa Ilse Helene Imgraben

aus Müllheim-Niederweiler

Frankfurt am Main, 2022

Dekan: Prof. Dr. Stefan Zeuzen
Referentin: Prof. Dr. Ingeborg A. Hauser
Korreferent: Prof. Dr. Wolf Otto Bechstein
Tag der mündlichen Prüfung: 05.06.2023

„Alles Wissen und alles Vermehren unseres Wissens endet nicht mit einem
Schlußpunkt, sondern mit einem Fragezeichen.“

Hermann Hesse

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
1 Einleitung.....	9
1.1 Geschichte der Nierentransplantation.....	9
1.2 Cytomegalievirus.....	10
1.2.1 Epidemiologie und Transmission	10
1.2.2 Klinische Manifestation der CMV-Infektion	11
1.2.3 Diagnostik	12
1.2.4 Risikofaktoren nach Nierentransplantation	15
1.3 CMV-Infektion nach Nierentransplantation	17
1.4 Prävention von CMV-Infektionen.....	21
1.4.1 Prophylaktische Strategie.....	21
1.4.2 Präemptive Strategie	23
1.5 Immunsuppression nach Nierentransplantation	24
1.6 Abstoßungsreaktion nach Nierentransplantation.....	27
1.7 Fragestellung	31
2 Material und Methoden	33
2.1 Allgemeines.....	33
2.2 Datenerhebung.....	37
2.3 Statistik	38
3 Ergebnisse.....	40
3.1 Patientenkollektiv	40
3.2 CMV-Serostatus und CMV-Prophylaxe	42
3.3 CMV-Serostatus und CMV-Infektion	43
3.4 CMV-Serostatus und Mortalität, Transplantatüberleben und Rejektion ...	46
3.4.1 CMV-Serostatus und Mortalität	46
3.4.2 CMV-Serostatus und Transplantatüberleben.....	47
3.4.3 CMV-Serostatus und Rejektion.....	50
3.5 CMV-Prophylaxe und CMV-Infektion.....	52
3.6 CMV-Prophylaxe und Mortalität, Transplantatüberleben und Rejektion ..	54
3.6.1 CMV-Prophylaxe und Mortalität.....	54
3.6.2 CMV-Prophylaxe und Transplantatüberleben.....	56

3.6.3	CMV-Prophylaxe und Rejektion	59
3.7	CMV-Infektion und Mortalität, Transplantatüberleben und Rejektion.....	60
3.7.1	CMV-Infektion und Mortalität	60
3.7.2	CMV-Infektion und Transplantatüberleben	61
3.7.3	CMV-Infektion und Rejektion.....	62
3.8	Medikation	63
3.9	Organmanifestation	64
3.10	Viruslast	66
4	Diskussion	68
4.1	Demographien	68
4.2	CMV-Serostatus	69
4.3	CMV-Prophylaxe	75
4.4	CMV-Infektion.....	79
5	Zusammenfassung.....	82
5.1	Zusammenfassung	82
5.2	Summary	84
6	Literaturverzeichnis.....	86
7	Danksagung	102
8	Schriftliche Erklärung	103

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zeitlicher Verlauf opportunistischer Infektionen	18
Abbildung 2: Direkte und indirekte Effekte des Cytomegalievirus.....	20
Abbildung 3: Therapieschema CMV-Prophylaxe.....	35
Abbildung 4: CMV-Serostatus-Verteilung 2006-2013	41
Abbildung 5: CMV-Serostatus und Prophylaxe 2006-2009.....	42
Abbildung 6: CMV-Serostatus und Prophylaxe 2010-2013.....	43
Abbildung 7: CMV-Serostatus und Infektion 2009	44
Abbildung 8: CMV-Serostatus und Infektion 2010-2013	45
Abbildung 9: CMV-Serostatus und Mortalität 2006-2009	46
Abbildung 10: CMV-Serostatus und Mortalität 2010-2013	47
Abbildung 11: CMV-Serostatus und Transplantatüberleben 2006-2009	48
Abbildung 12: CMV-Serostatus und Transplantatüberleben 2010-2013	49
Abbildung 13: D+/R+ Serostatus und Transplantatüberleben vor und nach 2010	50
Abbildung 14: CMV-Serostatus und Rejektion 2006-2009	51
Abbildung 15: CMV-Serostatus und Rejektion 2010-2013	52
Abbildung 16: CMV-Prophylaxe und Infektion 2009	53
Abbildung 17: CMV-Prophylaxe und Infektion 2010-2013	54
Abbildung 18: CMV-Prophylaxe und Mortalität 2006-2009	55
Abbildung 19: CMV-Prophylaxe und Mortalität 2010-2013	56
Abbildung 20: CMV-Prophylaxe und Transplantatüberleben 2006-2009	57
Abbildung 21: CMV-Prophylaxe und Transplantatüberleben 2010-2013	58
Abbildung 22: CMV-Prophylaxe und Transplantatüberleben 2006-2013	59
Abbildung 23: CMV-Prophylaxe und Rejektion 2006-2013.....	60

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Alter 2006-2013.....	40
Tabelle 2: Geschlechterverteilung 2006-2013	40
Tabelle 3: CMV-Serostatus und Infektion.....	45
Tabelle 4: CMV-Serostatus und Mortalität	47
Tabelle 5: CMV-Serostatus und Transplantatüberleben	49
Tabelle 6: CMV-Serostatus und Rejektion.....	52
Tabelle 7: CMV-Prophylaxe und Infektion.....	54
Tabelle 8: CMV-Prophylaxe und Mortalität.....	56
Tabelle 9: CMV-Prophylaxe und Transplantatüberleben.....	58
Tabelle 10: CMV-Prophylaxe und Transplantatüberleben.....	59
Tabelle 11: CMV-Prophylaxe und Rejektion	60
Tabelle 12: CMV-Infektion und Mortalität	61
Tabelle 13: CMV-Infektion und Mortalität	61
Tabelle 14: CMV-Infektion und Transplantatüberleben	62
Tabelle 15: CMV-Infektion und Transplantatüberleben	62
Tabelle 16: CMV-Infektion und Rejektion.....	63
Tabelle 17: Immunsuppressive Therapie.....	64
Tabelle 18: Induktionstherapie	64
Tabelle 19: Organmanifestation.....	65
Tabelle 20: Organmanifestation und CMV-Serostatus	65
Tabelle 21: Viruslast Verteilung.....	66
Tabelle 22: Viruslast	66
Tabelle 23: Viruslast und Organmanifestation	67
Tabelle 24: Viruslast und CMV-Serostatus	67

Abkürzungsverzeichnis

APZ	Antigenpräsentierende Zellen
ATG	Antithymozytenglobulin
CD	Cluster of Differentiation
CMV	Cytomegalievirus
CsA	Cyclosporin A
CTS	Collaborative Transplant Study
DNA	Desoxyribonukleinsäure
D	Donor (Spender)
EBV	Epstein-Barr-Virus
ELISpot	Enzyme-Linked-Immuno-Spot
ESP	Eurotransplant Senior Program
FK506	Tacrolimus
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HHV-5	Humanes Herpesvirus 5
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA	Humanes Leukozytenantigen
HR	Hazard Ratio
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IL-2-Inhibitor	Interleukin-2-Inhibitor
IQTIG	Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen
MMF	Mycophenolatmofetil
mTOR Inhibitor	Mechanistic Target of Rapamycin Inhibitor
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PCJ	Pneumocystis jirovecii
pp65	Phosphoprotein 65
R	Recipient (Empfänger)
TX	Transplantation

1 Einleitung

1.1 Geschichte der Nierentransplantation

Die Nierentransplantation ist eine Form der Nierenersatztherapie bei terminaler Niereninsuffizienz. Im Jahr 1954 führte Joseph E. Murray die erste längerfristig erfolgreiche Nierentransplantation beim Menschen durch. Es handelte sich um eine Transplantation bei eineiigen Zwillingenbrüdern. Aufgrund der genetischen Identität konnte eine Abstoßungsreaktion vermieden werden.¹ Die wichtigen Prinzipien der Nierentransplantation waren zu dieser Zeit noch nicht weit genug entwickelt oder sogar teilweise unbekannt. Die Immunsuppression sowie die Übereinstimmung von bestimmten Gewebemerkmale, die Konservierungszeit des Organs und die Operationstechniken waren noch nicht ausreichend erforscht. Aus diesem Grund scheiterten viele der Nierentransplantationen bei genetisch unterschiedlichen Menschen in den darauffolgenden Jahren.² Erst schrittweise wurde man sich der Bedeutung der Ischämiezeit bewusst. Anästhesiologische Verfahren wurden verbessert und auch die chirurgische Technik entwickelte sich weiter. So wurden zu Beginn resorbierbare Magnesiumröhrchen als innere Gefäßstützen benutzt. Der Chirurg Alexis Carrel erforschte und veröffentlichte 1902 eine chirurgische Methode für Gefäßanastomosen und perfektionierte die Technik, die auch heute noch Anwendung findet.

Nachdem operationstechnische Verfahren verbessert wurden, sollte nun auch das Transplantat- und Patientenüberleben verlängert werden. Als Standard der immunsuppressiven Therapie wurde bis in das Jahr 1962 hauptsächlich die Ganzkörperbestrahlung verwendet.² In den Jahren 1962 und 1963 entdeckte man die Wirkung der kombinierten Gabe von Prednisolon und Azathioprin bei Nierentransplantationen. Die Medikamente zeigten in klinischen Versuchen, dass frühe akute Abstoßungsreaktionen verhindert werden konnten.³ Zeitgleich brachte die genetisch-immunologische Forschung von Jean Dausset die Erkenntnis über das HLA (Humanes Leukozyten Antigen)-System weiter voran.⁴ Man erkannte, dass die Erfolgsrate von Nierentransplantationen mit den passenden Oberflächenmerkmalen des jeweiligen Spenders und Empfängers zusammenhingen. Einen weiteren und sehr wesentlichen Fortschritt in der medikamentösen Therapie brachte die Entwicklung des Medikamentes Cyclosporin A (CsA). Mit dieser Substanz gelang es, eine selektivere immunsuppressive Wirkung zu erreichen. Der Stellenwert der medikamentösen Immunsuppression wurde immer deutlicher. Die Überlebenszeit der Transplantatempfänger konnte erhöht werden. In den Jahren von 1980-1990 wurden

weitere Immunsuppressiva entwickelt. Dazu zählt insbesondere auch Tacrolimus (FK506), ein weiterer Calcineurininhibitor. Tacrolimus hemmt, ähnlich wie CsA, die Interleukin-2-Sekretion und damit die Aktivierung antigenspezifischer T-Zellen, ist aber trotz niedrigerer eingesetzter Konzentration stärker wirksam als CsA.

Auch die Auswahl von Spendern und Empfängern verbesserte sich. Mithilfe der Stiftung Eurotransplant wurde eine Vermittlungsstelle für Organe aus zunächst drei verschiedenen Ländern in Mitteleuropa gegründet. Inzwischen sind weitere fünf Staaten hinzugekommen. Die Eurotransplantat International Foundation erstellt eine Liste zur Organvergabe anhand verschiedener Kriterien. Zu den Kriterien zählen die Blutgruppe von Spender und Empfänger sowie die immunologische Übereinstimmung (HLA-Match), die Wartezeit des Empfängers, die Konservierungszeit des Organs und die Länderbilanz.⁵ Jährlich werden heutzutage weltweit zehntausende Nierentransplantationen vorgenommen.⁶ Erkrankungen wie Diabetes mellitus und der arterielle Hypertonus führen dazu, dass die Anzahl von Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz steigt. Somit ist davon auszugehen, dass sich der Bedarf an Spendernieren ebenfalls erhöhen wird. Die durchschnittliche Wartezeit für ein Spenderorgan in Deutschland liegt gegenwärtig bei mehr als fünf Jahren.⁶ Dennoch hat sich die Nierentransplantation gegenüber der Dialyse bei terminaler Niereninsuffizienz durchgesetzt. Das liegt an der verbesserten Lebensqualität und vor allem auch am verbesserten Patientenüberleben.⁷ Das durchschnittliche Transplantatüberleben liegt momentan bei 14-20 Jahren.⁶ Die erste Nierentransplantation am Universitätsklinikum Frankfurt wurde 1968 durchgeführt und die erste Lebendspende fand im Jahr 1973 statt. Derzeit werden am Universitätsklinikum jährlich ca. 50 bis 70 Nierentransplantationen durchgeführt. Zur Verhinderung von Abstoßungsreaktionen ist anschließend eine lebenslange immunsuppressive Therapie notwendig. Infektionen stellen eine häufige Komplikation nach der Transplantation dar. Aufgrund seiner Assoziation mit erhöhter Morbidität und Mortalität nach Nierentransplantation ist das Cytomegalievirus (CMV) hierbei ein bedeutsamer viraler opportunistischer Erreger.^{8,9}

1.2 Cytomegalievirus

1.2.1 Epidemiologie und Transmission

Das Cytomegalievirus ist ein Doppelstrang DNA (Desoxyribonukleinsäure)-Virus und gehört zu der Gruppe der β -Herpesviren, auch HHV-5 (Humanes Herpesvirus 5) genannt. Es ist das größte bekannte Virus unter ihnen.¹⁰ Anhand der Außenhülle kann das Virus in

verschiedene Genotypen eingeteilt werden. Die Erstinfektion findet zumeist im Kindesalter statt und kann transplazentar sowie durch Muttermilch, Speichel, Urin, Bluttransfusionen, sexuellen Kontakt, Stammzell- und Organtransplantationen übertragen werden.¹⁰ Die Seroprävalenz von CMV in der Bevölkerung liegt bei 40-100%,¹¹ abhängig von transmissionsbegünstigenden und sozioökonomischen Faktoren. Kongenitale Infektionen treten bei 0,4-2,3%¹² aller Neugeborenen auf, wovon ca. 10% dieser Kinder nach Entbindung symptomatisch erkranken. Nach der Erstinfektion bleibt das Virus lebenslang latent in seinem Wirt bestehen. Das Cytomegalievirus kommt hauptsächlich in CD34+ myeloischen Vorläuferzellen, in CD14+ Monozyten, dendritischen Zellen und Megakariozyten vor und kann sich in jedem Gewebetyp des Körpers befinden.^{13,14}

1.2.2 Klinische Manifestation der CMV-Infektion

Das klinische Bild der CMV-Infektion kann sehr vielfältig sein und ist vom Immunstatus des erkrankten Menschen abhängig. Die Primärinfektion verläuft bei immunkompetenten Menschen meist asymptomatisch und führt selten zu einer CMV-Erkrankung.⁶ Da das Virus nach der Erstinfektion latent im Körper vorhanden bleibt, ist eine Reaktivierung des Virus mit nachfolgender symptomatischer Infektion unter bestimmten Umständen wie einer Immunsuppression möglich. Beispiele hierfür sind die Organtransplantation mit erworbener Immundefizienz oder die HIV (Humanes Immundefizienz-Virus)-Infektion, die das Immunsystem schwächen.⁶ Die Wahrscheinlichkeit, symptomatisch zu erkranken, ist bei einer Primärinfektion im Rahmen der Transplantation erhöht. Seltener kommt es zu einer Re-Infektion durch einen neuen Cytomegalievirus-Stamm.¹⁵

Man unterscheidet die CMV-Infektion von dem CMV-Syndrom und der CMV-Erkrankung. Eine CMV-Infektion ist definiert durch einen Virusnachweis im Blut (Virämie). Beim CMV-Syndrom zeigen sich zusätzlich zum Virusnachweis klinische Symptome wie Fieber, Schwäche, Muskel- und Gelenkschmerzen sowie Blutbildveränderungen wie Leukopenien. Das CMV-Syndrom stellt das häufigste Erscheinungsbild einer CMV-Infektion dar. Es ist mit seinen Symptomen oftmals schwierig von einer EBV (Epstein-Barr-Virus)-Infektion abzugrenzen. Prinzipiell sind die Symptome jedoch oft weniger ausgeprägt als bei der EBV-Infektion.¹⁶

Als schwerste Form einer CMV-Infektion zeigt sich die CMV-Erkrankung mit einer zusätzlichen Organbeteiligung (systemische Infektion) wie zum Beispiel der Lunge, Leber, Niere, des Darmes oder der Netzhaut des Auges.¹⁷ CMV-Infektionen sind vor allem bei immunkomprimierten Menschen mit einer erhöhten Mortalität¹⁸ verbunden und prädisponieren auch zu anderen opportunistischen Ko-Infektionen wie der Pneumocystis jirovecii Pneumonie.¹⁹

1.2.3 Diagnostik

Die Diagnose des Cytomegalievirus kann durch unterschiedliche Methoden erfolgen. Eine frühzeitige und sichere Aussage sind zur Verhinderung von schweren Verläufen bei einer CMV-Infektion sehr wichtig. Diagnostische Tests umfassen die CMV-Serologie, den Nachweis von CMV-DNA mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR), den kulturellen Nachweis und den Nachweis von viralem Phosphoprotein 65 (pp65) mittels Immunfluoreszenz.

Der Serostatus kann anhand einer CMV-Serologie bestimmt werden. Diese Methode wird als Screeningverfahren bei jedem Spender und Empfänger vor der Nierentransplantation durchgeführt. Das Verfahren hat sich aufgrund seiner Sensitivität und Spezifität durchgesetzt.²⁰ Hierfür wird ein Test benutzt, der den Anteil an Anti-CMV IgM (Immunglobulin M) und IgG (Immunglobulin G) misst. Bei einer Primärinfektion werden bei immunkompetenten Patienten zunächst IgM-Antikörper gebildet, die für einige Wochen und Monate persistieren. IgG-Antikörper werden etwas verzögert gebildet und sind dann für mehrere Jahre oder Jahrzehnte nachweisbar. Als Screeningverfahren vor einer geplanten Nierentransplantation ist diese Testmethode ausreichend. Für eine aktive CMV-Infektion spielt die Serologie jedoch nur eine untergeordnete Rolle, da der CMV-IgM-Antikörper zwar ein sensitiver, jedoch kein sehr spezifischer Parameter ist. IgM-Antikörper können nach einer Erstinfektion verspätet oder lediglich in einem kurz begrenzten Zeitraum nachweisbar sein.²¹ Im Gegensatz dazu können sie jedoch auch nach einer Primärinfektion für mehrere Monate persistieren.^{21,22} Zusätzlich sind CMV-Antikörper unter Immunsuppression sowie bei einer CMV-Reaktivierung nicht immer obligat vorhanden.¹⁶ Außerdem besteht das Risiko für ein falsch negatives Ergebnis aufgrund eines nur schwach ausfallenden IgM-Befundes, der unter der laborchemisch detektierbaren Nachweisgrenze liegt. In den Guidelines von Kotton et al.²³ wird die präoperative Messung von spezifischen CMV-IgG-Antikörpern von Spender und

Empfänger empfohlen, um einen zuvor stattgefundenen Kontakt mit dem Virus nachzuweisen. Falls der Spender und Empfänger in der Vorbereitungsphase negativ getestet werden, sollte die Serologie unmittelbar bei der Transplantation wiederholt werden. Messfehler aufgrund unterschiedlicher Testlabore und eine als Konsequenz insuffiziente Behandlung bei falsch negativem Ergebnis sollen hiermit verhindert werden.

Die Untersuchung mittels CMV-PCR gilt heutzutage als diagnostisches Mittel der Wahl, um eine CMV-Infektion frühzeitig festzustellen und den Verlauf einer möglichen Erkrankung beeinflussen zu können. Das PCR-Verfahren hat ein geringes Kontaminationsrisiko und detektiert bereits niedrige Mengen an Virus-DNA.²⁴ Es kann sowohl Virus-DNA im Blutserum und -plasma sowie in Gewebeproben nachweisen. Unterschieden wird zwischen dem qualitativen und quantitativen Verfahren. Mittels qualitativer PCR erfolgt der spezifische Virusnachweis, wohingegen bei der quantitativen Methode das Ausmaß der Viruslast nachgewiesen wird. Die quantitative PCR wird als Goldstandard durchgeführt, da sie eine höhere Sensitivität als das qualitative Verfahren besitzt²³ und eine Aussage zur Viruslast trifft. Diese Messung kann wiederum einen Hinweis darauf geben, ob sich die Infektion klinisch manifestieren wird und kann somit noch vor der Entstehung des Krankheitsbildes entdeckt werden.²⁵ Liegt eine Erkrankung vor, kann die DNA-Menge als Verlaufsparemeter eine Aussage über das Ansprechen auf die Therapie geben.²⁶ Problematisch stellt sich die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zwischen verschiedenen Laboren dar, da die Probenbearbeitung jeweils unterschiedlich sein kann („In-house-Methode“). Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat begonnen, einheitliche Referenztests einzuführen. Dennoch existieren weiterhin Unterschiede, da bestimmte Prozesse wie Extraktions- und Amplifikationsmethoden nicht ganzheitlich standardisiert sind.²⁷⁻³¹

Anhand der Viruslast der PCR-Untersuchung kann nicht zwischen einer latenten CMV-Infektion oder einer CMV-Erkrankung mit Organbeteiligung unterschieden werden. Man geht davon aus, dass bei einer Organbeteiligung die Viruslast im oberen Bereich liegt.³² Emery et al.³³ konnten in ihrer Studie eine Korrelation zwischen der Viruslast zu Beginn einer Infektion, dem Viruslastanstieg und einer CMV-Erkrankung nachweisen. Allerdings besteht auch die Möglichkeit, das Virus zwar histologisch, aber ohne serologisches Korrelat vorzufinden.³⁴ Der Virusanstieg wird vor allem in der Anfangsphase nach Transplantation bei Patienten ohne antivirale prophylaktische

Medikation gemessen, um bei Überschreitung eines festgelegten Grenzwertes eine frühzeitige Therapie zu initiieren.

Der pp65-Antigenämie-Test ist ein semiquantitativer Test, der leicht durchführbar und kostengünstig ist. Es ist der Test, mit dem der Nachweis einer CMV-Virämie ursprünglich erfolgte. Die Testmethode war außerdem hilfreich zum Nachweis von klinischen CMV-Erkrankungen, zur Initiierung einer präemptiven Therapie und zur Verlaufsbeurteilung.³⁵⁻³⁹ Dennoch hat der pp65-Test Nachteile vorzuweisen: So gibt es keine Test-Standardisierung, um die Werte objektiv interpretieren zu können. Bei einer absoluten Neutrophilenanzahl $< 1000/\text{mm}^3$ ist der Test nicht mehr aussagekräftig. Darüber hinaus sollten zwischen der Probenabnahme und der Auswertung nicht mehr als 6-8 Stunden liegen. Diese zeitliche Limitation provoziert ein logistisches Problem.⁴⁰ Aus diesen Gründen wird der Test in der Routinediagnostik nur noch selten angewendet.

Die CMV-Kultur ist durch die vorhergehenden Verfahren weitestgehend in den Hintergrund gerückt. Das Anzüchten der Zellkultur dauert in der Regel ca. 20 Tage und ist für eine schnelle Aussage daher ungeeignet. Die CMV-Blutkultur besitzt zudem eine geringe Sensitivität, während andere Probematerialien wie Urin, Stuhl und Speichel eine geringe Spezifität haben.⁴¹ Das Verfahren ist vergleichsweise kostenaufwendig, ist weniger sensitiv als die anderen Testmethoden und hat daher nur noch einen geringen Stellenwert.⁴²

Das Cytomegalievirus kann in diversen Körperflüssigkeiten und Geweben diagnostiziert werden. Hierzu zählen beispielsweise die Kolonbiopsie oder die bronchoalveoläre Lavage. Diese Materialien können mittels histopathologischer Untersuchung, Antigennachweis mit spezifischen fluoreszenzmarkierten Antikörpern, PCR oder einer Kultur auf CMV getestet werden. Die Probengewinnung ist meist ein invasives Verfahren und somit erst im Verlauf der Erkrankung oder nach konkretem Hinweis einer Organbeteiligung ausführbar. Die zytopathologische Untersuchung sowie der CMV-Antigen-Nachweis mittels Immunhistochemie stellen den Goldstandard für die Diagnostik der gewebsinvasiven CMV-Erkrankung dar.⁴³⁻⁴⁵ In einigen Studien konnte jedoch gezeigt werden, dass der histologische CMV-Nachweis mittels PCR bei Patienten mit Verdacht auf eine gastrointestinale Beteiligung gelingen kann, obwohl weder ein zytopathologischer Nachweis noch eine Virämie vorlagen.^{46,47}

Eine neuere Methode ist die Messung der CMV-spezifischen T-Zell Antwort. Studien haben gezeigt, dass CMV-seropositive Patienten mit niedriger CMV-spezifischer Immunität ein höheres Risiko für eine CMV-Erkrankung haben.^{48,49} Mit dem Testverfahren des Enzyme-Linked Immuno-Spot (ELISpot)-Assay wird Interferon- γ detektiert, das von CD4 und CD8 Zellen produziert wird. Ähnlich zu diesem ist der QuantiFERON-CMV-Test. Anhand der Testergebnisse lässt sich eine Risikoeinteilung vornehmen, nach welcher die Patienten im Verlauf ein Infektionsereignis oder eine latente gewebsinvasive Erkrankung entwickeln werden.⁵⁰ Erste Studien zeigen gute Ergebnisse. Die Testmethode bedarf jedoch noch weiterer Forschung.

1.2.4 Risikofaktoren nach Nierentransplantation

Das Cytomegalievirus ist ein ubiquitär verbreitetes Virus mit einer hohen Durchseuchungsrate. Immunsupprimierte Menschen nach Organtransplantation und Patienten mit HIV-Infektion gehören zusammen mit onkologisch erkrankten Menschen zu den statistisch größten Risikogruppen für eine CMV-Infektion. In all diesen Situationen wird in das zur Abwehr viraler Infektionen wichtige T-Zell-System eingegriffen. Mit Beeinträchtigung dieses Abwehrsystems kann sich das Cytomegalievirus unkontrolliert replizieren.

Die Gabe von immunsuppressiven Medikamenten nach einer Nierentransplantation spielt eine wichtige Rolle bei der Entstehung einer Primärinfektion oder Reaktivierung des Virus. Faktoren wie die Intensität der Therapie, die Dauer sowie die Art der verwendeten Immunsuppressiva korrelieren mit dem Risiko für eine Infektion.^{51,52} Ein hoher CsA-Spiegel wurde mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer CMV-Erkrankung in Verbindung gebracht.⁵³ Kortikosteroide zeigten in höheren Gaben alleine eine geringe Inzidenz von Infektionen. In Kombination mit einer Antilymphozyten-Therapie hingegen zeigte sich ein Anstieg des Infektionsrisikos.⁵⁴ In anderen Studien konnte indessen nachgewiesen werden, dass alleinig eingesetzte hohe Dosen von Glukokortikoiden, wie sie bei der Therapie einer Abstoßungsreaktion angewandt werden, das Risiko für eine Infektion erhöhen.⁵⁵⁻⁵⁷ Die Immunsuppression mit Mycophenolatmofetil zeigt sich wirksam in der Verhinderung von Abstoßungsreaktionen, aber erhöhte ebenfalls die CMV-Infektionsrate.⁵⁸ Die Gabe von Antithymozytenglobulin (ATG) zur Induktions- oder Abstoßungstherapie führt zu einer

zwei- bis fünffachen Erhöhung des Infektionsrisikos.^{59,60} Einige der neuen Immunsuppressiva wie mTOR-Inhibitoren sind mit einem geringeren Risiko für CMV-Infektionen assoziiert.⁶¹

Das Risiko an einer CMV-Infektion zu erkranken, wird maßgeblich vom Serostatus des Spenders und Empfängers beeinflusst.⁶² Je nach Serostatus-Konstellation gibt es verschiedene Möglichkeiten der Virusinfektion. Da das Virus eines CMV-positiven Spenders in hämatopoetischen Stammzellen und Monozyten im Spenderorgan persistieren kann, ist eine Primärinfektion eines seronegativen Empfängers nach der Transplantation möglich. Die Prävalenz des Cytomegalievirus unterscheidet sich hierbei weltweit. In Europa sind etwa zwei Drittel der Spender und Empfänger vor Transplantation bereits CMV-positiv.⁶³ CMV-negative Empfänger mit einem CMV-positiven Transplantat (D+/R-; D=Donor, R=Recipient) bilden die Hochrisikogruppe mit einer Infektionsinzidenz ohne Prophylaxe von 65-88%, von welchen 48-60% eine CMV-Erkrankung entwickeln.⁶⁴⁻⁶⁶ Es wird diskutiert, dass CMV-Erkrankungen mit dem erhöhten Auftreten chronischer Abstoßungsreaktionen, kardialen Komplikationen und Mortalität assoziiert sein könnten. Trotz des erhöhten Infektionsrisikos lässt sich die Hochrisikokonstellation nicht vermeiden. Das mangelnde Angebot an Spenderorganen, sowie das höhere Risiko, ohne Nierentransplantation früher zu versterben, führen weiterhin zu inkompatiblen Spender-Empfänger-Konstellationen.

CMV-positive Empfänger haben ein intermediäres Risiko für eine Reaktivierung. Die Infektionsrate bei positivem Spender und Empfänger liegt ohne Prophylaxe bei ca. 33% (D+/R+).⁶⁷ Bei dieser Konstellation besteht das Risiko einer Reaktivierung des latenten Virus oder einer Superinfektion (Sekundärinfektion) mit einem neuen Virusgenotyp über das Spenderorgan. In einer Studie von Schnitzler et al.⁶⁸ war das 3-Jahres-Patienten- und Transplantatüberleben – im Vergleich zu den anderen Serostatus-Gruppen – in der D+/R+ Gruppe signifikant schlechter.

Bei negativem Donorstatus und positivem Empfängerstatus (D-/R+) besteht ohne Prophylaxe ein Infektionsrisiko von etwa 13%.⁶⁷ Hierbei kann es zu einer Sekundärinfektion durch eine Reaktivierung des latenten Virus des Empfängers kommen. Die beiden Gruppen mit positivem Empfängerstatus haben grundsätzlich nur ein intermediäres Risiko, eine CMV-Infektion zu entwickeln (intermediäre Risikogruppe).

Werden jedoch eine Induktionstherapie mit ATG oder hohe Dosen an immunsuppressiven Medikamenten wie beispielsweise während einer Abstoßungstherapie eingesetzt, sind diese Patienten einem vergleichbar hohen Infektionsrisiko wie die D+/R- Gruppe ausgesetzt.

CMV-negative Patienten, die ein CMV-negatives Organ erhalten, bilden die Niedrigrisikogruppe (D-/R-) mit einem Infektionsrisiko von 4%.^{67,69} Die Niedrigrisikogruppe hat gegenüber der Hochrisikogruppe ein verbessertes Transplantatoutcome.^{70,71} In einer Studie von Desai et al.⁷² wurde gezeigt, dass das 10-Jahres-Patientenüberleben ohne Prophylaxe mit D+/R- Konstellation bei 76,8%, bei D+/R+ bei 70,9%, D-/R+ bei 73,4% sowie bei D-/R- bei 82,5% lag. Obwohl der Zusammenhang zwischen einer CMV-Reaktivierung und Schädigung des Transplantates durch klinische und experimentelle Evidenz belegt ist, steht der definitive Ausschluss eines rein assoziativen Zusammenhangs noch aus.^{73,74}

Weitere Risikofaktoren für eine CMV-Infektion stellen Infektionen mit anderen Herpesviren, Re-Transplantationen und Rejektionstherapien mit Intensivierung der immunsuppressiven Therapie dar.⁷⁵⁻⁷⁷ Zusätzlich spielt die Gabe von Blutprodukten an den Empfänger eine wichtige Rolle. Heutzutage verwendet man leukozytendepletierte und – falls möglich – CMV-negative Blutprodukte, um eine Infektion zu vermeiden.⁷⁸ Dennoch bleibt das Risiko der Infektionsübertragung bestehen.

1.3 CMV-Infektion nach Nierentransplantation

Obwohl das Langzeitüberleben nach Nierentransplantation weiterhin steigt, ist die CMV-Infektion nach Nierentransplantation mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert.^{64,66} Die CMV-Infektion stellt auch heute noch die wichtigste und häufigste virale Infektion nach Transplantation dar. Die Inzidenz einer CMV-Erkrankung nach einer Nierentransplantation liegt zwischen 8-32%.^{65,79} Bedeutsam ist vor allem die Hochrisikogruppe, die mit einer Inzidenz von 60-80% das höchste Risiko für eine CMV-Infektion trägt.^{80,81} In einer Studie von Humar et al.⁸² ließ sich im ersten Jahr nach Nierentransplantation bei Patienten mit Hochrisikokonstellation und medikamentöser Prophylaxe bei 50,9% eine Virämie nachweisen und 43,6% entwickelten eine CMV-Erkrankung. Der Zeitpunkt der Infektion liegt ohne Prophylaxe meist zwischen Tag 30-90 nach der Transplantation (Abbildung 1). Zu diesem Zeitpunkt ist die

Immunsuppression häufig am stärksten. Nach Tag 180 tritt sie kaum noch auf.⁸³ Es zeigte sich, dass der Eintritt der Erkrankung mit einer antiviralen Prophylaxe zeitlich nach hinten verschoben wird, sich aber auch die Anzahl der Infektionen verringert.⁸⁴ Seit Einführung der Prophylaxe tritt die CMV-Infektion in einem geringeren Prozentsatz und nach Beendigung der antiviralen prophylaktischen Therapie auf.⁸⁵ Diese wird „late-onset“ oder späte CMV-Infektion genannt. Zur Verhinderung von späten Infektionen gibt es Therapieansätze wie die verlängerte Gabe der medikamentösen Prophylaxe oder die Überwachung der pathogenspezifischen Immunfunktion durch Messung von Interferon- γ . Andere opportunistische Infektionen wie die Herpes-simplex-, Eppstein-Barr-, Varizella-Zoster und Polyoma-Virusinfektion können ebenfalls in dieser Zeit auftreten oder durch eine CMV-Infektion begünstigt werden. Risikofaktoren für das Auftreten einer CMV-Infektion trotz medikamentöser Prävention stellen die nicht adäquate Dosierung der Prophylaxe und Unterbrechungen während der Therapie dar.^{86,87} CMV-Infektionen können jedoch auch im Langzeitverlauf auftreten, insbesondere nach erfolgter Abstoßungstherapie, einer Sepsis oder Operation und bei Vorliegen einer renalen Dysfunktion.

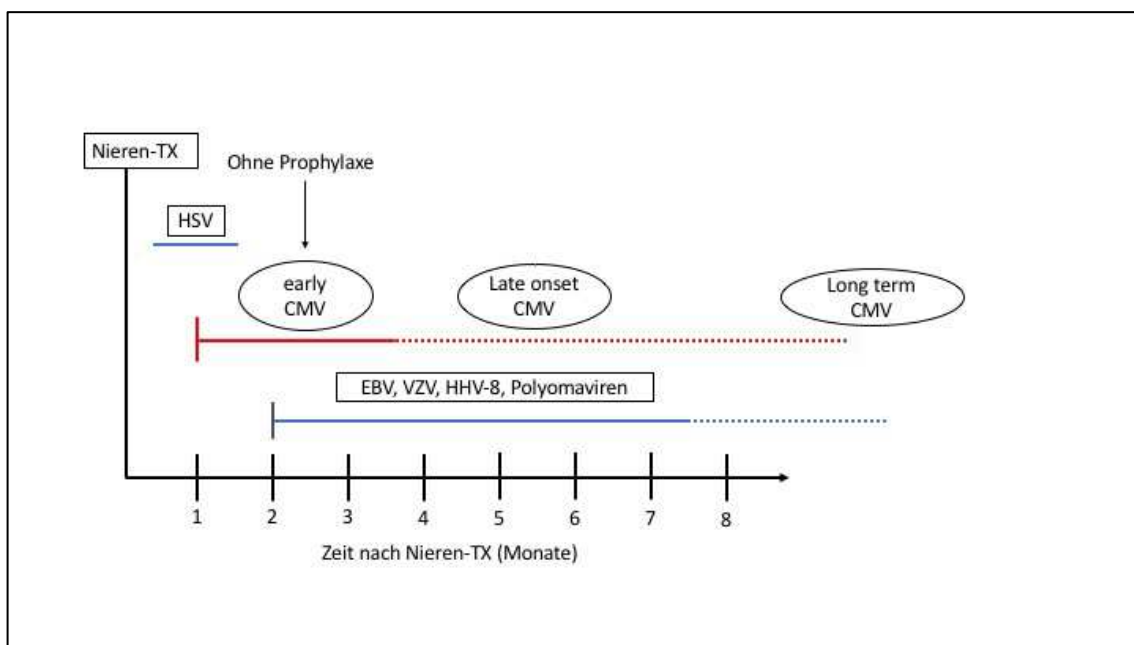


Abbildung 1: Zeitlicher Verlauf opportunistischer Infektionen

Modifiziert nach Fishman und Rubin⁸⁸

Die CMV-Infektion kann sich bei Patienten mit Nierentransplantation sehr vielfältig darstellen. Die immunsupprimierte Lage mit reduzierter T-Zell-Antwort und

verminderter Antikörperbildung kann zu schwerwiegenden klinischen Symptomen durch das Virus führen. Wiederum können typische Entzündungszeichen durch das herabgesetzte Immunsystem gedämpft oder sogar fehlend sein. Das Virus kann, wie auch bei immunkompetenten Menschen, unspezifische Symptome wie Fieber, Leukopenie und Unwohlsein hervorrufen.⁸⁹ Zusätzlich kann sich eine Organbeteiligung oder eine systemische Infektion manifestieren. Besonders hervorzuheben sind die interstitielle CMV-Pneumonie sowie eine gastrointestinale Beteiligung mit Kolitis.³⁴ Die gastrointestinale Organmanifestation ist die am häufigsten beobachtete CMV-Erkrankung.^{34,86} Seltener entstehen eine Pankreatitis, Enzephalitis, Retinitis, Myokarditis, Nephritis, Zystitis oder verschiedene Hauterscheinungen. Diese Erkrankungen resultieren aus dem direkten zytopathischen Effekt des Virus auf die verschiedenen Organsysteme. Zudem werden auch negative indirekte Effekte der CMV-Infektion, wie z. B. das gehäufte Auftreten opportunistischer Infektionen oder eine Allograft-Dysfunktion diskutiert.⁵¹ Vermittelt durch Zytokine, Chemokine, Wachstumsfaktoren, systemische Entzündungen oder immunmodulatorische Mechanismen können Erkrankungen und Schäden an der Niere hervorgerufen werden. Die Studie von Rubin et al.⁹⁰ zeigte, dass über 90% der Patienten mit opportunistischen Infektionen auch CMV oder andere virale Erkrankungen hatten. Sagedal et al.⁹¹ konnten beobachten, dass die CMV-Erkrankung sowie die asymptomatische CMV-Infektion unabhängige Risikofaktoren für die Mortalität jenseits der ersten 100 Tage nach Transplantation sowie auch für ein verringertes Transplantatüberleben sind. Zusätzlich scheinen CMV-Infektionen eine chronische Transplantat-Nephropathie zu verursachen. Die chronische Transplantat-Nephropathie stellt die Hauptursache für den Transplantatverlust ein Jahr nach Transplantation dar.⁹² Des Weiteren steht die CMV-Erkrankung aufgrund der Entwicklung einer arteriellen myointimalen Verdickung in Verbindung mit einer chronischen Abstoßung, ähnlich wie bei der Atherosklerose des Herzens.^{64,93} In einer Studie von Dickenmann et al.⁶⁹ wiederum konnte kein Zusammenhang zwischen CMV-Infektionen innerhalb der ersten vier Monate und einer akuten Abstoßungsreaktion oder chronischen Transplantatdysfunktion nach fünf Jahren gezeigt werden. Dennoch assoziiert man indirekte Effekte durch proinflammatorische Zytokine sowie eine Hochregulierung von Histokompatibilitätsantigenen und Adhäsionsproteinen mit einer Transplantatabstoßung.⁹⁴⁻⁹⁶ Die bereits erwähnte Langzeitstudie von Desai et al.⁷² untersuchte 13.251 nierentransplantierte Patienten in den Jahren 1987-2007. Hier konnte festgestellt werden, dass CMV-Infektionen mit einem

erhöhten kardiovaskulären Risiko, jedoch nicht mit einem erhöhten Risiko für Karzinome assoziiert sind. Mögliche direkte und indirekte Effekte sind in Abbildung 2 zusammengefasst dargestellt.

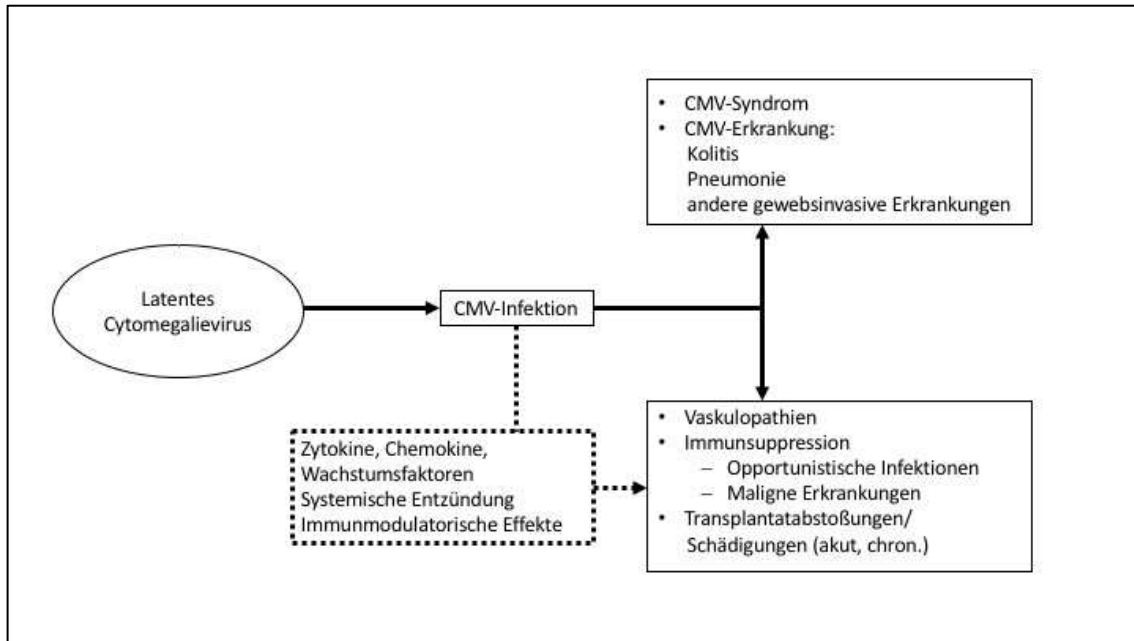


Abbildung 2: Direkte und indirekte Effekte des Cytomegalievirus

Modifiziert nach Requoio-Moura et al.¹³, Kotton und Fishman⁹⁷, Hjelmesaeth et al.⁹⁸, Courivaud et al.⁹⁹, Egli et al.¹⁰⁰

Eine CMV-Erkrankung wird mit Ganciclovir intravenös (i.v.) mit einer an die Nierenfunktion angepasster Dosis therapiert. Bei einer milden klinischen Symptomatik kann dies auch oral mittels Valganciclovir mit vergleichbarem Ergebnis durchgeführt werden.¹⁰¹ Falls möglich sollte auch die Immunsuppression angepasst bzw. reduziert werden. Für den Verlauf einer CMV-Infektion spielt eine frühzeitige Diagnose und eine schnelle Behandlung eine wichtige Rolle. Die immunsupprimierte Lage der Patienten macht es notwendig, die Therapie bis zum vollständigen Abklingen der Symptome unter engmaschiger Überwachung durchzuführen. Wöchentliche PCR-Untersuchungen werden empfohlen. Die Höhe der Viruslast und die Kontrolle der Nierenfunktion dienen als Verlaufparameter während der Therapie. Die Therapiedauer richtet sich nach der Schwere des Krankheitsbildes sowie dem klinischen und virologischen Ansprechen. Meistens liegt sie zwischen 14-28 Tagen. Nach einer abgeschlossenen intravenösen Therapie mit Ganciclovir wird weiterhin Valganciclovir oral in therapeutischer Dosis gegeben, bis die Untersuchungen mittels CMV-PCR in zwei aufeinanderfolgenden Wochen ein negatives Ergebnis zeigen.²⁴ Selten treten Resistenzen gegenüber

Ganciclovir auf. Falls eine Mutation für die vorliegende Resistenz nachgewiesen wird, kann eine höhere Dosierung von Ganciclovir oder alternativ eine intravenöse Therapie mit Foscarnet begonnen werden. Nebenwirkungen der Therapie wie die Nephrotoxizität, aber auch Leukopenien, Thrombopenien und Diarrhoen müssen beachtet werden. Eine Leukopenie kann auch als Symptom der CMV-Infektion vorkommen und muss differentialdiagnostisch miteinbezogen werden. In Abhängigkeit von einer Organbeteiligung oder einer lebensbedrohlichen Situation können CMV-Hyperimmunglobuline zum Einsatz kommen.

1.4 Prävention von CMV-Infektionen

Die Strategien um CMV-Infektionen zu verhindern, haben die Anzahl an CMV-Erkrankungen und die damit verbundenen indirekten Auswirkungen signifikant verringert.⁴⁰ Zur Risikogruppe gehören wesentlich D+/R- Transplantationen. Patienten mit negativem Spender- und Empfängerstatus haben hingegen ein niedrigeres Risiko an CMV zu erkranken und müssen nicht zwingend einer Prophylaxe unterliegen. Die Richtlinien von Kotton et al.⁴⁰ empfehlen dennoch die Gabe von Aciclovir, Fanciclovir oder Valaciclovir für diese Patientengruppe zu erwägen, um andere Virusinfektionen wie Herpes simplex-Infektionen zu verhindern. Es gibt momentan zwei verschiedene Präventionsarten, die klinisch angewandt werden: die prophylaktische und die präemptive Strategie. Beide Vorgehensweisen sind effektiv, um Infektionen zu verhindern. Bei Patienten mit Hochrisikokonstellation zeigt sich eine Zunahme zugunsten der medikamentösen Prophylaxe (prophylaktische Strategie).¹⁰² Gründe hierfür sind das erleichterte administrative Vorgehen, die Verhinderung einer schweren CMV-Erkrankung und die relativ geringen und reversiblen Nebenwirkungen von Valganciclovir.⁴⁰ Aktuell befinden sich diverse Impfungen gegen CMV in der Entwicklung, keine von ihnen ist jedoch so weit fortgeschritten, dass sie klinisch eingesetzt werden könnte.

1.4.1 Prophylaktische Strategie

Die medikamentöse CMV-Prophylaxe wird bei Patienten nach einer Nierentransplantation eingesetzt, um eine Primärinfektion oder eine Virusreaktivierung zu verhindern. Ein erhöhtes Risiko haben Patienten mit seropositiver Spender- und seronegativer Empfängerkonstellation (D+/R-), Patienten mit Induktions- oder Abstoßungstherapien mit ATG oder Antikörpern sowie Patienten mit hohen Dosierungen

von immunsuppressiven Medikamenten.⁴⁰ Die Prophylaxe sollte so früh wie möglich nach der Transplantation begonnen werden, spätestens ab dem zehnten postoperativen Tag. Grundsätzlich werden Valganciclovir (oral) oder Ganciclovir (i.v.) verabreicht. Valganciclovir (450-900 mg 1x/Tag) wird aufgrund seiner Wirksamkeit und Darreichungsform aktuell bevorzugt gegenüber anderen Medikamenten eingesetzt. Ganciclovir oral hat im Vergleich zu Valganciclovir eine verringerte Bioverfügbarkeit und muss dreimal täglich verabreicht werden (1000 mg 3x/Tag). Valaciclovir oral (2000 mg 4x/Tag) ist ebenfalls wirksam, um CMV-Infektionen zu verhindern, birgt jedoch das Risiko von thrombotischen Mikroangiopathien.

Die Dosis und Dauer der Medikation richtet sich nach dem Serostatus sowie der glomerulären Filtrationsrate. Da ein Risiko für späte CMV-Infektionen besteht, werden erneute Kontrollen der viralen Replikation im ersten Jahr nach Nierentransplantation empfohlen.

Nachteilig an dieser Strategie sind die Kosten und Nebenwirkungen der antiviralen Medikamente. Zusätzlich besteht das Risiko für späte CMV-Erkrankungen. Ärztliche Kontrollen werden im Verlauf reduziert und somit können Infektionen zunächst unentdeckt bleiben. Das Risiko für schwere oder langwierige Verläufe nimmt zu. Bei bis zu 52% der Patienten treten Leukopenien und Diarrhöen unter der Therapie auf.^{82,103} Leukopenien erhöhen wiederum die Infektionsgefahr mit anderen viralen und bakteriellen Erregern. Die prophylaktische Therapie wird außerdem verabreicht, ohne sicher zu wissen, ob sich in Zukunft eine CMV-Erkrankung manifestiert hätte.⁸³ Ein weiterer Aspekt ist die steigende Anzahl viraler Resistenzen gegenüber den antiviralen Medikamenten. Die Inzidenz von CMV-Resistenzen variiert zwischen 2-7%¹⁰⁴ und wird durch zu häufiges Einsetzen oder durch zu niedrig verabreichte Dosierungen gefördert. Die beiden Medikamente Maribavir und Letemovir werden zurzeit als neue Therapien bei Patienten mit Resistenzen untersucht.²³ Zusätzlich wird durch die prophylaktische Therapie die frühe Virusreplikation unterbunden. Somit wird eine Stimulation des Immunsystems verhindert und es kann sich keine spezifische Immunabwehr gegenüber dem Cytomegalievirus bei einer Erstinfektion ausbilden.¹⁰⁵ Dennoch hat die prophylaktische Therapie bewiesen, dass sie nicht nur die Rate an CMV-Erkrankungen, sondern auch die Gesamtmortalität⁷⁴ und das Outcome der Transplantation signifikant verbessert.⁴² In der VIPP Studie von Witzke et al.¹⁰⁶ wurde die prophylaktische mit der präemptiven Therapie bei Patienten mit mittlerem Risiko (D+/R+ und D-/R+) verglichen.

In der Gruppe mit Prophylaxe wurde Valganciclovir 900 mg 1x/Tag für 100 Tage verabreicht. In der Gruppe mit präemptiver Therapie erhielten Patienten bei Nachweis einer Viruslast von ≥ 400 Kopien/ml Valganciclovir in einer Dosierung von 900 mg 2x/Tag für mindestens 14 Tage und anschließend eine Sekundärprophylaxe. Das Resultat der Studie zeigte eine deutlich niedrigere Rate an CMV-Infektionen bei der Gruppe mit prophylaktischer Therapie. Beim Vergleich von Transplantat- und Patientenüberleben waren beide Methoden gleich wirksam. In der IMPACT-Studie von Humar et al.¹⁰⁷ wurde in der Hochrisikogruppe die Gabe von Valganciclovir für 100 Tage mit der Gabe von 200 Tagen verglichen. Die Ausweitung auf 200 Tage zeigte für die ersten zwei Jahre nach Transplantation eine niedrigere Rate an CMV-Erkrankungen und keinen signifikanten Unterschied beim Transplantat- und Patientenüberleben. Des Weiteren wird auch ein Effekt der Prophylaxe auf akute Abstoßungsreaktionen diskutiert. Im Collaborative Transplant Study Report von Opelz et al.⁷⁰ zeigten diejenigen Patienten, die nach einem Jahr noch ein funktionsfähiges Transplantat hatten, eine signifikant geringere Rate an Abstoßungstherapien im Folgejahr als Patienten ohne Prophylaxe.

1.4.2 Präemptive Strategie

Eine weitere Möglichkeit CMV-Infektionen zu verhindern, wird mittels präemptiver Strategie gewährleistet. Das Ziel ist es, die virale Replikation vor Ausbruch der Erkrankung zu diagnostizieren. Für die Diagnostik werden in der Regel wöchentliche Laborkontrollen durchgeführt. Sobald die Virusreplikation einen gewissen Grenzwert übersteigt, wird eine medikamentöse Behandlung initiiert. Dies setzt voraus, dass die Patienten in enger Verbindung zu ihrem Transplantationszentrum stehen und wöchentliche Untersuchungen für drei bis sechs Monate nach der Transplantation wahrnehmen. Dieses Verfahren ist aus logistischer Perspektive aufwendig. Die Patienten sollten sich in regelmäßigen Abständen zur Blutentnahme in der Klinik vorstellen. Die Probe muss zeitnah durch das Labor ausgewertet und bei Bedarf einer Therapie muss diese frühzeitig durch die betreuenden Ärzte eingeleitet werden. Eine verminderte Patientencompliance und fehlerhafte Abläufe können zum Scheitern der präemptiven Strategie führen. Zudem ist der Grenzwert zur Initiierung einer Therapie in den Zentren unterschiedlich definiert. Wie bereits beschrieben stellt sich die nicht standardisierte Vorgehensweise für die PCR-Auswertung auch hier problematisch dar. Hochsensitive Testmethoden können ein Grund für unnötig verabreichte Therapien darstellen. Das Hauptproblem bei diesem Verfahren ist jedoch, dass die indirekten Effekte der CMV-

Infektion nur teilweise verhindert werden können.¹⁰⁸ Ohne eine Therapie kann sich das Virus frei replizieren und bereits mit einer niedrigen Viruslast indirekte Schäden verursachen. Zusätzlich besteht das Risiko, dass sich die Episoden der Virusreplikation wiederholen und somit die Indikation für mehrere Therapien besteht. Dennoch kann mit einer präemptiven Strategie eine Virusinfektion früh erkannt und therapiert werden. Gleichfalls lässt sich mit diesem Verfahren eine asymptomatische CMV-Infektion feststellen. Nebenwirkungen der Medikamente und nicht notwendige Therapien können verhindert oder reduziert werden.

1.5 Immunsuppression nach Nierentransplantation

Immunsuppressiva sind ein wesentlicher Bestandteil für den Erfolg einer Nierentransplantation. Das körperfremde Gewebe der Spenderniere löst im Transplantatempfänger eine Abwehrreaktion aus. Um diese zu verhindern, werden Medikamente zur Immunmodulation gegeben. Durch eine Kombinationstherapie verschiedener Immunsuppressiva mit unterschiedlichen Wirkmechanismen ist es möglich, die Abstoßungsreaktion des Empfängers gegen das fremde Organ zu minimieren. Nachteilig ist hingegen die Vielzahl von Nebenwirkungen und Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten. Zusätzlich unterdrückt die Therapie nicht nur die Immunantwort gegenüber dem Transplantat, sondern auch gegenüber Bakterien, Pilzen und Viren. Wichtig ist neben der Auswahl und Dosis der Immunsuppressiva auch die Compliance des Patienten. Mit dem Erhalt eines Spenderorgans verpflichtet sich der Empfänger zur lebenslangen, täglichen Einnahme der Medikamente. Die inkorrekte Einnahme ist mit der häufigste Grund für einen Transplantatverlust.¹⁰⁹

Die eingesetzten Medikamente greifen meist an unterschiedlichen Stellen des Immunsystems ein. Prinzipiell unterscheidet man drei verschiedene Phasen der Therapie: Induktionstherapie, Initialtherapie und Erhaltungstherapie. Um den perioperativen Zeitpunkt der Nierentransplantation herum erfolgt meist eine Induktion mit einer höheren Dosis an Immunsuppressiva. Im späteren Verlauf hingegen ist das Ziel, die Dosis zu reduzieren.

Angewandte Immunsuppressiva:

- Glukokortikoide

- Mycophenolsäure (Mycophenolat-Mofetil, MMF)
- Calcineurininhibitoren (Tacrolimus, Ciclosporin A)
- mTOR-Inhibitoren (Sirolimus, Everolimus)
- Azathioprin
- Belatacept
- Spezifische Antikörper gegen T- oder B-Zellen (Antithymozyten-Globulin, Basiliximab, Rituximab)

In der Regel erhält jeder Patient eine Induktionstherapie, die abhängig vom immunologischen Risiko variiert. Beispiele hierfür sind Basiliximab und ATG. Basiliximab ist ein monoklonaler Antikörper gegen den Interleukin-2-Rezeptor. Der Antikörper verhindert durch die Bindung an der Oberfläche der T-Lymphozyten die Signalweiterleitung und somit das T-Zell-Wachstum und Vermehrung. ATG ist ein polyklonaler Antikörper und führt durch seine Bindung zur Zerstörung von T-Lymphozyten. Die KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) Guidelines empfehlen Transplantatempfängern mit niedrigem Abstoßungsrisiko eine Induktionstherapie mit einem Interleukin-2-Rezeptor-Inhibitor (IL-2-Inhibitor).¹⁸ Patienten mit hohem Risiko sollten wiederum eine Therapie mit ATG erhalten. ATG hat sich bei erhöhtem Risiko effektiver gegenüber Basiliximab gezeigt.¹¹⁰⁻¹¹² Ein hohes immunologisches Risiko besteht z. B. bei einer erhöhten Anzahl von HLA-Mismatches oder Mehrfach-Transplantationen (≥ 2). Bei der Auswertung der Daten der Collaborative Transplant Study (CTS) von Opelz et al.¹¹³ konnte gezeigt werden, dass Patienten mit erhöhtem Risiko, die einen IL-2-Inhibitor oder ATG zur Induktionstherapie erhielten, ein signifikant geringeres Risiko für einen Organverlust nach drei Jahren sowie ein reduziertes Risiko für Abstoßungen im ersten Jahr aufwiesen. Demgegenüber lag die Rate an stationären Behandlungen aufgrund von Infektionen in dieser Gruppe höher.

Bei ABO-inkompatiblen Lebendnierentransplantationen wird aufgrund der fremden Blutgruppe eine Desensibilisierung durchgeführt. Hierfür werden üblicherweise der Antikörper Rituximab sowie eine Plasmaseparation eingesetzt. Rituximab ist ein monoklonaler Antikörper, der das Antigen CD20 der B-Lymphozyten bindet und diese zerstört.¹¹⁴ Durch die Gabe von Rituximab sollen die Blutgruppen-Antikörper in ihrer Produktion vermindert werden und auf einen niedrigen Schwellenwert zum Zeitpunkt der

Transplantation eingestellt werden. Ergänzt wird dies meist zehn Tage vor der Operation mit dem Einsatz von Plasmaaustausch und einer konventionellen Immunsuppression.

Die Initialphase bezeichnet die ersten drei Monate nach der Transplantation. Die Gefahr der Abstoßung ist in dieser Zeit am größten, weshalb eine gezielte und effektive Therapie erfolgt. Die eingesetzten Immunsuppressiva werden höher dosiert und häufig mit Biologika kombiniert. Der empfohlene Goldstandard ist eine Kombination von CsA oder Tacrolimus mit MMF und Glukokortikoiden.¹⁸ Eine dreifach-Medikation aus einem Calcineurininhibitor, MMF (oder ehemals Azathioprin) und Prednisolon haben in Studien ein hohes Transplantatüberleben von > 90% sowie eine geringe akute Abstoßungsrate < 20% gezeigt.¹¹⁵⁻¹¹⁸ Calcineurininhibitoren hemmen die T-Zell-Aktivierung, was vor allem in der Frühphase kompetent Abstoßungsreaktionen verhindert, jedoch auch zu Nebenwirkungen wie der Nephrotoxizität und einer erhöhten Inzidenz für Diabetes mellitus und zu kardiovaskulären Ereignissen führt. Tacrolimus wird dem CsA meist vorgezogen, da die Rate an akuten Abstoßungsreaktionen^{116,119} geringer ist und von den Patienten besser toleriert wird. Tacrolimus zeigt jedoch eine höhere Rate des sogenannten Posttransplantations-Diabetes mellitus. Auch ist es unter laufender Therapie notwendig, den Medikamentenspiegel zu überwachen und potenzielle Interaktionen mit anderen Pharmazeutika zu beachten. Ebenfalls müssen das Nebenwirkungsprofil der Glukokortikoide, wie zum Beispiel kardiovaskuläre und endokrine Komplikationen, und die erhöhte Infektanfälligkeit berücksichtigt werden. Die Wirkstoffgruppe der mTOR-Inhibitoren kommen zumeist erst nach Abschluss der Wundheilung und nach Einsetzen der Transplantatfunktion zum Einsatz. Sie können als Ersatz für Calcineurininhibitoren oder MMF dienen und werden bevorzugt beim Auftreten von Hauttumoren und zur Verminderung von CMV-Infektionen eingesetzt.^{120,121} Azathioprin zählt, wie die mTOR-Inhibitoren sowie MMF, zu den Proliferationshemmern (Hemmung der T-Zell-Proliferation) und wird heute aufgrund von besser wirksamen Medikamenten nur noch wenig eingesetzt. Belatacept ist ein seit 2011 zugelassenes Immunsuppressivum, das eine T-Zell Aktivierung durch die Bindung der Oberflächenrezeptoren CD80 und CD86 verhindert. Der Einsatz erfolgt bei Calcineurininhibitor-Toxizität, Tumorerkrankungen oder Non-Compliance des Patienten. Nachteilig sind die hohen Kosten der Therapie, die Notwendigkeit der intravenösen Gabe sowie ein assoziiertes erhöhtes Risiko für ein Posttransplantationslymphom bei EBV-Hochrisikokonstellation. Zusätzlich erfordert das

noch neuere Medikament weitere Studien bezüglich des Nutzens und der Risiken im Vergleich zu den bereits etablierten immunsuppressiven Medikamenten.

Die Erhaltungstherapie beginnt ab dem dritten Monat nach der Initialphase. Das Risiko für Abstoßungen sinkt in dieser Zeit sukzessiv. Somit kann auch die Immunsuppression auf Dauer verringert werden. Patienten mit niedrigem Abstoßungsrisiko können hier auch eine zweifach Medikation erhalten (z. B. meist ein Glukokortikoid und Calcineurininhibitor). In dieser Phase gibt es jedoch andere Risiken für den Transplantatempfänger wie virale und bakterielle Infektionen. Deshalb sollte die Erhaltungstherapie so hoch wie nötig, aber auch so gering wie möglich sein, um Abstoßungsreaktionen und das Risiko für Infektionen und Malignome zu vermindern. Bei gehäuftem Auftreten von Infektionen sollte eine Übertherapie ausgeschlossen werden. Mit einer Kombinationstherapie kann die Dosierung jedes einzelnen Immunsuppressivums gering gehalten werden, was auch die spezifischen Nebenwirkungen mindert. Mithilfe der unterschiedlichen Wirkmechanismen wird das immunsuppressive Potenzial erhöht. Jedes Zentrum hat hierfür eigens kombinierte Therapieschemata und Medikamente. Hierfür müssen Kriterien wie das individuelle immunologische und infektiologische Risiko, die Verträglichkeit und die Nebenwirkungen der Medikamente sowie die Anzahl der vorausgegangenen Transplantationen und Komplikationen miteinbezogen werden. Zusätzlich müssen Risikofaktoren für eine akute Abstoßung beachtet werden, wie beispielsweise das HLA-Mismatch, Positivität für HLA-Antikörper nach Vorimmunisierung, die Blutgruppen-Unverträglichkeit, höheres Lebensalter von Spender und Empfänger sowie eine verspätete Funktionsaufnahme des Transplantates.¹²²⁻¹²⁵ Um einen spezifischen Therapieplan zu entwickeln und Risikofaktoren zu erkennen, müssen noch weitere Biomarker erforscht werden.

1.6 Abstoßungsreaktion nach Nierentransplantation

Die Diagnose einer akuten Abstoßungsreaktion wird anhand laborchemischer und klinischer Parameter gestellt. Die laborchemischen Parameter sind u.a. der Anstieg von Kreatinin und Harnstoff im Serum sowie die Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR). Klinische Parameter sind eine verringerte Diurese, Gewichtszunahme, Blutdruckanstieg, ein auffälliger Ultraschallbefund der Niere und Harnwege oder seltener ein druckschmerzhaftes Transplantat. Durch eine Nierenbiopsie wird die Diagnose

histopathologisch gesichert (Goldstandard). Bei einer humoralen Komponente können zusätzlich donorspezifische HLA-Antikörper nachgewiesen werden.

Das Immunsystem attackiert natürlicherweise jedes körperfremde Material. Hierfür sind die individuellen Oberflächenmarker der Zellen verantwortlich. Die HLA-Antigene unterscheiden sich von Mensch zu Mensch und sind vergleichbar mit dem individuellen Fingerabdruck. Die Antigene bestehen aus Glykoproteinen, die in die Zellmembran integriert sind. Man unterscheidet HLA-I von HLA-II-Antigenen. Die HLA-I-Antigene trägt jede kernhaltige Zelle in ihrer Außenwand. HLA-II-Antigene tragen nur phagozytierende Zellen oder aktivierte Zellen wie z. B. Endothelien. So kann gewährleistet werden, dass körperfremde Strukturen wie Viren und Bakterien, aber auch die fremde Niere aufgespürt und angegriffen werden. Bei der Auswahl von passenden Spendern werden diese Merkmale im Voraus untersucht und bei der Vergabe der Organe berücksichtigt. Eine vollkommene Übereinstimmung ist jedoch nur bei eineiigen Zwillingen vorhanden. Deshalb ist eine Unterdrückung des Immunsystems unumgänglich. Eine Abstoßung ist jederzeit nach der Transplantation möglich. Risikofaktoren für eine Abstoßungsreaktion können z. B. die Patientenadhärenz in Bezug auf die Medikamenteneinnahme¹²⁶ sowie ein HLA-Mismatch, donorspezifische Antikörper, die verspätete Transplantatfunktion, eine verlängerte kalte Ischämiezeit über 12 Stunden¹⁸ oder auch die Assoziation mit viralen Infektionen¹²⁷ sein. Anhand der Histopathologie unterscheidet man klassischerweise drei verschiedene Arten: die hyperakute, akute und chronische Abstoßung. Um Abstoßungsreaktionen international vergleichen zu können, wurde die „Banff-Klassifikation“ entwickelt. Zum Nachweis der Rejektion erfolgt zunächst eine Biopsie. Anhand histopathologischer Kriterien wird eine Einteilung in verschiedene Schweregrade vorgenommen. Ebenfalls lässt sich eine Einteilung in zwei pathophysiologische Schädigungsmechanismen vornehmen: die antikörpervermittelte und die T-Zell-vermittelte Rejektion. Das Banff-Schema enthält für jede Form der histologischen Abstoßung eine Therapieempfehlung.¹²⁸

Bei der hyperakuten Abstoßung kommt es noch während der Operation zu einer Reaktion des Immunsystems gegen das Transplantat. Dem liegt zugrunde, dass Antikörper des Empfängers das Transplantat innerhalb von Minuten bis Stunden angreifen. Es kommt zu einer Abstoßungsreaktion mit der Bildung von Blutgerinnseln und Einblutungen in die transplantierte Niere. Dies ist eine lebensbedrohliche Situation.

Meist wird das Transplantat wieder explantiert, da eine medikamentöse Behandlung keine Verbesserung bringt. Aus diesem Grund wird vor jeder Nierentransplantation eine sogenannte Kreuzprobe (Cross-match) durchgeführt. Dabei wird das Blutserum des Empfängers mit dem des Spenders vermischt, um Antikörper des Empfängers gegen das Gewebe des Spenders zu entdecken. Falls der Test positiv ausfällt, sollte die Transplantation nicht durchgeführt werden.

Eine akute Abstoßungsreaktion kann jederzeit auftreten und ist die Hauptursache für eine Verschlechterung der Transplantatfunktion. Die Therapieregimes der Immunsuppressiva haben sich über die letzten Jahrzehnte stetig verändert und dazu beigetragen, die Anzahl an Abstoßungen und der damit einhergehenden Therapien zu reduzieren.¹²⁹ Vor allem Calcineurininhibitoren und antiproliferative Medikamente haben die Inzidenz von Rejektionen verringert. Eine akute Transplantatabstoßung kann frühestens am ersten postoperativen Tag, aber auch Monate bis Jahre später auftreten. Man unterteilt die akute Abstoßungsreaktion nach ihrer Ätiologie in eine zelluläre, humorale und zellulär-humorale Rejektion. Aufgrund der jeweils zugrundeliegenden Ursache unterscheiden sich auch die Behandlungsmöglichkeiten sowie die Prognose. Gesichert wird sie durch eine Biopsie oder den Nachweis donorspezifischer HLA-Antikörper im Blut.

Bei der zellulären Abstoßung erkennen antigenpräsentierende Zellen (APZ) die Oberflächenmoleküle der fremden Spenderniere und präsentieren HLA-gebundene Peptidfragmente an ihrer Oberfläche. Diese werden von T-Lymphozyten erkannt. Es kommt zu einer Aktivierung der T-Zellen und zur Freisetzung von Zytokinen und Interferon sowie zur Differenzierung von zytotoxischen T-Zellen. Das wiederum führt zu einer Infiltration sowie Inflammation der Spenderniere und folglich zur Schädigung des Transplantates.^{130,131} In der Regel lässt sich die zelluläre, akute Abstoßungsreaktion mit Steroidstößen und einer Steigerung der Immunsuppression therapieren. Bei wiederholten Rejektionen oder einer Steroidresistenz kommt eine Behandlung mit ATG zum Einsatz.

Die humorale Abstoßung beruht auf einer Antikörper-Reaktion und ist schwerer zu behandeln als die zelluläre Rejektion. Die von Plasmazellen gebildeten IgG-Antikörper des Empfängers richten sich gegen Alloantigene von Epithelzellen, meist HLA-Antigene, der transplantierten Niere. Es kommt zu einer Antigen-Antikörper-Komplexbildung und

infolgedessen zur Aktivierung des Komplementsystems mit Zerstörung des Transplantatgewebes.¹³² Bei dieser Form wird eine Behandlung mit Plasmaseparation oder die Gabe von Immunglobulinen und Antikörpern (Rituximab) angewendet, welche jedoch häufig nur bedingt erfolgreich sind.

Bei der gemischten akuten Abstoßung sind beide Reaktionen gleichzeitig vorhanden. Eine akute Abstoßungsreaktion kann bei frühzeitigem Therapiebeginn gestoppt und eine gute Nierenfunktion wiederhergestellt werden. Bei zu später Behandlung oder sich wiederholenden Rejektionen ist jedoch auch ein Transplantatverlust möglich. Allerdings haben nicht alle Abstoßungsreaktionen den gleichen Effekt auf das Langzeitüberleben des Transplantats. Je nach zeitlichem Auftreten, der Anzahl der Abstoßungsreaktionen, der Schwere des Krankheitsbildes und der Erholung der Niere wirken sich diese Faktoren unterschiedlich aus.¹³³ Die akute Abstoßung ist ein wichtiger Prädiktor für die interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie (entspricht der chronischen Transplantat-Nephropathie), die ursächlich für den Hauptanteil an Transplantatverlusten im ersten Jahr sind.

Die chronische Abstoßung ist definiert als langsam fortschreitender Prozess mit einer zunehmenden Funktionsverschlechterung des Transplantats (frühestens drei Monate nach der Transplantation) bis zum kompletten Funktionsverlust ohne eine vorliegende akute Rejektion, Medikamententoxizität oder anderen Erkrankungen. Klinisch ist sie anfangs zumeist inapparent. Akute Abstoßungen können im Verlauf in chronische Abstoßungen übergehen oder parallel zueinander verlaufen. Die Pathogenese ist noch nicht vollständig geklärt. Man vermutet eine Kombination aus einer chronisch humoralen Rejektion und möglicherweise nicht immunologischen Schäden wie Bluthochdruck, einer Ischämie mit Reperfusionsschäden oder einer medikamentösen Toxizität, z. B. wie bei der Verwendung von Calcineurin-Inhibitoren.¹³⁴⁻¹³⁸ Auch metabolische Faktoren wie Hyperlipidämie, Diabetes mellitus sowie präoperative Bluttransfusionen spielen womöglich eine Rolle.^{139,140} Umstritten ist auch, wie CMV-Infektionen und niedrigschwellige Virusreplikationen an einer chronischen Transplantatabstoßung beteiligt sind. Pathophysiologisch kommt es bei der chronischen Rejektion zu einem proliferativen Remodeling der Blutgefäße im Transplantat mit Fibrosierung und Vernarbung des Parenchyms.¹³⁴ Die Verengung der Gefäße führt zu einer Minderdurchblutung. Die Nierenfunktion wird irreversibel eingeschränkt und führt zum

Transplantatversagen. Die histopathologischen Merkmale können schon Monate vor der klinischen Manifestation nachweisbar sein.¹⁴¹ Dies könnte im Frühstadium einen Hinweis auf das weitere Transplantatüberleben geben und hilfreich zur Verhinderung eines Transplantatverlustes sein. Momentan gibt es für die chronische Abstoßungsreaktion noch keine spezifische Therapie. Eine möglichst kurze Ischämie-Reperfusionzeit, um Organschädigungen frühzeitig zu verhindern, eine aggressive Behandlung einer akuten Abstoßungsreaktion, um eine normale Transplantatfunktion wiederherzustellen sowie eine optimierte Blutdruck- und Cholesterinwerteinstellung sollen die Transplantatfunktion verlängern.^{142–144}

1.7 Fragestellung

Nierentransplantationen spielen in der Nierenersatztherapie heutzutage eine große Rolle und führen zu hoher Lebensqualität und besserem Patientenüberleben eines terminal niereninsuffizienten Patienten im Vergleich zur Dialysetherapie. Obwohl sich das Überleben mit dem Transplantat durch verbesserte Methoden bei der Auswahl von Spendern und Empfängern, durch optimierte Organkonservierungs- und Operationsmethoden und durch den Einsatz neuer Medikamente erhöht hat, birgt die Nierentransplantation auch Risiken. Infektionen stellen durch die Behandlung mit hochpotenten Immunsuppressiva ein unvermeidbares Problem dar, insbesondere Infektionen mit dem Cytomegalievirus. Zwar hat sich seit der Einführung der CMV-Prophylaxe die Anzahl an Infektionen verringert, dennoch sind sie mit erhöhter Morbidität, Transplantatverlust und Mortalität assoziiert.^{91,145} Nicht geklärt ist außerdem der gegenseitige Einfluss von CMV-Infektionen und Rejektionen. Welche Rolle hierbei der CMV-Serostatus, die CMV-Prophylaxe sowie die CMV-Infektion spielen, wurde an unserem Patientenkollektiv am Universitätsklinikum Frankfurt untersucht.

Unsere Fragen an diese retrospektive Studie sind im Folgenden aufgelistet:

Besteht ein Zusammenhang zwischen dem CMV-Serostatus von Spender und Empfänger und einer durchgeführten medikamentösen Prophylaxe bzw. dem Verzicht auf eine Prophylaxe nach Nierentransplantation?

Besteht ein Zusammenhang zwischen dem CMV-Serostatus von Spender und Empfänger und dem Auftreten einer CMV-Infektion nach Nierentransplantation?

Besteht ein Zusammenhang zwischen dem CMV-Serostatus von Spender und Empfänger und der Mortalitätsrate, dem Transplantatüberleben und der Transplantatabstoßung?

Besteht ein Zusammenhang zwischen einer durchgeführten medikamentösen CMV-Prophylaxe bzw. dem Verzicht auf eine Prophylaxe und dem Auftreten einer CMV-Infektion nach Nierentransplantation?

Besteht ein Zusammenhang zwischen einer durchgeführten medikamentösen CMV-Prophylaxe bzw. dem Verzicht auf eine Prophylaxe und der Mortalitätsrate, dem Transplantatüberleben und der Transplantatabstoßung?

Besteht ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer CMV-Infektion und der Mortalitätsrate, dem Transplantatüberleben und der Transplantatabstoßung?

Besteht ein Zusammenhang zwischen der CMV-Viruslast und dem CMV-Serostatus von Spender und Empfänger?

Besteht ein Zusammenhang zwischen der Höhe der CMV-Viruslast und der CMV-Erkrankung?

Besteht ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer CMV-Erkrankung und dem CMV-Serostatus von Spender und Empfänger?

2 Material und Methoden

2.1 Allgemeines

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive epidemiologische Kohortenstudie (Sekundärdatenerhebung). In die Studie aufgenommen wurden alle Patienten, die zwischen dem 01. Januar 2006 und dem 31. Dezember 2013 am Universitätsklinikum Frankfurt am Main eine Nierentransplantation erhielten. Das Mindestalter der Empfänger betrug ≥ 18 Jahre und es wurden sowohl Lebend- als auch postmortale Spenden ausgewertet. Für eine bessere Vergleichbarkeit wurden nur Ersttransplantationen berücksichtigt und Patienten mit simultaner Nieren-Pankreas-Transplantation ausgeschlossen. Da das Universitätsklinikum Frankfurt am Eurotransplant Senior Program (ESP) teilnimmt, wurden sogenannte „old-for-old“ Organspenden durchgeführt. Dieses Programm erlaubt es, Patienten ≥ 65 Jahre ein Organ eines ebenfalls ≥ 65 -jährigen Transplantatspenders zu erhalten. Dadurch kann die Wartezeit bis zur Organtransplantation verkürzt werden.

Insgesamt umfasst die Studie 441 Patienten, welche in den Jahren von 2006-2013 eine Nierentransplantation erhielten. Daten zur CMV-Infektion beinhalten die Jahre 2009-2013 und insgesamt 296 Patienten. Mit der Veränderung des Therapiestandards für die CMV-Prophylaxe ab 2010 wurden die Zeiträume von 2006-2009 und 2010-2013 einander gegenübergestellt. Für die Verlaufsbeobachtung wurde der Zeitraum von zwei Jahren nach der Nierentransplantation gewählt. Der Nachsorgezeitraum endete demnach im Jahr 2015. In diesem Zeitraum wurden Ereignisse bezüglich einer CMV-Infektion, einer Abstoßungsreaktion, eines Transplantatverlustes und der Sterblichkeit ausgewertet.

Der CMV-Status wurde mittels einer präoperativ durchgeführten CMV-Serologie bei Spender (D) und Empfänger (R) bestimmt und in drei unterschiedliche Gruppen eingeteilt:

- Hochrisikogruppe: D+/R-
- Intermediäre Risikogruppe: D+/R+ und D-/R+
- Niedrigrisikogruppe: D-/R-

Am Universitätsklinikum Frankfurt erhalten seit 2010 alle Patienten eine postoperative CMV-Prophylaxe mit Valganciclovir (oral) oder Ganciclovir (oral oder intravenös) mit wenigen Ausnahmen bei der Serokonstellation D-/R-. In den Jahren vor 2010 erhielten meist nur Patienten aus der Hochrisikogruppe sowie Patienten aus der intermediären Gruppe mit erhöhtem CMV-Risiko eine medikamentöse Prophylaxe mit (Val)Ganciclovir für drei Monate. Bei allen Patienten mit intermediärem Risiko, die keine antivirale Medikation erhielten, wurde ein präemptives Therapieschema durchgeführt. Die Transplantatempfänger der Niedrigrisikogruppe ohne medikamentöse Prophylaxe hatten auch keine präemptive Therapie.

Mit der Publikation von neuen Studien und auf Basis der daraus resultierenden Empfehlungen wurde die Therapie ab dem Jahr 2010 umgestellt.^{18,40} Patienten mit einer Hochrisikokonstellation erhielten eine orale CMV-Prophylaxe mit zumeist Valganciclovir, in Ausnahmen Ganciclovir, für sechs Monate. Patienten aus der intermediären Gruppe erhielten diese für drei Monate. Alternativ konnte anstatt der medikamentösen Prophylaxe eine präemptive Therapie erfolgen. Hierbei wird für drei Monate wöchentlich eine CMV-PCR aus dem peripheren Blut durchgeführt. Bei Nachweis einer CMV-Virusreplikation (≥ 400 Kopien/ml) wurde eine Therapie mit Valganciclovir oral begonnen. Diese wurde so lange verabreicht, bis die CMV-PCR in zwei aufeinanderfolgenden Wochen negativ ausfiel. Patienten der Niedrigrisikogruppe erhielten in der Regel keine Prophylaxe. Lagen jedoch Risikofaktoren wie z. B. die perioperative Gabe von Blutprodukten oder Behandlungen mit ATG vor, erhielten auch diese Patienten eine prophylaktische Therapie. Mit der Behandlung sollten vor allem Infektionen mit anderen Herpesviren verhindert und das erhöhte Risiko für Infektionen durch falsch negative CMV-Screeningergebnisse des Organspenders verringert werden. Nach Abschluss der Prophylaxe bekamen Patienten mit intermediärem Risiko eine monatliche CMV-PCR für weitere drei Monate zur Verlaufskontrolle. Patienten mit Hochrisikoprofil wurden in kürzeren Abständen kontrolliert (Woche 2, 4, 6 und monatlich bis Monat 12, im 2. Jahr alle 3 Monate). Die Zusammenfassung der Therapieleitlinie ist in Abbildung 3 dargestellt. In unserer Ergebnisbeschreibung bedeutet „Prophylaxe“ die Gabe einer antiviralen Medikation mit unmittelbarer Anwendung nach der Operation. „Keine Prophylaxe“ umfasst alle präemptiven Therapien und auch alle Patienten, die weder präemptiv noch prophylaktisch behandelt wurden.

CMV Prophylaxe mit Valganciclovir nach de novo Nierentransplantation (Dosierung muss der Nierenfunktion angepasst werden)		
CMV Serologie	Empfänger pos.	Empfänger neg.
Donor pos.	Intermediäres Risiko* 3 Monate Prophylaxe	Hochrisiko 6 Monate Prophylaxe
Donor neg.	Intermediäres Risiko* 3 Monate Prophylaxe	Niedrigrisiko Keine Prophylaxe
<p>*Patienten mit intermediärem Risiko können alternativ statt Prophylaxe eine präemptive Therapie nach folgendem Schema erhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Abnahme einer CMV-PCR aus peripherem Blut wöchentlich für drei Monate - Bei positiver CMV-PCR also Nachweis einer Virusreplikation erfolgt eine Valganciclovir-Therapie bis die CMV-PCR aus peripherem Blut in zwei aufeinanderfolgenden Wochen negativ ist 		

Abbildung 3: Therapieschema CMV-Prophylaxe

Modifiziert nach Universitätsklinikum Frankfurt, Funktionsbereich Nephrologie

Wenn die CMV-PCR im Blutplasma oder im Gewebe im Verlauf der ersten beiden Jahre ein positives Ergebnis zeigte, wurde dies als CMV-Infektion gewertet. Es wurde nur die Erstinfektion berücksichtigt. Die CMV-PCR galt bei einer Viruslast von ≥ 200 Kopien/ml als positiv. Hierbei wurde kein Unterschied gemacht, ob es sich um eine CMV-Infektion, ein CMV-Syndrom oder eine CMV-Erkrankung (Organmanifestation) handelte. Gab es einen klinischen Anhalt für eine Organmanifestation, erfolgte die CMV-PCR sowohl aus einer daraufhin durchgeführten Gewebebiopsie als auch im Blutplasma. In unserer Studie konnte das Cytomegalievirus in Kolonbiopsien und bei bronchoalveolären Lavagen nachgewiesen werden. Die Einteilung war demnach wie folgt:

- Virämie (Virusnachweis ausschließlich im Blutplasma)
- Pneumonie
- Colitis

Bei positivem PCR-Nachweis im Plasma wurde die Viruslast bestimmt. Diese wurde in drei Gruppen eingeteilt:

- 200-1.000 Kopien/ml
- > 1.000-10.000 Kopien/ml

- > 10.000 Kopien/ml

Eine CMV-Infektion wurde bei milder klinischer Symptomatik mit Valganciclovir in oraler Form therapiert. In Abhängigkeit einer Organbeteiligung oder bei schweren und lebensbedrohlichen Verläufen wurde Ganciclovir i.v. verabreicht. Die Behandlung mit CMV-Immunglobulinen wurde nur selten eingesetzt. Die Therapiedauer richtete sich nach der Schwere des Krankheitsbildes sowie nach dem klinischen und virologischen Ansprechen. Nach einer abgeschlossenen intravenösen Therapie mit Ganciclovir wurde weiterhin Valganciclovir oral in therapeutischer Dosis gegeben, bis sich der Befund der CMV-PCR in zwei aufeinanderfolgenden Wochen negativ zeigte. Es erfolgte keine Sekundärprophylaxe.

Abstoßungsreaktionen wurden berücksichtigt, insofern ein histologischer Nachweis vorlag. Ereignete sich eine Rejektion, wurde auch hier das Erstereignis in den ersten zwei Jahren gewertet. Darauf folgende Abstoßungsereignisse wurden nicht einberechnet. Akute Abstoßungsreaktionen wurden mittels einer Kortisonstoßtherapie oder einer Intensivierung der immunsuppressiven Medikation behandelt. ATG oder das Biologikum Rituximab wurden ebenfalls eingesetzt.

Die immunsuppressive Therapie bestand aus einer Medikamentenkombination dieser Wirkstoffgruppen: Glukokortikoide, Mycophenolat-Mofetil, Calcineurininhibitoren und mTOR-Inhibitoren. Bei erhöhtem Risiko für Abstoßungsreaktionen konnte zusätzlich eine Induktionstherapie mit einem T-Zell depletierenden Antikörper erfolgen. Je nach Risikokonstellation wurden zur Induktionstherapie das Biologikum Basiliximab oder ATG eingesetzt. Die Zusammensetzung der Therapie entwickelt sich stetig weiter, sodass in dieser Studie lediglich Unterschiede in der Anzahl der eingesetzten Medikamente und der Induktionstherapie im Zeitraum vor und nach 2010 verglichen wurden, ohne die unterschiedlichen, eingesetzten Wirkstoffgruppen aufzulisten. Für die Primärtherapie nach Nierentransplantation galt folgende Gruppeneinteilung:

- 2-fach Medikation
- 2-fach Medikation mit Induktionstherapie
- 3-fach Medikation
- 3-fach Medikation mit Induktionstherapie

- 4-fach Medikation mit Induktionstherapie
- Keine Medikation

2.2 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte mithilfe der Datenbank der Collaborative Transplant Study (CTS) in Heidelberg. Folgende Daten und klinische Parameter wurden anhand der CTS-Daten der in den Jahren 2006-2013 transplantierten Patienten mit einer Verlaufsbeobachtung von zwei Jahren (bis einschließlich 2015) erhoben:

- Transplantationsdatum
- Geschlecht
- Alter des Transplantatspenders und Empfängers
- Anzahl der Transplantation
- Art der Transplantation (kombinierte Transplantation)
- CMV-Serostatus Spender (Donor)
- CMV-Serostatus Empfänger (Recipient)
- CMV-Prophylaxe
- CMV-Infektion
- Immunsuppression nach Transplantation
- Serum-Kreatinin-Wert im Verlauf (Transplantatfunktion)
- Rejektion
- Transplantatverlust
- Mortalität
- Mortalitätsursache

Die weitere Datenerhebung erfolgte mit der klinikinternen Datenbank Swisslab der Virologie. Die Datenerhebung beinhaltete die Daten aller CMV-PCR-Untersuchungen mit zugehöriger Viruslast und diagnostischem Material der nierentransplantierten Patienten im Zeitraum von 2009-2013 mit einer zweijährigen Verlaufsbeobachtung. Der Virusnachweis erfolgte entweder im Blutplasma oder der Gewebebiopsie. Der Infektionszeitpunkt mit der höchsten Viruslast wurde notiert. Die CMV-Diagnostik erfolgte vor 2009 in einem externen Labor. Die Daten aus den Zeiträumen 2006-2008 waren für unsere Auswertung dadurch nicht zugänglich. Die Gegenüberstellung der

Zeiträume vor und nach 2010 umfasste somit nur ein Jahr für den ersten Zeitraum. Aus dem Krankenhausinformationssystem des Universitätsklinikums Frankfurt konnten mithilfe des ICD (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten)-Codes für die CMV-Infektion alle codierten Ereignisse bei den transplantierten Patienten von 2009-2013 erhoben werden. Anhand des QS-Systems aQUA der Nephrologie wurden Rejektionsereignisse erfasst.

Die weitere Datenerfassung konnte durch die Einsicht in die elektronischen und schriftlichen Patientenakten erfolgen (ORBIS). Hier konnten Arztbriefe zu postoperativen Komplikationen, der Art der Immunsuppression sowie Laborwerte, Histologiebefunde, Krankenhausaufenthalte im Verlauf, Infektionsereignisse, Abstoßungsreaktionen, und der Todeszeitpunkt der Patienten gesichtet werden. Die Nachsorge der Patienten wurde im Universitätsklinikum Frankfurt oder dem Kuratorium für Dialyse in Frankfurt-Niederrad durchgeführt. Hier gingen schriftliche Laborwerte und Arztbriefe von niedergelassenen Hausärzten, Nephrologen und mitbetreuenden Dialysezentren ein.

2.3 Statistik

Die gesammelten Daten wurden retrospektiv mithilfe von Excel in die Statistikprogramme SPSS (Version 24.0.0.0.) und R Studio (Version 1.2.5019) eingetragen und ausgewertet. Ein Patient hatte fehlende Primärdaten hinsichtlich des präoperativen Serostatus. Dieser Patient wurde in alle Berechnungen ohne Serostatus aufgenommen. Bei Auswertungen bezüglich des Serostatus wurde er ausgeschlossen. Insgesamt elf der Transplantatempfänger hatten fehlende Verlaufparameter. Sie wurden in den Berechnungen entsprechend als zensiert gewertet.

Die Ergebnisse wurden mit folgenden statistischen Testmethoden auf ihre Korrelation überprüft: Exacter Fisher Test, Log-Rank Test und Gray Test. Der Exacter Fisher Test basiert auf einer Kontingenztafel und wurde zur Überprüfung des Zusammenhangs von kategorialen Merkmalen angewendet. Die Überlebenswahrscheinlichkeit wurde mithilfe von kombinierten Kaplan-Meier-Kurven und dem zugehörigen Log-Rank-Test analysiert. Mit dieser statistischen Methode wurden die Ereignisse Tod und Transplantatverlust bezüglich des Serostatus und der Prophylaxe berechnet. Zur Auswertung des Serostatus und der Prophylaxe in Bezug auf die Infektions- und

Rejektionsereignisse wurde die Competing-Risk-Analyse angewendet. Diese Risikoanalyse erfasst die Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses mit Beachtung von konkurrierenden Risiken wie Tod und Transplantatverlust. In unserer Studie zählt jeweils das Auftreten einer Infektion oder Rejektion zum Primäreignis. Der Gray Test wurde eingesetzt, um einen statistischen Zusammenhang zu überprüfen. Mithilfe des Cox-Regressionsmodells wurden Berechnungen der Überlebenszeit mit Einfluss einer zeitabhängigen Variablen durchgeführt. Der Einfluss der kategorialen Variable auf die Überlebenszeit konnte mit dem Schätzer für die Cox-Regression, der Hazard Ratio (HR) mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall (KI), berechnet werden. Aufgrund der Kombination zweier zeitabhängiger Variablen in einer Überlebenszeitanalyse mussten wir auf eine grafische Darstellung verzichten. Alle Testergebnisse mit einem p-Wert $< 0,05$ wurden als statistisch signifikant angesehen.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Die Studie umfasste insgesamt 441 Patienten aus den Jahren 2006-2013. In den vier Jahren vor 2010 wurden 204 Patienten eingeschlossen. In den vier Jahren danach waren es 237 Patienten. Die Auswertung bezüglich der Infektionsereignisse vor 2010 umschloss bei verringerter Datenmenge 59 Patienten.

Das durchschnittliche Alter eines Transplantatempfängers lag bei **53,8** Jahren. Das des Transplantatspenders lag bei **55,6** Jahren. Insgesamt zählten **31,5%** (n=139) der Spender und **28,8%** (n=127) der Empfänger in die Gruppe der ≥ 65 -jährigen Patienten. Der Großteil der transplantierten Patienten war männlich.

Tabelle 1: Alter 2006-2013

	TX-Empfänger (Jahre)	TX-Spender (Jahre)
Minimum	19	6
Maximum	81	87
Median	56	57
Mittelwert	53,8	55,6
Standardabw.	13,7	15,1
Gesamt	441	441

Tabelle 2: Geschlechterverteilung 2006-2013

Geschlecht	TX-Empfänger
Frauen	32,7% (n=144)
Männer	67,3% (n=297)

Anhand dieser Daten gehörten zum präoperativen Zeitpunkt **21,8%** (n=96) der Patienten zur Hochrisikokonstellation (D+/R-). Das bedeutet, dass diese Patienten vor der Transplantation CMV-IgG negativ waren und das Transplantat eines CMV-IgG positiven Spenders erhielten. Zur größten Gruppe mit **42,5%** (n=187) zählten Patienten, die bereits selbst in Kontakt mit dem Virus gekommen waren und das Organ eines CMV-positiven Spenders erhielten (D+/R+). In **22,7%** (n=100) war der Spender CMV-negativ

und der Empfänger CMV-positiv (D-/R+). In **13,0%** (n=57) waren Spender und Empfänger CMV-negativ (D-/R-) und gehörten somit der Niedrigrisikogruppe an. Diese Verteilung ist in Abbildung 4 dargestellt.

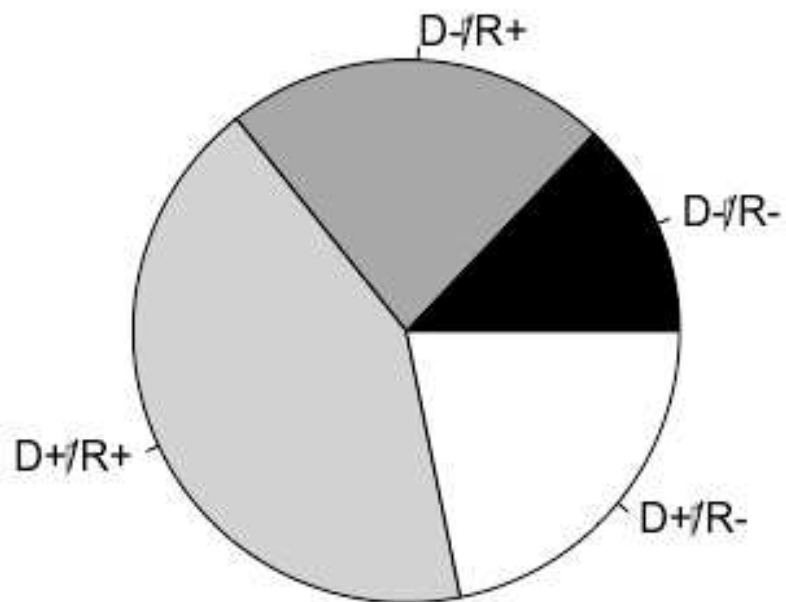


Abbildung 4: CMV-Serostatus-Verteilung 2006-2013

3.2 CMV-Serostatus und CMV-Prophylaxe

Insgesamt erhielten im ersten Zeitraum von 2006-2009 insgesamt **47,5%** (n=97) der Patienten (Val)Ganciclovir. Transplantatempfänger mit einer Hochrisikokonstellation D+/R- bekamen prozentual am häufigsten eine antivirale Prophylaxe mit **97,9%** (n=47). In der Gruppe mit intermediärem Risiko bekamen **39,8%** (n=37) der Patienten mit D+/R+ Status sowie **34,2%** (n=13) der Patienten mit D-/R+ Status (Val)Ganciclovir. In der Niedrigrisikogruppe D-/R- wurde keine Prophylaxe verabreicht (n=0). Mit einem p-Wert < 0,001 zeigte sich die Gabe der CMV-Prophylaxe statistisch signifikant abhängig vom CMV-Serostatus.

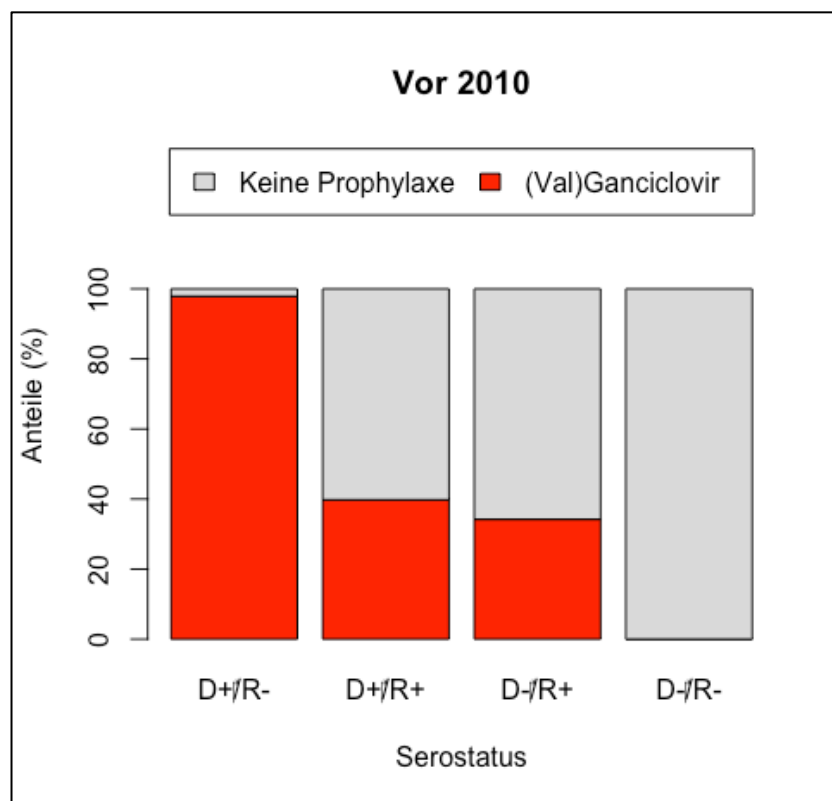


Abbildung 5: CMV-Serostatus und Prophylaxe 2006-2009

Im Zeitraum von 2010-2013 erhielt die Mehrheit der Patienten mit **90,7%** (n=214) eine medikamentöse Prophylaxe. Aufgeteilt in die Gruppen bekam die Hochrisikogruppe mit **97,9%** (n=47) wie in den Jahren zuvor (Val)Ganciclovir verordnet. In der intermediären Risikogruppe erhöhte sich die Gabe auf **88,3%** (n=83) in der D+/R+ Gruppe und auf **93,5%** (n=58) in der D-/R+ Gruppe. Patienten mit niedrigem Risiko erhielten ebenfalls mehrheitlich (Val)Ganciclovir (D-/R-: **81,2%**, n=26). Hier verhielten sich die Gruppen nicht mehr statistisch signifikant unterschiedlich zueinander (p = 0,051).

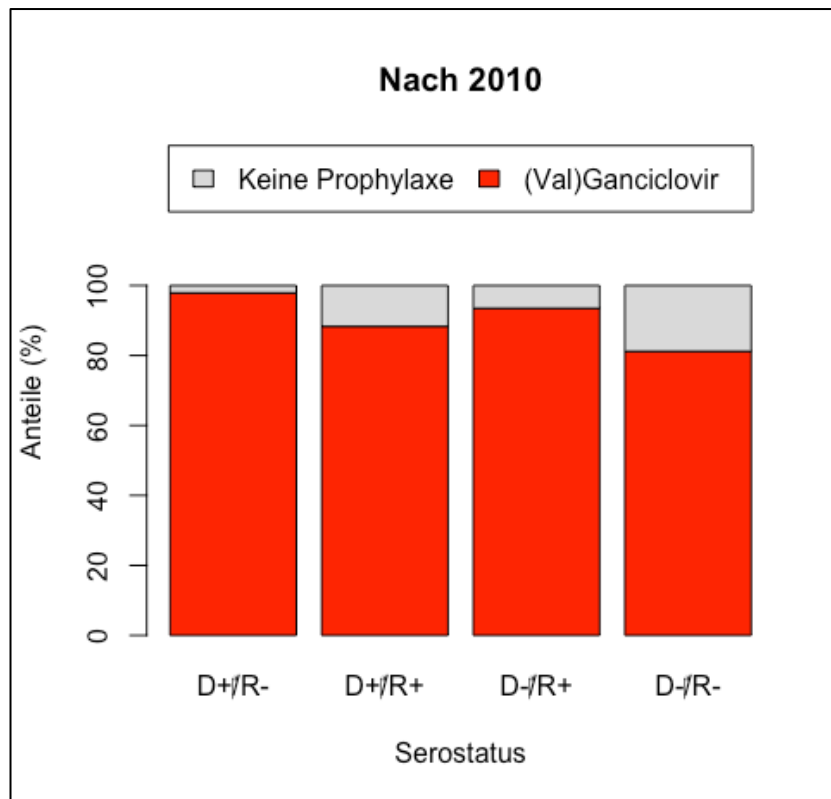


Abbildung 6: CMV-Serostatus und Prophylaxe 2010-2013

Vergleicht man beide Zeiträume für den jeweiligen Serostatus miteinander, ergibt sich, bis auf die Hochrisikogruppe, für jede Spender-Empfänger-Konstellation ein signifikanter Unterschied (D+/R+, D-/R+, D-/R-: $p < 0,001$). Die Hochrisikogruppe wies bei unverändertem Therapieregime die gleichen Werte auf ($p = 1$).

3.3 CMV-Serostatus und CMV-Infektion

Die folgende Abbildung 7 zeigt die 2-Jahres-Inzidenzrate der im Jahr 2009 transplantierten Patienten ($n=59$). Die intermediäre Gruppe wies mit **26,8%** (D+/R+) und **25,0%** (D-/R+) die höchste Inzidenzrate auf, die Hochrisikogruppe die geringste. Das Auftreten der CMV-Infektionen zeigte sich in den serologischen Subgruppen statistisch nicht signifikant ($p = 0,708$).

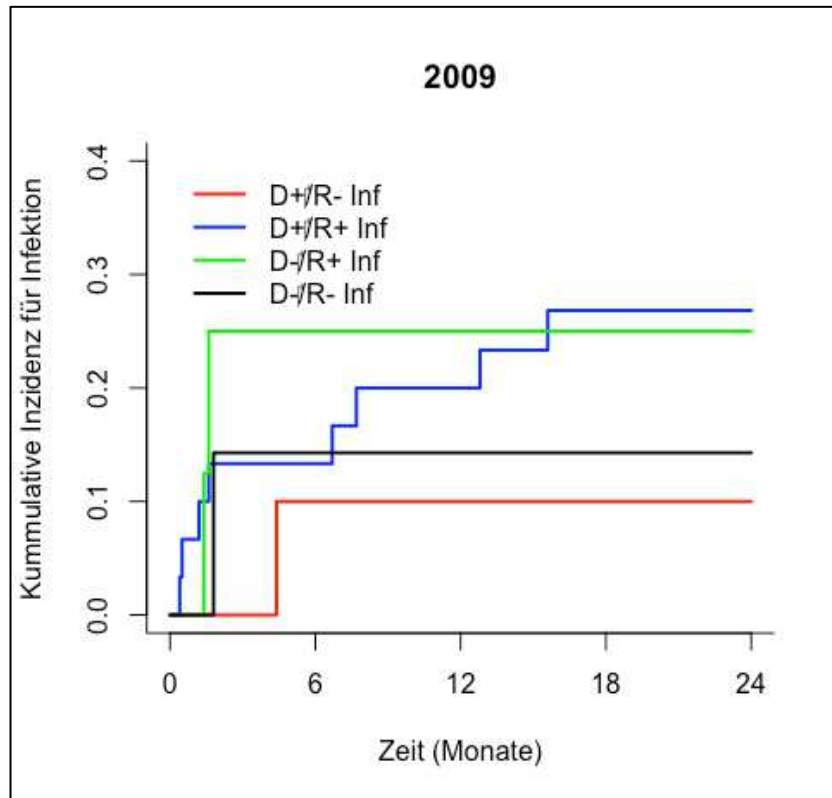


Abbildung 7: CMV-Serostatus und Infektion 2009

Nach 2010 korrelierte das Auftreten einer CMV-Infektion signifikant mit dem Serostatus ($p < 0,001$). In der Grafik der Cox-Regressions-Analyse ist die erhöhte Inzidenzrate der Hochrisikogruppe mit **38,1%** deutlich zu erkennen. Die Niedrigrisikogruppe wies die geringste Rate von **3,2%** auf.

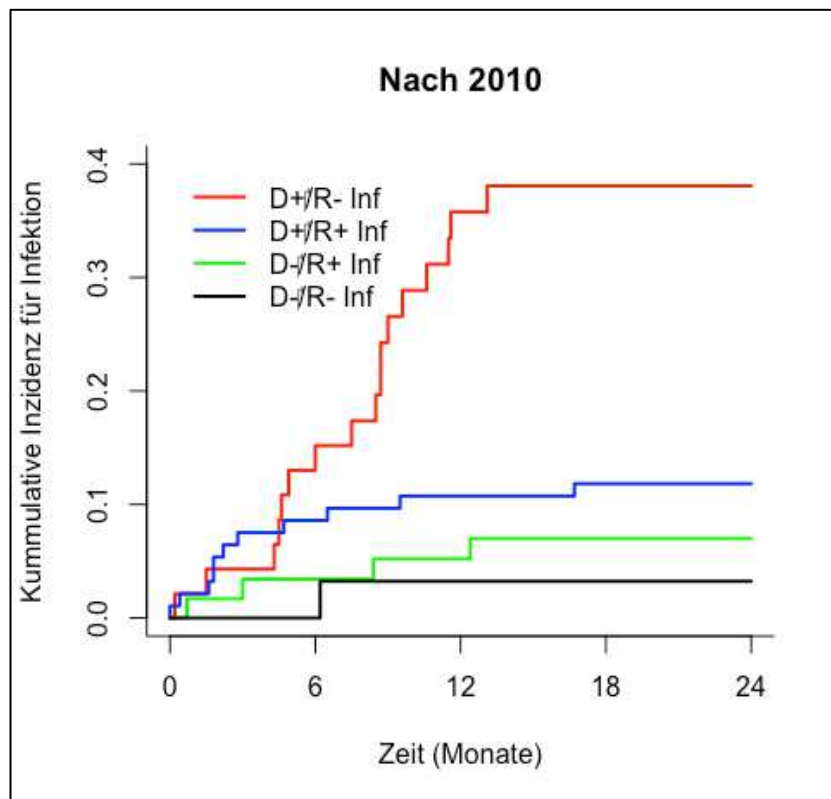


Abbildung 8: CMV-Serostatus und Infektion 2010-2013

Tabelle 3: CMV-Serostatus und Infektion

2009		2010-2013	
Serostatus (n=59)	Inzidenz Infektion (%)	Serostatus (n=236)	Inzidenz Infektion (%)
D+/R- (n=10)	10,0%	D+/R- (n=48)	38,1%
D+/R+ (n=31)	26,8%	D+/R+ (n=94)	11,8%
D-/R+ (n=9)	25,0%	D-/R+ (n=62)	7,0%
D-/R- (n=9)	14,3%	D-/R- (n=32)	3,2%

Die Gegenüberstellung der Zeiträume vor und nach 2010 ergibt für die einzelnen Serostatus-Gruppen keine Unterschiede ($p \geq 0,05$). Bei den oben dargestellten Analysen fällt in der Hochrisikogruppe die Zunahme der Infektionsinzidenz von **10%** auf **38,1%** auf. Dies kann mit der langen Nachbeobachtungszeit von zwei Jahren oder dem niedrigen Schwellenwert für ein positives PCR-Ergebnis (ab einer Viruslast von ≥ 400 Kopien/ml) zusammenhängen. Zusätzlich erfolgten regelmäßige Infektionsscreenings, was wiederum zu einer hohen Detektionsrate führen kann.

3.4 CMV-Serostatus und Mortalität, Transplantatüberleben und Rejektion

3.4.1 CMV-Serostatus und Mortalität

Bezüglich der 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit wiesen die Hochrisikogruppe und die intermediäre Gruppe D+/R+ das längste Patientenüberleben auf (Tabelle 4). Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden ($p = 0,6$).

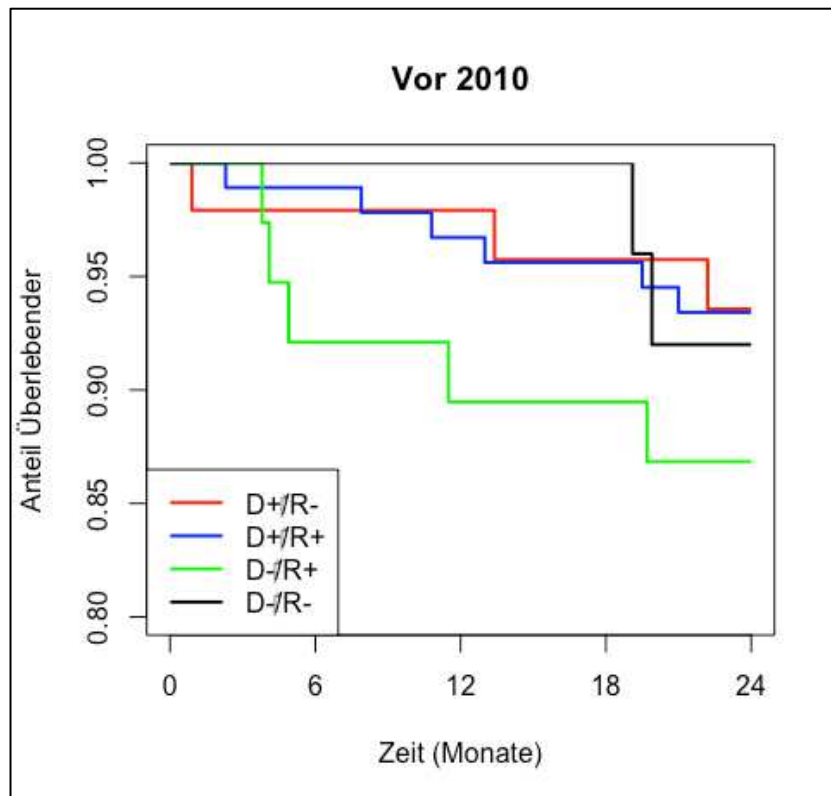


Abbildung 9: CMV-Serostatus und Mortalität 2006-2009

In den späteren Jahren von 2010-2013 zeigte sich die Überlebenswahrscheinlichkeit nun abhängig vom CMV-Serostatus ($p = 0,004$). Die Berechnung des Patientenüberlebens ergab in der intermediären Risikogruppe **97,8%** (D+/R+) und **98,4%** (D-/R+). Auffallend war, dass die Niedrigrisikogruppe das geringste Überleben von **84,1%** zeigte.

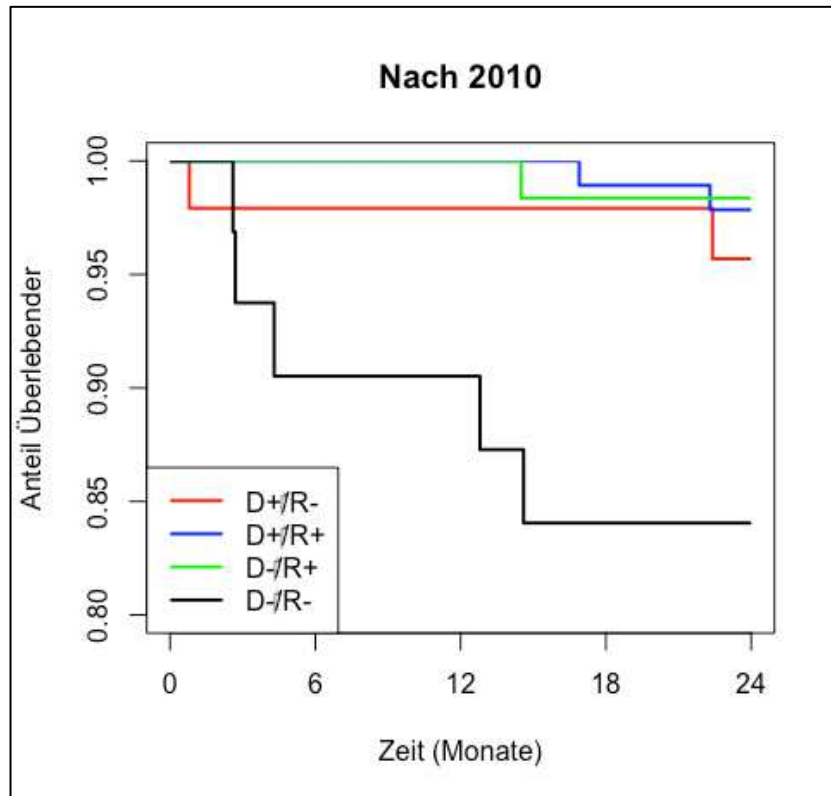


Abbildung 10: CMV-Serostatus und Mortalität 2010-2013

Tabelle 4: CMV-Serostatus und Mortalität

2006-2009		2010-2013	
Serostatus (n=204)	Überleben (%)	Serostatus (n=236)	Überleben (%)
D+/R- (n=48)	93,6% (KI 86,8-100%)	D+/R- (n=48)	95,7% (KI 90,0-100%)
D+/R+ (n=93)	93,4% (KI 88,5-98,6%)	D+/R+ (n=94)	97,8% (KI 94,9-100%)
D-/R+ (n=38)	86,8% (KI 76,7-98,3%)	D-/R+ (n=62)	98,4% (KI 95,2-100%)
D-/R- (n=25)	92,0% (KI 82,0-100%)	D-/R- (n=32)	84,1% (KI 72,2-97,9%)

3.4.2 CMV-Serostatus und Transplantatüberleben

Der CMV-Serostatus hatte keinen signifikanten Einfluss auf das 2-Jahres-Transplantatüberleben der in den Jahren 2006-2009 transplantierten Patienten ($p = 0,4$). Die höchste Transplantat-Überlebenswahrscheinlichkeit zeigte die Hochrisikogruppe mit **85,0%**, gefolgt von der intermediären Gruppe mit **83,8%** (D+/R+) und **76,3%** (D-/R+).

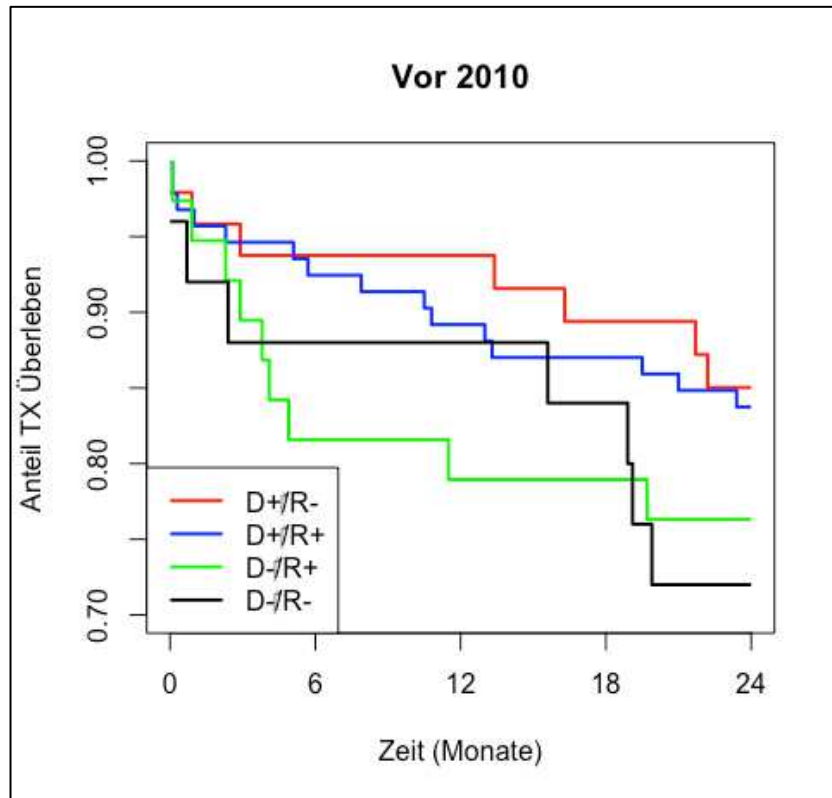


Abbildung 11: CMV-Serostatus und Transplantatüberleben 2006-2009

Auch nach 2010 bestand kein Zusammenhang zwischen der Spender-Empfänger-Konstellation und dem Transplantatüberleben ($p = 0,2$). Erneut wies die Niedrigrisikogruppe mit **84,1%** die geringste Transplantat-Überlebenschance auf.

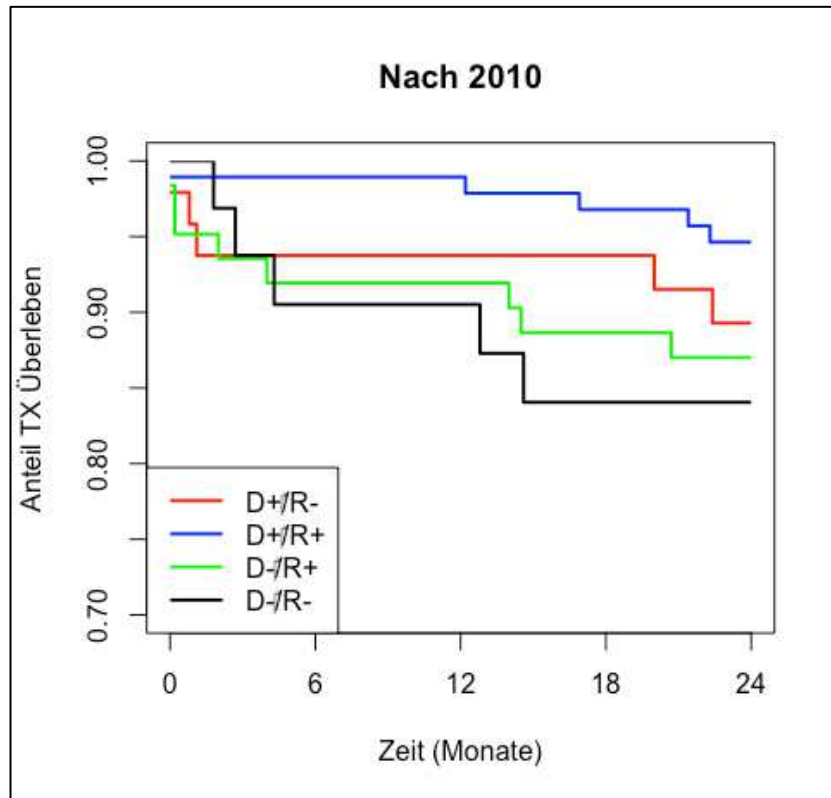


Abbildung 12: CMV-Serostatus und Transplantatüberleben 2010-2013

Tabelle 5: CMV-Serostatus und Transplantatüberleben

2006-2009		2010-2013	
Serostatus (n=204)	TX-Überleben (%)	Serostatus (n=236)	TX-Überleben (%)
D+/R- (n=48)	85,0% (KI 75,4-95,9%)	D+/R- (n=48)	89,3% (KI 80,8-98,6%)
D+/R+ (n=93)	83,8% (KI 76,6-91,6%)	D+/R+ (n=94)	94,6% (KI 90,2-99,3%)
D-/R+ (n=38)	76,3% (KI 63,9-91,1%)	D-/R+ (n=62)	87,0% (KI 79,0-95,8%)
D-/R- (n=25)	72,0% (KI 56,4-91,9%)	D-/R- (n=32)	84,1% (KI 72,2-97,9%)

Weiterhin wurde auch hier der direkte Vergleich der Zeiträume vor und nach 2010 untersucht. Bei der Gegenüberstellung zeigte die intermediäre Risikogruppe D+/R+ einen signifikanten Unterschied ($p = 0,02$). Die Patienten hatten vor 2010 eine 2-Jahres-Transplantat-Überlebenschance von **83,8%**. Nach 2010 lag diese deutlich höher bei **94,6%**. Die Survival-Analyse ist in Abbildung 13 erneut dargestellt.

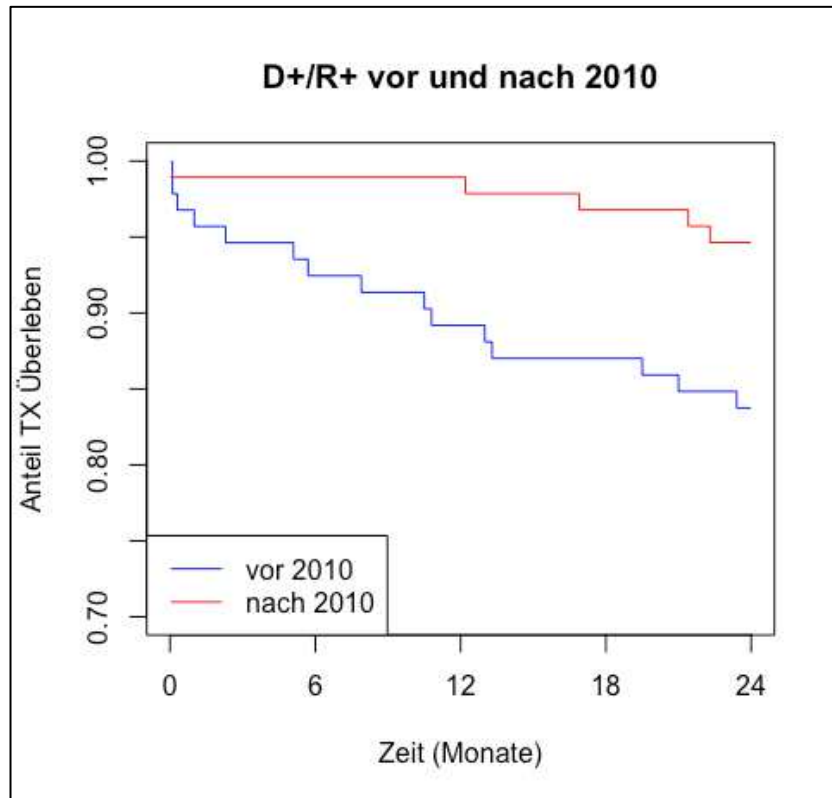


Abbildung 13: D+/R+ Serostatus und Transplantatüberleben vor und nach 2010

3.4.3 CMV-Serostatus und Rejektion

Bei Betrachtung der Abstoßungsrate vor 2010 zeigte die Hochrisikogruppe mit **19,0%** die höchste Inzidenzrate, dennoch war die Rejektion in den Berechnungen nicht mit dem Serostatus assoziiert ($p = 0,514$). Die Gruppe der Niedrigrisikokonstellation zeigte mit **12,0%** eine Abstoßungsrate im mittleren Bereich.

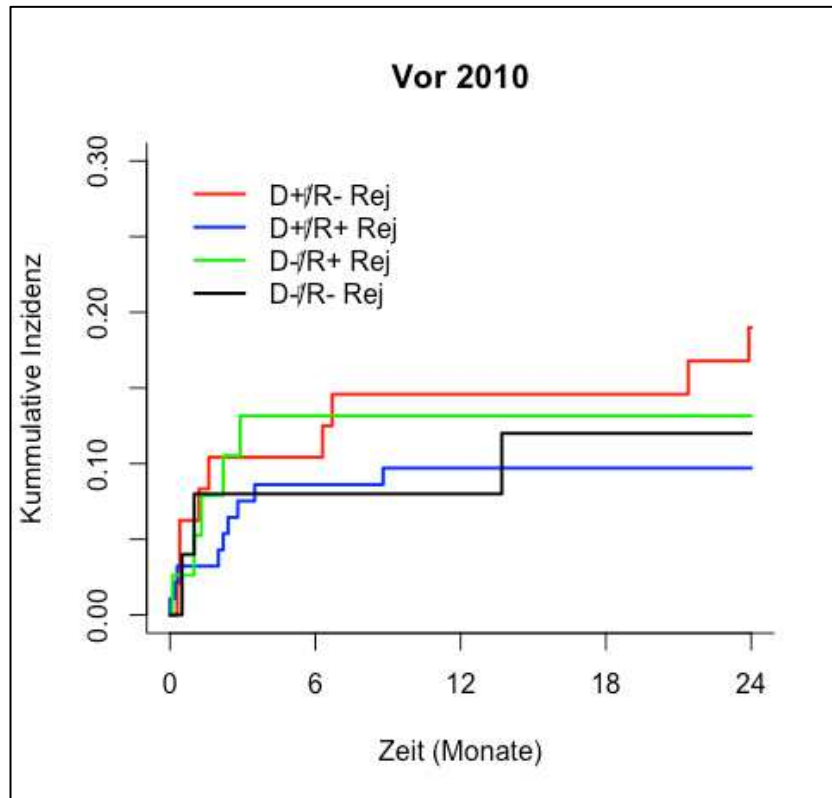


Abbildung 14: CMV-Serostatus und Rejektion 2006-2009

Die Ergebnisse nach 2010 wiesen eine Korrelation zwischen dem CMV-Serostatus und einer Abstoßungsreaktion auf ($p = 0,025$). Hier war die intermediäre Gruppe (D-/R+) von den meisten Rejektionen betroffen (**21,2%**), gefolgt von der Hochrisikogruppe (**14,8%**). Die Patienten mit dem geringsten CMV-Risiko hatten auch die geringste Rate an Abstoßungsreaktionen (D-/R-: **3,1%**). Der Vergleich der Zeitabschnitte vor und nach 2010 ergab keine Unterschiede in den jeweiligen Gruppen ($p \geq 0,05$).

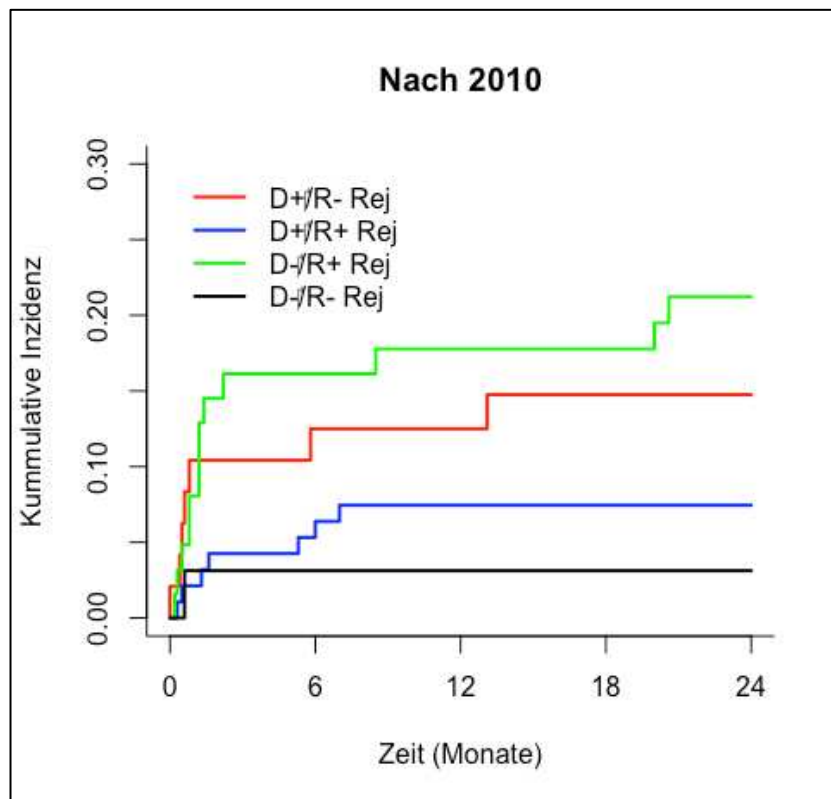


Abbildung 15: CMV-Serostatus und Rejektion 2010-2013

Tabelle 6: CMV-Serostatus und Rejektion

2006-2009		2010-2013	
Serostatus (n=204)	Inzidenz Rejektion (%)	Serostatus (n=236)	Inzidenz Rejektion (%)
D+/R- (n=48)	19,0%	D+/R- (n=48)	14,8%
D+/R+ (n=93)	9,7%	D+/R+ (n=94)	7,4%
D-/R+ (n=38)	13,2%	D-/R+ (n=62)	21,2%
D-/R- (n=25)	12,0%	D-/R- (n=32)	3,1%

3.5 CMV-Prophylaxe und CMV-Infektion

In der Analyse beider Zeiträume konnte zwar eine erhöhte Infektionsrate für Patienten ohne Prophylaxe festgestellt werden, dennoch ergab sich kein signifikanter Unterschied innerhalb der Gruppen ($p = 0,519$ und $p = 0,315$). Im Vergleich zum Zeitraum 2010-2013 erhielten im Jahr 2009 noch deutlich weniger Patienten eine medikamentöse CMV-Prophylaxe (siehe Tabelle 7). Die geringe Anzahl an Patienten ohne Prophylaxe in den späteren Jahren betraf hauptsächlich die Niedrigrisikogruppe, die meist keine Therapie benötigte. Die Infektionsinzidenz war im zweiten Zeitraum geringer als im ersten, beide

Zeiträume waren in Gegenüberstellung jedoch statistisch nicht signifikant unterschiedlich zueinander ($p = 0,718$ und $p = 0,794$).

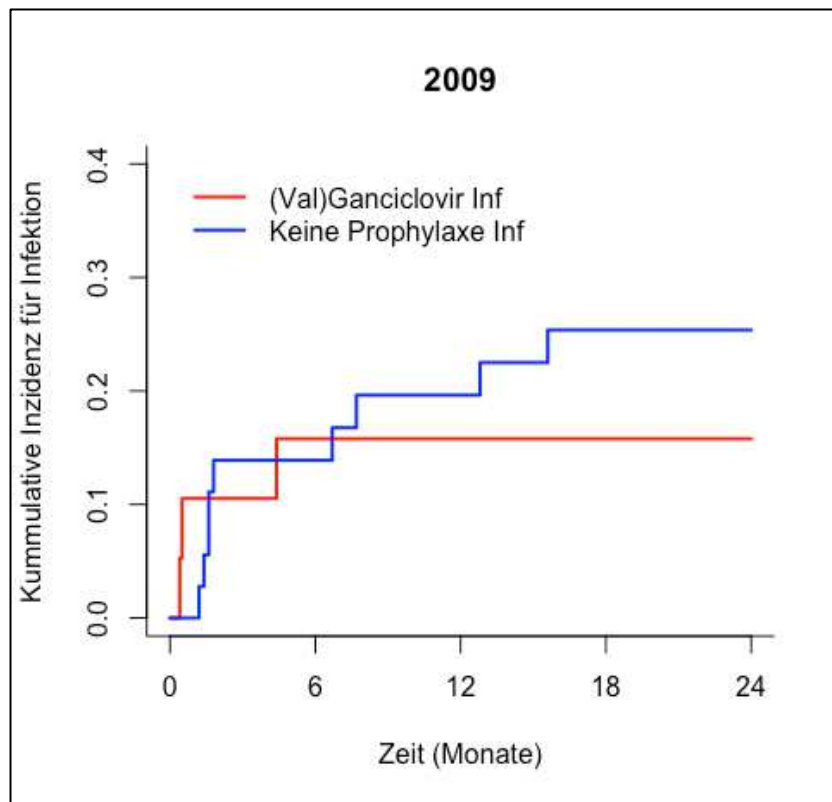


Abbildung 16: CMV-Prophylaxe und Infektion 2009

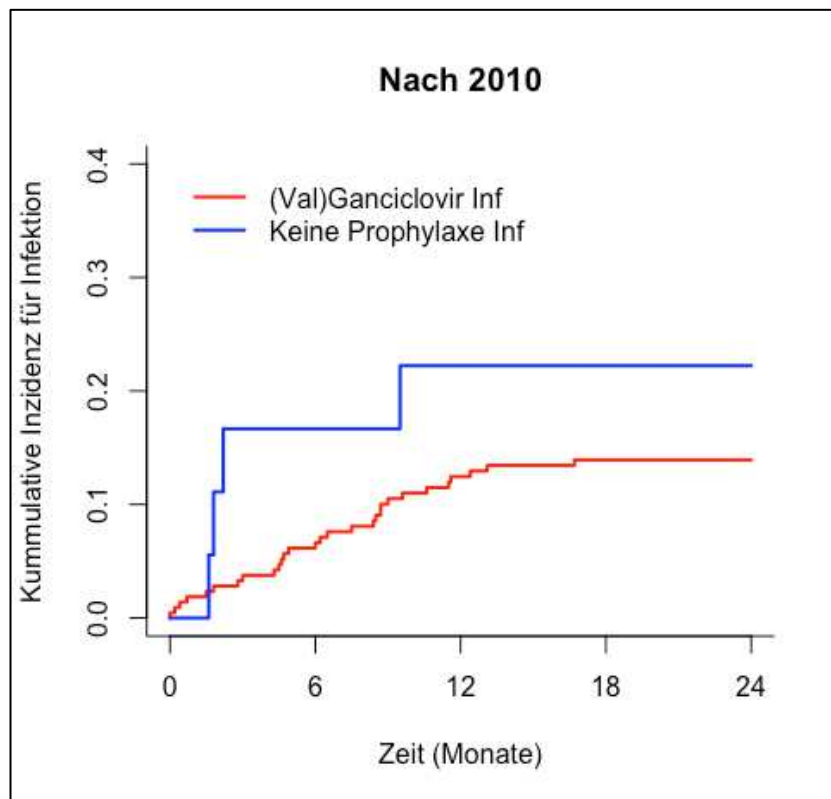


Abbildung 17: CMV-Prophylaxe und Infektion 2010-2013

Tabelle 7: CMV-Prophylaxe und Infektion

2009		2010-2013	
Prophylaxe (n=59)	Inzidenz Infektion (%)	Prophylaxe (n=237)	Inzidenz Infektion (%)
(Val)Ganciclovir (n=40)	15,8%	(Val)Ganciclovir (n=215)	13,9%
Keine Prophylaxe (n=19)	25,4%	Keine Prophylaxe (n=22)	22,2%

3.6 CMV-Prophylaxe und Mortalität, Transplantatüberleben und Rejektion

3.6.1 CMV-Prophylaxe und Mortalität

Die Überlebenszeitanalysen vor und nach 2010 zeigten ein verlängertes Patienten-Überleben für die Gruppe mit Prophylaxe, jedoch waren die Unterschiede nur geringfügig und ohne nachweisbaren Zusammenhang ($p = 0,8$ und $p = 1$; Tabelle 8). In den Jahren 2006-2009 war die größte Differenz zwischen Patienten mit (Val)Ganciclovir und ohne Prophylaxe mit einer Überlebenswahrscheinlichkeit von **92,7%** ($n=97$) und **91,4%** ($n=107$) zu erkennen. Bei dieser Berechnung waren die Gruppengrößen nahezu gleichmäßig verteilt. Insgesamt hatte sich das Überleben mit und ohne Prophylaxe nach

2010 erhöht, zeigte aber keinen signifikanten Zusammenhang ($p = 0,3$ und $p = 0,5$).

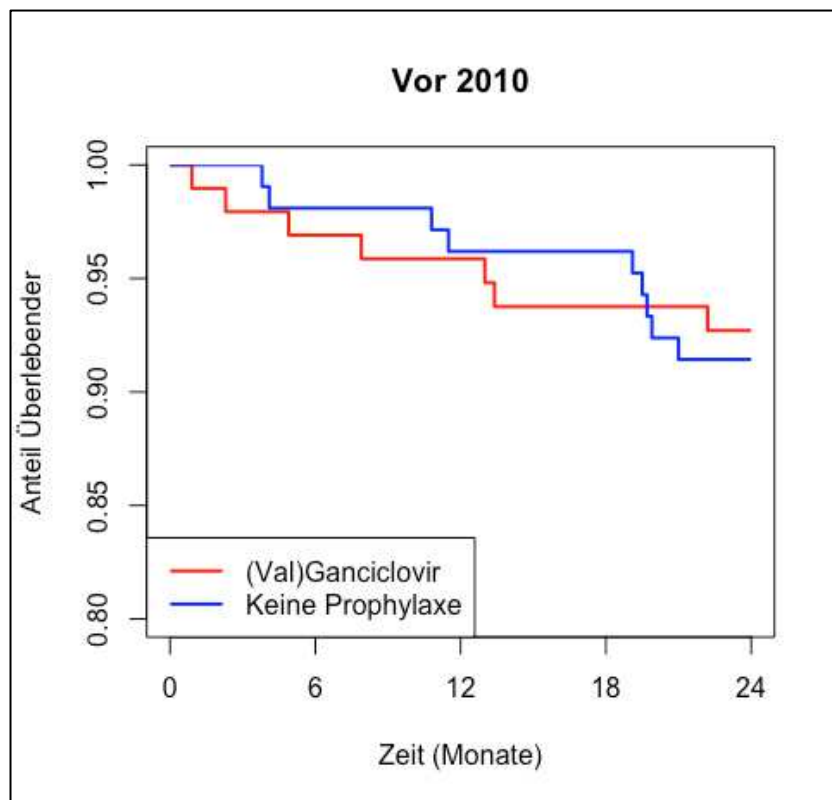


Abbildung 18: CMV-Prophylaxe und Mortalität 2006-2009

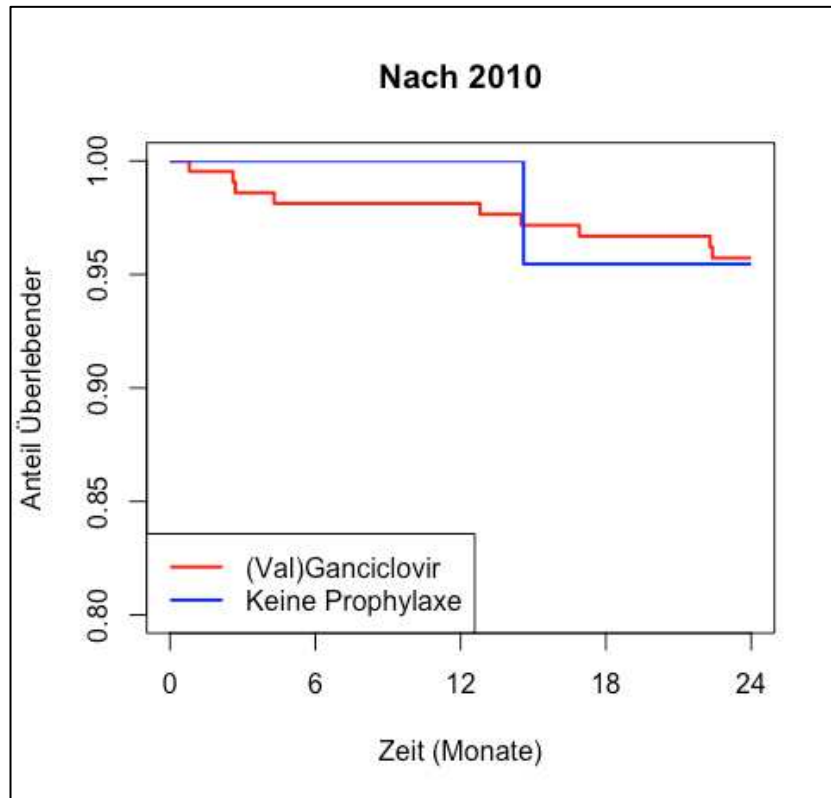


Abbildung 19: CMV-Prophylaxe und Mortalität 2010-2013

Tabelle 8: CMV-Prophylaxe und Mortalität

2006-2009		2010-2013	
Prophylaxe (n=204)	Überleben (%)	Prophylaxe (n=237)	Überleben (%)
(Val)Ganciclovir (n=97)	92,7% (KI 87,6-98,1%)	(Val)Ganciclovir (n=215)	95,7% (KI 93,0-98,5%)
Keine Prophylaxe (n=107)	91,4% (KI 86,2-96,9%)	Keine Prophylaxe (n=22)	95,5% (KI 87,1-100%)

3.6.2 CMV-Prophylaxe und Transplantatüberleben

Das 2-Jahres-Transplantatüberleben mit (Val)Ganciclovir lag bei **84,4%**. Der Prozentsatz war nicht signifikant unterschiedlich gegenüber dem Transplantatüberleben der Patienten ohne Prophylaxe mit **78,4%** ($p = 0,2$).

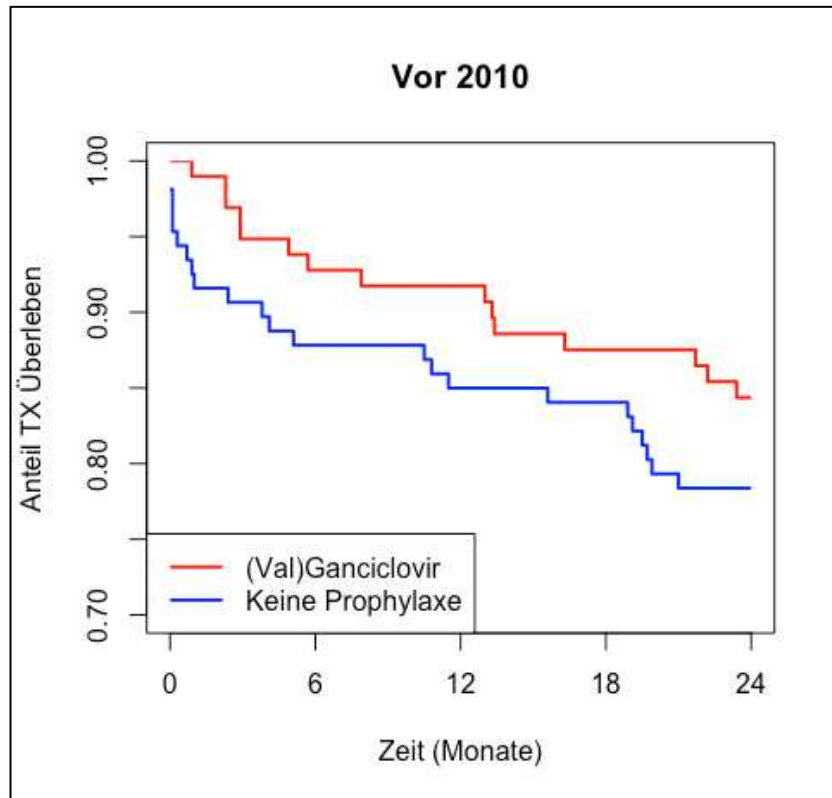


Abbildung 20: CMV-Prophylaxe und Transplantatüberleben 2006-2009

Hingegen hatte die prophylaktische Strategie in den Jahren nach 2010 einen signifikanten Einfluss auf das Transplantatüberleben ($p = 0,02$). Die Berechnung in der Survival-Analyse ergab für Patienten mit (Val)Ganciclovir eine verbesserte Transplantat-Überlebenschance von **91,0%** im Vergleich zu **77,3%**.

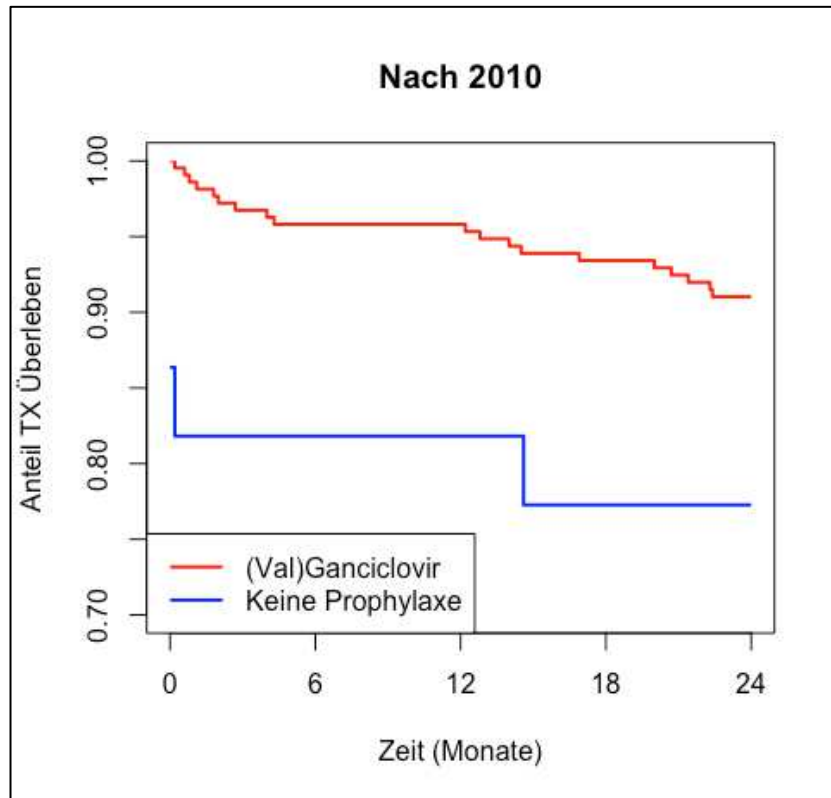


Abbildung 21: CMV-Prophylaxe und Transplantatüberleben 2010-2013

Tabelle 9: CMV-Prophylaxe und Transplantatüberleben

2006-2009		2010-2013	
Prophylaxe (n=204)	TX Überleben (%)	Prophylaxe (n=237)	TX Überleben (%)
(Val)Ganciclovir (n=97)	84,4% (KI 77,4-92,0%)	(Val)Ganciclovir (n=215)	91,0% (KI 87,3-95,0%)
Keine Prophylaxe (n=107)	78,4% (KI 70,9-86,6%)	Keine Prophylaxe (n=22)	77,3% (KI 61,6-96,9%)

Die Auswirkung der Prophylaxe wird bei Betrachtung des gesamten achtjährigen Zeitraumes von 2006-2013 deutlich. In Abbildung 22 ist der signifikant erhöhte Transplantatverlust ohne Prophylaxe dargestellt ($p = 0,002$). So zeigten 312 Patienten mit (Val)Ganciclovir eine 2-Jahres-Transplantatüberlebenswahrscheinlichkeit von **88,9%** und 129 Patienten ohne Prophylaxe eine Wahrscheinlichkeit von **78,2%**.

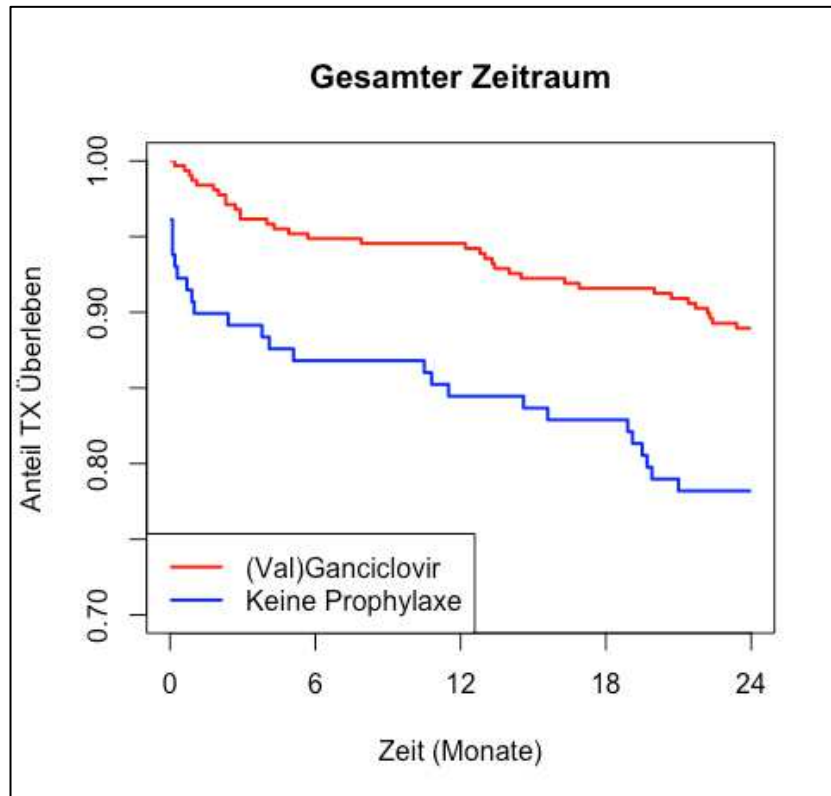


Abbildung 22: CMV-Prophylaxe und Transplantatüberleben 2006-2013

Tabelle 10: CMV-Prophylaxe und Transplantatüberleben

2006-2013	
Prophylaxe (n=441)	TX Überleben (%)
(Val)Ganciclovir (n=312)	88,9% (KI 85,5-92,5%)
Keine Prophylaxe (n=129)	78,2% (KI 71,4-85,7%)

3.6.3 CMV-Prophylaxe und Rejektion

Der Vergleich der CMV-Prophylaxe mit der Rejektion ergab weder innerhalb der Zeiträume noch in der Gegenüberstellung statistisch signifikante Ergebnisse, sodass der gesamte Zeitraum zusammengefasst dargestellt wurde ($p = 0,124$). Die Abstoßungsrate bei Transplantatempfängern mit (Val)Ganciclovir lag bei **13,9%**. In der Gruppe ohne Prophylaxe oder mit präemptiver Therapie war die Abstoßungsrate mit **8,5%** geringer.

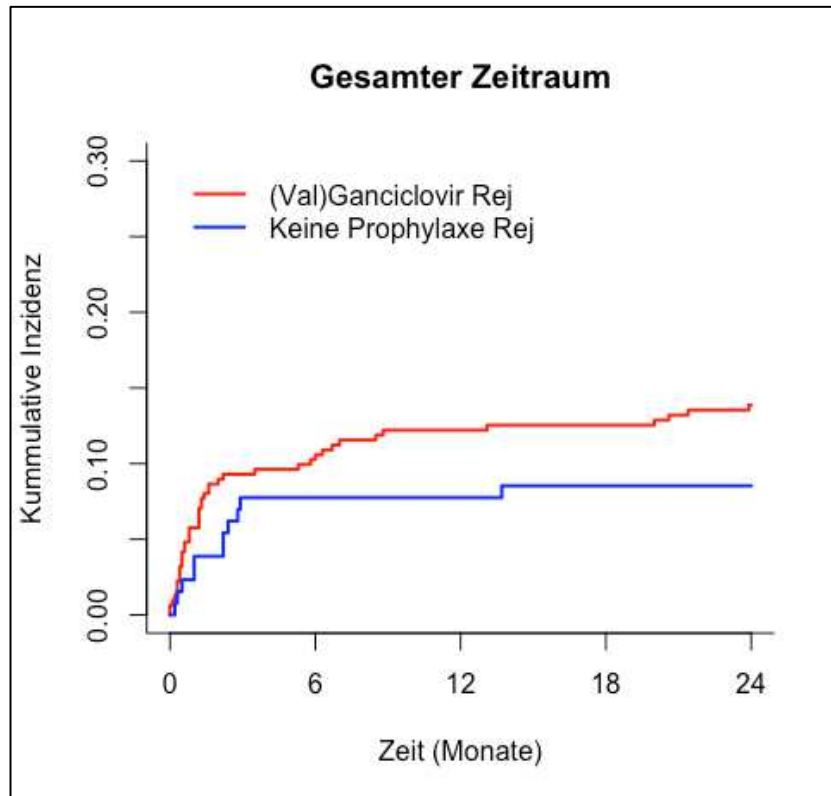


Abbildung 23: CMV-Prophylaxe und Rejektion 2006-2013

Tabelle 11: CMV-Prophylaxe und Rejektion

2006-2013	
Prophylaxe (n=441)	Inzidenz Rejektion (%)
(Val)Ganciclovir (n=312)	13,9%
Keine Prophylaxe (n=129)	8,5%

3.7 CMV-Infektion und Mortalität, Transplantatüberleben und Rejektion

3.7.1 CMV-Infektion und Mortalität

Im Jahr 2009 war die Diagnose einer CMV-Infektion mit einem schlechteren Überleben verknüpft (HR 7,2; KI: 1,19-43,11; $p = 0,032$). Mit der Cox-Regressions-Analyse konnte eine Überlebensrate nach zwei Jahren für Patienten mit Infektion von **72,4%** nachgewiesen werden. Das Patientenüberleben ohne Infektion lag deutlich höher bei **95,6%**.

Tabelle 12: CMV-Infektion und Mortalität

	2009	
	1-Jahres-Überleben (%)	2-Jahres-Überleben (%)
Infektion	86,9% (KI 69,5-100%)	72,4% (KI 50,1-100%)
Keine Infektion	98,1% (KI 94,8-100%)	95,6% (KI 89,8-100%)

Im Zeitraum 2010-2013 zeigte sich ebenfalls eine geringere 2-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit stattgehabter CMV-Infektion von **90,0%** im Vergleich zu Patienten ohne Infektionsereignis von **95,5%** (HR 2,3; KI 0,48-11,24; $p = 0,296$). Die HR war hier im Gegensatz zum Jahr 2009 deutlich verringert. Dennoch konnte keine Korrelation zwischen CMV-Infektionen und dem Patientenüberleben für diesen Zeitraum nachgewiesen werden. Auch im Vergleich der beiden Zeitabschnitte miteinander zeigt sich für Patienten mit und ohne Infektionsereignis keinen Unterschied ($p = 0,257$ und $p = 0,980$).

Tabelle 13: CMV-Infektion und Mortalität

	2010-2013	
	1-Jahres-Überleben (%)	2-Jahres-Überleben (%)
Infektion	94,9% (KI 86,7-100%)	90,0% (KI 77,3-100%)
Keine Infektion	97,7% (KI 95,8-100%)	95,5% (KI 92,7-98,4%)

3.7.2 CMV-Infektion und Transplantatüberleben

Das Transplantatüberleben von Patienten ohne CMV-Infektion betrug nach 2 Jahren **80,8%**. Demgegenüber hatten Patienten mit Infektion ein verringertes Transplantatüberleben von **60,2%**. Die Analyse zeigte jedoch keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Infektion und dem Transplantatüberleben (HR 2,4; KI 0,59-9,56; $p = 0,224$).

Tabelle 14: CMV-Infektion und Transplantatüberleben

2009		
	1-Jahres-TX-Überleben (%)	2-Jahres-TX-Überleben (%)
Infektion	72,8% (KI 46,6-100%)	60,2% (KI 32,5-100%)
Keine Infektion	87,5% (KI 78,9-97,0%)	80,8% (KI 70,2-92,9%)

Die Untersuchung für den Zeitraum nach 2010 ließ eine statistisch signifikante Korrelation nachweisen (HR 3,7; KI 1,28-10,61; $p = 0,016$). Das Transplantatüberleben mit Infektion nach zwei Jahren war deutlich erniedrigt und lag bei **69,5%** im Vergleich zu **90,6%** ohne CMV-Infektion.

Tabelle 15: CMV-Infektion und Transplantatüberleben

2010-2013		
	1-Jahres-TX Überleben (%)	2-Jahres-TX-Überleben (%)
Infektion	80,0% (KI 62,3-100%)	69,5% (KI 49,2-98,3%)
Keine Infektion	94,1% (KI 91,0-97,3%)	90,6% (KI 86,7-94,7%)

Die Überlebensrate nach 2010 zeigte sich für beide Gruppen im Vergleich zu den Jahren zuvor verlängert, es ließ sich allerdings kein statistischer Unterschied nachweisen ($p \geq 0,05$).

3.7.3 CMV-Infektion und Rejektion

Mittels PCR-Untersuchungen des Blutplasmas oder dem histopathologischen Nachweis kam es im gesamten untersuchten Zeitraum zu 45 CMV-Infektionen. Histologisch gesicherte Rejektionen traten bei 35 Patienten auf. Hiervon erlitten 8 Patienten sowohl eine Infektion als auch eine Rejektion. Bei Betrachtung des zeitlichen Verlaufs fiel auf, dass die Mehrheit der Transplantatempfänger ($n=5$) zunächst eine Abstoßungsreaktion, gefolgt von einer CMV-Infektion zeigten. Bei einem Patienten wurde eine CMV-Infektion mit gleichzeitiger Rejektion diagnostiziert und zwei Patienten wiesen primär eine Infektion gefolgt von einer Rejektion auf (Tabelle 16).

Tabelle 16: CMV-Infektion und Rejektion

2009		
TX Datum	Infektion (Monate)	Rejektion (Monate)
TX 13.09.2009	1,6	2,2
TX 16.10.2009	1,6	2,5

2010-2013		
TX Datum	Infektion (Monate)	Rejektion (Monate)
TX 05.05.2010	4,7	1,3
TX 18.07.2010	8,5	5,8
TX 28.11.2011	13,1	13,1
TX 06.08.2012	9,6	0,5
TX 16.07.2013	3,0	0,5
TX 06.08.2013	12,4	0,8

3.8 Medikation

Die medikamentöse Immunsuppression bestand aus zwei- bis vierfach-Kombinationen mit oder ohne Verabreichung einer zusätzlichen Induktionstherapie. Die Ergebnisse sind in Tabelle 17 und Tabelle 18 dargestellt. Unterschiede zeigen sich vor allem beim Einsatz einer Induktionstherapie. So erhielt zwar die Mehrheit der Patienten mit **64,2%** vor 2010 eine Triple-Therapie mit Induktionstherapie und **30,9%** ohne Induktionstherapie. Im Vergleich dazu stieg die Anzahl mit Induktionstherapie nach 2010 auf **92,0%** an. Nur wenige der Patienten erhielten andere Kombinationstherapien oder Behandlungen mit ATG. Die Induktion erfolgte in beiden Zeitabschnitten mehrheitlich mit Basiliximab. Zwei Patienten wurden in der Anfangstherapie mit Basiliximab und ATG behandelt und ebenfalls zwei Patienten waren gänzlich ohne Immunsuppression. Insgesamt nahm der Anteil an Induktionstherapien im zeitlichen Verlauf zu.

Tabelle 17: Immunsuppressive Therapie

	2006-2009	2010-2013
Medikation	Anzahl (%)	Anzahl (%)
2-fach mit Induktion	0,5% (n=1)	1,7% (n=4)
2-fach ohne Induktion	2,9% (n=6)	0,4% (n=1)
3-fach mit Induktion	64,2% (n=131)	92,0% (n=218)
3-fach ohne Induktion	30,9% (n=63)	5,5% (n=13)
4-fach mit Induktion	1,0% (n=2)	0% (n=0)
Keine Medikation	0,5% (n=1)	0,4% (n=1)
Gesamt	100% (n=204)	100% (n=237)

Tabelle 18: Induktionstherapie

	2006-2009	2010-2013
Medikation	Anzahl (%)	Anzahl (%)
Basiliximab	61,8% (n=126)	86,5% (n=205)
ATG	4,4% (n=9)	6,8% (n=16)
Basiliximab, ATG	0% (n=0)	0,8% (n=2)
Keine Induktion	33,8% (n=69)	5,9% (n=14)
Gesamt	100% (n=204)	100% (n=237)

3.9 Organmanifestation

In beiden Zeiträumen war das Cytomegalievirus mehrheitlich im Blutplasma mittels einer PCR-Untersuchung nachzuweisen (**91,7%** und **84,8%**). Im Jahr 2009 zeigte sich bei einem Patienten eine CMV-Pneumonie. In den Jahren 2010-2013 trat bei zwei Patienten eine CMV-Pneumonie und bei drei Patienten eine CMV-Kolitis auf.

Tabelle 19: Organmanifestation

	2009	2010-2013
Lokalisation	Anzahl (%) (Insg. n=59)	Anzahl (%) (Insg. n=237)
Virämie	91,7% (n=11)	84,8% (n=28)
Pneumonie	8,3% (n=1)	6,1% (n=2)
Kolitis	0,0% (n=0)	9,1% (n=3)
Gesamt	100% (n=12)	100% (n=33)

Die meisten Virämien traten im Jahr 2009 in der intermediären D+/R+ Gruppe auf. Die Hochrisikogruppe war von der einzig aufgetretenen CMV-Erkrankung (Pneumonie) betroffen. Im zweiten Zeitabschnitt mit deutlich mehr eingeschlossenen Patienten (n=236) traten die Virämien sowie auch die CMV-Erkrankungen vermehrt in der Hochrisikogruppe auf. Für beide Zeitabschnitte konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem CMV-Serostatus und der Organmanifestation gezeigt werden ($p = 0,641$ und $p = 1$).

Tabelle 20: Organmanifestation und CMV-Serostatus

	2009			
	D+/R- (n=10)	D+/R+ (n=31)	D-/R+ (n=9)	D-/R- (n=9)
Virämie	n=1	n=7	n=2	n=1
Pneumonie	n=0	n=1	n=0	n=0
Kolitis	n=0	n=0	n=0	n=0
Gesamt	n=1/10	n=8/31	n=2/9	n=1/9

	2010-2013			
	D+/R- (n=48)	D+/R+ (n=94)	D-/R+ (n=62)	D+/R+ (n=32)
Virämie	n=14	n=10	n=3	n=1
Pneumonie	n=1	n=1	n=0	n=0
Kolitis	n=2	n=0	n=1	n=0
Gesamt	n=17/48	n=11/94	n=4/62	n=1/32

3.10 Viruslast

Zur Beurteilung der Viruslast wurde bei jedem Infektionsverlauf der Maximalwert der quantitativen CMV-PCR verwendet (n=39 Virämien). Dieser Wert wurde einer der drei Gruppen zugeordnet (Tabelle 21). Im gesamten Zeitraum wiesen die meisten CMV-Infektionen eine maximale Viruslast zwischen 200-1.000 Kopien/ml auf (**46,2%**). Jedoch zeigten auch **30,8%** der Patienten eine Viruslast > 10.000 Kopien/ml. Die insgesamt niedrigste Viruslast lag bei 200 Kopien/ml, die höchste bei 6.140.000 Kopien/ml.

Tabelle 21: Viruslast Verteilung

2009-2013	
Viruslast (Kopien/ml)	Häufigkeit (%)
200-1.000	46,2% (n=18)
> 1.000-10.000	23,1% (n=9)
> 10.000	30,8% (n=12)
Gesamt	100% (n=39)

Tabelle 22: Viruslast

2009-2013	
	Viruslast (Kopien/ml)
Minimum	200
Maximum	6.140.000
Mittelwert	185.657,77
Median	1250

In Tabelle 23 wurde die Ausprägung der Viruslast bei CMV-Erkrankungen dargestellt. Ein Patient mit Kolitis wies ausschließlich einen positiven PCR-Befund in der Kolonbiopsie ohne Korrelat eines positiven Befundes im Blutplasma vor. Bis auf einen Transplantatempfänger mit einem Virusnachweis von 400 Kopien/ml zeigte sich die maximale Viruslast bei den Organerkrankungen im oberen Bereich (> 10.000 Kopien/ml).

Tabelle 23: Viruslast und Organmanifestation

2009		
TX Datum	Organmanifestation	Viruslast (Kopien/ml)
16.12.2009	Pneumonie	400

2010-2013		
TX Datum	Organmanifestation	Viruslast (Kopien/ml)
26.02.2010	Kolitis	49.200
20.01.2011	Pneumonie	7.037
24.11.2011	Kolitis	92.384
15.02.2012	Pneumonie	53.816
21.08.2014	Kolitis	< 200

Der Vergleich der Viruslast im Blutplasma mit dem Serostatus zeigte die höchsten Werte (> 10.000 Kopien/ml) in der Hochrisikogruppe D+/R- sowie der D+/R+ Gruppe mit einem p-Wert = 0,333 bezüglich aller Serostatus-Gruppen.

Tabelle 24: Viruslast und CMV-Serostatus

2009-2013					
Viruslast (Kopien/ml)	D+/R- (n=58)	D+/R+ (n=125)	D-/R+ (n=71)	D-/R- (n=41)	Gesamt (n=295)
200-1.000	38,9% (n=7)	44,4% (n=8)	11,1% (n=2)	5,6% (n=1)	100% (n=18)
> 1.000-10.000	22,2% (n=2)	33,3% (n=3)	33,3% (n=3)	11,1% (n=1)	100% (n=9)
> 10.000	50,0% (n=6)	50,0% (n=6)	0% (n=0)	0% (n=0)	100% (n=12)

4 Diskussion

Ziel der Arbeit war es, den Einfluss des CMV-Serostatus von Spender und Empfänger, einer diagnostizierten CMV-Infektion und der CMV-Infektionsprophylaxe auf die Mortalität, das Transplantatüberleben und Abstoßungsreaktionen darzustellen. Durch die Umstellung der Strategie auf die CMV-Prophylaxe ließen sich zwei Zeiträume miteinander vergleichen und daraus resultierende Auswirkungen feststellen.

Vor 2010 erhielten meist nur Hochrisikopatienten (D+/R-) eine medikamentöse CMV-Prophylaxe. Ab dem Jahr 2010 wurde die prophylaktische Therapie für die intermediäre Risikogruppe ausgeweitet. Es erhielten nun alle Patienten außer der Niedrigrisikogruppe (D-/R-) eine mindestens dreimonatige medikamentöse Prophylaxe.

4.1 Demographien

Der Unterschied zwischen Männern und Frauen bezüglich chronischer Nierenerkrankungen ist im Vergleich zu anderen Fachdisziplinen wie beispielsweise der Kardiologie nur wenig untersucht. In einer Studie von Nyberg et al.¹⁴⁶ zeigte sich die Prävalenz von Nierenerkrankungen wie der Glomerulonephritis, der diabetischen Nephropathie und der polyzystischen Nierenerkrankung mit dem Erreichen einer terminalen Niereninsuffizienz bei Männern erhöht. Das Überwiegen des männlichen Geschlechts, demgemäß auch die Verteilung der Patienten nach Nierentransplantation, lässt eine Assoziation vermuten. So zeigen die Daten des IQTIG (Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen) für das Jahr 2015 in Deutschland eine Transplantationsrate von 62,3% bei Männern.¹⁴⁷ Unsere Daten widerspiegeln diese Geschlechterverteilung (Tabelle 2). Weitere Gründe wie eine verringerte Bereitschaft von Frauen für Nierentransplantationen oder Immunisierungen durch Schwangerschaften könnten ebenfalls eine Rolle spielen.

Einige Autoren konnten Unterschiede beim Transplantatüberleben, der Mortalität und den Rejektionsraten hinsichtlich des Geschlechts aufzeigen. In der bereits zitierten Studie von Nyberg et al.¹⁴⁶ lag die Abstoßungsrate bei Männern im Vergleich zu Frauen höher. Das Patienten- und Transplantatüberleben hingegen stellte sich gleich dar. Meier-Kriesche et al.¹⁴⁸ zeigten eine erhöhte Rejektionsrate bei weiblichen Empfängerinnen, hingegen ein geringeres Risiko für chronische Transplantatversagen. Das Transplantatüberleben beider Geschlechter stellte sich dadurch gleich dar. Ob das Geschlecht Einfluss auf das Transplantatoutcome nimmt, ist bislang nicht geklärt.

Erhebliche Unterschiede bei akuten und chronischen Abstoßungen sowie dem Transplantatüberleben gibt es bislang nicht, weshalb eine Priorisierung des Geschlechts bei Transplantationen oder bei der Entscheidung, welche Therapiemaßnahmen ergriffen werden, nachrangig erscheint.

Der Einfluss des Spender- und Empfängeralters wird bezüglich des Therapieerfolgs nach Nierentransplantation vielfach diskutiert. Es ist anzunehmen, dass ein biologisch jüngeres Transplantat eine bessere Funktion aufweist. Junge Transplantatempfänger besitzen meist weniger Nebenerkrankungen und weisen bessere operative Voraussetzungen auf. In einer einjährigen Verlaufsbeobachtung von Oppenheimer et al.¹⁴⁹ hatten Transplantatempfänger eines 30-40-jährigen Spenders ein signifikant schlechteres Patienten- und Transplantatüberleben im Vergleich zu Spendern unter 20 Jahren. Bezüglich des Transplantatempfängers zeigten Waiser et al.¹⁵⁰, dass Spender ab 55 Jahren das Risiko für ein Transplantatversagen bei Empfängern unter 55 Jahren fast verdoppelten, das Spenderalter bei Empfängern über 55 Jahren jedoch keinen signifikanten Effekt hatte. Ein Spenderalter über 60 Jahre wird in vielen Studien als Risikofaktor gesehen. Durch die Teilnahme des Universitätsklinikums Frankfurt am ESP-Programm von Eurotransplant befanden sich in unserer Studie Spender und Empfänger, die zum Zeitpunkt der Transplantation über 65 Jahre alt waren. Dennoch lag das mittlere Alter in Referenz zu den bereits genannten IQTIG Daten von 2015 im Durchschnitt (Tabelle 1).

Die Verteilung der CMV-Konstellation in unserem Patientenkollektiv bezüglich des Serostatus von Spender und Empfänger spiegelte die Prävalenz in der Normalbevölkerung wider (Abbildung 4). Einflussfaktoren wie kombinierte Nieren-Pankreas- sowie Mehrfachtransplantationen haben wir exkludiert, um die Vergleichbarkeit zu erhöhen.

4.2 CMV-Serostatus

Obwohl die Durchseuchungsrate des Cytomegalievirus in Deutschland zwischen 40-100%¹¹ beträgt, lässt sich eine Hochrisiko-Konstellation bei Nierentransplantation nicht vermeiden. Patienten mit D+/R- Status zeigen das höchste Risiko für eine CMV-Infektion.^{151,152} Die Transplantation eines seropositiven Organs an einen seronegativen Empfänger ist der Hauptrisikofaktor für CMV-Erkrankungen.¹⁵³ Hartmann et al.⁶⁵ wiesen

für die intermediäre Gruppe ein ähnlich hohes CMV-Infektionsrisiko ohne präemptive oder prophylaktische Therapie nach. Das Risiko für eine CMV-Erkrankung zeigte sich jedoch in der Hochrisikogruppe deutlich erhöht. Der Niedrigrisikogruppe wird in der Literatur nur ein minimales Infektionsrisiko von $< 5\%$ zugeschrieben.⁸⁹ Da die Infektionen meist in den ersten drei Monaten nach Transplantation, nach Absetzen der Prophylaxe oder bei Intensivierung der immunsuppressiven Medikation auftreten, haben wir in unserer Studie eine Nachbeobachtung von zwei Jahren gewählt. Auch wir konnten ein signifikant unterschiedliches Auftreten von CMV-Infektionen zwischen den Serostatus-Gruppen im Zeitraum von 2010-2013 nachweisen ($p < 0,001$). Im Unterschied zur erwähnten Studie von Hartmann et al. zeigte die Hochrisikogruppe die höchste Infektionsinzidenz. Auffallend war, dass diese trotz Prophylaxe leicht erhöht bei 38,1% lag. Wie bereits im Ergebnisteil erwähnt, kann die lange Nachbeobachtungszeit von zwei Jahren eine mögliche Ursache sein. Andere Studien waren meist auf ein Jahr begrenzt. Außerdem wurde am Universitätsklinikum Frankfurt bei jedem Rejektionsereignis standardgemäß auch ein Screening für eine CMV-Infektion durchgeführt. Ein positives PCR-Ergebnis lag ab 200 Kopien/ml vor, andere Studienlabore nutzten höhere Werte von bis zu 400 Kopien/ml. Dieses Vorgehen könnte ebenfalls zu einer erhöhten Rate an diagnostizierten CMV-Infektionen beigetragen haben.

In der Niedrigrisikogruppe traten in Übereinstimmung mit der Literatur von 2010-2013 nur wenige Infektionen auf. Im Jahr 2009 lag die höchste Infektionsinzidenz bei der intermediären Risikogruppe. Als Grund könnte man die noch weniger angewendete Infektionsprophylaxe mit (Val)Ganciclovir vermuten. Das geringste Risiko konnte in der Hochrisikogruppe beobachtet werden, die mehrheitlich unter prophylaktischer Therapie stand. Alle Berechnungen im ersten Zeitraum zeigten jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede, was möglicherweise an der geringen Patientenzahl ($n=59$) und der Serostatus-Verteilung liegen könnte.

Hervorzuheben waren besonders Patienten mit D+/R- und D+/R+ Konstellation. Sie wiesen die häufigsten Organmanifestationen und Virämien auf, zeigten aber keine statistisch signifikanten Unterschiede zu den anderen Gruppen. Die Hälfte der CMV-Erkrankungen zeigten wiederum eine Viruslast im oberen Bereich. Betrachtet man die Virämien der D+/R- und D+/R+ Konstellation, so waren diese vor allem im Bereich mit > 10.000 Kopien/ml vertreten ($p = 0,333$). Die intermediäre Risikogruppe D+/R+ liegt

mit ihrer Infektionsinzidenz von 11,8% (2010-2013) deutlich unter der Hochrisikogruppe, dennoch war sie mit CMV-Erkrankungen und einer höheren Viruslast vergesellschaftet. Wir vermuten, dass diese spezielle Gruppe mit der Doppelbelastung durch Spender und Empfänger, einem ebenfalls höheren Risiko für CMV-Infektionen und Erkrankungen, besonders bei Risikofaktoren wie beispielsweise der Behandlung mit ATG, ausgesetzt ist.

Das diagnostische Mittel der Wahl bei Verdacht auf Organbeteiligung war in unserer Klinik die quantitative CMV-PCR im Gewebe. Um eine hohe Sensitivität zu erzielen benötigt das Verfahren ausreichend viele Biopsien, da die Virusreplikation lokalen Schwankungen unterliegt.¹⁵⁴ Zudem zeigt sich die Durchführung bei akutem Krankheitsbild erschwert und wird meist nur bei gezieltem Verdacht durchgeführt. So besteht die Möglichkeit, dass die tatsächliche Anzahl an CMV-Erkrankungen höher lag. Rückschlüsse über die Höhe der Viruslast und die Manifestation einer CMV-Erkrankung können bei der hier geringen Datenmenge nur eingeschränkt gezogen werden. Wie oben beschrieben zeigte die Hälfte der Patienten mit Organmanifestationen Virusmengen im oberen Bereich. Unsere Ergebnisse dazu sind rein deskriptiv ohne Berechnung eines statistischen Zusammenhangs. In einer Studie von Humar et al.¹⁵⁵ zeigte sich bei Patienten mit Lebertransplantationen, dass der optimale Grenzwert zur Vorhersage von CMV-Erkrankungen zwischen 2.000-5.000 Kopien/ml lag. Alle Patienten mit einem Wert > 20.000 Kopien/ml entwickelten auch eine CMV-Erkrankung. Sia et al.¹⁵⁶ vermuten eine Assoziation zwischen einer hohen Viruslast und dem klinischen Fortschreiten der Infektion hin zu einer Erkrankung. Andere Studien konnten ebenfalls eine Korrelation zwischen hohen Viruslastmengen und CMV-Erkrankungen zeigen.³³ Diese Vermutung wäre besonders in den nicht-Hochrisikogruppen hilfreich. Bei diesen Patienten kann nach der Transplantation häufig eine positive CMV-PCR nachgewiesen werden, ohne dass sich eine Erkrankung entwickelt. Die Quantifizierung der Viruslast könnte dazu beitragen, diejenigen Patienten zu identifizieren, die eine CMV-Erkrankung entwickeln werden. Da die Viruslast jedoch, vor allem in den nicht-Risikogruppen, starken Schwankungen unterliegt und daher nicht sehr spezifisch ist, kann sie zur Vorhersage nur eingeschränkt eingesetzt werden.¹⁵⁷ In 30-80% aller Organtransplantationen verschwindet eine nicht symptomatische Virämie spontan und bedarf keiner Therapie.¹⁵⁸ Klinisch findet die Kinetik der Viruslast aber weiterhin Anwendung in der Verlaufskontrolle unter Therapie. Durch neuere, sich noch in Testung

befindenden Methoden zur Messung der spezifischen T-Zell Antwort, erhofft man sich, Patienten mit erhöhtem Infektions- und Erkrankungsrisiko zu finden. So untersuchten Andreani et al.¹⁵⁹ die Vorhersagekraft eines Quanti-FERON-Tests an Hochrisikopatienten im ersten Jahr nach Transplantation. Sie konnten zeigen, dass Patienten mit positivem Test eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Verschwinden der Virusreplikation hatten und als Konsequenz weniger Verlaufskontrollen benötigten.

Zahlreiche Studien vermuten eine Assoziation zwischen dem CMV-Serostatus und dem Patienten- und Transplantatüberleben. Dementsprechend zeigen Desai et al.⁷² in einer Untersuchung in den Jahren 1987-2007 ein signifikant verbessertes 10-Jahres-Patientenüberleben in der Niedrigrisikogruppe im Vergleich zu den restlichen Transplantatempfängern ($p < 0,0001$). Die Hochrisikogruppe hatte ein um 14% erhöhtes Mortalitätsrisiko ($p = 0,0495$). In der Annahme, dass CMV-Infektionen erst im späteren Verlauf auftreten würden, wurden alle in den ersten 30 Tage nach Transplantation verstorbenen Patienten aus der Studie ausgeschlossen. Unklar ist, ob diese Patienten eine präemptive oder prophylaktische Therapie erhielten. Leeaphorn et al.¹⁶⁰ untersuchten in ihrer aktuellen Studie Patienten in den Jahren von 2010-2015 unter Anwendung von prophylaktischer und präemptiver Strategie. Trotz der Präventionsstrategien beschrieben die Autoren eine signifikant erhöhte Gesamt- und infektionsabhängige Mortalität sowie ein erhöhtes Transplantatversagen in der Hochrisikogruppe im Vergleich zur Niedrigrisikogruppe. Die eingesetzten Medikamente, Dauer oder Anwendung der Präventionsstrategien sind nicht angegeben. Diskutiert wird heutzutage vor allem das schlechtere Transplantat- und Patientenüberleben in der D+/R+ Gruppe. Schnitzler et al.⁶⁸ untersuchte 24.543 Patienten von 1989-1994 unter im Verlauf der Studie eingeführter CMV-Prophylaxe (Ganciclovir) in den USA. Die D+/R+ Gruppe zeigte das niedrigste 3-Jahres Transplantat- und Patientenüberleben mit 68,4% und 83,1% (D-/R-: 73,4% und 87,7%). Auch Stern et al.¹⁶¹ wiesen erhöhte Zwei-Jahres-Transplantatverlusten für CMV-positive Spender oder Empfänger im Vergleich zur Niedrigrisikogruppe nach (6% vs. 2%). Die Gründe hierfür sind bislang noch nicht geklärt. Hier liegt die Vermutung, dass sowohl direkte Effekte durch CMV-Infektionen als auch indirekte Effekte des Virus das weitere Outcome nach Transplantation beeinflussen. In einer Studie von Johnson et al.¹⁶² mit 10.190 Transplantatempfängern von 2000-2007 hatte nach fünf Jahren zunächst die D+/R+ Gruppe das niedrigste Patienten- und Transplantatüberleben. Nach Ausschluss von Störfaktoren wie dem Spenderalter konnte jedoch kein Unterschied mehr zwischen

den Serostatus-Gruppen beobachtet werden. Kritisch anzumerken ist auch hier, dass der Einsatz einer Prophylaxe nicht eindeutig genannt ist. Die Autoren gehen davon aus, dass ab 2003 eine präemptive oder prophylaktische Strategie bei D+/R- Status aufgrund neuer Guidelines durchgeführt wurde. Festzuhalten ist, dass die Mehrheit der Studien eine Verbesserung im Patienten- und Transplantatüberleben mit Einführung einer der beiden Maßnahmen für die Hochrisikogruppe darstellen konnten. Als Konsequenz gerät die doppelt belastete D+/R+ Gruppe durch ihr ebenfalls erhöhtes Infektionsrisiko in den Fokus. So untersuchten Witzke et al.¹⁶³ in der bereits erwähnten VIPP-Studie CMV-positive Empfänger, die ebenfalls einem intermediären Risiko ausgesetzt waren. Auch hier zeigte sich die prophylaktische, medikamentöse Therapie als effektivere Maßnahme um CMV-Infektionen und Erkrankungen zu verhindern. Die Vergleichbarkeit all dieser oben genannten Studien ist mit den unterschiedlichen und eher kürzeren Nachbeobachtungszeiten sowie dem nicht überall klar definierten Einsatz der CMV-Prophylaxe dennoch erschwert.

Bezüglich der D+/R+ Gruppe konnten wir im Vergleich der Jahre vor 2010 mit den Jahren nach 2010 ein signifikant unterschiedliches Transplantatüberleben nachweisen (83,8 und 94,6%, $p = 0,02$). Wir nehmen an, dass mit Ausweitung der Prophylaxe das Transplantatüberleben in dieser Gruppe verbessert werden konnte. Der kausale Zusammenhang bleibt aber ungeklärt. Dieser positive Effekt nach 2010 war nicht für das Transplantatüberleben, aber für das Patientenüberleben in der D-/R+ Gruppe nachweisbar (86,8 vs. 98,4%, $p = 0,02$). Zu beachten ist jedoch, dass hier keine Differenzierung der Todesursachen vorgenommen wurde.

In den Jahren vor 2010 konnten wir weder im Vergleich vom Serostatus mit der Mortalität noch mit dem Transplantatverlust statistisch signifikante Unterschiede darstellen. Unsere Ergebnisse von 2010-2013 zeigten bezüglich der Mortalität bei den intermediären Risikogruppen D+/R+ und D-/R+ die signifikant höchsten Patientenüberlebensraten, gefolgt von der Hochrisikogruppe und der Niedrigrisikogruppe. Wie bereits erwähnt wurden die Mortalitätsursachen nicht infektionsspezifisch berechnet. Es erfolgte auch keine Differenzierung der Mortalitätsursachen. Die Hauptgründe für das Versterben waren septische und kardiovaskuläre Erkrankungen, die sowohl postoperativ als auch im weiteren Verlauf auftraten. Nicht erklärbar ist, weshalb die Niedrigrisikogruppe das geringste Überleben aufwies. Wir gehen davon aus, dass die Nachbeobachtungszeit von zwei Jahren für die

Mortalität zu kurz gewählt wurde und vorrangig andere Gründe als infektionsspezifische Gründe für den Tod der Patienten verantwortlich waren. Um Aussagen über indirekte Effekte vornehmen zu können, sollte eine Langzeitbeobachtung über mehrere Jahre erfolgen. Deshalb gehen wir davon aus, dass unsere Daten nur bedingt aussagekräftig sind und empfehlen, bei weiteren Studien längere Verlaufskontrollen vorzunehmen.

McLaughlin et al.¹⁶⁴ wiesen in einer retrospektiven Studie in den Jahren 1991-1997 eine signifikant erhöhte Rejektionsrate für die Hochrisikokonstellation nach. Vermutet wurde, dass der Auslöser für vermehrte Abstoßungen die erhöhte CMV-Infektions- und Erkrankungsrate war. Eine Assoziation zwischen CMV-Infektionen und akuter Abstoßungsreaktion konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Dennoch schließen die Autoren einen Zusammenhang nicht aus und verweisen auf die niedrige Patientenzahl in der D+/R- Gruppe im ausgewerteten Kollektiv. Pathomechanismen für erhöhte Abstoßungsreaktionen vermuten Stranavova et al.¹⁶⁵ in einer Kreuzreaktion von T-Zellen zwischen Alloantigenen und dem Cytomegalievirus. Leeaphorn et al.¹⁶⁶ gehen davon aus, dass in Zeiten der heutigen CMV-Prophylaxe ein CMV-Mismatch (D+/R-) keinen Einfluss mehr auf akute Abstoßungsreaktionen hat. Sie konnten nach einjähriger Verlaufsbeobachtung keinen Unterschied zwischen den Serostatus-Gruppen nachweisen. Auch Kuo et al.¹⁶⁷ konnte die CMV-Mismatch Gruppe nicht mehr als Risikofaktor für akute Rejektionen nachweisen. Beide Studien hatten nur einjährige Verlaufsbeobachtungen, lassen jedoch vermuten, dass durch die Prophylaxe vor allem die kritische Anfangsphase mit hoher Immunsuppression vor Komplikationen mit dem Cytomegalievirus schützt. In unserer Studie konnten wir für den Zeitraum nach 2010 ein statistisch signifikantes Ergebnis nachweisen ($p = 0,025$). Die Niedrigrisikogruppe wies die geringste Abstoßungsrate auf. Wir nehmen an, dass dieser Gruppe ohne Virusreplikation die Folgen von akuten Infektionen und indirekten Schäden am Transplantat entgehen. Diese Behauptung ist jedoch rein hypothetisch und weitere Einflussfaktoren sollten beachtet werden. Limitierend zeigte sich auch die kleine Gruppengröße von 32 Patienten im Vergleich zu den anderen Serostatus-Gruppen. Nicht bestätigen konnten wir, dass die Hochrisikogruppe mit der höchsten Rejektionsrate einhergeht. Hier zeigt sich die intermediäre Gruppe D-/R+ mit den meisten Abstoßungen. Warum diese Patienten signifikant mehr Abstoßungsreaktionen vorwiesen, erscheint unklar. Bezierend auf die Induktionstherapie und das Empfängeralter war kein Unterschied zu den anderen Patienten zu erkennen. Hier könnte eine nähere Betrachtung

der verwendeten Immunsuppressiva in Kombinationsart und Dosis hilfreich sein. Eine Klärung des Zusammenhangs zwischen dem CMV-Serostatus und Rejektionen muss weiter untersucht und potenzielle Einflussgrößen müssen miteinbezogen werden.

4.3 CMV-Prophylaxe

Die Verhinderung von CMV-Infektionen zielt darauf ab, CMV-Erkrankungen und indirekte Auswirkungen der Virusreplikation zu reduzieren. Mit Einführung der oralen Applikationsform von Ganciclovir im Jahr 1997 konnte eine effektive und tolerierbare Therapie für Patienten zugänglich gemacht werden.¹⁶⁸ Durch präventive Maßnahmen hat sich die Anzahl der CMV-Infektionen verringert.¹⁶⁹

In der Literatur ist der Zusammenhang zwischen einer CMV-Prävention und einer CMV-Infektion für Hochrisikopatienten vielfach beschrieben. Patienten mit D+/R-Status wiesen jeweils für die präemptive sowie für die prophylaktische Therapie gleiche Ergebnisse auf.^{74,170} Andere Studien zeigen indessen, dass bei unzureichenden Kontrollen im präemptiven Ansatz das Auftreten von CMV-Erkrankungen^{163,171} erhöht und das Langzeit-Transplantatüberleben¹⁷¹ verglichen mit einer prophylaktischen Therapie geringer war. Der Vorteil der prophylaktischen Medikation liegt bei der Verhinderung einer Virusreplikation und dem leichter durchführbaren Monitoring der Patienten. Witzke et al.¹⁶³ fanden dementsprechend erhöhte Virämie- und CMV-Erkrankungsraten in der Präemptivgruppe gegenüber der Gruppe mit prophylaktischer Medikation (38,7 vs. 11% und 19,2 vs. 4,4%) bei CMV-positiven Empfängern. In der IMPACT Studie von Humar et al.¹⁰⁷ konnte durch eine Therapieverlängerung mit Valganciclovir von 100 auf 200 Tage bei der Hochrisikokonstellation eine Verringerung von aktiven CMV-Infektionen, CMV-Erkrankungen und der Viruslast bei geringer Rate an Resistenzbildungen nachgewiesen werden. In beiden Gruppen kam es in Folge von Nebenwirkungen selten zu einem Therapieabbruch (< 1-4%). Das Therapieregime zeigte sich zudem kosteneffektiv. Jedoch gibt es auch gegensätzliche Studien wie von Reischig et al.¹⁷², in welchen die präemptive Strategie bezüglich des 4-Jahres-Transplantatüberlebens einer dreimonatigen Valacyclovir-Prophylaxe überlegen war. Gründe hierfür waren schlechtere Ergebnisse im Prophylaxe-Arm durch späte CMV-Virämien nach Absetzen der Medikation. Zudem zeigten mehr Patienten im Prophylaxe-Arm Nierenschädigungen wie die interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie. In einer anderen Studie von Reischig et al.¹⁶⁹ zeigte sich, dass die Inzidenz für CMV-Erkrankungen in den Gruppen mit CMV-positiven Spendern oder Empfängern mit einer dreimonatigen prophylaktischen Therapie

mit Valaciclovir identisch mit der Inzidenz für CMV-Erkrankungen mit einer präemptiven Therapie mit Valganciclovir war. Die Inzidenz für CMV-Virämien und durch Biopsien gesicherte akute Rejektionen im ersten Jahr waren in der Gruppe mit präemptiver Therapie jedoch höher. Obwohl beide Medikamente effektiv Infektionen verhindern konnten, kann nicht ausgeschlossen werden, dass eine mit Valganciclovir anstatt Valaciclovir durchgeführte Prophylaxe das Ergebnis verändert hätte. Zusammenfassend ist die Studienlage zu präventiven Maßnahmen teilweise widersprüchlich. Zu beachten sind die Unterschiede in den Studienmodellen, den Intervallen der Viruslastbestimmung sowie bei den Medikamenten zur Prophylaxe und Behandlung der Infektionen. In den aktuellen Guidelines von Kotton et al.²³ wird für Hochrisikopatienten eine sechsmonatige Therapie mit (Val)Ganciclovir oder, falls die logistischen Auflagen seitens der betreuende Einrichtung und des Patienten eingehalten werden können, eine präemptive Strategie empfohlen. Die Kosten für die antivirale Medikation waren im Vergleich zu regelmäßigen PCR-Untersuchungen in zwei Studien ähnlich.^{173,174}

In unserem Kollektiv am Universitätsklinikum Frankfurt erhielt die Mehrheit der Hochrisikopatienten bereits vor und nach 2010 (Val)Ganciclovir. Im ersten Zeitraum zeigten die Serostatus-Gruppen untereinander einen statistisch signifikanten Unterschied ($p < 0,001$). Hier erhielt die Gruppe mit intermediärem Risiko zwischen 34,2-39,8% eine Prophylaxe, wohingegen die Niedrigrisikopatienten in keinem Fall eine erhielt. Ab dem Jahr 2010 mit Herausgabe der KDIGO-Guidelines (Kidney Disease Improving Global Outcome-Guidelines) wurden nun 90,7% ($n=214$) aller Patienten mit (Val)Ganciclovir behandelt, was auch im Vergleich der intermediären mit der Niedrigrisikogruppe bei Gegenüberstellung der Zeitabschnitte sichtbar wurde. Die Gruppen zeigten nach 2010 keine signifikanten Unterschiede mehr untereinander. Auffällig war, dass viele Patienten der Niedrigrisikogruppe eine prophylaktische Therapie erhielten. Dies beruht teilweise auch auf dem Einsatz von (Val)Ganciclovir, um andere Infektionen, wie beispielsweise HSV-Infektionen, zu verhindern. Ebenfalls sollten Patienten mit erhöhtem Risiko durch die Gabe perioperativer Blutprodukte oder Behandlungen mit ATG vor Infektionen geschützt werden. Besonders bei der intermediären Gruppe wurde die antivirale Medikation favorisiert. Unterstützung findet dieses Vorgehen in der Langzeitbeobachtung der oben genannten Studie von Witzke et al.¹⁰⁶ Es erfolgte eine insgesamt siebenjährige Verlaufsbeobachtung der CMV-positiven Transplantatempfänger. Das Ergebnis dieser Studie war, dass die prophylaktische

Therapie in Bezug auf CMV-Infektionen und Erkrankungen der präemptiven Therapie weiterhin überlegen war. Hinsichtlich Transplantatüberleben und Mortalität waren beide Ansätze jedoch gleichwertig. Die Überwachung in der präemptiven Gruppe erfolgte allerdings weniger intensiv als von europäischen Richtlinien empfohlen wurde und die Therapiegruppen waren hinsichtlich der Serostatus-Konstellation unterschiedlich. Wir konnten in unserer Studie im Jahr 2009 und von 2010-2013 eine erhöhte CMV-Infektionsrate bei allen Patienten ohne Prophylaxe im Vergleich mit (Val)Ganciclovir zeigen. Es konnte jedoch kein statistisch signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden. Die Infektionsrate verringerte sich zwar im zeitlichen Verlauf, jedoch in beiden Gruppen nur gering ((Val)Ganciclovir von 15,8% auf 13,9% und ohne Prophylaxe von 25,4% auf 22,2%). Ein Erklärungsansatz könnte die geringe Anzahl an Patienten vor 2010 (59 vs. 237 Patienten) sowie die nach 2010 kleine Gruppe ohne medikamentöse Prophylaxe sein, welche hauptsächlich aus der Niedrigrisikogruppe D-/R- bestand und primär keine Therapie benötigte. Eine verlängerte Verlaufsbeobachtung und eine Einteilung in die Serostatus-Gruppen für die weitere Risikostratifizierung wären für die Aussagekraft der Ergebnisse hilfreich. Trotz des noch nicht gänzlich geklärten Einsatzes von präemptiver und prophylaktischer Therapie vermuten wir eine hohe Wirksamkeit der antiviralen Prophylaxe mit (Val)Ganciclovir in unserem Kollektiv. Nicht zu vernachlässigen ist jedoch das Risiko für Nebenwirkungen einer auf Verdacht applizierten Therapie. Leukopenien können in bis zu 52% der Patienten auftreten.^{82,103}

Sagedal et al.⁹¹ untersuchte 471 Transplantatempfänger ohne prophylaktische oder präemptive Therapie. Es stellte sich heraus, dass die asymptomatische CMV-Infektion und die CMV-Erkrankung innerhalb der ersten 100 Tage das Mortalitätsrisiko im weiteren Verlauf erhöhten. Dies macht deutlich, dass eine Therapiemaßnahme für das weitere Outcome nach Transplantation notwendig ist. Einige Studien zeigen entweder keinen Unterschied¹⁷⁵ zwischen präemptiver und prophylaktischer Therapiemaßnahme oder ein verbessertes Langzeit-Transplantatüberleben¹⁷² mit präemptiver Therapie. Kliem et al.¹⁷¹ hingegen konnte in einer randomisierten Studie mit 148 Nierentransplantationen ein erhöhtes Langzeit-Transplantatüberleben nach vier Jahren für Patienten mit Ganciclovir (oral) nachweisen (92,2% vs. 78,3%, p = 0,0425). In Übereinstimmung mit diesen Daten konnten auch wir bei Patienten mit prophylaktischer Therapie ein signifikant verlängertes Transplantatüberleben nach 2010 und im gesamten Zeitraum von 2006-2013 nachweisen (91% vs. 77,3%, p = 0,02 und 88,9% vs. 78,2%, p

= 0,002). Betrachtet man die Daten bezüglich der Mortalität, so ist zwar das Patientenüberleben mit Prophylaxe auch hier gering höher als ohne, die Ergebnisse verhalten sich aber nicht signifikant unterschiedlich. Wir vermuten, dass eine längere Verlaufsbeobachtung notwendig wäre, um mögliche Unterschiede anzuzeigen. Dennoch scheint die Prophylaxe mit einer Verbesserung des Transplantatüberlebens assoziiert zu sein. Ob regelmäßige Untersuchungen bei der präemptiven Strategie durchgeführt wurden und wie häufig Virusreplikationen auf niedrigem Niveau vorhanden waren, ist nicht bekannt.

Opelz et al.⁷⁰ konnte bei Patienten mit Prophylaxe und erhaltener Transplantatfunktion nach einem Jahr signifikant weniger Behandlungen von Abstoßungsreaktionen im Folgejahr nachweisen (26,3% vs. 32,4%, $p = 0,0001$). Allerdings treten die meisten CMV-Infektionen im ersten Jahr auf. Durch eine niedrigschwellige Virusreplikation bei präemptiver Behandlung könnten sich indirekte Einflüsse des Cytomegalievirus auf das Transplantat auswirken. Proinflammatorische Zytokine oder die Hochregulierung des Histokompatibilitätskomplexes stehen in Zusammenhang mit Abstoßungsreaktionen.⁹⁴⁻⁹⁶ Khoury et al.¹⁷³ wiederum zeigten keinen Unterschied zwischen präemptiver und prophylaktischer Therapie bezüglich Abstoßungsreaktionen. Transplantatempfänger mit prophylaktischer (Val)Ganciclovir-Therapie hatten in unserer Studie eine erhöhte Inzidenz für Abstoßungsreaktionen, jedoch ohne statistische Signifikanz. Zu dieser Gruppe gehörten unter anderem Patienten mit Risikofaktoren wie beispielsweise Transplantatempfänger mit präformierten Antikörpern, die eine Therapie mit ATG erhielten. Wir gehen davon aus, dass diese Patienten auch einem erhöhten Abstoßungsrisiko ausgesetzt waren. Umgekehrt wiesen diejenigen Patienten ohne Risikofaktoren auch eine geringere Rejektionsrate auf. Ob die Prophylaxe tatsächlich mit der Abstoßungsrate zusammenhängt, ist fraglich. Spender- und Empfängereigenschaften wie HLA-Merkmale oder präformierte Antikörper sollten in Untersuchungen berücksichtigt werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass beide Strategien wichtige Methoden zur Vermeidung von CMV-Infektionen sind. Anhand unserer Daten konnten wir ein verbessertes Transplantatüberleben mit dem aktuellen Therapiestandard erreichen. Dabei weisen die prophylaktische sowie die präemptive Therapie jeweils Vor- und Nachteile auf. Nebenwirkungen wie Leukopenien und späte CMV-Infektionen der

prophylaktischen Therapie sollten vermieden werden. Wirtschaftliche Faktoren wie höhere Kosten durch Medikamente, aber auch Laborkosten durch regelmäßige Untersuchungen müssen abgewogen werden. Hinzu kommen Resistenzbildungen durch die unterdrückte Stimulation des Immunsystems. Die Forschung muss dazu beitragen, Risikogruppen zu identifizieren und Übertherapien zu vermeiden. Die betreuenden Zentren sollten individuelle, klinisch umsetzbare Strategien entwickeln, um CMV-Infektionen und ihre Folgen zu vermindern.

4.4 CMV-Infektion

Seit dem Aufkommen wirksamer immunsuppressiver Strategien hat sich das Risiko für akute Abstoßungen verringert, das Risiko für Infektionen jedoch erhöht. CMV-Infektionen nach Nierentransplantationen sind mit einem erhöhten Risiko für Mortalität und Transplantatverlust assoziiert. Hartmann et al.⁶⁵ konnte 100 Tage nach Transplantation ohne prophylaktische oder präemptive Therapie ein für die asymptomatische CMV-Infektion und CMV-Erkrankung um 2,8- und 2,5-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko zeigen. Nach Ausschluss verstorbener Patienten mit funktionierendem Transplantat war auch das Transplantatüberleben verringert. In einer prospektiven Studie mit 37 Patienten von Tong et al.⁹² konnte die CMV-Erkrankung in einer dreijährigen Verlaufsbeobachtung mit einer chronischen Transplantatnephropathie assoziiert werden. Diese ging mit einer verschlechterten Langzeit-Transplantatfunktion einher. Die Studienteilnehmer erhielten auch hier weder eine prophylaktische noch eine präemptive Therapie. Die Serostatus-Konstellation war jedoch mit einer vergleichsweise hohen Anzahl von Hochrisikopatienten vertreten. Einige Autoren wie Schnitzler et al.⁶⁸ und Morris et al.¹⁷⁶ messen dem Einfluss des Cytomegalievirus auf die Mortalität und dem Transplantatverlust in Zeiten von Ganciclovir weniger Bedeutung zu. In der Studie von Morris et al. konnte bei Patienten mit Hochrisikokonstellation oder CMV-Infektion keine erhöhte Inzidenz für ein Transplantatversagen nachgewiesen werden. In unserem Kollektiv wurde keine Unterscheidung zwischen einer CMV-Infektion, dem CMV-Syndrom und der CMV-Erkrankung gemacht. Wir konnten für das Jahr 2009 ein 7,2-fach signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko für Patienten mit Infektion nachweisen ($p = 0,032$). Das Überleben mit Infektion zeigte sich deutlich geringer (72,4 vs. 95,6%). Mit Ausweitung der Prophylaxe war das Mortalitätsrisiko nach 2010 nur 2,3-fach erhöht und das Überleben mit Infektion weiterhin verringert ($p = 0,296$). Betrachtet man den Transplantatverlust, so ist ein signifikanter Unterschied in den Jahren 2010-2013 zu

beobachten. Patienten mit Infektion wiesen hier ebenfalls ein 3,7-fach erhöhtes Risiko ($p = 0,016$) eines Transplantatverlustes mit schlechterem 2-Jahres-Transplantatüberleben auf (69,5 vs. 90,6%). Im Jahr 2009 hatten Patienten ohne Infektion ebenfalls ein verbessertes Transplantatüberleben ($p = 0,224$). Der Unterschied war statistisch jedoch nicht signifikant. Die Patientenanzahl in diesem Jahr ist, wie bereits erwähnt, sehr gering und eine verlängerte Verlaufsbeobachtung wäre auch hier geeignet gewesen. Einschränkend müssen bei den Berechnungen die hohen Konfidenzintervalle angesehen werden. Dennoch ist die CMV-Infektionen in einigen der dargestellten Jahre mit einem verringertem Patienten- und Transplantatüberleben assoziiert.

Obwohl zahlreiche Studien eine Assoziation zwischen CMV-Infektionen und Rejektionen beschreiben, ist der kausale Zusammenhang noch ungeklärt. Einige Studien konnten ein erhöhtes Rejektionsrisiko nach CMV-Erkrankungen oder asymptomatischen CMV-Virämien aufweisen.¹⁴⁵ Erklärungsansätze beruhen darauf, dass durch immunstimulierende Mechanismen das Risiko für eine Abstoßungsreaktion erhöht wird. Akute Rejektionen können zudem durch eine Verringerung der immunsuppressiven Therapie hervorgerufen werden. Brennan⁶⁴ sowie Helantera et al.⁹³ sehen die Folgen von CMV-Infektionen in myointimalen Verdickungen die zu chronischen Abstoßungen führen. Andere Autoren sehen die Behandlung einer Abstoßungsreaktion als Risikofaktor für die Entwicklung von CMV-Infektionen. Die Intensivierung der Immunsuppression kann zu einer Reaktivierung des latent vorkommenden Cytomegalievirus führen. Lee et al.¹⁷⁷ untersuchten 992 seropositive Patienten in den ersten sechs Monaten nach Transplantation. Die akute Rejektion stellte sich als Risikofaktor für eine CMV-Erkrankung dar, nicht jedoch für eine CMV-Infektion. Publikationen hierzu sind kontrovers, zeigen jedoch die Tendenz auf, dass Rejektionen vor Infektionen auftreten. In unserer Studie haben wir den Vergleich der Infektion und Rejektion rein deskriptiv ohne Assoziation aufgeführt, da sie zeitlich miteinander konkurrierende Ereignisse darstellten. Wir konnten bei einer geringen Anzahl von Patienten jeweils eine Infektion und Rejektion nachweisen ($n=8$). Analog zu anderen Studien trat auch bei unseren Patienten vorwiegend die Rejektion als Erstereignis auf. Weitere Faktoren, die die Abstoßungsereignisse beeinflussen können, sind hier nicht beachtet worden. So können die Höhe und Art der unterschiedlich eingesetzten Immunsuppressiva, die Übereinstimmung von HLA-Merkmalen und die Grunderkrankungen des Empfängers Abstoßungsreaktionen begünstigen. Exemplarisch hat sich die Immunsuppression in

unserem Kollektiv nach 2010 zu einer Triple-Therapie mit Induktionstherapie entwickelt (64,2 vs. 92,0%). Zwar erfolgte die Therapie mehrheitlich mit Basiliximab, dennoch war die Immunsuppression im Vergleich zu den Vorjahren intensiviert worden. Die Art der Immunsuppression war nicht Gegenstand unserer Studie, beeinflusst jedoch maßgeblich das Auftreten viraler Infektionen durch das Eingreifen in die T-Zell vermittelte Immunantwort mit Unterdrückung des Immunsystems. Bereits einige Studien konnten zeigen, dass auch bei später Therapieumstellung (4-7 Jahre nach der Transplantation) zugunsten von mTOR-Inhibitoren Infektionen verringert werden können.¹⁷⁸ Die aktuelle ATHENA-Studie von Sommerer et al.¹⁷⁹ verglich bei 655 de novo transplantierten Patienten die beiden Medikamente Everolimus und MPA in Kombination mit Tacrolimus oder Cyclosporin A. Bei gleicher Wirksamkeit der Therapien zeigte sich nach zwölf Monaten eine signifikant erhöhte Rate an CMV- und BK-Infektionen (Humanes Polyomavirus 1) im MPA/Tacrolimus-Arm. Der vorzeitige Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen trat bei Einnahme von Everolimus doppelt so häufig wie bei MPA auf, obwohl die Nebenwirkungsrate in allen drei Gruppen ähnlich war. Durch die verringerte Infektionsrate unter Everolimus ergibt sich dennoch die Frage, ob in Zukunft auf eine CMV-Prophylaxe verzichtet werden kann. Die vollständige Aufklärung von Risikofaktoren für CMV-Infektionen und deren Prävention werden weiterhin Gegenstand der Forschung sein.

5 Zusammenfassung

5.1 Zusammenfassung

Die CMV-Infektion ist die häufigste opportunistische Infektion nach Nierentransplantation und wird mit einem erhöhten Risiko für Mortalität und Transplantatverlust assoziiert. Das Risiko an einer CMV-Infektion zu erkranken, wird vom Serostatus des Spenders und Empfängers beeinflusst. Dabei sind besonders Patienten mit Hochrisikokonstellation (D+/R-) betroffen. Bei seropositiven Transplantatempfängern (D+/R+, D-/R+) wird ebenfalls ein erhöhtes Risiko durch Reaktivierung des latent vorkommenden Virus oder Sekundärinfektion mit einem exogenen Virusstamm vermutet. Mithilfe von präventiven Maßnahmen wie der präemptiven und prophylaktischen Therapie kann die Rate an Infektionen gesenkt werden.

In dieser Studie wurden 441 Patienten, die in dem Zeitraum von 2006-2013 am Universitätsklinikum Frankfurt eine Nierentransplantation erhielten, retrospektiv untersucht. Ziel der Studie war es, den Einfluss des CMV-Serostatus, der Infektionsprophylaxe sowie der CMV-Infektion auf die Mortalität, das Transplantatüberleben und die Rejektion zu untersuchen. Da CMV-Infektionen meist in den ersten drei Monaten nach Transplantation oder nach Absetzen einer antiviralen Medikation auftreten, wählten wir eine zweijährige Verlaufsbeobachtung. Unsere Hypothese war, dass der Serostatus trotz regelhafter präventiver Maßnahmen mit einer Verschlechterung der Nierenfunktion assoziiert ist. Aufgrund neuer Empfehlungen wurde ab 2010 bei der Mehrheit der Transplantatempfänger eine Prophylaxe mit (Val)Ganciclovir durchgeführt. Folglich wurden die Zeiträume von 2006-2009 sowie von 2010-2013 miteinander verglichen.

In den Jahren von 2010-2013 konnten wir die höchste Infektionsinzidenz für die Hochrisikogruppe, gefolgt von der intermediären Risikogruppe (D+/R+, D-/R+), nachweisen. Beide Gruppen dokumentierten vermehrt CMV-Erkrankungen und Viruslasten im oberen Bereich (> 10.000 Kopien/ml). Diese zeigten jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied zu den anderen Serostatus-Konstellationen auf. Die Infektionsinzidenz in diesem Zeitraum war wiederum mit einem erhöhten

Transplantatverlust assoziiert. Durch den prophylaktischen Einsatz von (Val)Ganciclovir konnte das Transplantatüberleben signifikant verlängert werden.

Im Vergleich der Zeiträume vor und nach 2010 stellte sich die D+/R+ Gruppe mit einem verbesserten Transplantatüberleben, die D-/R+ Gruppe mit verbessertem Patientenüberleben dar. Diese Gruppen konnten vermutlich von einer Ausweitung der Prophylaxe profitieren. Bezüglich der Rejektionen empfehlen wir für eine aussagekräftige Auswertung die Beachtung potenzieller Einflussgrößen wie die Immunsuppression und HLA-Merkmale. Rein deskriptiv lag das Auftreten von Rejektionen zeitlich vor den Infektionsereignissen. Die Niedrigrisikogruppe zeigte das geringste Abstoßungsrisiko.

Der Serostatus alleinig erscheint in unserer Studie keinen ausreichenden Hinweis auf das Outcome nach Transplantation zu geben. Allerdings waren CMV-Infektionen in den verschiedenen Zeiträumen maßgeblich mit einem verringerten Transplantat- oder Patientenüberleben assoziiert und sollten deshalb vermieden werden. Die Prophylaxe mit (Val)Ganciclovir stellte sich im gesamten untersuchten Zeitraum als effektive Therapie für ein verbessertes Transplantatüberleben dar.

Ein limitierender Faktor war die Vergleichbarkeit der Gruppen durch die unterschiedliche Patientenzahl. Daten zur Infektion lagen uns erst ab dem Jahr 2009 vor. Bezüglich der Mortalität schätzen wir die Nachbeobachtungszeit von zwei Jahren zu gering ein, um signifikante Ergebnisse zu erzielen. Hervorzuheben ist, dass durch die Umstellung der Therapiemaßnahmen zwei interessante Patientenkollektive geschaffen wurden, an welchen die Auswirkungen der Prophylaxe dargestellt werden konnten. Mithilfe unserer Daten aus insgesamt acht Jahren mit zweijähriger Verlaufsbeobachtung, schätzen wir das am Universitätsklinikum Frankfurt durchgeführte Therapieregime nach 2010 als wirksame CMV-Prophylaxe ein. Um die Infektionsrate künftig weiterhin zu reduzieren, sind weitere Studien nötig, mit deren Hilfe Risikopatienten identifiziert, die Diagnostik erweitert und Therapien verbessert werden. Ansätze hierfür gibt es beispielsweise beim Einsatz des mTOR-Inhibitors Everolimus, der mit einer niedrigen Rate an CMV-Infektionen assoziiert wird. Auch die Anwendung neuerer Testmethoden, wie z. B. die Messung CMV-spezifischer T-Zellen, sollen dazu beitragen, Patienten mit erhöhtem Infektionsrisiko frühzeitig zu erkennen.

5.2 Summary

CMV infection is the most common opportunistic infection, after renal transplantation, and is associated with an increased risk of mortality and graft loss. The risk of developing a CMV infection is influenced by the serostatus of the donor and recipient, particularly in patients with a high-risk constellation (D+/R-). Furthermore, seropositive transplant recipients (D+/R+, D-/R+) are suspected to be at increased risk due to reactivation of the latent virus or secondary infection with an exogenous viral strain. With the help of preventive measures such as the preemptive and prophylactic therapy, the rate of infections can be reduced.

In this study, 441 patients who underwent renal transplantation in the period of 2006-2013 at the University Hospital of Frankfurt were retrospectively examined. The aim of the study was to evaluate the influence of CMV serostatus, prophylaxis and CMV infections, on mortality, graft survival and rejection. Since CMV infections usually occur in the first three months after transplantation, or after the discontinuation of antiviral medication, we chose a two-year follow-up. The hypothesis was that despite regular preventative measures, serostatus is associated with a worsening renal function. Based on new recommendations, a prophylaxis with (Val)ganciclovir was performed in the majority of transplant recipients from 2010. Consequently, the periods from 2006-2009, as well as from 2010-2013, were compared with each other.

In the years from 2010-2013, the highest incidence of infections in our study was found in the high risk group (D+/R-) followed by the intermediate risk group (D+/R+, D-/R+). Both groups showed increased amounts of CMV diseases and high viral loads (> 10,000 copies/ml), but without a statistically significant difference to the other serostatus constellations. The incidence of infections during this period was in turn associated with an increase in graft loss. Due to the prophylactic use of (Val)ganciclovir, graft survival was significantly prolonged.

When comparing the periods before and after 2010, the D+/R+ group presented an improved graft survival, while the D-/R+ group presented improved patient survival. These groups were likely to benefit from an extension of prophylaxis. With regard to rejections, to provide an informative analysis we recommend observing potential influencing factors such as immunosuppression and HLA characteristics. Reportedly, the

occurrence of rejections preceded the infection events. The low-risk group showed the lowest risk of graft rejection.

In our study, serostatus alone does not appear to be a sufficient indicator of outcomes after transplantation. However, CMV infections in both time periods were significantly associated with decreased graft and patient survival and should therefore be avoided. Prophylaxis with (Val)ganciclovir emerged as an effective therapy for improved graft survival.

One limiting factor was the comparability of the groups due to the differing group sizes, and since data on infections was only available from 2009 onwards. Regarding mortality rates, the follow-up time of two years is likely to be too short to obtain significant results. It should be emphasized that the change of therapy measures created a collective, in which the effects of prophylaxis could be well-demonstrated. With the insight from our data collected over a total of eight years with a two year follow-up, we estimate that the realized treatment regime after 2010 at the University Hospital of Frankfurt is effective in preventing CMV infections.

To further reduce infection rates, more studies are necessary to better identify patients at risk, to expand diagnostics as well as to improve therapies. Approaches include the use of the mTOR inhibitor Everolimus, which is associated with a lower rate of CMV infections. The use of new testing methods, such as the measurement of CMV specific T-cells, should also help to identify patients at increased risk of infection at an early stage.

6 Literaturverzeichnis

1. Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, Guild WR. Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. *J Am Med Assoc.* 1956;160(4):277-282.
2. Starzl TE. The development of clinical renal transplantation. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 1990;16(6):548-556.
3. Starzl TE, Marchioro TL, Waddell WR. The reversal of rejection in human renal homografts with subsequent development of homograft tolerance. *Surg Gynecol Obstet.* 1963;117:385-395.
4. Kessler M. L'histoire de la greffe rénale. [The history of kidney transplantation]. *Rev Infirm.* 2016;65(226):20. doi:10.1016/j.revinf.2016.10.005
5. Langer RM, Cohen B, Rahmel A. History of eurotransplant. *Transplant Proc.* 2012;44(7):2130-2131.
6. Suttrop N, Dietel M, Zeitz M. *Harrisons Innere Medizin: 18. Auflage.* 18., Lehmanns Sonderausgabe. Berlin: Lehmanns; 2013.
7. Tomasz W, Piotr S. A trial of objective comparison of quality of life between chronic renal failure patients treated with hemodialysis and renal transplantation. *Ann Transplant.* 2003;8(2):47-53.
8. De Keyzer K, Van Laecke S, Peeters P, Vanholder R. Human cytomegalovirus and kidney transplantation: a clinician's update. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2011;58(1):118-126.
9. Simmons RL, Lopez C, Balfour H, Kalis J, Rattazzi LC, Najarian JS. Cytomegalovirus: Clinical virological correlations in renal transplant recipients. *Ann Surg.* 1974;180(4):623-634.
10. Crough T, Khanna R. Immunobiology of human cytomegalovirus: from bench to bedside. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22(1):76-98, Table of Contents.
11. Krech U. Complement-fixing antibodies against cytomegalovirus in different parts of the world. *Bull World Health Organ.* 1973;49(1):103-106.
12. Stagno S, Pass RF, Dworsky ME, Alford CA. Maternal cytomegalovirus infection and perinatal transmission. *Clin Obstet Gynecol.* 1982;25(3):563-576.
13. Requião-Moura LR, de Matos ACC, Pacheco-Silva A. Cytomegalovirus infection in renal transplantation: clinical aspects, management and the perspectives. *Einstein.* 2015;13(1):142-148.

14. Ishibashi K, Yamaguchi O, Suzutani T. Reinfection of cytomegalovirus in renal transplantation. *Fukushima J Med Sci.* 2011;57(1):1-10.
15. Ross SA, Arora N, Novak Z, Fowler KB, Britt WJ, Boppana SB. Cytomegalovirus reinfections in healthy seroimmune women. *J Infect Dis.* 2010;201(3):386-389.
16. Gandhi MK, Khanna R. Human cytomegalovirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging treatments. *Lancet Infect Dis.* 2004;4(12):725-738.
17. Eddleston M, Peacock S, Juniper M, Warrell DA. Severe cytomegalovirus infection in immunocompetent patients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1997;24(1):52-56.
18. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2009;9 Suppl 3:S1-155.
19. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med.* 2007;357(25):2601-2614.
20. Weber B, Fall EM, Berger A, Doerr HW. Screening of blood donors for human cytomegalovirus (HCMV) IgG antibody with an enzyme immunoassay using recombinant antigens. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* 1999;14(3):173-181.
21. Nielsen SL, Sørensen I, Andersen HK. Kinetics of specific immunoglobulins M, E, A, and G in congenital, primary, and secondary cytomegalovirus infection studied by antibody-capture enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol.* 1988;26(4):654-661.
22. Kangro HO, Griffiths PD, Huber TJ, Heath RB. Specific IgM class antibody production following infection with cytomegalovirus. *J Med Virol.* 1982;10(3):203-212. d
23. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al. The third international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation.* 2018;102(6):900-931.
24. Ramanan P, Razonable RR. Cytomegalovirus infections in solid organ transplantation: a review. *Infect Chemother.* 2013;45(3):260-271.
25. Rollag H, Sagedal S, Holter E, Degré M, Ariansen S, Nordal KP. Diagnosis of cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients by a quantitative RNA-DNA hybrid capture assay for cytomegalovirus DNA in leukocytes. *Eur J Clin*

- Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* 1998;17(2):124-127.
26. Abecassis MM, Koffron AJ, Kaplan B, et al. Role of PCR in the diagnosis and management of CMV in solid organ recipients: what is the predictive value for the development of disease and should PCR be used to guide antiviral therapy? *Transplant Proc.* 1996;28(6)(Suppl2):2-4.
 27. Hayden RT, Gu Z, Sam SS, et al. Comparative evaluation of three commercial quantitative cytomegalovirus standards by use of digital and real-time PCR. *J Clin Microbiol.* 2015;53(5):1500-1505.
 28. Hayden RT, Sun Y, Tang L, et al. Progress in quantitative viral load testing: variability and impact of the WHO quantitative international standards. *J Clin Microbiol.* 2017;55(2):423-430.
 29. Jones S, Webb EM, Barry CP, et al. Commutability of cytomegalovirus WHO international standard in different matrices. *J Clin Microbiol.* 2016;54(6):1512-1519.
 30. Hayden RT, Yan X, Wick MT, et al. Factors contributing to variability of quantitative viral PCR results in proficiency testing samples: a multivariate analysis. *J Clin Microbiol.* 2012;50(2):337-345.
 31. Tsai H, Tsai Y, Lin I, et al. Comparison of Two Commercial Automated Nucleic Acid Extraction and Integrated Quantitation Real-Time PCR Platforms for the Detection of Cytomegalovirus in Plasma. *PLOS ONE.* 2016;11(8):e0160493.
 32. Razonable RR, Åsberg A, Rollag H, et al. Virologic suppression measured by a cytomegalovirus (CMV) DNA test calibrated to the World Health Organization international standard is predictive of CMV disease resolution in transplant recipients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2013;56(11):1546-1553.
 33. Emery VC, Sabin CA, Cope AV, Gor D, Hassan-Walker AF, Griffiths PD. Application of viral-load kinetics to identify patients who develop cytomegalovirus disease after transplantation. *Lancet Lond Engl.* 2000;355(9220):2032-2036.
 34. Eid AJ, Arthurs SK, Deziel PJ, Wilhelm MP, Razonable RR. Clinical predictors of relapse after treatment of primary gastrointestinal cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2010;10(1):157-161.
 35. Baldanti F, Lilleri D, Gerna G. Monitoring human cytomegalovirus infection in transplant recipients. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.*

- 2008;41(3):237-241.
36. Gerna G, Baldanti F, Lilleri D, et al. Human cytomegalovirus pp67 mRNAemia versus pp65 antigenemia for guiding preemptive therapy in heart and lung transplant recipients: a prospective, randomized, controlled, open-label trial. *Transplantation*. 2003;75(7):1012-1019.
 37. Rayes N, Seehofer D, Lullius SG, et al. Monitoring of human cytomegalovirus, HHV-6 and HHV-7 infection in kidney transplant recipients by molecular methods to predict HCMV disease after transplantation: a prospective study. *Ann Transplant*. 2005;10(2):23-28.
 38. Schröder R, Michelon T, Fagundes I, et al. Antigenemia for cytomegalovirus in renal transplantation: choosing a cutoff for the diagnosis criteria in cytomegalovirus disease. *Transplant Proc*. 2005;37(6):2781-2783.
 39. Villa M, Lage E, Ballesteros S, et al. Preemptive therapy for the prevention of cytomegalovirus disease following heart transplantation directed by PP65 antigenemia. *Transplant Proc*. 2003;35(2):732-734. doi:10.1016/s0041-1345(03)00068-x
 40. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation*. 2013;96(4):333-360.
 41. Pillay D, Ali AA, Liu SF, Kops E, Sweny P, Griffiths PD. The prognostic significance of positive CMV cultures during surveillance of renal transplant recipients. *Transplantation*. 1993;56(1):103-108.
 42. Kotton CN. CMV: Prevention, diagnosis and therapy. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2013;13(3)(suppl):24-40.
 43. Ljungman P, Boeckh M, Hirsch HH, et al. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant patients for use in clinical trials. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2017;64(1):87-91.
 44. Chemaly RF, Yen-Lieberman B, Castilla EA, et al. Correlation between viral loads of cytomegalovirus in blood and bronchoalveolar lavage specimens from lung transplant recipients determined by histology and immunohistochemistry. *J Clin Microbiol*. 2004;42(5):2168-2172.
 45. Solans EP, Yong S, Husain AN, Eichorst M, Gattuso P. Bronchioloalveolar lavage in the diagnosis of CMV pneumonitis in lung transplant recipients: an immunocytochemical study. *Diagn Cytopathol*. 1997;16(4):350-352.

46. Mills AM, Guo FP, Copland AP, Pai RK, Pinsky BA. A comparison of CMV detection in gastrointestinal mucosal biopsies using immunohistochemistry and PCR performed on formalin-fixed, paraffin-embedded tissue. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(7):995-1000.
47. McCoy MH, Post K, Sen JD, et al. qPCR is a sensitive and rapid method for detection of cytomegaloviral DNA in formalin-fixed, paraffin-embedded biopsy tissue. *J Vis Exp JoVE*. 2014;(89).
48. Manuel O, Husain S, Kumar D, et al. Assessment of cytomegalovirus-specific cell-mediated immunity for the prediction of cytomegalovirus disease in high-risk solid-organ transplant recipients: a multicenter cohort study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2013;56(6):817-824.
49. Bestard O, Lucia M, Crespo E, et al. Pretransplant immediately early-1-specific T cell responses provide protection for CMV infection after kidney transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2013;13(7):1793-1805.
50. Kumar D, Chin-Hong P, Kayler L, et al. A prospective multicenter observational study of cell-mediated immunity as a predictor for cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2019;19(9):2505-2516.
51. Rubin RH. Impact of cytomegalovirus infection on organ transplant recipients. *Rev Infect Dis*. 1990;12(7)(suppl):754-766.
52. Rubin RH, Wolfson JS, Cosimi AB, Tolkoff-Rubin NE. Infection in the renal transplant recipient. *Am J Med*. 1981;70(2):405-411.
53. Best NG, Trull AK, Tan KK, Spiegelhalter DJ, Wreghitt TG, Wallwork J. Blood cyclosporine concentrations and cytomegalovirus infection following heart transplantation. *Transplantation*. 1995;60(7):689-694.
54. Lewis RM, Johnson PC, Golden D, Van Buren CT, Kerman RH, Kahan BD. The adverse impact of cytomegalovirus infection on clinical outcome in cyclosporine-prednisone treated renal allograft recipients. *Transplantation*. 1988;45(2):353-359.
55. Eid AJ, Razonable RR. New developments in the management of cytomegalovirus infection after solid organ transplantation. *Drugs*. 2010;70(8):965-981.
56. Hibberd PL, Tolkoff-Rubin NE, Conti D, et al. Preemptive ganciclovir therapy to prevent cytomegalovirus disease in cytomegalovirus antibody-positive renal

- transplant recipients. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med.* 1995;123(1):18-26.
57. Conti DJ, Freed BM, Singh TP, Gallichio M, Gruber SA, Lempert N. Preemptive ganciclovir therapy in cytomegalovirus-seropositive renal transplants recipients. *Arch Surg Chic Ill 1960.* 1995;130(11):1217-1221.
 58. Gonwa TA. Mycophenolate mofetil for maintenance therapy in kidney transplantation. *Clin Transplant.* 1996;10(1 Pt 2):128-130.
 59. Giakoustidis D, Antoniadis A, Fouzas I, et al. Prevalence and clinical impact of cytomegalovirus infection and disease in renal transplantation: ten years of experience in a single center. *Transplant Proc.* 2012;44(9):2715-2717.
 60. Humar A, Snyderman D, AST Infectious Diseases Community of Practice. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2009;9(4)(suppl):78-86.
 61. Brennan DC, Legendre C, Patel D, et al. Cytomegalovirus incidence between everolimus versus mycophenolate in de novo renal transplants: pooled analysis of three clinical trials. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2011;11(11):2453-2462.
 62. de la Torre-Cisneros J, Fariñas MC, Castón JJ, et al. GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations for the management of cytomegalovirus infection in solid-organ transplant patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29(10):735-758.
 63. Rubin RH. Infectious disease complications of renal transplantation. *Kidney Int.* 1993;44(1):221-236. doi:10.1038/ki.1993.234
 64. Brennan DC. Cytomegalovirus in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2001;12(4):848-855.
 65. Hartmann A, Sagedal S, Hjelmessaeth J. The natural course of cytomegalovirus infection and disease in renal transplant recipients. *Transplantation.* 2006;82(2)(suppl):15-17.
 66. Mwintshi K, Brennan DC. Prevention and management of cytomegalovirus infection in solid-organ transplantation. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2007;5(2):295-304.
 67. Becker BN, Becker YT, Levenson GE, Simmons WD, Sollinger HW, Pirsch JD. Reassessing the impact of cytomegalovirus infection in kidney and kidney-pancreas transplantation. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2002;39(5):1088-1095.

68. Schnitzler MA, Woodward RS, Brennan DC, Spitznagel EL, Dunagan WC, Bailey TC. The effects of cytomegalovirus serology on graft and recipient survival in cadaveric renal transplantation: implications for organ allocation. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 1997;29(3):428-434.
69. Dickenmann MJ, Cathomas G, Steiger J, Mihatsch MJ, Thiel G, Tamm M. Cytomegalovirus infection and graft rejection in renal transplantation. *Transplantation.* 2001;71(6):764-767.
70. Opelz G, Döhler B, Ruhstroth A. Cytomegalovirus prophylaxis and graft outcome in solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2004;4(6):928-936.
71. Schnitzler MA, Lowell JA, Hardinger KL, Boxerman SB, Bailey TC, Brennan DC. The association of cytomegalovirus sero-pairing with outcomes and costs following cadaveric renal transplantation prior to the introduction of oral ganciclovir CMV prophylaxis. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2003;3(4):445-451.
72. Desai R, Collett D, Watson CJE, Johnson PJ, Moss P, Neuberger J. Impact of cytomegalovirus on long-term mortality and cancer risk after organ transplantation. *Transplantation.* 2015;99(9):1989-1994.
73. Baron C, Forconi C, Lebranchu Y. Revisiting the effects of CMV on long-term transplant outcome. *Curr Opin Organ Transplant.* 2010;15(4):492-498.
74. Hodson EM, Ladhani M, Webster AC, Strippoli GFM, Craig JC. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(2):CD003774.
75. Humar A, Asberg A, Kumar D, et al. An assessment of herpesvirus co-infections in patients with CMV disease: correlation with clinical and virologic outcomes. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2009;9(2):374-381.
76. Stein DS, Verano AS, Levandowski RA. Successful treatment with ganciclovir of disseminated cytomegalovirus infection after liver transplantation. *Am J Gastroenterol.* 1988;83(6):684-686.
77. Tenschert W, Huland H. [Cytomegalovirus diseases following allogenic kidney transplantation]. *Med Klin Munich Ger 1983.* 1992;87(1)(suppl):43-48.
78. Preiksaitis JK, Sandhu J, Strautman M. The risk of transfusion-acquired CMV infection in seronegative solid-organ transplant recipients receiving non-WBC-

- reduced blood components not screened for CMV antibody (1984 to 1996): experience at a single Canadian center. *Transfusion (Paris)*. 2002;42(4):396-402.
79. Patel R, Paya CV. Infections in solid-organ transplant recipients. *Clin Microbiol Rev*. 1997;10(1):86-124.
 80. Kotton CN. Management of cytomegalovirus infection in solid organ transplantation. *Nat Rev Nephrol*. 2010;6(12):711-721.
 81. Couzi L, Helou S, Bachelet T, et al. Preemptive therapy versus valgancyclovir prophylaxis in cytomegalovirus-positive kidney transplant recipients receiving antithymocyte globulin induction. *Transplant Proc*. 2012;44(9):2809-2813.
 82. Humar A, Lebranchu Y, Vincenti F, et al. The efficacy and safety of 200 days valganciclovir cytomegalovirus prophylaxis in high-risk kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2010;10(5):1228-1237.
 83. Azevedo LS, Pierrotti LC, Abdala E, et al. Cytomegalovirus infection in transplant recipients. *Clin Sao Paulo Braz*. 2015;70(7):515-523.
 84. Legendre C, Pascual M. Improving outcomes for solid-organ transplant recipients at risk from cytomegalovirus infection: late-onset disease and indirect consequences. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2008;46(5):732-740.
 85. Weikert BC, Blumberg EA. Viral infection after renal transplantation: surveillance and management. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2008;3(2)(suppl):76-86.
 86. Arthurs SK, Eid AJ, Pedersen RA, et al. Delayed-onset primary cytomegalovirus disease and the risk of allograft failure and mortality after kidney transplantation. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2008;46(6):840-846.
 87. Santos CAQ, Brennan DC, Fraser VJ, Olsen MA. Delayed-onset cytomegalovirus disease coded during hospital readmission after kidney transplantation. *Transplantation*. 2014;98(2):187-194.
 88. Fishman JA, Rubin RH. Infection in Organ-Transplant Recipients. *N Engl J Med*. 1998;338(24):1741-1751.
 89. Razonable RR, Humar A, AST Infectious Diseases Community of Practice. Cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2013;13(4)(suppl):93-106.
 90. Rubin RH. Cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc*. 2001;3(2)(suppl):1-5.
 91. Sagedal S, Hartmann A, Nordal KP, et al. Impact of early cytomegalovirus

- infection and disease on long-term recipient and kidney graft survival. *Kidney Int.* 2004;66(1):329-337.
92. Tong CYW, Bakran A, Peiris JSM, Muir P, Herrington CS. The association of viral infection and chronic allograft nephropathy with graft dysfunction after renal transplantation. *Transplantation.* 2002;74(4):576-578.
 93. Helanterä I, Loginov R, Koskinen P, Törnroth T, Grönhagen-Riska C, Lautenschlager I. Persistent cytomegalovirus infection is associated with increased expression of TGF-beta1, PDGF-AA and ICAM-1 and arterial intimal thickening in kidney allografts. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2005;20(4):790-796.
 94. Beck S, Barrell BG. Human cytomegalovirus encodes a glycoprotein homologous to MHC class-I antigens. *Nature.* 1988;331(6153):269-272.
 95. Mendez JC, Dockrell DH, Espy MJ, et al. Human beta-herpesvirus interactions in solid organ transplant recipients. *J Infect Dis.* 2001;183(2):179-184.
 96. Reinke P, Fietze E, Ode-Hakim S, et al. Late-acute renal allograft rejection and symptomless cytomegalovirus infection. *Lancet Lond Engl.* 1994;344(8939-8940):1737-1738.
 97. Kotton CN, Fishman JA. Viral infection in the renal transplant recipient. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(6):1758-1774.
 98. Hjelmæsæth J, Sagedal S, Hartmann A, et al. Asymptomatic cytomegalovirus infection is associated with increased risk of new-onset diabetes mellitus and impaired insulin release after renal transplantation. *Diabetologia.* 2004;47(9):1550-1556.
 99. Courivaud C, Bamoulid J, Chalopin JM, et al. Cytomegalovirus exposure and cardiovascular disease in kidney transplant recipients. *J Infect Dis.* 2013;207(10):1569-1575.
 100. Egli A, Humar A, Kumar D. State-of-the-art monitoring of cytomegalovirus-specific cell-mediated immunity after organ transplant: a primer for the clinician. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2012;55(12):1678-1689.
 101. Asberg A, Humar A, Rollag H, et al. Oral valganciclovir is noninferior to intravenous ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2007;7(9):2106-2113.
 102. Meije Y, Fortún J, Len Ó, et al. Prevention strategies for cytomegalovirus disease

- and long-term outcomes in the high-risk transplant patient (D+/R-): experience from the RESITRA-REIPI cohort. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.* 2014;16(3):387-396.
103. Paya C, Humar A, Dominguez E, et al. Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2004;4(4):611-620.
 104. Limaye AP. Ganciclovir-resistant cytomegalovirus in organ transplant recipients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2002;35(7):866-872.
 105. Singh N. Late-onset cytomegalovirus disease as a significant complication in solid organ transplant recipients receiving antiviral prophylaxis: a call to heed the mounting evidence. *Clin Infect Dis.* 2005;40(5):704-708.
 106. Witzke O, Nitschke M, Bartels M, et al. Valganciclovir prophylaxis versus preemptive therapy in cytomegalovirus-positive renal allograft recipients: long-term results after 7 Years of a randomized clinical Trial. *Transplantation.* 2018;102(5):876-882.
 107. Humar A, Limaye AP, Blumberg EA, et al. Extended valganciclovir prophylaxis in D+/R- kidney transplant recipients is associated with long-term reduction in cytomegalovirus disease: two-year results of the IMPACT study. *Transplantation.* 2010;90(12):1427-1431.
 108. Kalil AC, Levitsky J, Lyden E, Stoner J, Freifeld AG. Meta-analysis: the efficacy of strategies to prevent organ disease by cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Ann Intern Med.* 2005;143(12):870-880.
 109. Prendergast MB, Gaston RS. Optimizing medication adherence: an ongoing opportunity to improve outcomes after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 2010;5(7):1305-1311.
 110. Brennan DC, Daller JA, Lake KD, Cibrik D, Del Castillo D, Thymoglobulin Induction Study Group. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med.* 2006;355(19):1967-1977.
 111. Hardinger KL, Brennan DC, Schnitzler MA. Rabbit antithymocyte globulin is more beneficial in standard kidney than in extended donor recipients. *Transplantation.* 2009;87(9):1372-1376.
 112. Miller JT, Collins CD, Stuckey LJ, et al. Clinical and economic outcomes of rabbit antithymocyte globulin induction in adults who received kidney transplants from living unrelated donors and received cyclosporine-based immunosuppression.

- Pharmacotherapy*. 2009;29(10):1166-1174.
113. Opelz G, Unterrainer C, Süsal C, Döhler B. Efficacy and safety of antibody induction therapy in the current era of kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2016;31(10):1730-1738.
 114. Chauhan K, Mehta AA. Rituximab in kidney disease and transplant. *Anim Models Exp Med*. 2019;2(2):76-82.
 115. Lebranchu Y, Bridoux F, Büchler M, et al. Immunoprophylaxis with basiliximab compared with antithymocyte globulin in renal transplant patients receiving MMF-containing triple therapy. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2002;2(1):48-56.
 116. Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. *BMJ*. 2005;331(7520):810.
 117. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, et al. Reduced Exposure to Calcineurin Inhibitors in Renal Transplantation. *N Engl J Med*. 2007;357(25):2562-2575.
 118. Johnson C, Ahsan N, Gonwa T, et al. Randomized trial of tacrolimus (Prograf) in combination with azathioprine or mycophenolate mofetil versus cyclosporine (Neoral) with mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation. *Transplantation*. 2000;69(5):834-841.
 119. Hardinger KL, Bohl DL, Schnitzler MA, Lockwood M, Storch GA, Brennan DC. A randomized, prospective, pharmacoeconomic trial of tacrolimus versus cyclosporine in combination with thymoglobulin in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2005;80(1):41-46.
 120. Salgo R, Gossmann J, Schöfer H, et al. Switch to a sirolimus-based immunosuppression in long-term renal transplant recipients: reduced rate of (pre-)malignancies and nonmelanoma skin cancer in a prospective, randomized, assessor-blinded, controlled clinical trial. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2010;10(6):1385-1393.
 121. Tedesco-Silva H, Felipe C, Ferreira A, et al. Reduced incidence of cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients receiving Everolimus and reduced Tacrolimus doses. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2015;15(10):2655-2664.

122. Bryan CF, Mitchell SI, Lin HM, et al. Influence of the Rh (D) blood group system on graft survival in renal transplantation. *Transplantation*. 1998;65(4):588-592.
123. Quiroga I, McShane P, Koo DDH, et al. Major effects of delayed graft function and cold ischaemia time on renal allograft survival. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2006;21(6):1689-1696.
124. Terasaki PI, Ozawa M. Predicting kidney graft failure by HLA antibodies: a prospective trial. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2004;4(3):438-443.
125. Watson CJE, Johnson RJ, Birch R, Collett D, Bradley JA. A simplified donor risk index for predicting outcome after deceased donor kidney transplantation. *Transplantation*. 2012;93(3):314-318.
126. Fine RN, Becker Y, De Geest S, et al. Nonadherence consensus conference summary report. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2009;9(1):35-41.
127. Unal E, Topcu A, Demirpolat MT, Özkan ÖF. Viral Infections after kidney transplantation: an updated review. *Int J Viral AIDS*. 2018;5(1):040
128. Solez K, Axelsen RA, Benediktsson H, et al. International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: the Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney Int*. 1993;44(2):411-422.
129. Meier-Kriesche H, Li S, Gruessner RWG, et al. Immunosuppression: evolution in practice and trends, 1994-2004. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2006;6(5 Pt 2):1111-1131.
130. Mehra NK, Siddiqui J, Baranwal A, Goswami S, Kaur G. Clinical relevance of antibody development in renal transplantation. *Ann N Y Acad Sci*. 2013;1283:30-42.
131. Koch K. *Klinische Nephrologie*. Urban & Fischer Verlag; 2000.
132. Puttarajappa C, Shapiro R, Tan HP. Antibody-mediated rejection in kidney transplantation: a review. *J Transplant*. 2012;2012:193724.
133. Opelz G, Döhler B, Collaborative Transplant Study Report. Influence of time of rejection on long-term graft survival in renal transplantation. *Transplantation*. 2008;85(5):661-666.
134. Fellström BC, Larsson E. Pathogenesis and treatment perspectives of chronic graft rejection (CVR). *Immunol Rev*. 1993;134:83-98.
135. Häyry P. Pathophysiology of chronic rejection. *Transplant Proc*.

- 1996;28(6)(suppl):7-10.
136. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CLS, O'Connell PJ, Allen RDM, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med.* 2003;349(24):2326-2333.
 137. Sellarés J, de Freitas DG, Mengel M, et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2012;12(2):388-399.
 138. Weight SC, Bell PR, Nicholson ML. Renal ischaemia--reperfusion injury. *Br J Surg.* 1996;83(2):162-170.
 139. Chertow GM, Milford EL, Mackenzie HS, Brenner BM. Antigen-independent determinants of cadaveric kidney transplant failure. *JAMA.* 1996;276(21):1732-1736.
 140. Guijarro C, Massy ZA, Kasiske BL. Clinical correlation between renal allograft failure and hyperlipidemia. *Kidney Int Suppl.* 1995;52:S56-59.
 141. Nicholson ML, McCulloch TA, Harper SJ, et al. Early measurement of interstitial fibrosis predicts long-term renal function and graft survival in renal transplantation. *Br J Surg.* 1996;83(8):1082-1085.
 142. Arend SM, Mallat MJ, Westendorp RJ, van der Woude FJ, van Es LA. Patient survival after renal transplantation; more than 25 years follow-up. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 1997;12(8):1672-1679.
 143. Land W. The potential impact of the reperfusion injury on acute and chronic rejection events following organ transplantation. *Transplant Proc.* 1994;26(6):3169-3171.
 144. Opelz G. Critical evaluation of the association of acute with chronic graft rejection in kidney and heart transplant recipients. The Collaborative Transplant Study. *Transplant Proc.* 1997;29(1-2):73-76.
 145. Sagedal S, Nordal KP, Hartmann A, et al. The impact of cytomegalovirus infection and disease on rejection episodes in renal allograft recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2002;2(9):850-856.
 146. Nyberg G, Blohmé I, Nordén G. Gender differences in a kidney transplant population. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 1997;12(3):559-563.

147. Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen. IQTIG Web site. <https://iqtig.org/downloads/auswertung/2015>. Accessed May 18, 2020.
148. Meier-Kriesche H, Ojo AO, Leavey SF, et al. Gender differences in the risk for chronic renal allograft failure. *Transplantation*. 2001;71(3):429-432.
149. Oppenheimer F, Aljama P, Asensio Peinado C, Bustamante Bustamante J, Crespo Albiach JF, Guirado Perich L. The impact of donor age on the results of renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(3)(suppl):iii11-iii15.
150. Waiser J, Schreiber M, Budde K, et al. Age-matching in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15(5):696-700.
151. Abbott KC, Hypolite IO, Viola R, et al. Hospitalizations for cytomegalovirus disease after renal transplantation in the United States. *Ann Epidemiol*. 2002;12(6):402-409.
152. Kumar D, Chernenko S, Moussa G, et al. Cell-mediated immunity to predict cytomegalovirus disease in high-risk solid organ transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2009;9(5):1214-1222.
153. Kaufman DB, Leventhal JR, Gallon LG, et al. Risk factors and impact of cytomegalovirus disease in simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplantation*. 2001;72(12):1940-1945.
154. McCurdy JD, Enders FT, Jones A, et al. Detection of cytomegalovirus in patients with inflammatory bowel disease: where to biopsy and how many biopsies? *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(12):2833-2838.
155. Humar A, Gregson D, Caliendo AM, et al. Clinical utility of quantitative cytomegalovirus viral load determination for predicting cytomegalovirus disease in liver transplant recipients. *Transplantation*. 1999;68(9):1305-1311.
156. Sia IG, Wilson JA, Groettum CM, Espy MJ, Smith TF, Paya CV. Cytomegalovirus (CMV) DNA load predicts relapsing CMV infection after solid organ transplantation. *J Infect Dis*. 2000;181(2):717-720.
157. Mendez J, Espy M, Smith TF, Wilson J, Wiesner R, Paya CV. Clinical significance of viral load in the diagnosis of cytomegalovirus disease after liver transplantation. *Transplantation*. 1998;65(11):1477-1481.
158. Egli A, Jr MS, O'Shea D, et al. An analysis of regulatory T-Cell and Th-17 Cell dynamics during cytomegalovirus replication in solid organ transplant recipients. *PLOS ONE*. 2012;7(11):e43937.
159. Andreani M, Albano L, Benzaken S, et al. Monitoring of CMVsSpecific Cell-

- mediated immunity in kidney transplant recipients with a high risk of CMV disease (D+/R-): a case series. *Transplant Proc.* 2020;52(1):204-211.
160. Leeaphorn N, Garg N, Thamcharoen N, Khankin EV, Cardarelli F, Pavlakis M. Cytomegalovirus mismatch still negatively affects patient and graft survival in the era of routine prophylactic and preemptive therapy: A paired kidney analysis. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2019;19(2):573-584.
 161. Stern M, Hirsch H, Cusini A, et al. Cytomegalovirus serology and replication remain associated with solid organ graft rejection and graft loss in the era of prophylactic treatment. *Transplantation.* 2014;98(9):1013-1018.
 162. Johnson RJ, Clatworthy MR, Birch R, Hammad A, Bradley JA. CMV mismatch does not affect patient and graft survival in UK renal transplant recipients. *Transplantation.* 2009;88(1):77-82.
 163. Witzke O, Hauser IA, Bartels M, Wolf G, Wolters H, Nitschke M. Valganciclovir prophylaxis versus preemptive therapy in cytomegalovirus-positive renal allograft recipients: 1-year results of a randomized clinical Trial. *Transplantation.* 2012;93(1):61-68.
 164. McLaughlin K, Wu C, Fick G, Muirhead N, Hollomby D, Jevnikar A. Cytomegalovirus seromismatching increases the risk of acute renal allograft rejection. *Transplantation.* 2002;74(6):813-816.
 165. Stranavova L, Pelak O, Svaton M, et al. Heterologous cytomegalovirus and allo-reactivity by shared T cell receptor repertoire in kidney transplantation. *Front Immunol.* 2019;10:2549.
 166. Leeaphorn N, Garg N, Thamcharoen N, Khankin EV, Cardarelli F, Pavlakis M. Cytomegalovirus mismatch still negatively affects patient and graft survival in the era of routine prophylactic and preemptive therapy: a paired kidney analysis. *Am J Transplant.* 2019;19(2):573-584.
 167. Kuo HT, Ye X, Sampaio MS, Reddy P, Bunnapradist S. Cytomegalovirus serostatus pairing and deceased donor kidney transplant outcomes in adult recipients with antiviral prophylaxis. *Transplantation.* 2010;90(10):1091-1098.
 168. Ahsan N, Holman MJ, Yang HC. Efficacy of oral ganciclovir in prevention of cytomegalovirus infection in post-kidney transplant patients. *Clin Transplant.* 1997;11(6):633-639.
 169. Reischig T, Jindra P, Hes O, Švecová M, Klaboch J, Třeška V. Valacyclovir prophylaxis versus preemptive Valganciclovir therapy to prevent

- cytomegalovirus disease after renal transplantation. *Am J Transplant.* 2008;8(1):69-77.
170. BenMarzouk-Hidalgo O, Cordero E, Martín-Peña A, et al. Prevention of cytomegalovirus disease using pre-emptive treatment after solid organ transplant in patients at high risk for cytomegalovirus infection. *Antivir Ther.* 2009;14:641-647.
171. Kliem V, Fricke L, Wollbrink T, Burg M, Radermacher J, Rohde F. Improvement in long-term renal graft survival due to CMV prophylaxis with oral Ganciclovir: results of a randomized clinical Trial. *Am J Transplant.* 2008;8(5):975-983.
172. Reischig T, Hribova P, Jindra P, et al. Long-term outcomes of pre-emptive Valganciclovir compared with Valacyclovir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus in renal Transplantation. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2012;23(9):1588-1597.
173. Khoury JA, Storch GA, Bohl DL, et al. Prophylactic versus preemptive oral Valganciclovir for the management of cytomegalovirus infection in adult renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2006;6(9):2134-2143.
174. Fernández-Ruiz M, Kumar D, Humar A. Clinical immune-monitoring strategies for predicting infection risk in solid organ transplantation. *Clin Transl Immunol.* 2014;3(2):e12.
175. Spinner ML, Saab G, Casabar E, Bowman LJ, Storch GA, Brennan DC. Impact of prophylactic versus preemptive Valganciclovir on long-term renal allograft Outcomes. *Transplantation.* 2010;90(4):412-418.
176. Morris DJ, Martin S, Dyer PA, Hunt L, Mallick NP, Johnson RW. HLA mismatching and cytomegalovirus infection as risk factors for transplant failure in cyclosporin-treated renal allograft recipients. *J Med Virol.* 1993;41(4):324-327.
177. Lee Y, Kim Y, Han D, et al. Cytomegalovirus infection after acute rejection therapy in seropositive kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2014;16(3):397-402.
178. Uchida J, Iwai T, Nakatani T. Introduction of everolimus in kidney transplant recipients at a late posttransplant stage. *World J Transplant.* 2018;8(5):150-155.
179. Sommerer C, Suwelack B, Dragun D, et al. An open-label, randomized trial indicates that everolimus with tacrolimus or cyclosporine is comparable to standard immunosuppression in de novo kidney transplant patients. *Kidney Int.* 2019;96(1):231-244.

7 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich beim Direktor des Instituts der medizinischen Klinik III im Funktionsbereich Nephrologie des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main, Herrn Prof. Dr. H. Geiger dafür bedanken, dass ich die Möglichkeit hatte, in seiner Abteilung zu promovieren.

Besonders danken möchte ich meiner Doktormutter, Prof. Dr. Ingeborg A. Hauser, für die zuverlässige und regelmäßige Betreuung und das fortwährende Interesse an dem Progress der Arbeit.

Des Weiteren gilt mein herzlicher Dank Frau Prof. Dr. Eva Herrmann aus dem Institut für Biostatistik und mathematische Modellierung der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung und der hilfsbereiten Erläuterung aller Fragen.

8 Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Retrospektive Analyse des Einflusses vom CMV-Serostatus auf Patienten- und Transplantatüberleben sowie Transplantatfunktion und Infektionsereignisse im Verlauf nach Nierentransplantationen

am Zentrum der Inneren Medizin, in der Medizinischen Klinik 4 (Nephrologie) unter Betreuung und Anleitung von Prof. Dr. Ingeborg A. Hauser ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

(Ort, Datum)

(Unterschrift)