

Aus dem Institut für Virologie
der Universität zu Köln
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. F. Klein

CMV bei nierentransplantierten Patienten – Identifizierung von Patienten mit hohem Risiko für komplizierte CMV-Infektionen

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Moritz Manua Nelson Peter Carl Trappe
aus Düsseldorf

promoviert am 02. Dezember 2024

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
2024

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachterin: Privatdozent Dr. med. V. Di Cristanziano
2. Gutachterin: Privatdozent Dr. med. I. Suárez

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Erstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen:

Priv.-Doz. Dr. med. V. Di Cristanziano, Dr. med. P. Affeldt

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Erstellung der in dieser Dissertation erhaltenen Publikationen habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Priv.-Doz. Dr. med. V. Di Cristanziano, Dr. med. P. Affeldt, Priv.-Doz. Dr. med. M. Kann, Dr. med. F. Grundmann, Prof. Dr. med. C. Kurschat, Univ.-Prof. Dr. med. R. Müller, Univ.-Prof. Dr. med. F. Klein, Dr. rer. nat. R. Kaiser, Dr. rer. nat. E. Heger, Dr. rer. nat. Elena Knops, Univ.-Prof. Dr. med. D. Stippel

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die wesentlichen transplantationsbezogenen Parameter wurden von der Klinik für Innere Medizin II der Universitätsklinik Köln bereitgestellt. Die wesentlichen virologischen Parameter wurden vom Institut für Virologie der Universitätsklinik Köln bereitgestellt. Die weitere Datenerhebung aus der Klinikdatenbank sowie deren Auswertung fand in Zusammenarbeit mit Priv.-Doz. Dr. med. V. Di Cristanziano statt.

Der laborchemische Virusnachweis auf CMV sowie die Quantifizierung der viralen DNA wurden ohne meine Mitarbeit im Labor des Instituts für Virologie durchgeführt.

Die weitergehende Auswertung der gewonnenen Daten wurde, begleitet von beratenden Gesprächen mit den genannten Koautoren, von mir selbst durchgeführt. Die statistische Analyse führte ich eigenständig mit der SPSS 28.0 und GraphPad Prism 10.0 Software aus.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 15.07.2024

Unterschrift:

Danksagung

Hiermit möchte ich mich für die freundliche Unterstützung des gesamten Teams des Instituts für Virologie der Uniklinik Köln sowie bei den Mitarbeitenden der Klinik II für Innere Medizin der Uniklinik Köln bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Frau PD Dr. med. Veronica Di Cristanziano und Herrn Dr. med. Patrick Affeldt die mich von der Wahl des Themas bis zur Unterstützung bei der Umsetzung und Fertigstellung des Projektes durchweg exzellent betreut haben. Insbesondere Frau Di Cristanziano hat mich durch ihre Expertise und ihr herzliches und lebendiges Wesen sowohl fachlich als auch menschlich besonders bereichert. Ich habe die Zusammenarbeit stets als sehr angenehm und inspirierend wahrgenommen.

Außerdem bedanke ich mich bei meiner Familie und in Besonderem meinem Vater Dr. med. Peter Trappe, für seine unerschütterliche und kompromisslose Unterstützung meiner persönlichen und beruflichen Entwicklung. Mein herzlichster Dank gilt meiner Partnerin Sara Parsaei Motlagh, die mich durch Ihre liebevolle Fürsorge und ihre fortwährenden Zusprüche stets motiviert hat, diese Arbeit fertig zu stellen.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1 ZUSAMMENFASSUNG	9
2 EINLEITUNG	10
2.1 Virologie – das Cytomegalievirus	10
2.1.1 Einleitung und Geschichte	10
2.1.2 Molekulare Struktur	11
2.1.3 Epidemiologie und Übertragung	12
2.1.4 Pathomechanismus	13
2.2 Nephrologie – die Nierentransplantation	14
2.2.1 Einleitung und Geschichte	14
2.2.2 Einteilung	15
2.2.3 Indikation	15
2.2.4 Immunsuppression und Abstoßungsreaktion	16
2.2.5 Opportunistische Infektionen nach NTx	17
2.3 NTx und CMV	18
2.3.1 Prävention von CMV-Infektionen post-Tx	19
2.3.2 Therapie von CMV-Infektionen post-Tx	21
2.4 Fragestellungen und Ziel der Arbeit	22
3 PUBLIKATIONEN	23
3.1 Publikation mit Erstautorenschaft	23
3.2 Ergänzende Publikation	30
4 DISKUSSION	38
4.1 Zur klinischen Situation	38
4.2 Analyse der Kohorte	39

4.3	Dynamik der CMV-Infektionen	40
4.4	Behandlung von komplizierten CMV-Infektionen	42
4.5	Fazit	43
4.6	Limitationen	44
5	LITERATURVERZEICHNIS	46
6	ANHANG	55
6.1	Abbildungsverzeichnis	55
6.2	Tabellenverzeichnis	55

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Abk.	Abkürzung
AMR	antikörpervermittelte Abstoßung
ART	antiretrovirale Therapie
CD	Cluster of differentiation
CKD	chronische Nierenkrankheit
CMV	Cytomegalievirus
CMVIG	CMV-Immunglobuline
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DSA	spenderspezifische Antikörper
dt.	deutsch
EBV	Ebstein-Barr-Virus
E. coli	Escherichia coli
et al.	et alii
GCV	Ganciclovir
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
gH	Glykoprotein H
gL	Glykoprotein L
gO	Glykoprotein O
HHV	Humanes Herpesvirus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA	humane Leukozytenantigene
HR	CMV high risk group
HSV	Herpes-simplex-Virus
HWI	Harnwegsinfektion
IE	immediate early Proteine
IgG	Immunglobulin G
IL	Interleukin
IR	CMV intermediate risk group
i.v.	intravenös
LMV	Letermovir
LR	CMV low risk group
MBV	Maribavir

MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex
NF-κB	Kernfaktor-kappa-Leichtkettenverstärker in aktivierten B-Zellen
NK	natürliche Killerzellen
nm	Nanometer
Th	T-Helferzelle
Tx	Transplantation
NTx	Nierentransplantation
PET	präemptive Therapie
Pj	Pneumocystis jirovecii
p.o.	per os
post-NTx	nach der Nierentransplantation
post-Tx	nach der Transplantation
pp	Phosphoprotein
PRA	Panel-reaktive Antikörper
SCMV	spät nach Transplantation auftretende CMV-Infektion
SOT	Transplantationen von soliden Organen
TCMR	T-Zell vermittelte Abstoßung
u.a.	unter anderem
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
VGC	Valganciclovir
Vgl.	Vergleich
vs.	versus
VZV	Varizella-Zoster-Virus
z.B.	zum Beispiel

Zur besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Arbeit stets das generische Maskulinum verwendet, wenn ein Oberbegriff gemeint ist (z.B. Patient) und sofern es sich nicht um Zitate handelt. Als Oberbegriff verwendete maskuline Bezeichnungen schließen also ebenfalls weibliche Personen mit ein.

1 Zusammenfassung

Die Nierentransplantation (NTx) ist die Therapie der Wahl bei Patienten mit chronischem Nierenversagen. Trotz neuer zielgerichteter immunsuppressiver Arzneimittel und verbesserter antiinfektiver Behandlungsmöglichkeiten bleiben Abstoßungsreaktionen und opportunistische Infektionen schwerwiegende, ernstzunehmende Komplikationen in transplantierten Patienten. Durch die intensivierte Immunsuppression in der Phase mit dem höchsten Abstoßungsrisiko unmittelbar nach der Transplantation ist das Risiko für opportunistische Infektionen besonders hoch.

Das ubiquitär auftretende Cytomegalievirus (CMV) ist das am häufigsten auftretende virale Pathogen, welches im Falle einer Infektion mit einem erhöhten Risiko für Transplantatabstoßungen, anderen opportunistischen Infektionen und einer erhöhten Mortalität assoziiert ist. Darüber hinaus konnte ein Zusammenhang zwischen kompliziert verlaufenden, also prolongierten CMV-Infektionen mit hoher Viruslast und einem deutlich erhöhten Risiko für die Ausbildung von Arzneimittelresistenzen sowie dem Auftreten lebensgefährlicher CMV-End-Organ-Erkrankungen gezeigt werden. Der erfolgreichen Verhinderung, frühzeitigen Erkennung und adäquaten Behandlung von CMV-Infektionen kommt dementsprechend eine maßgebliche Rolle für den erfolgreichen Verlauf von Nierentransplantationen zu.

Ziel dieser Arbeit ist eine genauere Risikostratifizierung von Patienten bezüglich ihres Risikos für solche komplizierten CMV-Infektionen. Ergänzend wird ein neuartiger kombinierter Therapieansatz aufgezeigt.

In dieser Studie wurde eine große Kohorte von 316 erwachsenen NTx-Patienten analysiert und ein Fokus auf die Dynamik von CMV-Infektionen und den Zeitpunkt des Beginns der Infektion gelegt. Diese Beobachtungen wurden im Hinblick auf u.a. den CMV-Serostatus von Spender und Empfänger, die Art der NTx und die prophylaktische Therapie ausgewertet.

In der vorliegenden Kohorte entwickelten 22% der Patienten eine CMV-Infektion innerhalb des ersten Jahres nach NTx. HR-Patienten wiesen ein signifikant höheres Risiko für CMV-Durchbruchinfektionen als IR-Patienten auf ($p < 0,01$). Die Dauer der Virämie (13,5 versus (vs.) 98 Tage) und der Spitzenwert der Viruslast (557 vs. 9345 IU/mL) unterschieden sich signifikant zwischen IR- und HR-Patienten ($p < 0,01$) mit einem Trend hin zu komplizierteren Infektionen bei HR-Patienten. Alle HR-Patienten mit CMV-Ausbruch während der Prophylaxe zeichneten sich durch eine erheblich reduzierte CMV-Prophylaxe-Dosis aus.

Im ergänzenden Case Report stellen wir 3 immunsupprimierte Patienten mit kompliziert zu behandelnden CMV-Infektionen vor und beschreiben den potenziellen Nutzen einer Multi-Target Anti-CMV-Therapie bei refraktären Infektionen.

Unsere Ergebnisse legen nahe, dass HR-Patienten mit einer reduzierten Transplantatnierenfunktion und niedriger prophylaktischer VGC-Dosis ein hohes Risiko für komplizierte Infektionen und für Durchbruchinfektionen haben und in Zukunft von personalisierten prophylaktischen Therapieansätzen profitieren könnten.

2 Einleitung

2.1 Virologie – das Cytomegalievirus

2.1.1 Einleitung und Geschichte

Das Humane Cytomegalievirus (CMV) gehört zur Familie der Orthoherpesviridae und zur Unterfamilie der Betaherpesviren. Es wird auch humanes Betaherpesvirus-5 (HHV-5) genannt. Erstmals beschrieben wurde es 1881 durch den deutschen Pathologen Hugo Ribbert. Dieser entdeckte durch Zelleinschlüsse vergrößerte Zellen in der Parotis eines totgeborenen Kindes mit Syphilis¹. Dreiundzwanzig Jahre später veröffentlichte Ribbert erstmals eine Skizze seiner Beobachtung und beschrieb diese als „protozoenartige Zellen“ mit exzentrisch platziertem Zellkern und einem zentralen Kernkörper umgeben von klarem Plasma² (Abb.1). Lipschutz assoziierte 1921 die beobachteten Zelleinschlüsse erstmals mit Herpesviren, da ähnliche Muster bei Hasen mit Herpes Simplex Infektionen beobachtet worden waren^{1,3}. Von Glahn und Pappenheimer beschrieben im Jahr 1925, dass die intranukleären Zelleinschlüsse nicht mit Protozoen, sondern mit Viren assoziiert seien⁴. Faber und Wolbach stellten im Jahr 1932 in den Parotiden von 26 von 183 Kindern ähnliche Zelleinschlüsse fest und schlussfolgerten, dass eine solche virale Infektion der Speicheldrüsen eine hohe Inzidenz haben müsse⁵. Der Name „Krankheit der generalisierten cytomegalischen Einschlüsse“ taucht erstmals 1950 in der Veröffentlichung von Wyatt et al. auf⁶. Die ersten Isolierungen des Virus gelangen in den Jahren 1956 durch Rowe et al. und Smith et al. und 1957 durch Weller et al.⁷⁻⁹. Die Möglichkeit Zellkulturen anzulegen, hatte dies ermöglicht¹.

Heutzutage sind, je nach Herkunft und Alter, bei 30-100% der Menschen CMV-Antikörper und damit eine latente CMV- Infektion nachweisbar¹⁰. Im Falle einer Immunsuppression, z.B. nach

Transplantationen (post-Tx), bei HIV-infizierten oder bei Neugeborenen kann es zur lebensgefährlichen CMV-Erkrankung kommen^{3,11}.

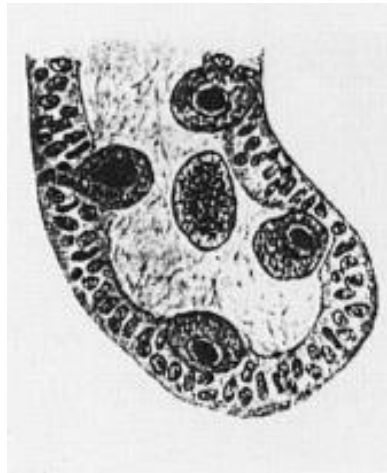


Abbildung 1: Ribberts Darstellung von "protozoenartigen Zellen"

Quelle: Diosi P. Albert Jesionek auf der Spur der Zytomegalie-Krankheit. *Gesnerus: Swiss Journal of the history of medicine and sciences* 1997; **54**: 101-2.

2.1.2 Molekulare Struktur

Das CMV ist ein doppelsträngiges, etwa 200 Nanometer (nm) großes, Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Virus^{12,13}. Die lineare doppelsträngige DNA befindet sich in einem ikosaedrisch geformten Nukleokapsid, das von einer eiweißhaltigen Matrix, den Tegumentproteinen, umgeben ist^{14,15}. Der Großteil der Tegumentproteine sind entweder Strukturproteine, die beim Aufbau neuer Viruspartikel helfen oder immunmodulatorische Proteine, die die Immunantwort der Wirtszelle modulieren¹⁶. Das Tegument enthält außerdem noch zelluläre und virale DNA¹⁷. Ummantelt wird dieser Komplex durch eine Glykoprotein enthaltende Lipiddoppelschicht. Die zahlreichen unterschiedlichen viralen Glykoproteine tragen zum Eintritt der viralen DNA in verschiedene Zelltypen bei und haben immunmodulatorische Effekte¹⁸. So ist zum Beispiel (z.B.) der Glykoprotein H/L/O (gH/gL/gO) Trimer-Komplex für den viralen Eintritt in Fibroblasten zuständig. Der gH/gL/Unique Long(UL)128-131A Pentamer-Komplex wird für den viralen Eintritt in epitheliale und endotheliale Wirtszellen via Makropinozytose benötigt und fungiert außerdem als Zielscheibe neutralisierender Antikörper¹⁹.

Das CMV ist mit seinem Genom von über 200.000 Basenpaaren, welches ungefähr 165 Gene kodiert, das größte humane Herpesvirus^{15,20,21}. Das lineare doppelsträngige DNA-Genom besteht aus zwei kovalent verknüpften Segmenten mit jeweils einer Unique-Region, UL und Unique Short (US). Diese werden jeweils durch invertierte Wiederholungssequenzmuster,

terminale und interne Repeats flankiert^{22,23} (Abb.2). Die Repeat Sequenzen sind unter anderem für die Regulation der Genexpression, die Zirkularisierung der viralen DNA in der Wirtszelle und das Verpacken von DNA in präformierte Kapside zuständig^{24,25}.

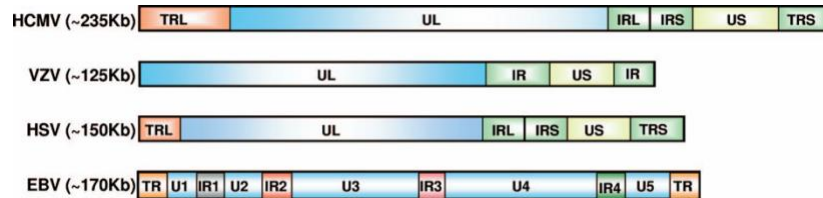


Abbildung 2: Vergleichende Darstellung der Genome der humanen Herpesviren

Abk.: EBV: Epstein-Barr-Virus; HCMV: humanes Cytomegalievirus; HSV Herpes-simplex-Virus IR: internal Repeat; IRL: internal Repeat Long; IRS: internal Repeat Short; TR: Terminal Repeat TRL: Terminal Repeat Long; TRS: terminal Repeat Short; UL: Unique Long; US: Unique Short; VZV Varizella-zoster-Virus

Quelle: T, Khanna R. Immunobiology of human cytomegalovirus: from bench to bedside. Clin Microbiol Rev 2009; **22**(1): 76-98, Table of Contents.

2.1.3 Epidemiologie und Übertragung

Das CMV ist ein ubiquitär vorhandenes Herpesvirus, das in der gesamten Weltbevölkerung auftritt¹⁰.

Die Seropositivität beträgt zwischen 30% in Westeuropa und über 90% in Brasilien, Sub-Sahara Afrika, Südostasien und Japan²⁶ (Abb.3). Steigendes Alter und niedriger sozioökonomischer Status gehören weltweit zu den Risikofaktoren^{10,27,28}. In Deutschland sind etwa 30% der 18 jährigen und 70% der >65 jährigen seropositiv²⁹.

Grundsätzlich wird zwischen horizontaler, vertikaler und iatrogenen Übertragung unterschieden. Häufig erfolgt eine vertikale Virusübertragung diaplazentär, perinatal oder über die Muttermilch bereits im Kindesalter von der Mutter auf das Kind^{30,31}. Eine horizontale Übertragung findet meist über eine Schmierinfektion mit infektiösen Körpersekreten, wie Speichel, Urin oder Genitalsekret statt³². Die Transfusion infektiöser Blutprodukte und die Transplantation infizierter Organe bergen das Risiko einer iatrogenen Virusübertragung^{33,34}. Im Anschluss an die Primärinfektion verbleibt CMV lebenslang in einem Latenzstadium im Körper des Wirtes^{22,28}.

Während des Latenzstadiums persistiert CMV unter anderem in Endothelzellen und Cluster of Differentiation (CD)34-positiven hämatopoetischen Stammzellen³⁵. Durch diese, nach einer Primärinfektion ein Leben lang bestehenden Virusreservoirs, kann das Virus auch bei

Transplantationen von soliden Organen und hämatopoetischen Stammzellen auf den Empfänger übertragen werden²⁸.

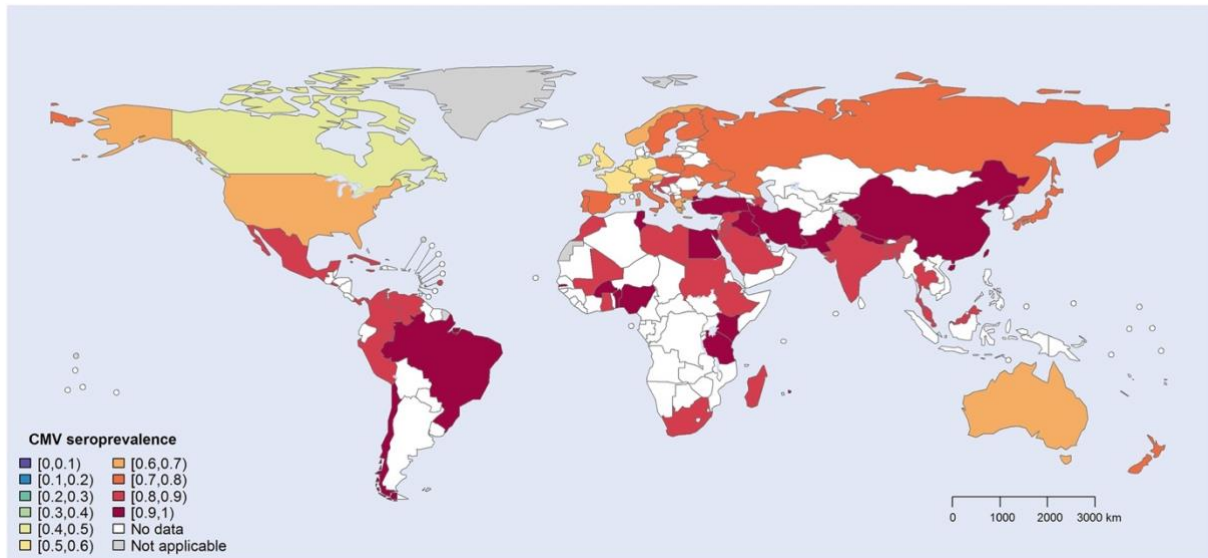


Abbildung 3: CMV Seroprävalenz bei Frauen im gebärfähigen Alter

Abk.: CMV: Cytomegalievirus

Quelle: Zuhair M, Smit GSA, Wallis G, et al. Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol* 2019; **29**(3): e2034.

2.1.4 Pathomechanismus

Die Primärinfektion mit CMV verläuft bei immunkompetenten Menschen meist asymptomatisch und selbstlimitierend. In seltenen Fällen kann die Primärinfektion zum Mononukleose-Syndrom mit Lymphadenopathie, Splenomegalie, Fieber und allgemeinem Krankheitsgefühl führen^{13,27,36}. Es kommt zu einer starken T-Zell-vermittelten Immunantwort von CD8 positiven und CD4 positiven T-Zellen mit einer hohen Epitop Spezifität für Phosphoprotein (pp)65- und immediate early (IE)1-CMV-Proteine. Diese starke zelluläre Immunreaktivität ist für einen langen Zeitraum abrufbar^{22,37}.

Nach einer abgelaufenen Primärinfektion verbleibt CMV, wie alle anderen Herpesviren, ein Leben lang in einem Latenzstadium im Körper²⁸. Zur Umgehung des Immunsystems findet in diesem Stadium kaum virale Transkription statt³⁸. Die Expression von natürliche Killerzellen (NK) aktivierenden Liganden auf der Zelloberfläche von infizierten Zellen wird vom Virus unterdrückt. Dazu zählen unter anderem die Haupthistokompatibilitätskomplexe (MHC) I und II^{28,39,40}. Gleichzeitig wird die Oberflächenexpression von NK-inhibitorischen Liganden, wie z.B. humanes Leukozytenantigen (HLA)-E, hochreguliert⁴¹. Das Immunsystem benötigt große

Anstrengungen, um CMV im Latenzstadium zu halten. So sind bei manchen seropositiven Menschen mehr als 1% der peripher zirkulierenden T-Zellen spezifisch für CMV³⁹.

Durch die immunsuppressive Behandlung post-Tx kann diese Balance zwischen den Zellen des Immunsystems und dem latent aktiven Virus, durch die Unterdrückung der T-Zell spezifischen Immunität gestört werden^{42,43}. Das Risiko für eine Reaktivierung steigt und es kann zu einer unkontrollierten Virusreplikation mit manifester lebensgefährlicher Endorganerkrankung kommen^{3,22,28,44-46}. Außerdem scheinen proinflammatorische Transkriptionsfaktoren, wie z.B. der Kernfaktor-kappa-Leichtkettenverstärker in B-Zellen (NF-κB) über Bindungsstellen an den Promoterregionen der IE-Protein-kodierenden Gene eine Rolle bei der Reaktivierung von CMV zu spielen⁴³.

2.2 Nephrologie – die Nierentransplantation

2.2.1 Einleitung und Geschichte

Die allogene Nierentransplantation (NTx) stellt ein Therapieverfahren dar, bei dem die gesunde Niere eines Organspenders operativ auf einen anderen Organismus, den Organempfänger, übertragen wird. Sie ist die Therapieoption der Wahl bei Nierenversagen bzw. einem vollständigen Verlust der Nierenfunktion über mehr als 3 Monate^{47,48}. Durch die Transplantation erhält der Empfänger ein funktionierendes Organ, das die lebenswichtigen exkretorischen und inkretorischen Funktionen der Niere im Körper des Organempfängers übernimmt. Findet sich kein passendes Spenderorgan oder werden Patienten aus anderen Gründen als nicht transplantabel eingestuft, sind sie ein Leben lang auf eine Nierenersatztherapie im Sinne einer Hämodialysetherapie oder einer Peritonealdialysetherapie angewiesen^{48,49}.

Die erste Leichennierentransplantation bei einem Menschen fand am 3. April 1933 durch den ukrainischen Chirurgen Juri J. Voronoy im 1.sowjetischen Stadtkrankenhaus von Cherson (Ukraine) statt. Die 26-jährige Patientin mit Nierenversagen, die sich in suizidaler Absicht mit Quecksilber vergiftet hatte, verstarb etwa 48 Stunden post-Tx, nachdem die Spenderniere allerdings etwas Urin gefördert hatte und damit bewiesen wurde, dass eine NTx beim Menschen grundsätzlich möglich ist⁵⁰.

Seit den 1960er Jahren entwickelt sich die NTx zunehmend zu einer Alternative zur Hämodialyse. Die Entdeckung von neuen HLA-Merkmalen, besseren Immunsuppressiva, Fortschritte bei der Erkennung und Behandlung von opportunistischen Infektionen und von

anderen Komorbiditäten führen bei nierentransplantierten Patienten heutzutage zu einer deutlich besseren Lebensqualität und einer deutlich höheren Lebenserwartung als bei dialysepflichtigen Patienten⁵¹⁻⁵⁶. Die durchschnittliche Funktionszeit einer Spenderniere beträgt aktuell etwa 10 bis 14 Jahre, abhängig von der Art der Transplantation^{48,49}.

2.2.2 Einteilung

Seit den 1960er Jahren wird die NTx als Therapieverfahren bei Nierenversagen angewendet. Grundsätzlich kann zwischen Lebendnierenspenden und postmortalen Spenden unterschieden werden.

Postmortale Spenden werden in Deutschland über die internationale Vermittlungsstelle für Organspenden „Eurotransplant“ vermittelt. Hierbei wird, sobald eine verfügbare Spenderniere eines hirntoten Spenders gemeldet wird, über einen festgelegten Auswahlprozess entschieden, welcher auf ein Organ wartende Empfänger die Spenderniere erhält⁴⁷. In den Auswahlprozess werden unter anderem die HLA-Kompatibilität, die Wartezeit des Empfängers und die Entfernung zum Explantationsort einbezogen⁴⁸. Ein höheres Lebensalter des Spenders scheint mit einem schlechteren Outcome post-NTx assoziiert zu sein⁵⁷. Die Wartezeit auf eine postmortale Spenderniere beträgt aktuell etwa 8-10 Jahre⁵⁸.

Lebendnierenspenden machen etwa 30% der derzeitigen Nierentransplantationen in Deutschland aus⁴⁸. Die Bedeutung der Lebendnierenspende nimmt zu, da die Anzahl verfügbarer postmortalen Organe und deren Qualität abnimmt. Der Lebendnierenspender muss psychisch und körperlich gesund sein und unter anderem eine enge persönliche Verbundenheit zum Organempfänger nachweisen oder mit diesem verwandt sein⁵⁸.

Lebendnierenspenden zeigen aufgrund der häufig besseren Organqualität im Vergleich zu Postmortalnierenspenden ein längeres Transplantatüberleben^{59,60}.

2.2.3 Indikation

Die Indikation für eine Nierentransplantation oder eine andere dauerhafte Nierenersatztherapie ist der Ausfall der Nierenfunktion⁴⁸. Dies ist bei chronischem Nierenversagen oder der Entfernung beider Nieren der Fall. Die Gründe hierfür sind vielseitig. Die häufigsten Ursachen für ein Nierenversagen sind die diabetische Nephropathie und die Nephrosklerose bei arterieller Hypertonie. Weitere Ursachen sind Glomerulonephritiden, polyzystische Nierenerkrankungen und zum Beispiel die vollständige Entfernung des Nierengewebes bei Malignomen oder Anlagestörungen der Nieren^{61,62}.

Bei inadäquater Restnierenfunktion wird eine dauerhafte Nierenersatztherapie wie die Hämodialyse, die Peritonealdialyse oder eine Nierentransplantation zur Übernahme der exkretorischen Nierenfunktion nötig⁵². Nierentransplantierte Patienten zeigen eine verminderte Mortalität und eine deutlich längere erwartbare Lebensdauer im Vergleich zu Dialysepatienten^{53,54,63,64} (Abb. 4). Präemptive Nierentransplantationen werden bei Patienten mit progressiver chronischer Nierenkrankheit (CKD) ab dem Stadium CKD G4 durchgeführt. Dies wird empfohlen, da eine Hämodialyse vor Transplantation ein Risikofaktor für akute Abstoßungsreaktionen und Transplantatverluste ist. Patienten, die präemptiv transplantiert werden haben eine verminderte Mortalität im Vergleich zu Patienten, die zunächst hämodialysiert werden⁶⁵.

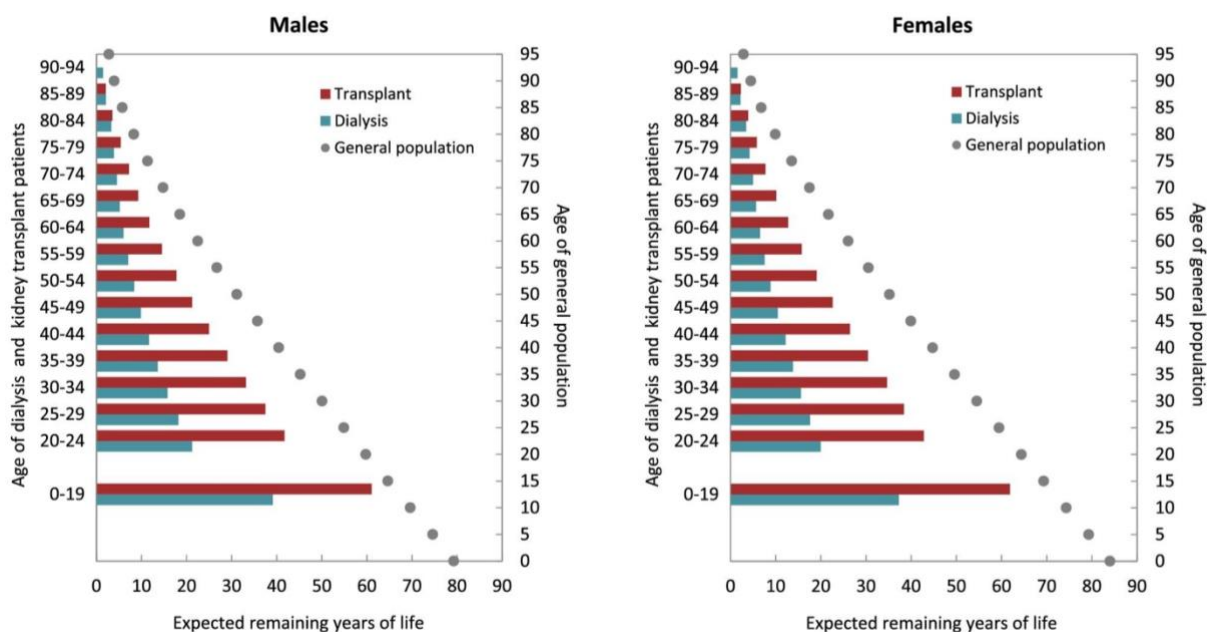


Abbildung 4: Lebenserwartung von Patienten an Hämodialyse und NTx Patienten

Quelle: Boerstra BA, Boenink R, Astley ME, et al. The ERA Registry Annual Report 2021: a summary. *Clinical Kidney Journal* 2023; 17(2).

2.2.4 Immunsuppression und Abstoßungsreaktion

Nach Transplantationen von soliden Organen (SOT) besteht durch das Risiko einer Transplantatabstoßung die Notwendigkeit einer lebenslangen immunsuppressiven Therapie^{48,66}.

Direkt nach der NTx ist das Risiko für Abstoßungsreaktionen am höchsten und damit auch das intensivste immunsuppressive Therapieregime nötig⁶⁷. Die Induktions- und Erhaltungstherapie setzt sich in der Regel aus einem Calcineurininhibitor, einem Proliferationshemmer und

Kortikosteroiden zusammen, deren Dosen im Laufe des ersten Jahres reduziert werden^{68,69}. Bei hohem immunologischen Risiko, z.B. über 20% Panel-reaktiven Antikörpern (PRA), Mehrfachtransplantation oder dem Nachweis von spenderspezifischen Antikörpern (DSA), kann zusätzlich Basiliximab oder Antithymoglobulin zur Induktionstherapie eingesetzt werden⁶⁶.

Abstoßungsreaktionen nach NTx sind häufige Komplikationen und betreffen trotz immunsuppressiver Therapie etwa 10-20% der Patienten⁶⁷. Am häufigsten tritt die antikörpervermittelte Abstoßung (AMR) auf. Diese tritt entweder als akute AMR, meist mit dem Nachweis von DSAs innerhalb des ersten Jahres post-Tx, oder als chronische AMR auf⁷⁰. Von der akuten AMR sind etwa 3-12% der Patienten betroffen, während 7-20% der Patienten an einer chronischen AMR leiden^{67,71}. Die T-Zell vermittelte zelluläre Abstoßung (TCMR) ist seit der Etablierung moderner immunsuppressiver Medikamente seltener geworden und betrifft noch etwa 11-17% der Patienten⁷²⁻⁷⁵. Häufig treten auch Mischformen zwischen AMR und TCMR auf^{70,76}. Fehlende Adhärenz bezüglich der Einnahme der immunsuppressiven Therapie gilt als häufig auftretender Risikofaktor für Abstoßungsreaktionen und Transplantatverlust nach NTx^{77,78}. Abstoßungsreaktionen und deren Behandlung wiederum begünstigen opportunistische Infektionen⁷⁹.

2.2.5 Opportunistische Infektionen nach NTx

Durch die nach SOT notwendige immunsuppressive Behandlung besteht ein erhöhtes Risiko für opportunistische Infektionen⁸⁰⁻⁸². In der Phase der stärksten Immunsuppression direkt nach der Transplantation besteht das höchste Risiko. Das Spektrum für pathogene Erreger ist entsprechend breit und beinhaltet Infektionen mit Viren, Bakterien und Pilzen^{81,83}. Das virale Spektrum umfasst vor allem Reaktivierungen von latenten Infektionen und/oder Primärinfektionen mit humanpathogenen Herpesviren, wie CMV, Herpes-simplex-Virus (HSV), Epstein-Barr-Virus (EBV) oder Varizella-Zoster-Virus (VZV)^{81,83,84}. Außer Herpesviren spielen Polyomaviren wie das BK-Polyomavirus, und Viren, die vor allem respiratorische Infektionen verursachen, wie z.B. SARS-CoV-2, RSV, Adenoviren, Influenza und Parainfluenza eine wichtige Rolle als opportunistische virale Pathogene post-Tx⁸⁵⁻⁸⁸.

Die häufigsten bakteriellen Infektionen post-NTx sind Harnwegsinfektionen (HWI). HWIs treten bei etwa 23-75% der nierentransplantierten Patienten auf⁸⁹. Die häufigsten ursächlichen Bakterien sind Escherichia coli (E. coli), Pseudomonadaceae und Enterobacteriaceae⁹⁰. Candida-, Aspergillus- und Pneumocystis jirovecii (Pj)-Infektionen zählen zu den häufigsten opportunistischen Pilzinfektionen post-Tx^{83,89,91}. Die Inzidenz für Pj-Pneumonien hat seit der

Etablierung einer universellen Prophylaxe stark abgenommen und liegt aktuell bei etwa 1,7-2,2%⁹².

Die erfolgreiche Verhinderung, frühzeitige Erkennung und adäquate Behandlung dieser opportunistischen Infektionen bestimmt maßgeblich den erfolgreichen Verlauf von Nierentransplantationen^{34,93,94}.

CMV ist das am häufigste und wichtigste opportunistische Pathogen nach Nierentransplantationen⁹⁵. Ohne Präventionsmaßnahmen treten bei 50-80% der Patienten nach SOT CMV-Infektionen auf⁹⁶. Häufig treten diese als „early onset“ Infektionen innerhalb der ersten 3 Monate post-Tx auf⁹⁷.

2.3 NTx und CMV

Infektionen mit dem humanen Cytomegalievirus gehören nach wie vor zu den gefährlichsten opportunistischen Virusinfektionen nach SOT und im speziellen nach NTx^{34,80,93,94}. Eine CMV-Infektion post-Tx ist mit direkten und indirekten negativen Effekten auf die Gesundheit des Transplantatempfängers assoziiert. Zu den direkten zählt vor allem die CMV-End-Organ-Erkrankung und die dadurch ausgelöste erhöhte Mortalität, während die indirekten Effekte unter anderem das Risiko für eine Transplantatabstoßung erhöhen und andere opportunistische Infektionen begünstigen^{95,98-100}.

Patienten werden nach der Kombination des CMV-IgG-Serostatus von Spender und Empfänger in 3 Risikogruppen für CMV-Infektionen aufgeteilt (Tabelle 1). Die Verteilung auf die Risikogruppen in Nordamerika und Europa entspricht etwa 20,3% CMV-high-risk-group (HR), 62,9% CMV-intermediate-risk-group (IR) und 16,8% CMV-low-risk-group (LR)¹⁰¹. Je nach Risikogruppe erfolgen unterschiedliche Maßnahmen zur Prävention von CMV-Infektionen.

Im Falle einer positiven CMV-PCR post-Tx wird je nach CMV-IgG Serostatus des Organempfängers vor der Transplantation zwischen Primärinfektion und Reaktivierungen unterschieden⁹⁹ (Tabelle 1). Eine CMV-Infektion ist definiert als Nachweis von CMV-DNA in Körper- oder Gewebeproben¹⁰². CMV kann sich in transplantierten Patienten klinisch unterschiedlich manifestieren. Das Spektrum reicht von Fieber, Malaise und einer Leukopenie im Sinne eines CMV-Syndroms bis hin zu lebensgefährlicher gewebsinvasiver End-Organ Krankheit. Zu den am häufigsten betroffenen Organen gehören die Lungen, der Gastrointestinaltrakt, die Leber, das Auge und das zentrale Nervensystem^{44,80,102,103}.

Es besteht eine starke Assoziation zwischen hoher Viruslast und End-Organ-Erkrankung sowie Mortalität¹⁰⁴⁻¹⁰⁶. Der therapeutische Einsatz von Kortikosteroiden scheint außerdem dazu zu führen, dass der Schwellenwert für Viruskopien bei CMV-Erkrankungen sinkt^{44,105,107}. Durch die Beeinträchtigung der Funktion von Monozyten, dendritischen Zellen, Makrophagen und NK-Zellen unterdrückt CMV zytotoxische T-Zell-Reaktionen und hemmt die angeborene und adaptive Immunität¹⁰⁸⁻¹¹⁰. Dies führt vor allem bei Patienten unter Immunsuppression zu einer hohen Anfälligkeit für weitere opportunistische Infektionen. Durch die Aktivierung und Verstärkung einer Reaktion vom T-Helferzellen (Th)1-Typ wird außerdem die Ausschüttung von immunstimulierenden Zytokinen wie dem Tumornekrosefaktor, Interferon- γ , Interleukin(IL)-2 und IL-12 gefördert¹¹¹. Dies erhöht das Risiko für Abstoßungsreaktionen und führt zu einem verkürzten Transplantatüberleben.

Risikogruppe für CMV-Infektion	CMV-IgG Serostatus des Spenders	CMV-IgG Serostatus des Empfängers	CMV-Infektion des Empfängers post-Tx
Low Risk (LR)	negativ	negativ	Primärinfektion
Intermediate Risk (IR)	negativ	positiv	Reaktivierung
Intermediate Risk (IR)	positiv	positiv	Primärinfektion/ Reaktivierung
High Risk (HR)	positiv	negativ	Primärinfektion

Tabelle 1: Risikogruppen für CMV-Infektionen nach SOT

2.3.1 Prävention von CMV-Infektionen post-Tx

Da CMV-Infektionen nach Nierentransplantationen nach wie vor für eine deutlich erhöhte Mortalität und ein schlechteres Outcome sorgen, kommt der Verhinderung solcher Infektionen eine wichtige Rolle zu^{94,95,99,112}. Grundsätzlich wird zwischen zwei Ansätzen unterschieden, dem präemptiven und dem prophylaktischen Therapieansatz. Beide Strategien sind bei SOT in Bezug auf die Prävention schwerer CMV-End-Organ-Erkrankungen, Transplantatverluste und Mortalität ähnlich effektiv^{113,114}.

Beim präemptiven Therapieansatz (PET) wird der Patient post-Tx für einen definierten Zeitraum engmaschig auf das Vorliegen von CMV-DNA im Blut untersucht. Bei Nachweis von CMV-DNA in einer Konzentration, die einen festgelegten Grenzwert überschreitet, wird eine virostatische Therapie initiiert⁴⁴. Vorteile der PET sind, dass Patienten ohne CMV-Infektion nicht mit potenziell nebenwirkungsreichen Virostatika konfrontiert werden und dass das Risiko für die Entwicklung von Resistenzen niedriger ist, da Virostatika nur über kürzere Zeiträume gegeben werden¹¹⁵. Nachteile der PET sind unter anderem (u.a.), dass es keine international anerkannten Grenzwerte für die Initiierung einer antiviralen Therapie gibt und dass Patienten sich wöchentlichen Blutentnahmen für PCR-Testungen unterziehen müssen. Dafür bedarf es einer guten Laborinfrastruktur und einer guten Compliance, da die Patienten während dieser Zeit bereits ambulant betreut werden¹¹⁵⁻¹¹⁹.

Beim prophylaktischen Therapieansatz bekommen Organempfänger post-Tx, je nach CMV-Risikogruppe, für einen definierten Zeitraum eine antivirale Therapie in prophylaktischer Dosis¹²⁰. Dies hat u.a. die Vorteile, dass in der Phase der höchsten Vulnerabilität für CMV-Infektionen, die Virusreplikation und dadurch direkte und indirekte negative Effekte von CMV auf Transplantat und Patient unterdrückt werden und dass die logistischen Herausforderungen und Kosten, durch das ausbleibende intensive PCR-Monitoring deutlich reduziert werden¹²¹⁻¹²³. Nachteile sind, dass durch die prolongierte Exposition zu antiviralen Medikamenten das Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) und Resistenzentwicklung gegen die eingesetzten Therapeutika steigt und dass alle Patienten, unabhängig von dem tatsächlichen Vorliegen einer CMV-Infektion, mit diesen Risiken konfrontiert werden^{124,125}. Außerdem besteht ein jährliches Risiko von 10-20% für late-onset CMV-Erkrankungen nach Absetzen der prophylaktischen Therapie innerhalb der ersten 10 Jahre post-Tx. Des Weiteren kann es zu Durchbruchinfektionen, also CMV-Infektionen unter laufender prophylaktischer Therapie kommen^{126,127}.

Erstlinientherapeutikum für prophylaktische Therapie ist Valganciclovir (VGC). VGC ist das oral verfügbare Prodrug von Ganciclovir (GCV). VGC und GCV sind auch gegen andere Herpesviren, wie HSV und VZV wirksam^{128,129}.

In unserem Zentrum bekommen IR-Patienten für 3 Monate und HR-Patienten für 6 Monate CMV-Prophylaxe mit VGC post-Tx. Da GCV renal eliminiert wird, muss die VGC-Dosis an die Nierenfunktion angepasst werden, was sich bei nierentransplantierten Patienten mit fluktuierender Nierenfunktion häufig als schwierig erweist¹³⁰.

Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von ≥ 60 ml/min erhalten 900mg VGC jeden Tag, Patienten mit einer GFR von ≥ 40 ml/min und < 60 ml/min, 450mg VGC jeden Tag

und Patienten mit GFR von ≥ 25 ml/min und < 40 ml/min, 450 mg VGC jeden zweiten Tag. Bei einer GFR < 25 ml/min oder bei Hämodialyse erhaltenen Patienten VGC zwei Mal wöchentlich. Häufig wird die Einnahme von VGC durch UAWs begrenzt. Bei vielen Patienten kommt es zu einer Myelosuppression mit der Ausbildung einer Leuko- oder Neutropenie bis hin zur Agranulozytose, einer Anämie und zu gastrointestinalen Beschwerden^{116,131}. Die Einnahme einer unterdosierten prophylaktischen Dosis VGC scheint mit dem Risiko von Durchbruchinfektionen assoziiert zu sein¹²⁷. Außer den genannten Arzneimitteln können noch i.v. verabreichte humane CMV-Immunglobuline für Prophylaxe und Therapie eingesetzt werden^{80,132}.

Die Zulassung des Terminase-Inhibitors Letermovir (LMV) für HR-Patienten, als neuem antiviralen prophylaktischen Therapeutikum im Jahr 2023, erweitert das medikamentöse Spektrum der CMV-Prophylaxe um ein deutlich nebenwirkungsärmeres Arzneimittel¹³³. Das Chinazolin LMV ist hochspezifisch für CMV¹³⁴. Es inhibiert die UL56-Untereinheit des CMV-Terminase-Komplexes und verhindert ein Abtrennen und Verpacken der bereits synthetisierten viralen DNA in neue infektiöse Virionen¹³⁵. Aufgrund seiner niedrigen genetischen Barriere ist es nur für die prophylaktische Behandlung von HR-Patienten nach KTx zugelassen¹³⁶⁻¹³⁸. Ein weiterer Nachteil von LMV ist der im Vergleich zur Erstlinientherapie sehr hohe Preis¹³⁹.

2.3.2 Therapie von CMV-Infektionen post-Tx

Für die Therapie einer manifesten, behandlungsbedürftigen CMV-Infektion und/oder CMV-Erkrankung werden je nach Schweregrad intravenös (i.v.) oder oral (p.o.) verabreichte Arzneimittel eingesetzt. Erstlinientherapeutika sind die Nukleosidanaloga VGC (p.o.) und sein aktiver Metabolit GCV (i.v.)⁸⁰. GCV muss zunächst durch die virale UL97-Kinase und anschließend durch zelluläre Kinasen phosphoryliert werden, um in seine aktive Form überführt zu werden¹²⁹. Anschließend wird es statt Desoxiguanosintriphosphat in die virale DNA eingebaut und hemmt dort die Replikation durch Hemmung der CMV-DNA-UL54-Polymerase^{129,140}.

Zweitlinientherapeutika sind das Pyrophosphatanalogon Foscarnet (FOS) und das Nukleotidanalogen Cidofovir (CDV)^{11,80}. Beide Medikamente werden nur i.v. verabreicht und weisen, mit einer ausgeprägten Nephrotoxizität, ein unvorteilhaftes Nebenwirkungsprofil für NTx-Patienten auf. FOS hemmt die CMV-DNA-UL54-Polymerase direkt über die

Pyrophosphat Bindungsstelle, während CDV zunächst durch zelluläre Kinasen phosphoryliert werden muss, um anschließend ebenfalls die CMV-DNA-UL54-Polymerase zu hemmen^{141,142}. Da VGC, GCV, FOS und CDV durch eine Hemmung der CMV-DNA-UL54-Polymerase in die Replikation von CMV eingreifen, sind diese Arzneimittel anfällig für Kreuzresistenzen. 2021 wurde mit dem Nukleosidanalogen Maribavir (MBV) schließlich ein neues Therapeutikum für therapierefraktäre CMV-Infektionen bei NTx-Patienten zugelassen. Therapierefraktär ist definiert, als eine Reduktion der Viruslast von $< 1 \log_{10}$ nach 2 Wochen antiviraler Therapie¹⁴³. MBV inhibiert die UL97-Kinase, die an verschiedenen Stellen in die Replikation von CMV eingreift^{144,145}. Es bestehen keine Kreuzresistenzen zu den bisher zugelassenen Therapeutika¹⁴⁶. Aufgrund der Hemmung der UL97-Kinase, welche benötigt wird, um GCV in seine aktive Form zu überführen, soll MBV nicht zusammen mit VGC oder GCV eingesetzt werden, deren antivirale Effekte es antagonisiert¹⁴⁷. Ein Nachteil ist, dass MBV mit sehr hohen Behandlungskosten assoziiert ist.

Behandlungsansätze mit LMV sind aktuell off-label und in zahlreichen Case Reports beschrieben^{137,138,148,149}.

2.4 Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Die NTx hat sich in den letzten Jahrzehnten zur Therapiemethode der Wahl zur Behandlung von Patienten mit chronischem Nierenversagen entwickelt⁴⁸. Die Mortalität post-Tx hat sich dank zielgerichteter Immunsuppressiva und verbesserter antiinfektiver Behandlungsmöglichkeiten stark reduziert^{94,99,102}. Durch die im Rahmen der Transplantation notwendige lebenslange immunsuppressive Behandlung, welche im Zeitraum direkt nach der Transplantation besonders intensiviert nötig ist, haben nierentransplantierte Patienten ein hohes Risiko für opportunistische Infektionen⁶⁷. CMV stellt das wichtigste virale Pathogen post-NTx dar⁸⁰. Der Verhinderung, frühzeitigen Erkennung und erfolgreichen Therapie von CMV-Infektionen kommt damit ein großer Stellenwert für ein erfolgreiches Outcome bei Nierentransplantationen zu.

Das Ziel der vorliegenden kumulativen Dissertation, bestehend aus der retrospektiven Kohortenstudie „Five-year single-center analysis of cytomegalovirus viremia in kidney transplant recipients and possible implication for novel prophylactic therapy approaches“ und dem Fallbericht „Combined Therapy with Intravenous Immunoglobulins, Letermovir and (Val-) Ganciclovir in Complicated Courses of CMV-Infection in Transplant Recipients“, besteht darin, Patienten mit einem erhöhten Risiko für komplizierte CMV Infektionen zu identifizieren und effektive Behandlungsansätze für diese Patientengruppe vorzustellen^{150,151}.

retrospektiven Kohortenstudie wurde bei 316 erwachsenen, zwischen Januar 2014 und Dezember 2019 nierentransplantierten Patienten die Dynamik von CMV-Infektionen anhand der Viruslast und deren zeitlichen Verlaufs analysiert. Die Dynamik der CMV-Virämie wurde außerdem in Bezug auf den CMV-Serostatus von Spender und Empfänger, die Nierenfunktion sowie den zeitlichen Verlauf und die Dosis der CMV-Prophylaxe analysiert.

Durch den Fokus auf die Dauer der Infektion, die Höhe der Viruslast und den Zeitpunkt des Beginns der Virämie sollen auch prädiktive Aussagen zur Wahrscheinlichkeit einer komplizierten Infektion getroffen werden. Außerdem sollen Patientengruppen identifiziert werden, die von personalisierten präventiven Therapiekonzepten, inklusive einer engmaschigeren virologischen Überwachung und nebenwirkungsärmeren, aber kostspieligeren prophylaktischen Therapeutika post-NTx profitieren könnten.

Der Case Report soll darüber hinaus ein neuartiges Behandlungskonzept komplizierter CMV-Infektion bei immunsupprimierten Patienten vorstellen und einen möglichen zukünftigen Behandlungsansatz für Patienten mit Resistenzentwicklungen gegen Erstlinienmedikamente präsentieren.

3 Publikationen

3.1 Publikation mit Erstautorenschaft



BRIEF COMMUNICATION

Five-year single-center analysis of cytomegalovirus viremia in kidney transplant recipients and possible implication for novel prophylactic therapy approaches

Moritz Trappe^{1,2}  | Patrick Affeldt^{1,3}  | Franziska Grundmann¹ | Martin Kann^{1,4} | Felix C. Koehler^{1,4} | Roman-Ulrich Müller^{1,4,5} | Dirk Stippel⁶ | Rolf Kaiser² | Elena Knops² | Eva Heger² | Gertrud Steger² | Florian Klein² | Christine Kurschat^{1,4}  | Veronica Di Cristanziano²

¹Department II of Internal Medicine and Center for Molecular Medicine Cologne, University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Cologne, Germany

²Institute of Virology, Medical Faculty and University Hospital Cologne, University of Cologne, Cologne, Germany

³Laboratory of Experimental Immunology, Institute of Virology, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, University of Cologne, Cologne, Germany

⁴CECAD Research Center, University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Cologne, Germany

⁵Center for Rare Diseases Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, University of Cologne, Cologne, Germany

⁶Department of General, Visceral, Cancer and Transplant Surgery, University Hospital Cologne, Köln, Germany

Correspondence

Veronica Di Cristanziano, Institute of Virology, Medical Faculty and University Hospital Cologne, University of Cologne, Cologne, Germany.

Email: veronica.di-cristanziano@uk-koeln.de

Abstract

Background: Cytomegalovirus (CMV) infections are a common complication after kidney transplantation (KTx) and negatively affecting patient outcome. Valganciclovir (VGC) prophylaxis is often limited by drug-induced side effects and dose reduction due to decline in kidney function.

Method: In the present study, episodes of CMV viremia in the first year after KTx in a cohort of 316 recipients were analyzed retrospectively to identify risk factors linked to persistent infections.

Results: In the studied cohort, 18.7% of patients showed a high-risk (HR) constellation (D+/R-) for CMV infections. CMV viremia affected 22% of our cohort, with HR patients being the most affected cohort (44.1%). Within this group, most viremic events (65.3%) occurred while patients were still on prophylactic therapy, showing significantly higher viral loads and a longer duration compared to seropositive recipients.

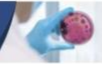
Conclusion: The analysis at hand revealed that detection of viremia under ongoing antiviral prophylaxis bears an increased risk for sustained viral replication and antiviral drug resistance in HR patients. We identified low estimated glomerular filtration rate (eGFR) and lower dose VGC prophylaxis post-KTx as a risk factor for breakthrough infections in HR patients in our single center cohort. These patients might benefit from a closer CMV monitoring or novel prophylactic agents as letermovir.

KEYWORDS

antiviral drug resistance, immunosuppression, infection, letermovir, prophylaxis, transplantation, valganciclovir, virus

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/), which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

© 2024 The Authors. *Transplant Infectious Disease* published by Wiley Periodicals LLC.



1 | INTRODUCTION

Cytomegalovirus (CMV) is a common viral infection in kidney transplant (KTx) recipients.¹ CMV seronegative recipients of organs from seropositive donors have the highest risk for infection, whereas the risk is moderate in case of D+/R+ and D-/R+. Other known risk factors are the administration of lymphocyte depleting drugs (anti-thymocyte globulin [ATG]) and/or lymphopenia, age (>60 years old), simultaneous kidney-pancreas transplantation (Tx), episodes of acute rejection, and impaired graft function.^{2,3}

Prophylactic treatment and pre-emptive therapy are commonly used approaches to prevent CMV infections after Tx.⁴ However, though often being on prophylactic treatments, one-third of all KTx recipients are still at risk to develop a CMV infection with negative impact on mortality and morbidity.⁵⁻⁷ Additionally, current prophylactic and therapeutic strategies are often limited due to drug toxicity and emergence of resistances, especially in case of prolonged episodes of infection.⁸⁻¹⁰ However, novel antiviral options are expected to improve prevention and treatment of CMV infections in patients after KTx.¹¹

The present study aimed to investigate onset and duration of CMV viremic events in the first year post-Tx in a large single-center cohort of KTx recipients to better characterize patients at higher risk for persistent infections.

2 | MATERIALS AND METHODS

2.1 | Patient and data collection

Between January 2014 and December 2019, 328 adult patients received KTx at the University Hospital of Cologne, Germany. Out of these patients, 316 had a follow-up for at least 1 year post-KTx and were therefore considered suitable for detailed analysis. Dynamics of CMV viremic events were further stratified with regard to the CMV serostatus of recipients and donors, donor source, ABO compatibility, and CMV prophylaxis. Further absolute lymphocyte count (ALC) lower than 610 cells/ μ L was analyzed as additional risk factor for breakthrough CMV infection.¹² Lymphopenia was defined as <1260 cells/ μ L, whereas leukopenia is defined as <4400 cells/ μ L. CMV infection was defined as detection of CMV replication (CMV-DNA >10 IU/mL in real-time PCR) in one or more samples, regardless of symptoms. We included every single detection of CMV DNA in whole blood through quantitative real-time PCR. CMV DNA was analyzed in whole blood using the commercial assay GeneProof CMV PCR Kit (Medac GmbH). The lower limit of quantification is defined as 10 IU/mL. CMV-PCR testing was performed in case of suspected CMV infection (i.e., diarrhea, pneumonitis, or lymphopenia). According to the CMV drug development forum recommendations and international consensus guidelines, any evidence of CMV replication presenting with clinical symptoms was treated as presumptive CMV disease and CMV-PCR was performed every 14 days.^{10,13} CMV treatment was initiated in case of rising viral replication. There are no specific thresholds for initiation

of treatment. The temporal profile and the viral load (IU/mL) upon onset of detection and peak load were analyzed. Ethical approval was obtained from the institutional review board of the University Hospital Cologne (20-1412).

2.2 | Immunosuppression

Patients received initial immunosuppression according to their immunological risk. Patients with high immunological risk received ATG, tacrolimus (TAC), mycophenolate mofetil (MMF), and corticosteroids (Co). Patients classified as intermediate immunological risk received basiliximab, TAC, MMF, and Co, whereas patients with a low immunological risk were treated with basiliximab, MMF, Co, and cyclosporine.

2.3 | CMV risk groups

According to the standard of care therapy at the University of Cologne, patients at high and intermediate risk for CMV infections are treated with anti-CMV prophylaxis, suppressing viral replication during the period of highest immunosuppression. CMV low-risk (LR) patients (D-/R-) received no prophylactic therapy, patients belonging to the CMV intermediate-risk (IR) group (D+/R+ and D-/R+) were treated with valganciclovir (VGC) for 3 months post-Tx, whereas patients within the high-risk (HR) group (D+/R-) received a prophylactic therapy with VGC for 6 months post-Tx. The VGC dose administered was adjusted according to our protocol for clinical practice based on the estimated glomerular filtration rate (eGFR) measured with Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation. If eGFR was \geq 60 mL/min, patients received 900 mg VGC every day; if eGFR was \geq 40 and <60 mL/min, patients received 450 mg per day; if eGFR was \geq 25 and <40 mL/min, patients received 450 mg VGC every other day; and if eGFR was \geq 10 and <25 mL/min or patients were on hemodialysis, patients received 450 mg every third day according to the manufacturer's protocol.

2.4 | Statistical analysis

Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics software, version 28 (IBM Corp.). Normal distribution of data was analyzed using Kolmogorov-Smirnov test. Not normally distributed continuous variables were compared with Mann-Whitney U-test. Student's (unpaired) t-test was used for continuous normally distributed variables. More than two unmatched groups with not normally distributed continuous variables were compared with Kruskal-Wallis test. Categorical variables were compared using chi-squared test. In case of categorical variables with expected frequencies of <5, Fisher's exact test was used. Comparison of numeric variables reached statistical significance if p-value was less than .05. Duration and viral load were expressed as median.

TABLE 1 Characteristics of cytomegalovirus (CMV) risk groups.

Characteristics	HR patients (n = 59)	IR patients (n = 180)	LR patients (n = 77)
R age at Tx (years), median (IQR)	51 (41–65)	54 (37–65)	49 (37–58)
D age at Tx (years), median (IQR) ^a	63 (50–70)	58 (49–67)	54 (45–61)
R sex			
Male, n (%)	37 (62.7)	102 (56.7)	56 (72.7)
Female, n (%)	22 (37.3)	78 (43.3)	21 (27.3)
D sex			
Male, n (%)	25 (42.4)	89 (49.4)	41 (53.2)
Female, n (%)	34 (57.6)	91 (50.6)	36 (46.8)
Type of donation			
Deceased, n (%)	32 (54.2)	98 (54.4)	31 (40.3)
Living, n (%)	27 (45.8)	82 (45.6)	46 (59.7)
ABO incompatible, n (%)	6 (10.2)	13 (7.2)	12 (15.6)
R with dialysis before Tx, n (%)	43 (72.9)	139 (77.2)	52 (67.5)
Months between first dialysis and Tx, median (IQR)	39 (20–66)	42 (16–79)	38 (12–87)
Initial immunosuppression, n (%)			
Co, IL2, MMF, TAC	37 (63.8)	114 (63.3)	50 (64.9)
ATG, Co, MMF, TAC	6 (10.3)	22 (12.2)	8 (10.4)
Co, CsA, MMF	4 (6.9)	19 (10.6)	3 (3.9)
Other	11 (19)	25 (13.8)	16 (20.8)
CMV prophylaxis, n (%)	57 (96.6)	178 (98.8)	7 (9.1)

Abbreviations: ATG, anti-thymocyte globulin; Co, corticosteroids; CsA, cyclosporine A; D, donor; HR, CMV high-risk group; IL2, IL2 receptor monoclonal antibody; IQR, interquartile range; IR, CMV intermediate-risk group; LR, CMV low-risk group; MMF, mycophenolate mofetil; R, recipient; TAC, tacrolimus; Tx, transplantation.

^ap-Value: comparing all groups <.01; LR versus IR .037; LR versus HR <.01.

3 | RESULTS

3.1 | Patient demographic and clinical characteristics

Seventy-seven patients belonged to the LR group, 180 patients belonged to the IR group, and 59 patients belonged to the HR group (Table 1). Seroprevalence for CMV immunoglobulin G did not substantially differ between organ donors 58% and recipients 57% (Table S1).

CMV prophylaxis was administered to 96.6% of HR patients and 98.8% of IR patients (Table 1). One HR patient without CMV-specific prophylaxis received aciclovir because of previous varizella-zoster virus meningitis, whereas the second HR patient without CMV-specific prophylactic therapy was monitored by repeated CMV-PCR.

In the present cohort, 71 out of 316 patients (22%) developed CMV viremia within the first year post-KTx. The overall incidence did not substantially vary over the years (range 17%–28%) (Table S1). Leukopenia and/or lymphopenia were observed in 25.4% of patients with new onset CMV viremia, whereas 22.5% of patients presented diarrhea. CMV pneumonitis was suspected in 8.5% of patients (Figure S1).

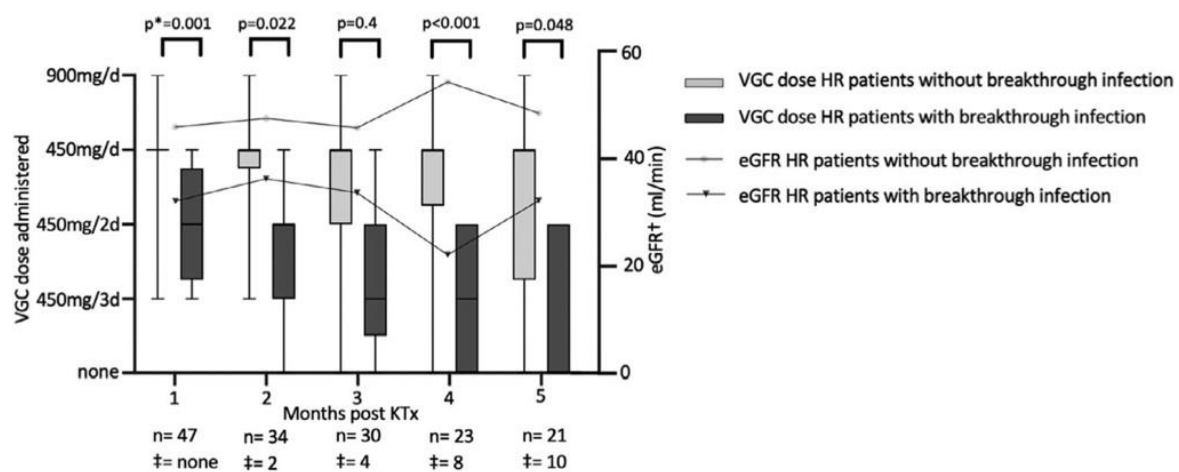
CMV viremia occurred in 24.4% (44/180) of patients in the IR group and in 44.1% (26/59) of HR patients, showing a significant difference between the two groups ($p < .01$) (Tables 2 and S2). Within the IR group, CMV viremia lasted a median of 13.5 days with a peak viral load of 557 IU/mL (range 53–59 600 IU/mL) at day 183 post-Tx (Table 2). In the HR group, median CMV viremia was detectable for 98 days, reaching a peak viral load of 9345 IU/mL (range 89–734 000 IU/mL) at 159 days after Tx. Duration of viremia (13.5 vs. 98 days) and peak viral load (557 vs. 9345 IU/mL) differed significantly between IR and HR patients ($p < .01$) (Table 2). Within LR group ($n = 77$), CMV viremia was detected in one patient only, representing de novo CMV infection.

HR recipients showed a significantly higher risk for CMV prophylaxis breakthrough infections compared to IR patients. In HR patients, 65.3% of viremic events occurred while patients were still on prophylaxis, compared to 34% in the IR group ($p < .01$). Within the HR group, patients with a CMV viremic event on prophylaxis were tested positive after a median of 95 days post-KTx. Because of low eGFR values (median 30 mL/min; range 11–87, measured 1 month before viremia detection), all HR patients with CMV onset during prophylaxis were characterized by a substantial reduction of CMV prophylaxis dose (10 of 17 patients received ≤ 450 mg VCG every second day) and

TABLE 2 Clinical comparison of cytomegalovirus (CMV) focusing on high-risk (HR) group and intermediate-risk (IR) group.

	HR patients (n = 59)	IR patients (n = 180)	p-Value
CMV viremia ^a , n (% of total risk group)	26 (44.1)	44 (24.4)	<.01
Duration of viremia (days), median (IQR)	98 (22–228)	13.5 (3–76)	<.01
Peak viral load (IU/mL), median (IQR)	9345 (980–30 125)	557 (280–2428)	<.01
Days between KTx and peak viral load, median (IQR)	159 (114–222)	183 (119–229)	.50
Patients with prophylaxis breakthrough CMV infections, n (% of risk group)	17 (28.8)	15 (8.3)	.01
Patients with CMV infection after discontinuation of prophylaxis, n (% of risk group)	9 (15.3)	29 (16.1)	.52
Patients with a second episode of viremia, n (% of risk group)	7 (11.8)	4 (2.2)	

Abbreviations: IQR, interquartile range KTx, kidney transplantation.

^aWithin the first year post-Tx.**FIGURE 1** Clinical comparison prophylactic valganciclovir (VGC) dose and estimated glomerular filtration rate (eGFR) of high-risk (HR) patients with and without breakthrough infection. eGFR values are reported as means. VGC dose is reported as box, showing median, 25th and 75th percentiles, and whiskers showing min. and max. plot. Patients with breakthrough infection were excluded at timepoint of infection. KTx, kidney transplantation. *p-Values for comparison of prophylactic VGC dose administered; †eGFR measured with CKD-EPI equation; n indicates patients with available data at each timepoint; ‡patients with VGC dose reduction due to cytopenia.

underdosing of prophylactic VGC (10 of 17 patients) (Table S3). HR patients with CMV onset during prophylaxis had significantly lower eGFR values and received significantly lower VGC doses than HR patients who developed viremia after ending of prophylaxis (Figure 1). Concerning the IR group, recipients who developed CMV viremia under CMV prophylaxis did not show significant difference in magnitude and duration of CMV viremic events compared to patients with onset of CMV viremia after ending prophylaxis. There was no significant correlation between ALC <610 cells/ μ L and breakthrough viremia (Table S6).

Eight patients were tested positive for resistance mutations in the unique long (UL) region 97 and UL 54 genes. Three of them, belonging to the HR group, showed resistance to VGC/Ganciclovir (GCV). Two out of three HR patients with detected VGC/GCV resistance had breakthrough infections.

No significant differences regarding the risk to develop CMV viremia, risk of breakthrough infection, level of viral replication, and

duration of viremic event comparing deceased and living donations or comparing ABO compatible and incompatible Tx were found (Tables S4 and S5).

4 | DISCUSSION

CMV infections in renal transplant recipients remain a major problem concerning graft function, opportunistic infections, and overall patient survival.^{14–16} CMV serostatus mismatch of donor and recipient represents the most important risk factor for the development of CMV infection/reactivation post-KTx.^{10,17–19} Universal CMV prophylaxis with VGC is limited by drug toxicity and development of drug resistance, especially in patients with prolonged episodes of infection.^{8–10,20–22} Recent data from a phase 3 trial reported that letermovir (LMV) represents an alternative valid option for CMV prophylaxis in HR KTx recipients, showing

a similar efficacy to VGC associated to lower rates of adverse effects.²³

The present study aimed at providing a retrospective overview on the burden of CMV viremic events in a large single-center cohort of KTx recipients in the first year post-KTx. In this cohort, a CMV seroprevalence of 58% and 57% was observed in donors and recipients, respectively, in line with the previously reported seroprevalence for CMV in central Europe.²⁴ In the first year post-KTx, 22% of patients developed CMV viremia. Jehn et al. reported a cumulative incidence of 23.1% for CMV viremia in a comparable German population within the first year post-KTx. Recent data from Canada and New Zealand showed an incidence of 25% and 30%, respectively. The lower incidence in our cohort might be explained by the fact that only patients with a 1 year follow-up were included in the present cohort.^{6,25} In contrast to previous studies, no significant differences in detection of CMV viremia between recipients with living or deceased organ donation were found in our cohort.^{5,26,27} Furthermore, we were not able to show a significant relation between low ALC and breakthrough CMV infection.^{3,12}

The HR group was the most affected by CMV viremic events in terms of highest incidence rate, highest viral load, and longest duration with associated emergence of drug resistance mutations. Interestingly, the majority of infections detected in this group of recipients occurred when patients were still on VGC prophylaxis. Khurana et al. investigated risk factors for failure of VGC prophylaxis after solid organ Tx in a comparable population in Denmark. In this study, patients were followed up for 90 days post-Tx, and a significantly higher risk of prophylaxis breakthrough infections in HR group compared to other risk groups was shown.²⁸ Jehn et al. and further studies were able to confirm this result for longer follow-up periods.^{5,29,30} Stevens et al. (2015) reported that low-dose VGC prophylaxis increases the risk of breakthrough viremia.³¹ Additionally, our analysis showed that HR patients with breakthrough infections had both, significantly lower eGFR values and significantly lower doses of VGC prophylactic therapy with the risk of underdosing. Therefore, the study at hand confirms in a large cohort of KTx recipients that a reduced VGC therapy due to underdosing because of side effects, fluctuating eGFR values and seronegative recipient serostatus are critical risk factors for (a) prolonged CMV viremia, (b) high viral load, and (c) development of antiviral drug resistance. Although not surprisingly, these results evidence an urgent need for alternative preventive and therapeutic strategies targeting this vulnerable group of patients.

In conclusion, our data confirm that HR patients are at increased risk of more complicated CMV viremic events in terms of viral load and duration particularly under ongoing prophylactic therapy. Patients with substantial VGC dose reductions and low eGFR are at a high risk for such breakthrough infections. Based on our experience, these patients may benefit from more personalized preventive approaches, including a close monitoring by PCR testing or the use of better tolerated compounds such as LMV as prophylactic agent.

This study has several limitations. First, based on the retrospective design of this analysis, only patients with 1 year follow-up were included. Among the excluded patients, 10 out of 12 patients died

within the first year post-KTx. CMV replication was detected in four of them prior to death and one patient had biopsy proven CMV colitis. Furthermore, the collected data were not able to describe asymptomatic CMV viremia, pre-emptive monitoring of CMV and its possible overall outcomes and their clinical significance.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Methodology: Veronica Di Cristanziano, Patrick Affeldt, Moritz Trappe, Florian Klein, and Christine Kurschat. **Investigation:** Veronica Di Cristanziano, Patrick Affeldt, and Moritz Trappe. **Data curation:** Patrick Affeldt, Moritz Trappe, Eva Heger, Elena Knops, Gertrud Steger, Rolf Kaiser, Dirk Stippel, Martin Kann, Franziska Grundmann, and Roman-Ulrich Müller. **Writing—original draft preparation:** Veronica Di Cristanziano, Patrick Affeldt, Moritz Trappe, and Christine Kurschat. **Writing—review and editing:** all authors. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

ACKNOWLEDGMENTS

Open access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

Felix C. Koehler is supported by the Cologne Clinician Scientist Program/Faculty of Medicine/University of Cologne. Funded by the Deutsche Forschungsgemeinschaft (German Research Foundation) (Project no. 413543196) and reports grants from Else Kröner-Fresenius-Stiftung, grants from German Research Foundation under Germany's Excellence Strategy—EXC 2030: CECAD—Excellent in Aging Research—Project no. 390661388, grants from Koeln Fortune program/Faculty of Medicine, University of Cologne and consulting fees from Atriva Therapeutics GmbH, outside the submitted work. The results presented in this article have not been published previously in whole or part.

FUNDING INFORMATION

This research received no external funding.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data underlying this article will be shared on reasonable request to the corresponding author.

ORCID

Moritz Trappe  <https://orcid.org/0000-0002-6696-9709>

Patrick Affeldt  <https://orcid.org/0000-0002-3075-0473>

Christine Kurschat  <https://orcid.org/0000-0002-3646-9471>

REFERENCES

1. Prakash K, Chandorkar A, Saharia KK. Utility of CMV-specific immune monitoring for the management of CMV in solid organ transplant recipients: a clinical update. *Diagnostics*. 2021;11(5):875.
2. De Keyzer K, Van Laecke S, Peeters P, Vanholder R. Human cytomegalovirus and kidney transplantation: a clinician's update. *Am J Kidney Dis*. 2011;58(1):118-126.
3. Meesing A, Razonable RR. Absolute lymphocyte count thresholds: a simple, readily available tool to predict the risk of



- cytomegalovirus infection after transplantation. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(10):ofy230.
4. Fehr T, Cippà PE, Mueller NJ. Cytomegalovirus post kidney transplantation: prophylaxis versus pre-emptive therapy? *Transpl Int*. 2015;28(12):1351-1356.
 5. Jehn U, Schütte-Nütgen K, Bautz J, et al. Cytomegalovirus viremia after living and deceased donation in kidney transplantation. *J Clin Med*. 2020;9(1):252.
 6. Selvey LA, Lim WH, Boan P, et al. Cytomegalovirus viraemia and mortality in renal transplant recipients in the era of antiviral prophylaxis. Lessons from the western Australian experience. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):501.
 7. 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.
 8. Razonable RR. Drug-resistant cytomegalovirus: clinical implications of specific mutations. *Curr Opin Organ Transplant*. 2018;23(4):388-394.
 9. Coppock GM, Blumberg E. New treatments for cytomegalovirus in transplant patients. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2019;28(6):587-592.
 10. 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.
 11. Avery RK, Alain S, Alexander BD, et al. Maribavir for refractory cytomegalovirus infections with or without resistance post-transplant: results from a phase 3 randomized clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2021;75(4):690-701.
 12. El Helou G, Lahr B, Razonable R. Absolute lymphocyte count as marker of cytomegalovirus and allograft rejection: is there a "Safe Corridor" after kidney transplantation? *Transpl Infect Dis*. 2021;23(2):e13489.
 13. 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*. 2017;64(1):87-91.
 14. Jorgenson MR, Descourouez JL, Cardinale B, et al. Risk of opportunistic infection in kidney transplant recipients with cytomegalovirus infection and associated outcomes. *Transpl Infect Dis*. 2019;21(3):e13080.
 15. Smedbråten YV, Sagedal S, Leivestad T, et al. The impact of early cytomegalovirus infection after kidney transplantation on long-term graft and patient survival. *Clin Transplant*. 2014;28(1):120-126.
 16. 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*. 2002;2(9):850-856.
 17. Hasegawa J, Hatakeyama S, Wakai S, et al. Preemptive anti-cytomegalovirus therapy in high-risk (donor-positive, recipient-negative cytomegalovirus serostatus) kidney transplant recipients. *Int J Infect Dis*. 2017;65:50-56.
 18. Díaz J, Henao J, Rodelo J, García Á, Arbeláez M, Jaimes F. Incidence and risk factors for cytomegalovirus disease in a Colombian cohort of kidney transplant recipients. *Transplant Proc*. 2014;46(1):160-166.
 19. Cordero E, Casasola C, Ecarma R, Danguilan R. Cytomegalovirus disease in kidney transplant recipients: incidence, clinical profile, and risk factors. *Transplant Proc*. 2012;44(3):694-700.
 20. Hughes D, Hafferty J, Fulton L, et al. Donor and recipient CMV serostatus and antigenemia after renal transplantation: an analysis of 486 patients. *J Clin Virol*. 2008;41(2):92-95.
 21. Fernández-Ruiz M, Arias M, Campistol JM, et al. Cytomegalovirus prevention strategies in seropositive kidney transplant recipients: an insight into current clinical practice. *Transpl Int*. 2015;28(9):1042-1054.
 22. Di Cristanziano V, Affeldt P, Trappe M, et al. Combined therapy with intravenous immunoglobulins, letermovir and (val-)ganciclovir in complicated courses of CMV-infection in transplant recipients. *Microorganisms*. 2021;9(8):1666.
 23. Limaye AP, Budde K, Humar A, et al. Letermovir vs valganciclovir for prophylaxis of cytomegalovirus in high-risk kidney transplant recipients: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2023;330(1):33-42.
 24. Zuhair M, Smit GSA, Wallis G, et al. Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: a systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2019;29(3):e2034.
 25. Chaudhari I, Leung M, Bateni B. Characterization of cytomegalovirus viremia in renal transplant recipients. *Can J Hosp Pharm*. 2022;75(1):6-14.
 26. de Matos SB, Meyer R, de Mendonça Lima FW. Cytomegalovirus infection after renal transplantation: occurrence, clinical features, and the cutoff for antigenemia in a University Hospital in Brazil. *Infect Chemother*. 2017;49(4):255-261.
 27. Hernandez C, Mabilangan C, Burton C, Doucette K, Preiksaitis J. Cytomegalovirus transmission in mismatched solid organ transplant recipients: are factors other than anti-viral prophylaxis at play? *Am J Transplant*. 2021;21(12):3958-3970.
 28. Khurana MP, Lodding IP, Mocroft A, et al. Risk factors for failure of primary (val)ganciclovir prophylaxis against cytomegalovirus infection and disease in solid organ transplant recipients. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(6):ofz215.
 29. Nafar M, Roshan A, Pour-Reza-Gholi F, et al. Prevalence and risk factors of recurrent cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients. *Iran J Kidney Dis*. 2014;8(3):231-235.
 30. Lumberras C, Manuel O, Len O, Ten Berge IJM, Sgarabotto D, Hirsch HH. Cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(suppl 7):19-26.
 31. Stevens DR, Sawinski D, Blumberg E, Galanakis N, Bloom RD, Trofe-Clark J. Increased risk of breakthrough infection among cytomegalovirus donor-positive/recipient-negative kidney transplant recipients receiving lower-dose valganciclovir prophylaxis. *Transplant Infectious Disease*. 2015;17(2):163-173.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information can be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

How to cite this article: Trappe M, Affeldt P, Grundmann F, et al. Five-year single-center analysis of cytomegalovirus viremia in kidney transplant recipients and possible implication for novel prophylactic therapy approaches. *Transpl Infect Dis*. 2024;26:e14233. <https://doi.org/10.1111/tid.14233>

3.2 Ergänzende Publikation



Case Report

Combined Therapy with Intravenous Immunoglobulins, Letermovir and (Val-)Ganciclovir in Complicated Courses of CMV-Infection in Transplant Recipients

Veronica Di Cristanziano ^{1,†} , Patrick Affeldt ^{2,†} , Moritz Trappe ¹, Maike Wirtz ¹, Eva Heger ¹, Elena Knops ¹, Rolf Kaiser ¹, Dirk Stippel ³ , Roman-Ulrich Müller ^{2,4} , Udo Holtick ⁵, Christoph Scheid ⁵, Martin Kann ², Christine E. Kurschat ^{2,*} and Franziska Grundmann ²

- ¹ Institute of Virology, Faculty of Medicine, University Hospital Cologne, University of Cologne, Fürst-Pückler Straße 56, 50935 Cologne, Germany; veronica.di-cristanziano@uk-koeln.de (V.D.C.); trappem@smail.uni-koeln.de (M.T.); maike.wirtz@uk-koeln.de (M.W.); eva.heger@uk-koeln.de (E.H.); elena.knops@uk-koeln.de (E.K.); rolf.kaiser@uk-koeln.de (R.K.)
 - ² Department II of Internal Medicine and Center for Molecular Medicine Cologne, Faculty of Medicine, University Hospital Cologne, University of Cologne, Kerpener Straße 62, 50937 Cologne, Germany; patrick.affeldt@uk-koeln.de (P.A.); roman-ulrich.mueller@uk-koeln.de (R.-U.M.); martin.kann@uk-koeln.de (M.K.); franziska.grundmann@uk-koeln.de (F.G.)
 - ³ Department of General, Visceral, Cancer and Transplant Surgery, Faculty of Medicine, University Hospital Cologne, University of Cologne, Kerpener Straße 62, 50937 Cologne, Germany; dirk.stippel@uk-koeln.de
 - ⁴ CECAD, Faculty of Medicine, University Hospital Cologne, University of Cologne, Joseph-Stelzmann Straße 26, 50931 Cologne, Germany
 - ⁵ Department I of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University Hospital Cologne, University of Cologne, Kerpener Straße 62, 50937 Cologne, Germany; udo.holtick@uk-koeln.de (U.H.); christoph.scheid@uk-koeln.de (C.S.)
- * Correspondence: christine.kurschat@uk-koeln.de
† Both authors contributed equally to this work.



Citation: Di Cristanziano, V.; Affeldt, P.; Trappe, M.; Wirtz, M.; Heger, E.; Knops, E.; Kaiser, R.; Stippel, D.; Müller, R.-U.; Holtick, U.; et al. Combined Therapy with Intravenous Immunoglobulins, Letermovir and (Val-)Ganciclovir in Complicated Courses of CMV-Infection in Transplant Recipients. *Microorganisms* **2021**, *9*, 1666. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9081666>

Academic Editor: Stefano Aquaro

Received: 15 July 2021

Accepted: 2 August 2021

Published: 4 August 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: The treatment options for cytomegalovirus (CMV) infections in immunosuppressed patients are limited, mainly consisting of (val-)ganciclovir (VGC/GCV) as the first-line treatment. We report on three transplant recipients, one stem cell transplant (allo-HSCT) patient and two kidney transplant (KTx) recipients, with prolonged CMV viremia treated with a combined therapy based on letermovir (LMV), CMV-specific intravenous immunoglobulins (IVIg), and VGC/GCV, which led to the sustained control of CMV viremia in all patients.

Keywords: CMV; ELISPOT; drug resistance; kidney; bone marrow; transplantation; immunosuppression; opportunistic infection; combination; cellular response

1. Introduction

CMV infection represents one of the most important opportunistic viral infections in allo-HSCT and KTx recipients [1,2]. The current first-line prevention and preemptive therapy are based on (val-)ganciclovir (VGC/GCV) [3]. Severe side effects often lead to dose reduction, causing subtherapeutic levels, prolonged therapy duration, and increased risk for the development of drug resistance [2,4]. Additionally, CMV-specific intravenous immunoglobulins (CMV IVIg) are approved as prophylactic therapy in Europe and can be considered as prophylactic treatment option after allo-HSCT and KTx [5].

Since 2018, letermovir (LMV) has also been approved as a prophylactic treatment following allo-HSCT in CMV-seropositive patients [6]. In KTx, the prophylactic use of LMV demonstrated a similar level of effectiveness, but had less severe side effects than the standard-of-care therapy with VGC [7]. Nonetheless, the therapeutic use of LMV remains off-label in allo-HSCT and KTx recipients [8].

Monitoring the cellular CD4+ and CD8+ T-cell response is an upcoming issue after HSCT and KTx [9]. In patients after KTx, low CMV-specific T-cell reactivity was associated

with a risk of CMV reactivation at the end of CMV prophylaxis [10]. In addition, low T-cell response against CMV in solid organ transplantation (SOT) and in HSCT was associated with complicated CMV treatment courses, triggering CMV resistance [11,12].

In this case series, we report our single-center experience of a therapeutic combination of LMV, VGC/GCV, and CMV IVIg for complicated courses of CMV infection after allo-HSCT and KT. We also present the diagnostic screening by ELISPOT (enzyme-linked immunospot) using the T-SPOT.CMV assay (Oxford Immunotec, Milton, Oxford, UK) to assess specific cellular immunity to CMV.

The retrospective data collection was approved by the institutional review board (21-1171) and all patients gave their written informed consent.

2. Materials and Methods

CMV DNA was detected in whole blood using a GeneProof CMV PCR Kit (Medac GmbH, Wedel, Germany). The PCR for CMV DNA in the blood was carried once per time point and patient together with a positive and negative control to verify the result.

Anti-viral drug resistance testing against VGC/GCV, FOS, CDV, and LMV was performed by amplification and sequencing of UL-97, UL-54, and UL-56. Interpretation was based on the bioinformatic tool MRA (“mutation resistance analyzer”) developed by the Institute of Virology of the University Hospital of Ulm, Germany (<https://www.informatik.uni-ulm.de/ni/mitarbeiter/HKestler/mra/app/index.php?plugin=contact>, accessed on 29 July 2021).

IFN- γ -producing T-cells (CD4+ and CD8+) reactive against CMV IE-1 and pp65 antigens were measured by the T-SPOT.CMV (IFN- γ release assay, Oxford Immunotec, Milton, Oxford, UK), according to the manufacturer’s instructions.

3. Clinical Cases

Case 1: A 57-year-old CMV-positive male patient who had been diagnosed with acute myeloid leukemia (AML) underwent allo-HSCT from a matched unrelated CMV-positive donor 4 months after diagnosis. At the time of allo-HSCT, he was in cytomorphological complete remission after 2 cycles of 7 + 3 (cytarabine and daunorubicin) induction and one consolidation cycle with high-dose cytarabine. Under 7 + 3 therapy, the patient suffered from drug-induced toxic acute kidney injury. On day +41 after transplantation, CMV DNA tested positive, and the patient received intravenous GCV, which was replaced by oral VGC after the viral load started decreasing. After the termination of therapy, CMV-associated colitis was diagnosed on day +113 by biopsy and presented clinically as diarrhea. Due to the severity of his CMV end-organ disease, immunosuppression was reduced and the patient was treated again with intravenous GCV; however, an increasing level of CMV viremia was observed. A mutation of UL-97, confirming resistance to VGC/GCV, was detected, but the analysis of the T-cell immune response to CMV by ELISPOT assay showed adequate reactivity. As foscarnet and cidofovir come with an unfavorable safety profile in a patient with acute kidney injury, a combination therapy of intravenous IVIg and oral LMV (480 mg/d) was added to VGC/GCV therapy (which was maintained to prevent LMV resistance) and stable CMV clearance was achieved. LMV was discontinued 636 days after transplantation (Figure 1a).

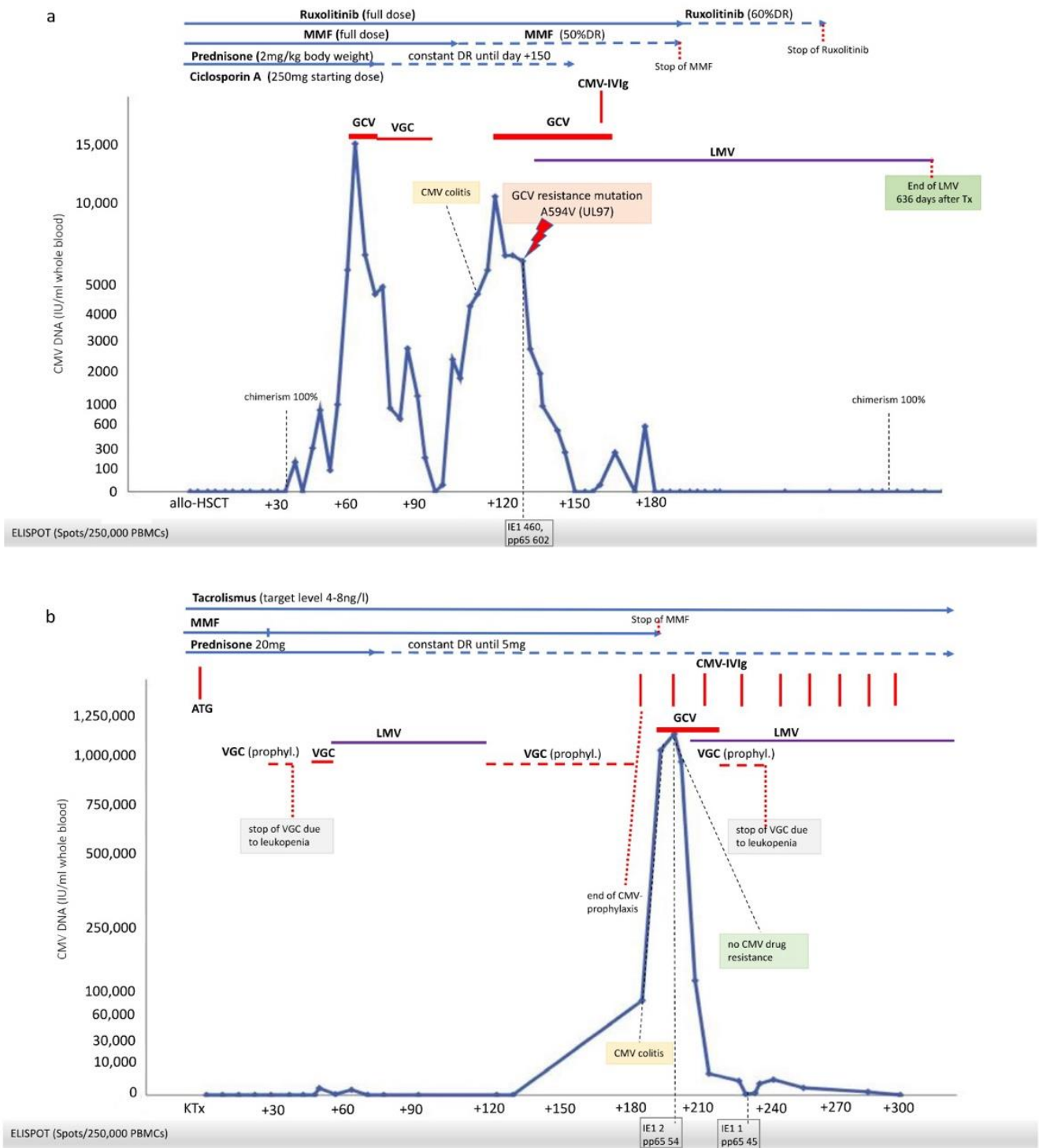


Figure 1. Cont.

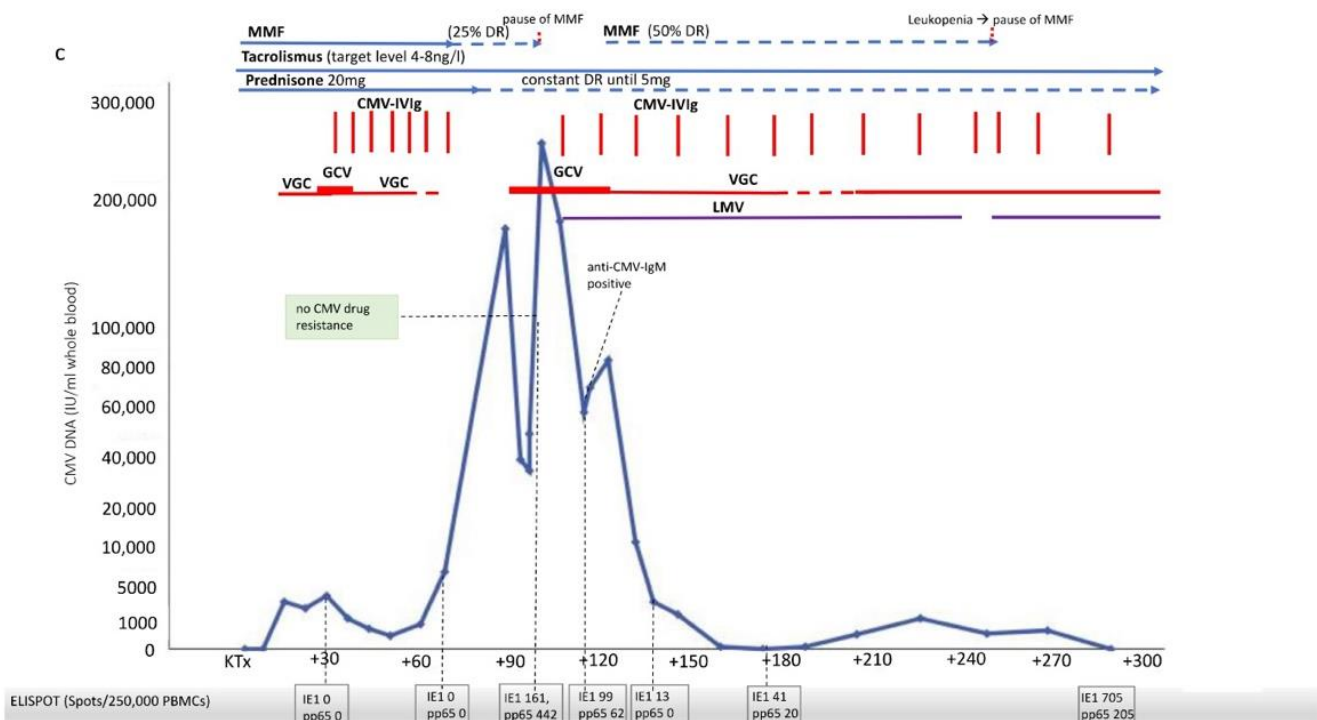


Figure 1. Post-transplantation dynamics of CMV viremia, immunosuppressive therapy, cellular immunity against CMV (T-SPOT.CMV Elispot assay by Oxford Immunotec), antiviral strategies and clinical course in three patients after transplantation. X-axis: days after transplantation. (a) Case 1. Allogeneic-hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) recipient (HLA 10/10 MUD; CMV serostatus D+/R+; ABO compatible). (b) Case 2. Kidney transplantation (KTx) from deceased donor (HLA MM A-1, B-2, DR-2; CMV serostatus D+/R-; ABO compatible). (c) Case 3. Kidney transplantation from living donor (HLA MM A-0, B-1, DR-1; CMV serostatus D-/R-; ABO compatible). Abbreviations: ATG, Anti-Thymocyte Globulin; DR, dose reduction; GCV, ganciclovir; CMV-IVIg, CMV-intravenous immunoglobulin; IE1, immediate-early 1; LMV, letermovir; MMF, mycophenolate mofetil; pp65, phosphoprotein 65; VGC, valganciclovir. CMV-DNA was detected from whole blood using GeneProof CMV PCR Kit (Medac GmbH, Wedel, Germany). § Anti-viral drug resistance testing against VGC/GCV, FOS, CDV, and LMV was performed by amplification and sequencing of UL-97, UL-54, and UL-56. Interpretation was based on the bioinformatic tool MRA (“mutation resistance analyzer”) developed by the Institute of Virology of the University Hospital of Ulm, Germany (<https://www.informatik.uni-ulm.de/ni/mitarbeiter/HKestler/mra/app/index.php?plugin=contact>, accessed on 29 July 2021). IFN- γ producing T-cells (CD4+ and CD8+) reactive against CMV IE-1 and pp65 antigens were measured by the T-SPOT.CMV (Oxford Immunotec, Milton, UK), according to the manufacturer’s instructions.

Case 2: A 48-year-old CMV-IgG- and IgM-negative female received a KTx from a deceased CMV-IgG-positive donor. Shortly after transplantation, the patient was treated with anti-thymocyte globulin and immunoadsorption due to the acute rejection. As the patient had shown progressive leukopenia after KTx even before rejection therapy, VGC therapy was discontinued and CMV PCR was monitored weekly. In the further course, leukopenia normalized and prophylactic therapy with VGC was re-initiated but had to be paused after 3 days because of recurrent leukopenia. At week 6 post-KTx, blood screening revealed a positive CMV PCR. The recurrence of leukopenia after initiation of therapeutic VGC therapy led to the decision of changing therapy to LMV (480 mg once daily) and to pause VGC therapy. Stable CMV clearance was gained after 42 days of therapy (two negative PCR tests within two weeks). Therapy was switched back to prophylactic VGC (450 mg/d, adapted to eGFR). One hundred and ninety-one days post-KTx, PCR testing for CMV DNA revealed 77,000 copies, and the patient presented with diarrhea as a clinical symptom of CMV-associated colitis. Due to severe leukopenia, VGC therapy was discontinued, and CMV IVIg therapy was instituted (100 IE/kg body weight); however, the viral load increased to >1,000,000 copies in a few days. Consequently, the patient was hospitalized, immunosuppression with mycophenolate mofetil (MMF) was stopped,

and additional treatment with intravenous GCV initiated. Because of the life-threatening clinical situation, rising CMV levels and weak CMV T-cell reactivity by ELISPOT, LMV was introduced again as an add-on therapy. The resistance analysis of CMV against VGC/GCV was negative. A triple combination therapy led to a rapid decrease in CMV viremia. GCV was replaced by oral VGC, but VGC treatment again resulted in leukopenia. Under current medication, consisting of LMV (480 mg) and CMV-IVIg, sustained clearance of CMV viremia was achieved. LMV therapy is continued to date (Figure 1b).

Case 3: A 61-year-old CMV IgG- and IgM-negative female received an ABO-compatible kidney transplant from a living donor in which pre-transplantation CMV IgG and IgM were also negative. Eighteen days post-KTx, the recipient developed a primary CMV infection. At this time point, the CMV status in the donor was assessed again, revealing positive CMV IgG and negative CMV IgM. These data indicated that the donor experienced a primary CMV infection in the interval between pre-KTx screening and transplantation. With positive CMV DNA detection 17 days after transplantation, oral VGC therapy was initiated. During VGC therapy, a rising CMV viral load was observed, and therapy was changed to intravenous GCV therapy. At this time, ELISPOT showed a weak T-cell reactivity to CMV, and CMV IgM was measured negative even though the patient developed CMV IgG. At this time, additional therapy with CMV IVIg was initiated. The combined therapy led to reduction in CMV load, VGC was reintroduced, and the patient was discharged with VGC/CMV IVIg therapy. Seven days later, laboratory testing revealed rising CMV copies. CMV ELISPOT showed no reactivity to CMV; therefore, MMF was reduced by 25%. Within one week, CMV copies increased to 170,000 IU/mL and the patient presented with fever, diarrhea and deterioration of general condition. The patient was hospitalized to resume GCV treatment and to continue CMV IVIg therapy. MMF was paused, and, as GCV resistance was suspected, LMV was added to the therapeutic regimen, leading to a rapid decrease in CMV copies. Resistance testing remained negative, but ELISPOT still showed a weak T-cell reactivity to CMV. Repeated testing of T-cell reactivity to CMV indicated an improvement of cellular immunity over time. After 30 days, GCV was replaced by VGC, and MMF was restarted in reduced dose (50%). After 56 days of triple therapy (VGC, LMV + CMV IVIg), CMV replication could be controlled and, finally, CMV viremia was cleared. LMV therapy is continued to date (Figure 1c).

4. Discussion

CMV infections are a major complication after allo-HSCT and KTx, adversely affecting patient outcomes. The treatment of CMV still poses a challenge to treating physicians due to the side effects of available drugs and the occurrence of CMV drug resistance [1,2].

In kidney transplant recipients with an intermediate-to-high risk of contracting CMV infections, VGC has been established as a prophylactic and preemptive treatment and is still the first line-therapy for CMV infections after allo-HSCT and KTx [3,5].

The dose reduction in immunosuppressive treatment should be evaluated in patients suffering from CMV infection to strengthen cellular immunity, but this will come at the risk of graft rejection [5]. Following the reduction in MMF therapy, only a weak CD4+ and CD8+ T-cell response to CMV was detected in both KTx recipients, both suffering from primary CMV infection following transplantation. A weak cellular immunity against CMV has been associated with primary failure of VGC therapy, prolonged therapy duration, and higher CMV relapse rates [11,12]. In both KTx patients, no CMV antiviral drug resistance was detected, whereas early relapse of CMV infection in the allo-HSCT recipient was likely associated with a resistance mutation against VGC/GCV detected in the viral phosphotransferase gene UL97.

There are limited data classifying CMV T-cell reactivity in immunosuppressed patients. In the literature, >20–40 spots/250,000 lymphocytes (against IE1 and pp65) in patients after KTx were associated with a lower risk for CMV infection [10,13]. Spots <20/250,000 may, therefore, be classified as weak cellular immunity. Assuming that ELISPOT is suitable as an indicator for quantifying the cellular immune response to CMV, fluctuations in the number

of spots can be interpreted as a result of improvement of functionality in the cellular immune system. As shown in case 3, after pausing MMF therapy due to severe leukopenia, ELISPOT showed T-cell reactivity in this patient for the first time. After reintroducing MMF therapy, T-cell reactivity was weaker again, and recurrence of CMV viremia occurred despite ongoing anti-CMV triple therapy.

In recent years, the use of LMV has been established as prophylactic treatment option after allo-HSCT in patients with high risk for CMV infection [6]. The potential use of LMV in the therapeutic management of CMV infections is being increasingly discussed, and the first therapeutic experiences have been reported [14]. Nevertheless, LMV therapy remains off-label in the therapeutic setting of allo-HSCT patients, and in general in patients after KTx. Its use in clinical management of post-transplant CMV infections can be restricted to CMV recurrence and development of drug resistance [5,15]. The impairment of the immune system due to immunosuppression related to transplantation procedures may compromise the patient's capacity to control CMV replication, especially when the recipient becomes infected by CMV in the allograft. Increasing amounts of data demonstrated that the assessment of CMV cellular immune response represents a useful predictive parameter to more effectively stratify the risk of CMV infection or reactivation in transplant recipients [10,16].

After the introduction of HIV therapy, similar problems occurred and finally led to the use of current antiretroviral therapy protocols (ART), employing a combination of drugs against different viral targets [17]. Using this idea of multi-drug antiviral therapy to establish a reliable virus clearance, we decided to start a combination of VGC or GCV/LMV/CMV IVIg therapy in our patients. In combination therapy, CMV replication was controlled in all patients. These data underline the beneficial effects that multi-target antiviral therapy have in patients with persistent CMV infection after transplantation, limiting the occurrence of severe side effects.

In a previous case, we reported that LMV monotherapy in immunocompromised patients can cause the rapid development of resistance [15]. In that case, the LMV resistance variant occurred in the wild-type background, despite the previous replication of a GCV-resistant viral strain, and the GCV resistance was no longer detectable. Based on these previous observations, the combined use of LMV and GCV, despite the previously observed GCV resistance in the allo-HSCT recipient, was intended to keep genetic pressure on the less replication-competent GCV-resistant viral strain.

Our case series describes the potential benefit of using of a multi-target anti-CMV therapy in case of persistent CMV viremia associated with poor antiviral cellular immunity to CMV.

5. Conclusions

In patients with evidence of drug resistance against first-line anti-viral treatment and/or low CMV CD4+ and CD8+ reactivity by ELISPOT, a combination of VGC/GCV + LMV + CMV IVIg therapy should be considered. The optimal time of therapy initiation and optimal CD4+ and CD8+ reactivity for the successful return to prophylactic VGC treatment remain unclear and further prospective studies are needed to evaluate these aspects.

Author Contributions: Methodology, V.D.C., P.A., M.T., R.K., R.-U.M., M.K., F.G., C.E.K.; investigation, V.D.C., P.A., M.T., R.K., D.S., R.-U.M., U.H., C.S., M.K., F.G., C.E.K.; data curation, V.D.C., P.A., M.T., M.W., E.H., E.K., F.G., C.E.K.; writing—original draft preparation, V.D.C., P.A., M.T., M.K., F.G., C.E.K.; writing—review and editing, all authors. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The retrospective data collection was approved by the institutional review board (21-1171).

Informed Consent Statement: Written informed consent has been obtained from t patients to publish this paper.

Data Availability Statement: Data supporting reported results is available upon request.

Acknowledgments: We thank the patients described in this case series for their support and wish them all the best for their health.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. De Keyzer, K.; Van Laecke, S.; Peeters, P.; Vanholder, R. Human cytomegalovirus and kidney transplantation: A clinician's update. *Am. J. Kidney Dis.* **2011**, *58*, 118–126. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Deleenheer, B.; Spriet, I.; Maertens, J. Pharmacokinetic drug evaluation of letermovir prophylaxis for cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* **2018**, *14*, 1197–1207. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Kotton, C.N.; Kumar, D.; Caliendo, A.M.; Huprikar, S.; Chou, S.; Danziger-Isakov, L.; Humar, A. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation* **2018**, *102*, 900–931. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Bowman, L.J.; Melaragno, J.I.; Brennan, D.C. Letermovir for the management of cytomegalovirus infection. *Expert Opin. Investig. Drugs* **2017**, *26*, 235–241. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Razonable, R.R.; Humar, A. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients—Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin. Transplant.* **2019**, *33*, e13512. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Marty, F.M.; Ljungman, P.; Chemaly, R.F.; Maertens, J.; Dadwal, S.S.; Duarte, R.F.; Haider, S.; Ullmann, A.J.; Katayama, Y.; Brown, J.; et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *N. Engl. J. Med.* **2017**, *377*, 2433–2444. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Winstead, R.J.; Kumar, D.; Brown, A.; Yakubu, I.; Song, C.; Thacker, L.; Gupta, G. Letermovir prophylaxis in solid organ transplant—Assessing CMV breakthrough and tacrolimus drug interaction. *Transpl. Infect. Dis.* **2021**. online ahead of print. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Schubert, L.; Fisecker, L.; Thalhammer, F.; Burgmann, H.; Steininger, C. Letermovir for the compassionate therapeutic use of cytomegalovirus infection. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **2021**, *40*, 435–439. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Haidar, G.; Boeckh, M.; Singh, N. Cytomegalovirus Infection in Solid Organ and Hematopoietic Cell Transplantation: State of the Evidence. *J. Infect. Dis.* **2020**, *221*, S23–S31. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. Kumar, D.; Chin-Hong, P.; Kayler, L.; Wojciechowski, D.; Limaye, A.P.; Osama Gaber, A.; Ball, S.; Mehta, A.K.; Cooper, M.; Blanchard, T.; 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*, 2505–2516. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
11. Herling, M.; Schröder, L.; Awerkiew, S.; Chakupurakal, G.; Holtick, U.; Kaiser, R.; Pfister, H.; Scheid, C.; Di Cristanziano, V. Persistent CMV infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in a CMV-seronegative donor-to-positive recipient constellation: Development of multidrug resistance in the absence of anti-viral cellular immunity. *J. Clin. Virol.* **2016**, *74*, 57–60. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Chiereghin, A.; Potena, L.; Borgese, L.; Gibertoni, D.; Squarzone, D.; Turello, G.; Petrisli, E.; Piccirilli, G.; Gabrielli, L.; Grigioni, F.; et al. Monitoring of Cytomegalovirus (CMV)-Specific Cell-Mediated Immunity in Heart Transplant Recipients: Clinical Utility of the QuantiFERON-CMV Assay for Management of Posttransplant CMV Infection. *J. Clin. Microbiol.* **2018**, *56*. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Gliga, S.; Korth, J.; Krawczyk, A.; Wilde, B.; Horn, P.A.; Witzke, O.; Lindemann, M.; Fiedler, M. T-Track-CMV and QuantiFERON-CMV assays for prediction of protection from CMV reactivation in kidney transplant recipients. *J. Clin. Virol.* **2018**, *105*, 91–96. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Aryal, S.; Katugaha, S.B.; Cochrane, A.; Brown, A.W.; Nathan, S.D.; Shlobin, O.A.; Ahmad, K.; Marinak, L.; Chun, J.; Fregoso, M.; et al. Single-center experience with use of letermovir for CMV prophylaxis or treatment in thoracic organ transplant recipients. *Transpl. Infect. Dis.* **2019**, *21*, e13166. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Popping, S.; Dalm, V.; Lübke, N.; Cristanziano, V.D.; Kaiser, R.; Boucher, C.A.B.; Van Kampen, J.J.A. Emergence and Persistence of Letermovir-Resistant Cytomegalovirus in a Patient with Primary Immunodeficiency. In *Open Forum Infectious Diseases*; Oxford University Press: New York, NY, USA, 2019; Volume 6. [[CrossRef](#)]
16. El Haddad, L.; Ariza-Heredia, E.; Shah, D.P.; Jiang, Y.; Blanchard, T.; Ghantaji, S.S.; El Chaer, F.; El-Haddad, D.; Prayag, A.; Neshor, L.; et al. The Ability of a Cytomegalovirus ELISPOT Assay to Predict Outcome of Low-Level CMV Reactivation in Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *J. Infect. Dis.* **2019**, *219*, 898–907. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Sabin, C.A.; Lundgren, J.D. The natural history of HIV infection. *Curr. Opin. HIV AIDS* **2013**, *8*, 311–317. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

4 Diskussion

4.1 Zur klinischen Situation

Die allogene Nierentransplantation gilt als Behandlungsoption der ersten Wahl von Patienten mit chronischem Nierenversagen⁹⁴. Dank zielgerichteter Immunsuppressiva und verbesserter antiinfektiver Behandlungsmöglichkeiten ist die Mortalität post-NTx in den letzten Jahrzehnten deutlich zurückgegangen^{94,99,102}. Trotzdem bleibt die NTx mit multiplen Komplikationen, wie opportunistischen Infektionen und Abstoßungsreaktionen, assoziiert^{152,153}. Das Alter der Patienten, begleitende Komorbiditäten, die Länge der Hämodialysedauer vor der NTx und das kardiovaskuläre Risikoprofil sind einige bedeutende Risikofaktoren für das Auftreten solcher Komplikationen¹⁵⁴⁻¹⁵⁷.

In der Phase kurz nach der Transplantation ist, um eine Abstoßung der transplantierten Niere zu verhindern, die stärkste Immunsuppression nötig^{48,67}. Das Risiko für opportunistische Infektionen ist in dieser Phase am höchsten^{94,158}. Eine Infektion mit CMV ist die am häufigsten auftretende opportunistische Viruserkrankung¹⁵⁹. Sie ist mit einer erhöhten Mortalität und einem verkürzten Transplantatüberleben assoziiert^{11,80}. Zur frühen Erkennung und Behandlung, bzw. Verhinderung einer solchen CMV-Infektion, wird grundsätzlich zwischen dem präemptiven und dem prophylaktischen Ansatz unterschieden^{80,160,161}. Einheitliche Richtlinien auf nationaler oder internationaler Ebene gibt es bisher nicht. In unserem Zentrum werden Patienten, abhängig von der CMV-Risikokonstellation, post-NTx prophylaktisch mit VGC behandelt. Laut klinikinternem Standard beträgt die Dauer der antiviralen Prophylaxe bei HR-Patienten 6 Monate und bei IR-Patienten 3 Monate. Eine CMV-PCR erfolgt während dieser Phase nur bei klinischem und/oder laborchemischen Verdacht auf eine CMV-Infektion.

Die prophylaktische Therapie mit VGC wird häufig durch die Toxizität des Arzneimittels und die Entstehung von Arzneimittelresistenzen eingeschränkt⁸⁰. Insbesondere häufig auftretende Neutropenien bis hin zur Agranulozytose führen bei kurz zuvor transplantierten Patienten, wie in unserer Kohorte beobachtet, häufig zu einer Dosisreduktion, einer Unterbrechung oder einem Absetzen der prophylaktischen Therapie mit VGC^{162,163}. Dies steht im Verdacht, Durchbruchinfektionen, die Ausbildungen von Resistenzen sowie das Auftreten von refraktären und prolongierten Infektionen zu begünstigen^{127,164,165}. Da GCV über die Nieren eliminiert wird, muss die prophylaktische Dosis fortlaufend an die Serumkreatininclearance

angepasst werden¹⁶⁶. Dies macht die Einstellung der korrekten Dosis vor allem bei erst seit kurzem nierentransplantierten Patienten mit häufig fluktuierender Nierenfunktion schwierig¹²⁷. Seit 2023 steht mit LMV ein prophylaktisches Virostatikum mit einem günstigeren Nebenwirkungsprofil und ohne Notwendigkeit der fortlaufenden Dosisanpassung für die prophylaktische CMV-Therapie zur Verfügung¹³³. LMV ist mit sehr hohen Behandlungskosten assoziiert.

Es gibt bisher nur begrenzte Daten über Risikofaktoren für refraktäre und Durchbruchs-CMV-Infektionen und die Dynamik dieser Infektionen.

In der vorliegenden Arbeit wurde retrospektiv in einer unizentrischen großen Kohorte 316 nierentransplantierten Patienten die Dynamik von CMV-Infektionen untersucht. Dabei wurde ein besonderer Fokus auf Durchbruchinfektionen und kompliziert zu behandelnde Infektionen gelegt. Darüber hinaus wurde in dem ergänzenden Case Report ein neuer therapeutischer Ansatz für die Behandlung solch komplizierter CMV-Infektionen bei immunsupprimierten Patienten beschrieben.

4.2 Analyse der Kohorte

Die Seroprävalenz für CMV unserer Kohorte entspricht mit 58% der zuvor in der Literatur für Zentraleuropa beschriebenen Seroprävalenz für CMV in der Allgemeinbevölkerung²⁶. Beim Fokus auf das Alter der Organspender und den CMV-Serostatus zeigt sich, dass seronegative Spender in unserer Kohorte signifikant jünger sind als seropositive. Dies bestätigt die Tatsache, dass die Seroprävalenz für CMV mit steigendem Lebensalter ansteigt^{10,27}.

Chaudhari et al. berichteten 2022, in einer kanadischen Kohorte, über einer Inzidenz für CMV-Infektionen von 25% innerhalb des ersten Jahres post-NTx, während Selvey et al. 2017 an einer australischen Kohorte eine Inzidenz von 30,6% innerhalb der ersten 5 Jahre post-NTx feststellten^{167,168}. In einer zu unserer Kohorte vergleichbaren deutschen Kohorte konnte 2020 durch Jehn et al. eine Inzidenz von 23,1% während des ersten Jahres post-NTx gezeigt werden, was in etwa der Inzidenz für CMV-Infektionen von 22% in unserer Kohorte entspricht¹⁶⁹.

Die Verteilung der Patienten auf die CMV-Risikogruppen entspricht weitestgehend der 2022 durch Geris et al. in einer großen Studie mit Patienten nach SOT berichteten. In unserer Kohorte zeigte sich eine größere Proportion von LR-Patienten im Vergleich (vgl.) zu Geris et al. Studienkohorte (24,4% versus (vs.) 16,8%). Entsprechend waren die Anteile an IR- (57% vs. 62,9%) und HR-Patienten (18,6% vs. 20,3%) geringer¹⁰¹. Die Ursache könnte sein, dass in

unserem Zentrum fast die Hälfte der NTx von Nierenlebend Spendern stammen. Diese haben tendenziell eher jüngere Spender und Empfänger und damit ein geringeres Risiko für eine Seropositivität und eine höhere CMV-Risikogruppe.

4.3 Dynamik der CMV-Infektionen

Ein Zusammenhang zwischen hoher CMV-Viruslast und erhöhtem Risiko für lebensgefährliche CMV-End-Organ-Erkrankungen, Transplantatverlust und allgemeine Mortalität ist für immunsupprimierte Patienten durch zahlreiche Studien beschrieben worden^{104-106,153}. Außerdem konnte gezeigt werden, dass prolongierte CMV-Infektionen mit einem erhöhten Risiko für Resistenzentwicklungen einhergehen^{80,170}. Des Weiteren konnte eine subtherapeutische prophylaktische VGC-Dosis ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für Resistenzentwicklungen assoziiert werden, und es wurde gezeigt, dass Unterdosierung von VGC-Prophylaxe aufgrund fluktuierender Nierenfunktion post-NTx ein weitverbreitetes Problem darstellt^{80,164,171}.

In dieser Arbeit wurde retrospektiv die Dynamik von CMV-Infektionen mit Fokus auf die Maximalviruslast und die Dauer der Infektion analysiert. Außerdem wurde der Zeitpunkt des Beginns der Infektion analysiert. Diese Parameter wurden im Hinblick auf CMV-Serostatus von Spender und Empfänger, prophylaktische Therapie und Art der Tx analysiert, um Risikogruppen für solch komplizierte Infektionen zu identifizieren.

Einhergehend mit der aktuellen Datenlage hatten HR-Patienten verglichen mit IR-Patienten ein signifikant höheres Risiko ($p < 0.01$) für eine CMV-Infektion innerhalb des ersten Jahres post-NTx, was den CMV Serostatus als Hauptrisikofaktor für CMV-Infektionen post-NTx unterstreicht^{80,100,164,169,172}.

Fokussiert auf die Dynamik der Infektion zeigte sich in unserer Kohorte, dass CMV-Infektionen bei HR-Patienten nicht nur häufiger vorkamen, sondern auch eine signifikant höhere Viruslast (9345 vs. 557 IU/ml; $p < 0,01$) und signifikant längere Dauer (98 vs. 13,5 Tage; $p < 0.01$) zeigten als bei IR-Patienten. HR-Patienten erlitten nicht nur häufiger, sondern auch kompliziertere und prolongiertere Infektionen. Reischig et al. konnten in einer prospektiven Studie mit 180 Patienten zeigen, dass eine positive Korrelation zwischen einer hohen Viruslast von ≥ 2000 Kopien/ml mit einem signifikant erhöhten Risiko für einen Transplantatverlust besteht¹⁵³.

HR-Patienten scheinen nicht nur ein erhöhtes Risiko für Mortalität und End-Organ-Erkrankungen aufzuweisen, welche mit einer hohen Viruslast assoziiert wurde, sondern auch

ein erhöhtes Risiko für die Ausbildung von Resistenzentwicklungen, welches mit einer prolongierten CMV-Infektion einhergeht^{104-106,170}.

Selvey et al. berichteten 2017, ohne jedoch auf Risikofaktoren oder Ursachen einzugehen, über 37% Durchbruchinfektionen in Ihrer Kohorte von 438 KTx-Patienten¹⁶⁸. Bis heute existiert nur eine geringe Datenlage über die Dynamik und Risikofaktoren für solche Durchbruchinfektionen. In der Literatur wird lediglich ein erhöhtes Risiko für Durchbruchinfektionen bei HR-Patienten bei SOT beschrieben¹⁷³. Als weiterer Risikofaktor gilt außerdem eine niedrig dosierte prophylaktische VGC-Dosis, die darüber hinaus mit der Entwicklung von Resistenzen von CMV gegenüber GCV und VGC assoziiert ist¹²⁷.

In unserer Kohorte zeigte sich die Anzahl der Durchbruchinfektionen bei HR-Patienten ebenfalls signifikant höher als bei IR-Patienten ($p=0.01$). Einhergehend mit zahlreichen Studien konnten wir zeigen, dass viele HR-Patienten mit Durchbruchinfektionen eine starke Einschränkung der Nierenfunktion (GFR im Median 30 mL/min) und damit auch eine sehr geringe prophylaktische VGC-Dosis einnahmen^{127,169,174}. Verglichen mit HR-Patienten ohne Durchbruchinfektion hatten die 17 HR-Patienten mit Durchbruchinfektionen während des gesamten Zeitraumes der Prophylaktischen Therapie eine signifikant schlechtere Nierenfunktionen und nahmen signifikant niedrigere Dosen VGC ein. 10 von 17 Patienten mit Durchbruchinfektionen hatten außerdem zu mindestens einem Zeitpunkt während der Einnahme der prophylaktischen Therapie eine zu niedrig dosierte VGC-Prophylaxe eingenommen. Gründe hierfür sind in unserer Kohorte die teils starke Fluktuation der Nierenfunktion post-NTx und das Auftreten von Nebenwirkungen, welches häufig die VGC-Prophylaxe limitiert^{80,127,174}. Posadas et al. zeigten 2013, dass nur etwa 50% der Patienten die korrekte prophylaktische VGC-Dosis erhielten und identifizierte eine niedrige Serumkreatininclearance und ein erhöhtes Körpergewicht als Risikofaktoren für Unterdosierung¹⁷⁴. 2018 zeigten Rissling et al. in einer retrospektiven Analyse von 635 Patienten, dass 70,3 % der Patienten post-NTx, gemessen an der Serumkreatininclearance, eine zu geringe prophylaktische Dosis VGC erhielten. Die Unterdosierung der prophylaktischen Therapie zeigte sich hier im Gegensatz zu unseren Daten allerdings nicht als signifikanter Risikofaktor für eine CMV-Infektion ($p= 0,654$)¹⁶⁴.

3 von 8 nachgewiesenen VGC/GCV-Resistenzen traten in unserer Kohorte bei HR-Patienten auf, 2 davon bei HR-Patienten mit Durchbruchinfektionen. Beide Patienten hatten während des Zeitraumes der Prophylaktischen Therapie eine zu niedrige Dosis VGC eingenommen¹²⁷.

Aus den Erkenntnissen der vorliegenden Arbeit lässt sich ableiten, dass HR-Patienten nicht nur das höchste Risiko für CMV-Infektionen post-Tx, sondern auch das höchste Risiko für kompliziert-zu-behandelnde, prolongierte Infektionen mit hoher Viruslast haben. Die vorliegende Studie konnte darüber hinaus zeigen, dass HR-Patienten mit reduzierter Transplantatnierenfunktion ein überproportional hohes Risiko für Durchbruchinfektionen haben und häufig von Resistenzentwicklungen betroffen sind. Diese vulnerable Patientengruppe könnte von personalisierten prophylaktischen Therapieansätzen mit regelmäßigen CMV-PCR-Testungen und neuen antiviralen Therapeutika profitieren, um CMV-Infektionen nicht nur schnell zu erkennen, sondern frühzeitig effektiv zu behandeln.

4.4 Behandlung von komplizierten CMV-Infektionen

Prolongierte CMV-Infektionen mit hoher Viruslast, kurz, komplizierte CMV-Infektionen gelten als Risikofaktor für Transplantatabstoßung, Mortalität und die Entwicklung von Arzneimittelresistenzen von CMV^{11,80,170}. Die prophylaktische Therapie mit VGC/GCV stellt, trotz ungünstigem Nebenwirkungsprofil weiterhin die Erstlinientherapie für CMV-Infektionen dar^{34,80}. Der Case Report „Combined Therapy with Intravenous Immunoglobulins, Letemovir and (Val-)Ganciclovir in Complicated Courses of CMV-Infection in Transplant Recipients“ präsentiert solch komplizierte Verläufe in immunsupprimierten Patienten und bietet einen neuartigen möglichen Therapieansatz und den möglichen Einsatz von T-Zell-spezifischer-Immunität bestimmender Diagnostik. In beiden NTx-Patienten wurde nach Reduktion der Mycophenolat-Dosis lediglich eine schwache T-Zell spezifische Immunität gegen CMV nachgewiesen, was mit einem erhöhten Risiko für prolongierte, refraktäre Infektionen und CMV-Reinfektionen assoziiert wurde^{37,175}. Eine Messung der T-Zell spezifischen Immunität als prädiktivem Parameter für die CMV-spezifische Immunkompetenz könnte in Zukunft zur weiteren Personalisierung von Prophylaxe und Therapie von CMV-Infektionen genutzt werden^{176,177}.

Der off-label Einsatz von LMV zur Therapie von CMV-Infektionen wird bisher in zahlreichen Case Reports berichtet und steht im Verdacht, als Monotherapie aufgrund seiner niedrigen genetischen Barriere die rasche Entwicklung von LMV-Resistenzen zu begünstigen^{34,138}. Deshalb wurde bei unseren Patienten, auch bei Nachweis einer Resistenzmutation gegen VGC/GCV, eine Kombinationstherapie aus VGC/GCV, CMVIG und LMV gewählt, um den genetischen Druck auf den weniger replikationsfähigen GCV-resistenten CMV-Stamm aufrecht zu erhalten. Ähnlich den Therapieprotokollen zur antiretroviralen Therapie (ART) gegen das Humane Immundefizienz-Virus (HIV) werden bei der von uns gewählten

Kombinationstherapie aus VGC/GCV, CMVIG und LMV mit der Hemmung der CMV-DNA-UL54-Polymerase und des CMV-Terminase-Komplexes, verschiedene virale Zielstrukturen adressiert, was in den berichteten Fällen zu einer dauerhaften CMV-Supprimierung geführt hat. MBV wurde erst nach der Veröffentlichung der Fallberichte zur Behandlung von refraktären CMV-Infektionen bei immunkomprimierten Patienten zugelassen und wäre heutzutage Mittel der Wahl für die Behandlung solch refraktärer CMV-Infektionen¹³⁶. Da es durch Mutationen im CMV-UL97-Gen, wie in Case 1 beschrieben, zu Kreuzresistenzen von MBV und VGC/GCV kommen kann, hätte zumindest bei Case 1 eine oben beschriebene Kombinationstherapie angewendet werden können¹⁷⁸. Aufgrund des niedrigeren Preises von LMV könnte eine Kombinationstherapie auch aus wirtschaftlicher Sicht sinnvoll sein.

4.5 Fazit

Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass HR-Patienten, trotz CMV-spezifischer Prophylaxe, ein erhöhtes Risiko für CMV-Infektionen haben und dass diese Infektionen länger anhalten und höhere Viruslasten haben. Viele dieser komplizierten Infektionen traten während der prophylaktischen Therapie mit VGC auf. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass vor allem HR-Patienten mit einer reduzierten Transplantatnierenfunktion und daraus resultierender niedriger prophylaktischer VGC-Dosis ein hohes Risiko für Durchbruchinfektionen zu haben scheinen und in Zukunft von personalisierten prophylaktischen Therapieansätzen profitieren könnten. Im Falle einer häufig auftretenden UAW-bedingten Unterdosierung von VGC besteht ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Durchbruchinfektionen.

Die Ergebnisse dieser Dissertation präsentieren außerdem die Messung von CMV-spezifischer T-Zell-Immunität als potenziellem diagnostischen Mittel zur Risikoabschätzung einer (refraktären) CMV-Infektion. Dieses könnte zukünftig bei ebensolchen Risikopatienten angewendet werden.

Außerdem wird für den Fall des Auftretens einer komplizierten CMV-Infektion ein Therapieansatz vorgestellt, der verschiedene virale Zielstrukturen adressiert und bei refraktären Infektionen eingesetzt werden kann. Die VGC/GCV, CMVIG, LMV-Kombinationstherapie hat den Vorteil, dass sie günstiger ist als eine Therapie mit MBV und dass sie auch bei auftretenden Kreuzresistenzen von VGC/GCV und MBV wirksam bleibt¹⁷⁸.

Um die hier dargestellten Ergebnisse empirisch zu untermauern und standardisierte personalisierte prophylaktische Therapieansätze zu entwickeln, bedarf es in Zukunft größerer prospektiver Studien.

4.6 Limitationen

Angehts des Mangels an Daten und systematischen Analysen über Risikofaktoren für kompliziert-zu-behandelnde CMV-Infektionen und Durchbruchinfektionen präsentiert diese Studie erstmalig entsprechende Daten einer großen Kohorte. Dafür konnten unter Berücksichtigung der Nierenfunktion post-NTx und eingenommenen prophylaktischen VGC-Dosis potenzielle Patienten für personalisierte prophylaktische Therapieansätze identifiziert werden.

Bei der Interpretation der Ergebnisse dieser Arbeit müssen dennoch einige Limitationen berücksichtigt werden. Erstens handelt es sich um eine retrospektive Arbeit. Dies bedeutet, dass die Daten nachträglich analysiert wurden und somit einem potenziellen Bias (Verzerrung) und Confoundern (Scheinbeziehung) unterliegen können¹⁷⁹. Das Belegen kausaler Zusammenhänge ist deshalb nicht zulässig. Die Ergebnisse können jedoch für die Generierung und Bekräftigung von Hypothesen herangezogen werden. Für zukünftige Studien empfiehlt sich deshalb ein prospektives Studiendesign.

Zweitens beschränkt sich der Beobachtungszeitraum dieser Studie auf nur ein Jahr. Ein längerer Beobachtungszeitraum wäre wünschenswert gewesen, um late-onset Infektionen besser zu erfassen und die Langzeitdynamik der CMV-Infektionen und deren mögliche Spätfolgen besser beschreiben zu können.

Ein weiteres bedeutendes Limit dieser Studie ist, dass nur Patienten mit 1-Jahres Follow-up eingeschlossen wurden. Patienten, die während des Beobachtungszeitraums verstorben sind oder aus anderen Gründen nicht mehr in der Nephrologischen Ambulanz vorstellig geworden sind, wurden ausgeschlossen. Von den insgesamt zwölf ausgeschlossenen Patienten sind zehn verstorben. Dies könnte zu einem Bias führen, da mögliche schwerere CMV-Infektionen und Komplikationen nicht vollständig erfasst wurden. 10 dieser 12 Patienten verstarben innerhalb des ersten Jahres post-NTx, 4 davon mit aktiver CMV-Infektion und einer mit bioptisch gesicherter CMV-Kolitis.

Des Weiteren können wir aufgrund des unizentrischen Studiendesigns keine Aussagen zur Effektivität der präemptiven Therapie treffen, da Patienten entsprechend dem Klinikstandard universell prophylaktisch behandelt wurden. In Zukunft sollten multizentrische Studiendesigns bevorzugt werden.

Eine weitere Limitation ist, dass wir keine Aussagen zur Symptomatik der aufgetretenen CMV-Infektion und zu Abstoßungsreaktionen treffen können. Abstoßungsreaktionen und deren Management sind ein wichtiger Faktor bei nierentransplantierten Patienten und ein

bedeutender Risikofaktor für CMV-Infektionen, waren jedoch aufgrund des retrospektiven Studiendesigns nicht Teil dieser Studie⁷⁹.

Zusammengefasst beeinträchtigen diese Limitationen die Aussagekraft und Generalisierbarkeit unserer Ergebnisse und unterstreichen die Notwendigkeit für zukünftige prospektive Studien mit längeren Beobachtungszeiträumen und umfassenderer Datenerfassung.

5 Literaturverzeichnis

1. Riley HD, Jr. History of the cytomegalovirus. *South Med J* 1997; **90**(2): 184-90.
2. H. R. Ueber protozoenartige Zellen in der Niere eines syphilitischen Neugeborenen und in der Parotis von Kindern.; 1904.
3. Ho M. The history of cytomegalovirus and its diseases. *Med Microbiol Immunol* 2008; **197**(2): 65-73.
4. Vonglahn WC, Pappenheimer AM. Intranuclear Inclusions in Visceral Disease. *Am J Pathol* 1925; **1**(5): 445-66.3.
5. Farber S, Wolbach SB. Intranuclear and Cytoplasmic Inclusions ("Protozoan-Like Bodies") in the Salivary Glands and Other Organs of Infants. *Am J Pathol* 1932; **8**(2): 123-36.3.
6. Wyatt JP, Saxton J, Lee RS, Pinkerton H. Generalized cytomegalic inclusion disease. *The Journal of Pediatrics* 1950; **36**(3): 271-94.
7. Rowe WP, Hartley JW, Waterman S, Turner HC, Huebner RJ. Cytopathogenic agent resembling human salivary gland virus recovered from tissue cultures of human adenoids. *Proc Soc Exp Biol Med* 1956; **92**(2): 418-24.
8. Smith MG. Propagation in tissue cultures of a cytopathogenic virus from human salivary gland virus (SGV) disease. *Proc Soc Exp Biol Med* 1956; **92**(2): 424-30.
9. Craig JM, Macauley JC, Weller TH, Wirth P. Isolation of intranuclear inclusion producing agents from infants with illnesses resembling cytomegalic inclusion disease. *Proc Soc Exp Biol Med* 1957; **94**(1): 4-12.
10. Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev Med Virol* 2010; **20**(4): 202-13.
11. Kotton CN. CMV: Prevention, Diagnosis and Therapy. *Am J Transplant* 2013; **13 Suppl 3**: 24-40; quiz
12. Brennan DC. Cytomegalovirus in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2001; **12**(4): 848-55.
13. Crough T, Khanna R. Immunobiology of human cytomegalovirus: from bench to bedside. *Clin Microbiol Rev* 2009; **22**(1): 76-98, Table of Contents.
14. Chen DH, Jiang H, Lee M, Liu F, Zhou ZH. Three-dimensional visualization of tegument/capsid interactions in the intact human cytomegalovirus. *Virology* 1999; **260**(1): 10-6.
15. Mocarski E, Courcelle C. Cytomegaloviruses and Their Replication. *Fields Virology* 2001; **76**.
16. Smith RM, Kosuri S, Kerry JA. Role of Human Cytomegalovirus Tegument Proteins in Virion Assembly. *Viruses*, 2014. https://mdpi-res.com/d_attachment/viruses/viruses-06-00582/article_deploy/viruses-06-00582.pdf?version=1431416164 (accessed).
17. Kalejta RF. Tegument proteins of human cytomegalovirus. *Microbiol Mol Biol Rev* 2008; **72**(2): 249-65, table of contents.
18. Kinzler ER, Compton T. Characterization of human cytomegalovirus glycoprotein-induced cell-cell fusion. *J Virol* 2005; **79**(12): 7827-37.
19. Paradowska E, Jabłońska A, Studzińska M, et al. Distribution of the CMV glycoprotein gH/gL/gO and gH/gL/pUL128/pUL130/pUL131A complex variants and associated clinical manifestations in infants infected congenitally or postnatally. *Sci Rep* 2019; **9**(1): 16352.
20. Dolan A, Cunningham C, Hector RD, et al. Genetic content of wild-type human cytomegalovirus. *J Gen Virol* 2004; **85**(Pt 5): 1301-12.

21. Liu F, Zhou ZH. Comparative virion structures of human herpesviruses. In: Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, et al., eds. *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis*. Cambridge: Cambridge University Press Copyright © Cambridge University Press 2007.; 2007.
22. 35.3 Menschliches Cytomegalovirus. 2., vollständig überarbeitete Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2009.
23. Cunningham C, Gatherer D, Hilfrich B, et al. Sequences of complete human cytomegalovirus genomes from infected cell cultures and clinical specimens. *J Gen Virol* 2010; **91**(3): 605-15.
24. Weston K, Barrell BG. Sequence of the short unique region, short repeats, and part of the long repeats of human cytomegalovirus. *J Mol Biol* 1986; **192**(2): 177-208.
25. Shanley JD. 10 - CYTOMEGALOVIRUS. In: Stanberry LR, Bernstein DI, eds. *Sex Transm Dis*. London: Academic Press; 2000: 239-57.
26. Zuhair M, Smit GSA, Wallis G, et al. Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol* 2019; **29**(3): e2034.
27. Drebber U, Hardt A, Dienes HP, Odenthal M. Zytomegalievirus. *Der Pathologe* 2011; **32**(5): 418.
28. Griffiths P, Reeves M. Pathogenesis of human cytomegalovirus in the immunocompromised host. *Nature Reviews Microbiology* 2021; **19**(12): 759-73.
29. Hecker M, Qiu D, Marquardt K, Bein G, Hackstein H. Continuous cytomegalovirus seroconversion in a large group of healthy blood donors. *Vox Sang* 2004; **86**(1): 41-4.
30. Song J, Kim S, Kwak E, Park Y. Routine breast milk monitoring using automated molecular assay system reduced postnatal CMV infection in preterm infants. *Front Microbiol* 2023; **14**: 1257124.
31. Uenaka M, Morizane M, Tanimura K, et al. Histopathological analysis of placentas with congenital cytomegalovirus infection. *Placenta* 2019; **75**: 62-7.
32. Handsfield HH, Chandler SH, Caine VA, et al. Cytomegalovirus infection in sex partners: evidence for sexual transmission. *J Infect Dis* 1985; **151**(2): 344-8.
33. Prince AM, Szmuness W, Millian SJ, David DS. A serologic study of cytomegalovirus infections associated with blood transfusions. *N Engl J Med* 1971; **284**(20): 1125-31.
34. Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients- Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* 2019; **33**(9): e13512.
35. Jarvis MA, Nelson JA. Molecular basis of persistence and latency. In: Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, et al., eds. *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis*. Cambridge: Cambridge University Press Copyright © Cambridge University Press 2007.; 2007.
36. Fishman JA, Emery V, Freeman R, et al. Cytomegalovirus in transplantation - challenging the status quo. *Clin Transplant* 2007; **21**(2): 149-58.
37. Chierighin A, Verucchi G, Lazzarotto T. CMV-Specific Cell-Mediated Immunity in Immunocompetent Adults with Primary CMV Infection: A Case Series and Review of the Literature. *Viruses* 2021; **13**(5).
38. Jackson SE, Redeker A, Arens R, et al. CMV immune evasion and manipulation of the immune system with aging. *Geroscience* 2017; **39**(3): 273-91.
39. Griffiths P, Baraniak I, Reeves M. The pathogenesis of human cytomegalovirus. *J Pathol* 2015; **235**(2): 288-97.
40. Manandhar T, Hò G-GT, Pump WC, Blasczyk R, Bade-Doeding C. Battle between Host Immune Cellular Responses and HCMV Immune Evasion. *Int J Mol Sci* 2019; **20**(15): 3626.
41. Tomasec P, Braud VM, Rickards C, et al. Surface expression of HLA-E, an inhibitor of natural killer cells, enhanced by human cytomegalovirus gpUL40. *Science* 2000; **287**(5455): 1031.

42. Forte E, Zhang Z, Thorp EB, Hummel M. Cytomegalovirus Latency and Reactivation: An Intricate Interplay With the Host Immune Response. *Front Cell Infect Microbiol* 2020; **10**: 130.
43. Quinn M, Erkes DA, Snyder CM. Cytomegalovirus and immunotherapy: opportunistic pathogen, novel target for cancer and a promising vaccine vector. *Immunotherapy* 2016; **8**(2): 211-21.
44. Limaye AP, Babu TM, Boeckh M. Progress and Challenges in the Prevention, Diagnosis, and Management of Cytomegalovirus Infection in Transplantation. *Clin Microbiol Rev* 2020; **34**(1).
45. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 1998; **338**(24): 1741-51.
46. Fishman JA. Opportunistic infections--coming to the limits of immunosuppression? *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013; **3**(10): a015669.
47. Keller CK, Geberth SK. Nierentransplantation. Praxis der Nephrologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010: 291-332.
48. Herold G. Innere Medizin 2024: De Gruyter; 2024.
49. Gondran-Tellier B, Baboudjian M, Lechevallier E, Boissier R. La transplantation rénale, pourquoi, pour qui et comment ? *Prog Urol* 2020; **30**(15): 976-81.
50. Matevossian E, Kern H, Hüser N, et al. Surgeon Yurii Voronoy (1895-1961) - a pioneer in the history of clinical transplantation: in memoriam at the 75th anniversary of the first human kidney transplantation. *Transpl Int* 2009; **22**(12): 1132-9.
51. Segev DL, Segev DL. Renal Allograft Survival: Getting Better All the Time. *Am J Transplant* 2011; **11**.
52. Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, et al. Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *Am J Transplant* 2011; **11**(10): 2093-109.
53. Goto S, Fujii H, Mieno M, et al. Survival benefit of living donor kidney transplantation in patients on hemodialysis. *Clin Exp Nephrol* 2024; **28**(2): 165-74.
54. Yoo KD, Kim CT, Kim MH, et al. Superior outcomes of kidney transplantation compared with dialysis: An optimal matched analysis of a national population-based cohort study between 2005 and 2008 in Korea. *Medicine (Baltimore)* 2016; **95**(33): e4352.
55. Purnell TS, Auguste P, Crews DC, et al. Comparison of life participation activities among adults treated by hemodialysis, peritoneal dialysis, and kidney transplantation: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2013; **62**(5): 953-73.
56. Gundogmus AG, Oguz EG, Guler-Cimen S, Kocyigit Y, Dogan AE, Ayli MD. Psychological review of hemodialysis patients and kidney transplant recipients during the COVID-19 pandemic. *World J Clin Cases* 2023; **11**(16): 3780-90.
57. Fuggle SV, Allen JE, Johnson RJ, et al. Factors affecting graft and patient survival after live donor kidney transplantation in the UK. *Transplantation* 2010; **89**(6): 694-701.
58. Weigand K, Mühlstädt S, Mohammed N, Schaarschmidt T, Fornara P, Kawan F. Lebendnierenspende – ein aktueller Überblick. *Der Urologe* 2015; **54**(10): 1368-75.
59. Gjertson DW, Cecka JM. Living unrelated donor kidney transplantation. *Kidney Int* 2000; **58**(2): 491-9.
60. Naderi GH, Mehraban D, Kazemeyni SM, Darvishi M, Latif AH. Living or deceased donor kidney transplantation: a comparison of results and survival rates among Iranian patients. *Transplant Proc* 2009; **41**(7): 2772-4.
61. Rhee H, Yang JY, Jung WJ, et al. Significance of residual renal function for phosphate control in chronic hemodialysis patients. *Kidney Research and Clinical Practice* 2014; **33**(1): 58-64.
62. Ghaderian SB, Hayati F, Shayanpour S, Beladi Mousavi SS. Diabetes and end-stage renal disease; a review article on new concepts. *J Renal Inj Prev* 2015; **4**(2): 28-33.
63. Chapter 6: Mortality. *Am J Kidney Dis* 2017; **69**(3): S391-S404.

64. Boerstra BA, Boenink R, Astley ME, et al. The ERA Registry Annual Report 2021: a summary. *Clinical Kidney Journal* 2023; **17**(2).
65. Andrés A. Indications and contraindications of living-donor kidney transplantation. *Nefrología (English Edition)* 2010; **30**: 30-8.
66. Szumilas K, Wilk A, Wiśniewski P, et al. Current Status Regarding Immunosuppressive Treatment in Patients after Renal Transplantation. *Int J Mol Sci* 2023; **24**(12).
67. Hart A, Singh D, Brown SJ, Wang JH, Kasiske BL. Incidence, risk factors, treatment, and consequences of antibody-mediated kidney transplant rejection: A systematic review. *Clin Transplant* 2021; **35**(7): e14320.
68. Muntean A, Lucan M. Immunosuppression in kidney transplantation. *Clujul Med* 2013; **86**(3): 177-80.
69. Neuwirt H, Rudnicki M, Schratzberger P, Pirklbauer M, Kronbichler A, Mayer G. Immunosuppression after renal transplantation. *memo - Magazine of European Medical Oncology* 2019; **12**(3): 216-21.
70. Tamargo CL, Kant S. Pathophysiology of Rejection in Kidney Transplantation. *J Clin Med* 2023; **12**(12).
71. Lefaucheur C, Loupy A, Vernerey D, et al. Antibody-mediated vascular rejection of kidney allografts: a population-based study. *Lancet* 2013; **381**(9863): 313-9.
72. Helanterä I, Mengel M. Revisiting acute T cell-mediated rejection in kidney allografts. *Am J Transplant* 2022; **22**(3): 681-2.
73. 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* 2012; **12**(2): 388-99.
74. Halloran P, Reeve J, Famulski K, The IG. T Cell-Mediated Rejection Becomes Rare in Late Kidney Transplants Despite Persistent Antibody-Mediated Rejection: Emergence of Split Tolerance.: Abstract# 2963. *Transplantation* 2014; **98**.
75. Rampersad C, Balshaw R, Gibson IW, et al. The negative impact of T cell-mediated rejection on renal allograft survival in the modern era. *Am J Transplant* 2022; **22**(3): 761-71.
76. Haas M, Loupy A, Lefaucheur C, et al. The Banff 2017 Kidney Meeting Report: Revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials. *Am J Transplant* 2018; **18**(2): 293-307.
77. Butler JA, Roderick P, Mullee M, Mason JC, Peveler RC. Frequency and impact of nonadherence to immunosuppressants after renal transplantation: a systematic review. *Transplantation* 2004; **77**(5): 769-76.
78. Saravanakumar K, Prakash A, Thopalan B, et al. A study of prevalence and correlates of nonadherence to immunosuppressive medications in renal transplant recipients of South Indian population and their impact on long-term graft function. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2019; **30**(3): 686-93.
79. Jordan C, Taber D, Pilch N, et al. Risk Factors for Development of Opportunistic Infections in Pediatric Renal Transplant Patients.: Abstract# A344. *Transplantation* 2014; **98**.
80. 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): 900-31.
81. Vinod PB, Sharma RK. Opportunistic infections (non-cytomegalovirus) in live related renal transplant recipients. *Indian J Urol* 2009; **25**(2): 161-8.
82. Jorgenson MR, Descourouez JL, Cardinale B, et al. Risk of opportunistic infection in kidney transplant recipients with cytomegalovirus infection and associated outcomes. *Transpl Infect Dis* 2019; **21**(3): e13080.
83. Agrawal A, Ison MG, Danziger-Isakov L. Long-Term Infectious Complications of Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2022; **17**(2).

84. Jenkins FJ, Rowe DT, Rinaldo CR, Jr. Herpesvirus infections in organ transplant recipients. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003; **10**(1): 1-7.
85. Moal V, Zandotti C, Colson P. Emerging viral diseases in kidney transplant recipients. *Rev Med Virol* 2013; **23**(1): 50-69.
86. Ison MG. Respiratory viral infections in transplant recipients. *Antivir Ther* 2007; **12**(4 Pt B): 627-38.
87. Lee I, Barton TD. Viral respiratory tract infections in transplant patients: epidemiology, recognition and management. *Drugs* 2007; **67**(10): 1411-27.
88. Gardner SD, Field AM, Coleman DV, Hulme B. New human papovavirus (B.K.) isolated from urine after renal transplantation. *Lancet* 1971; **1**(7712): 1253-7.
89. Sawinski, Blumberg. - Infection in Renal Transplant Recipients. *Chronic Kidney Disease, Dialysis, and Transplantation* 2019.
90. Parasuraman R, Julian K. Urinary tract infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013; **13 Suppl 4**: 327-36.
91. Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, et al. Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clin Infect Dis* 2010; **50**(8): 1101-11.
92. Borstnar S, Lindic J, Tomazic J, et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia in renal transplant recipients: a national center experience. *Transplant Proc* 2013; **45**(4): 1614-7.
93. Morgantetti GF, Balancin ML, de Medeiros GA, Dantas M, Silva GEB. Cytomegalovirus infection in kidney allografts: a review of literature. *Transl Androl Urol* 2019; **8**(Suppl 2): S192-S7.
94. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; **9 Suppl 3**: S1-155.
95. De Keyzer K, Van Laecke S, Peeters P, Vanholder R. Human cytomegalovirus and kidney transplantation: a clinician's update. *Am J Kidney Dis* 2011; **58**(1): 118-26.
96. Martín-Dávila P, Fortún Abete J. [Cytomegalovirus infection in kidney transplant patients: what is the best way to prevent it?]. *Nefrología* 2008; **28**(3): 253-6.
97. Gesellschaft für Virologie, Viruskrankheiten DVzBmd. S2k-Leitlinie; Virusinfektionen bei Organ- und allogenen Stammzell-Transplantierten: Diagnostik, Prävention und Therapie. *AWMF* 2019.
98. López-Oliva MO, Flores J, Madero R, et al. Cytomegalovirus infection after kidney transplantation and long-term graft loss. *Nefrología (English Edition)* 2017; **37**(5): 515-25.
99. Meesing A, Razonable RR. New Developments in the Management of Cytomegalovirus Infection After Transplantation. *Drugs* 2018; **78**(11): 1085-103.
100. Diaz J, Henao J, Rodelo J, Garcia A, Arbelaez M, Jaimes F. Incidence and risk factors for cytomegalovirus disease in a Colombian cohort of kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2014; **46**(1): 160-6.
101. Geris JM, Spector LG, Pfeiffer RM, Limaye AP, Yu KJ, Engels EA. Cancer risk associated with cytomegalovirus infection among solid organ transplant recipients in the United States. *Cancer* 2022; **128**(22): 3985-94.
102. 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* 2017; **64**(1): 87-91.
103. 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* 2000; **355**(9220): 2032-6.
104. 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): 2168-72.

105. Cope AV, Sweny P, Sabin C, Rees L, Griffiths PD, Emery VC. Quantity of cytomegalovirus viraemia is a major risk factor for cytomegalovirus disease after renal transplantation. *J Med Virol* 1997; **52**(2): 200-5.
106. Green ML, Leisenring W, Xie H, et al. Cytomegalovirus viral load and mortality after haemopoietic stem cell transplantation in the era of pre-emptive therapy: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol* 2016; **3**(3): e119-27.
107. Cope AV, Sabin C, Burroughs A, Rolles K, Griffiths PD, Emery VC. Interrelationships among quantity of human cytomegalovirus (HCMV) DNA in blood, donor-recipient serostatus, and administration of methylprednisolone as risk factors for HCMV disease following liver transplantation. *J Infect Dis* 1997; **176**(6): 1484-90.
108. Sen P, Wilkie AR, Ji F, et al. Linking indirect effects of cytomegalovirus in transplantation to modulation of monocyte innate immune function. *Science Advances* 2020; **6**(17): eaax9856.
109. Varani S, Landini MP. Cytomegalovirus-induced immunopathology and its clinical consequences. *Herpesviridae* 2011; **2**(1): 6.
110. José Pérez-Sola M, José Castón J, Solana R, Rivero A, Torre-Cisneros J. Indirect effects of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; **26**(1): 38-47.
111. Deml L, Hüber CM, Barabas S, Spindler T, Cozzi E, Grossi P. Stimulatory Effect of CMV Immunoglobulin on Innate Immunity and on the Immunogenicity of CMV Antigens. *Transplant Direct* 2021; **7**(11): e781.
112. Raval AD, Kistler KD, Tang Y, Murata Y, Snyderman DR. Epidemiology, risk factors, and outcomes associated with cytomegalovirus in adult kidney transplant recipients: A systematic literature review of real-world evidence. *Transpl Infect Dis* 2021; **23**(2): e13483.
113. Rawal BB, Shadrou S, Abubacker F, Ghahramani N. A Systematic Review and Meta-analysis of Prophylactic versus Pre-emptive Strategies for Preventing Cytomegalovirus Infection in Renal Transplant Recipients. *Int J Organ Transplant Med* 2012; **3**(1): 10-7.
114. Liu AW, Jutivorakool K, Fisher CE, et al. Comparison of Preemptive Therapy and Antiviral Prophylaxis for Prevention of Cytomegalovirus in Seropositive Liver Transplant Recipients. *Transplantation* 2018; **102**(4): 632-9.
115. Owers DS, Webster AC, Strippoli GF, Kable K, Hodson EM. Pre-emptive treatment for cytomegalovirus viraemia to prevent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **2013**(2): Cd005133.
116. Jorgenson MR, Wong C, Descourouez JL, Saddler CM, Smith JA, Mandelbrot DA. Conversion from cytomegalovirus universal prophylaxis with valganciclovir to the preemptive monitoring approach to manage leukopenia after kidney or pancreas transplantation. *Transpl Infect Dis* 2021; **23**(4): e13617.
117. Hellemans R, Abramowicz D. Cytomegalovirus after kidney transplantation in 2020: moving towards personalized prevention. *Nephrol Dial Transplant* 2020.
118. 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): 876-82.
119. Helmick RA, Jay CL, Price BA, Dean PG, Stegall MD. Identifying Barriers to Preemptive Kidney Transplantation in a Living Donor Transplant Cohort. *Transplant Direct* 2018; **4**(4): e356.
120. Singh N. Preemptive Therapy Versus Universal Prophylaxis with Ganciclovir for Cytomegalovirus in Solid Organ Transplant Recipients. *Clin Infect Dis* 2001; **32**(5): 742-51.
121. Ruenroengbun N, Numthavaj P, Sapankaew T, et al. Efficacy and safety of conventional antiviral agents in preventive strategies for cytomegalovirus infection after kidney transplantation: a systematic review and network meta-analysis. *Transpl Int* 2021; **34**(12): 2720-34.

122. Tu PT, Shu K-H, Cheng CH, et al. Universal Valganciclovir Prophylaxis Significantly Reduces Episodes of First-Year Cytomegalovirus Disease and Biopsy-Proven Acute Rejection in Kidney Transplant Recipients. *Transplant Proc* 2014; **46**: 574-7.
123. Karadkhele G, Hogan J, Magua W, et al. CMV high-risk status and posttransplant outcomes in kidney transplant recipients treated with belatacept. *Am J Transplant* 2021; **21**(1): 208-21.
124. Baillie GM. Prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant patients: prophylactic versus preemptive therapy. *Am J Health Syst Pharm* 2006; **63**(19 Suppl 5): S10-6.
125. Axelrod D, Chang S-H, Lentine K, et al. The Clinical and Economic Benefit of CMV Matching in Kidney Transplant: A Decision Analysis. *Transplantation* 2021; **Publish Ahead of Print**.
126. Ishikawa S, Tasaki M, Saito K, et al. Long-term CMV monitoring and chronic rejection in renal transplant recipients. *Front Cell Infect Microbiol* 2023; **13**: 1190794.
127. Stevens DR, Sawinski D, Blumberg E, Galanakis N, Bloom RD, Trofe-Clark J. Increased risk of breakthrough infection among cytomegalovirus donor-positive/recipient-negative kidney transplant recipients receiving lower-dose valganciclovir prophylaxis. *Transpl Infect Dis* 2015; **17**(2): 163-73.
128. Hoh HB, Hurley C, Claoue C, et al. Randomised trial of ganciclovir and acyclovir in the treatment of herpes simplex dendritic keratitis: a multicentre study. *Br J Ophthalmol* 1996; **80**(2): 140-3.
129. Piret J, Boivin G. Antiviral Drugs Against Herpesviruses. In: Liu X, Zhan P, Menéndez-Arias L, Poongavanam V, eds. *Antiviral Drug Discovery and Development*. Singapore: Springer Singapore; 2021: 1-30.
130. Hammer N, Hoessly L, Sidler D, Neofytos D. #580 Pitfalls in valganciclovir prophylaxis dose adjustment based on renal function in kidney transplant recipients. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2024; **39**(Supplement_1): gfae069-1010-580.
131. Florescu DF, Qiu F, Schmidt CM, Kalil AC. A direct and indirect comparison meta-analysis on the efficacy of cytomegalovirus preventive strategies in solid organ transplant. *Clin Infect Dis* 2014; **58**(6): 785-803.
132. Alsuliman T, Kitel C, Dulery R, et al. Cytotect®CP as salvage therapy in patients with CMV infection following allogeneic hematopoietic cell transplantation: a multicenter retrospective study. *Bone Marrow Transplant* 2018; **53**(10): 1328-35.
133. Limaye AP, Budde K, Humar A, et al. Letermovir vs Valganciclovir for Prophylaxis of Cytomegalovirus in High-Risk Kidney Transplant Recipients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2023; **330**(1): 33-42.
134. Lischka P, Hewlett G, Wunberg T, et al. In vitro and in vivo activities of the novel anticytomegalovirus compound AIC246. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; **54**(3): 1290-7.
135. Goldner T, Hewlett G, Ettischer N, Ruebsamen-Schaeff H, Zimmermann H, Lischka P. The novel anticytomegalovirus compound AIC246 (Letermovir) inhibits human cytomegalovirus replication through a specific antiviral mechanism that involves the viral terminase. *J Virol* 2011; **85**(20): 10884-93.
136. Imlay HN, Kaul DR. Letermovir and Maribavir for the Treatment and Prevention of Cytomegalovirus Infection in Solid Organ and Stem Cell Transplant Recipients. *Clin Infect Dis* 2021; **73**(1): 156-60.
137. Hofmann E, Sidler D, Dahdal S, et al. Emergence of letermovir resistance in solid organ transplant recipients with ganciclovir resistant cytomegalovirus infection: A case series and review of the literature. *Transpl Infect Dis* 2020: e13515.
138. Popping S, Dalm V, Lubke N, et al. Emergence and Persistence of Letermovir-Resistant Cytomegalovirus in a Patient With Primary Immunodeficiency. *Open Forum Infect Dis* 2019; **6**(9): ofz375.

139. Raglow Z, Kaul DR. A New Antiviral Option for Cytomegalovirus Prevention After Kidney Transplant. *JAMA* 2023; **330**(1): 27-9.
140. Biron KK, Stanat SC, Sorrell JB, et al. Metabolic activation of the nucleoside analog 9-[(2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethoxy)methyl]guanine in human diploid fibroblasts infected with human cytomegalovirus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985; **82**(8): 2473-7.
141. Xiong X, Smith JL, Chen MS. Effect of incorporation of cidofovir into DNA by human cytomegalovirus DNA polymerase on DNA elongation. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; **41**(3): 594-9.
142. Oberg B. Antiviral effects of phosphonoformate (PFA, foscarnet sodium). *Pharmacol Ther* 1989; **40**(2): 213-85.
143. Chemaly RF, Chou S, Einsele H, et al. Definitions of Resistant and Refractory Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Recipients for Use in Clinical Trials. *Clin Infect Dis* 2019; **68**(8): 1420-6.
144. Biron KK, Harvey RJ, Chamberlain SC, et al. Potent and selective inhibition of human cytomegalovirus replication by 1263W94, a benzimidazole L-riboside with a unique mode of action. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; **46**(8): 2365-72.
145. Michel D, Pavić I, Zimmermann A, et al. The UL97 gene product of human cytomegalovirus is an early-late protein with a nuclear localization but is not a nucleoside kinase. *J Virol* 1996; **70**(9): 6340-6.
146. Drew WL, Miner RC, Marousek GI, Chou S. Maribavir sensitivity of cytomegalovirus isolates resistant to ganciclovir, cidofovir or foscarnet. *J Clin Virol* 2006; **37**(2): 124-7.
147. Chou S, Marousek GI. Maribavir antagonizes the antiviral action of ganciclovir on human cytomegalovirus. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; **50**(10): 3470-2.
148. Dickter JK, Ross JA, Zain JM, Tegtmeyer BR, Lee BV, Dadwal SS. Letermovir and maribavir for pan-resistant cytomegalovirus infection in a patient with haematologic malignancy: Consideration for combination therapy. *J Clin Pharm Ther* 2022; **47**(5): 699-702.
149. Schubert L, Fisecker L, Thalhammer F, Burgmann H, Steininger C. Letermovir for the compassionate therapeutic use of cytomegalovirus infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2021; **40**(2): 435-9.
150. Trappe M, Affeldt P, Grundmann F, et al. Five-year single-center analysis of cytomegalovirus viremia in kidney transplant recipients and possible implication for novel prophylactic therapy approaches. *Transpl Infect Dis* 2024; **26**(1): e14233.
151. Di Cristanziano V, Affeldt P, Trappe M, et al. Combined Therapy with Intravenous Immunoglobulins, Letermovir and (Val-)Ganciclovir in Complicated Courses of CMV-Infection in Transplant Recipients. *Microorganisms* 2021; **9**(8).
152. Cippà PE, Schiesser M, Ekberg H, et al. Risk Stratification for Rejection and Infection after Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; **10**(12): 2213-20.
153. Reischig T, Kacer M, Hruby P, et al. The impact of viral load and time to onset of cytomegalovirus replication on long-term graft survival after kidney transplantation. *Antivir Ther* 2017; **22**(6): 503-13.
154. Aslam S, Buggs J, Wasserman J, et al. Outcomes With Age Combinations in Living Donor Kidney Transplantation. *Am Surg* 2020; **86**(6): 659-64.
155. Jindal RM, Zawada ET, Jr. Obesity and kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2004; **43**(6): 943-52.
156. Bloudíčková SR. Cardiovascular disease and kidney transplantation. *Vnitr Lek* 2023; **69**(5): 282-8.
157. Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes: a paired donor kidney analysis. *Transplantation* 2002; **74**(10): 1377-81.
158. Fishman JA. Infection in renal transplant recipients. *Semin Nephrol* 2007; **27**(4): 445-61.

159. Cordero E, Casasola C, Ecarma R, Danguilan R. Cytomegalovirus disease in kidney transplant recipients: incidence, clinical profile, and risk factors. *Transplant Proc* 2012; **44**(3): 694-700.
160. Fehr T, Cippa PE, Mueller NJ. Cytomegalovirus post kidney transplantation: prophylaxis versus pre-emptive therapy? *Transpl Int* 2015; **28**(12): 1351-6.
161. 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.
162. Coppock GM, Blumberg E. New treatments for cytomegalovirus in transplant patients. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2019; **28**(6): 587-92.
163. Fernández-Ruiz M, Arias M, Campistol JM, et al. Cytomegalovirus prevention strategies in seropositive kidney transplant recipients: an insight into current clinical practice. *Transpl Int* 2015; **28**(9): 1042-54.
164. Rissling O, Naik M, Brakemeier S, et al. High frequency of valganciclovir underdosing for cytomegalovirus prophylaxis after renal transplantation. *Clinical Kidney Journal* 2018; **11**(4): 564-73.
165. Trevillyan J, Angus P, Shelton E, et al. Electronic estimations of renal function are inaccurate in solid-organ transplant recipients and can result in significant underdosing of prophylactic valganciclovir. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; **57**(8): 4058-60.
166. Vaudry W, Ettenger R, Jara P, et al. Valganciclovir dosing according to body surface area and renal function in pediatric solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; **9**(3): 636-43.
167. Chaudhari I, Leung M, Bateni B. Characterization of Cytomegalovirus Viremia in Renal Transplant Recipients. *Can J Hosp Pharm* 2022; **75**(1): 6-14.
168. Selvey LA, Lim WH, Boan P, et al. Cytomegalovirus viraemia and mortality in renal transplant recipients in the era of antiviral prophylaxis. Lessons from the western Australian experience. *BMC Infect Dis* 2017; **17**(1): 501.
169. Jehn U, Schütte-Nütgen K, Bautz J, et al. Cytomegalovirus Viremia after Living and Deceased Donation in Kidney Transplantation. *J Clin Med* 2020; **9**(1).
170. Cherng BPZ, Tan TT, Tan BH. Resistant cytomegalovirus infection in renal transplant recipients. *Proceedings of Singapore Healthcare* 2015; **24**(4): 243-8.
171. Fisher CE, Knudsen JL, Lease ED, et al. Risk Factors and Outcomes of Ganciclovir-Resistant Cytomegalovirus Infection in Solid Organ Transplant Recipients. *Clin Infect Dis* 2017; **65**(1): 57-63.
172. George B, Pati N, Gilroy N, et al. Pre-transplant cytomegalovirus (CMV) serostatus remains the most important determinant of CMV reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the era of surveillance and preemptive therapy. *Transpl Infect Dis* 2010; **12**(4): 322-9.
173. Khurana MP, Lodding IP, Mocroft A, et al. Risk Factors for Failure of Primary (Val)ganciclovir Prophylaxis Against Cytomegalovirus Infection and Disease in Solid Organ Transplant Recipients. *Open Forum Infect Dis* 2019; **6**(6): ofz215.
174. Posadas Salas MA, Taber DJ, Chua E, Pilch N, Chavin K, Thomas B. Critical analysis of valganciclovir dosing and renal function on the development of cytomegalovirus infection in kidney transplantation. *Transpl Infect Dis* 2013; **15**(6): 551-8.
175. Herling M, Schroder L, Awerkiew S, et al. Persistent CMV infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in a CMV-seronegative donor-to-positive recipient constellation: Development of multidrug resistance in the absence of anti-viral cellular immunity. *J Clin Virol* 2016; **74**: 57-60.
176. 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): 2505-16.

177. El Haddad L, Ariza-Heredia E, Shah DP, et al. The Ability of a Cytomegalovirus ELISPOT Assay to Predict Outcome of Low-Level CMV Reactivation in Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *J Infect Dis* 2019; **219**(6): 898-907.
178. Chou S, Watanabe J. Ganciclovir and maribavir cross-resistance revisited: Relative drug susceptibilities of canonical cytomegalovirus mutants. *Antiviral Res* 2024; **222**: 105792.
179. Euser AM, Zoccali C, Jager KJ, Dekker FW. Cohort studies: prospective versus retrospective. *Nephron Clin Pract* 2009; **113**(3): c214-7.

6 Anhang

6.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ribberts Darstellung von "protozoenartigen Zellen"	11
Abbildung 2: Vergleichende Darstellung der Genome der humanen Herpesviren	12
Abbildung 3: CMV Seroprävalenz bei Frauen im gebärfähigen Alter	13
Abbildung 4: Lebenserwartung von Patienten an Hämodialyse und NTx Patienten	16

6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Risikogruppen für CMV-Infektionen nach SOT	19
---	----