



ÖSTERREICHISCHE
AKADEMIE DER
WISSENSCHAFTEN

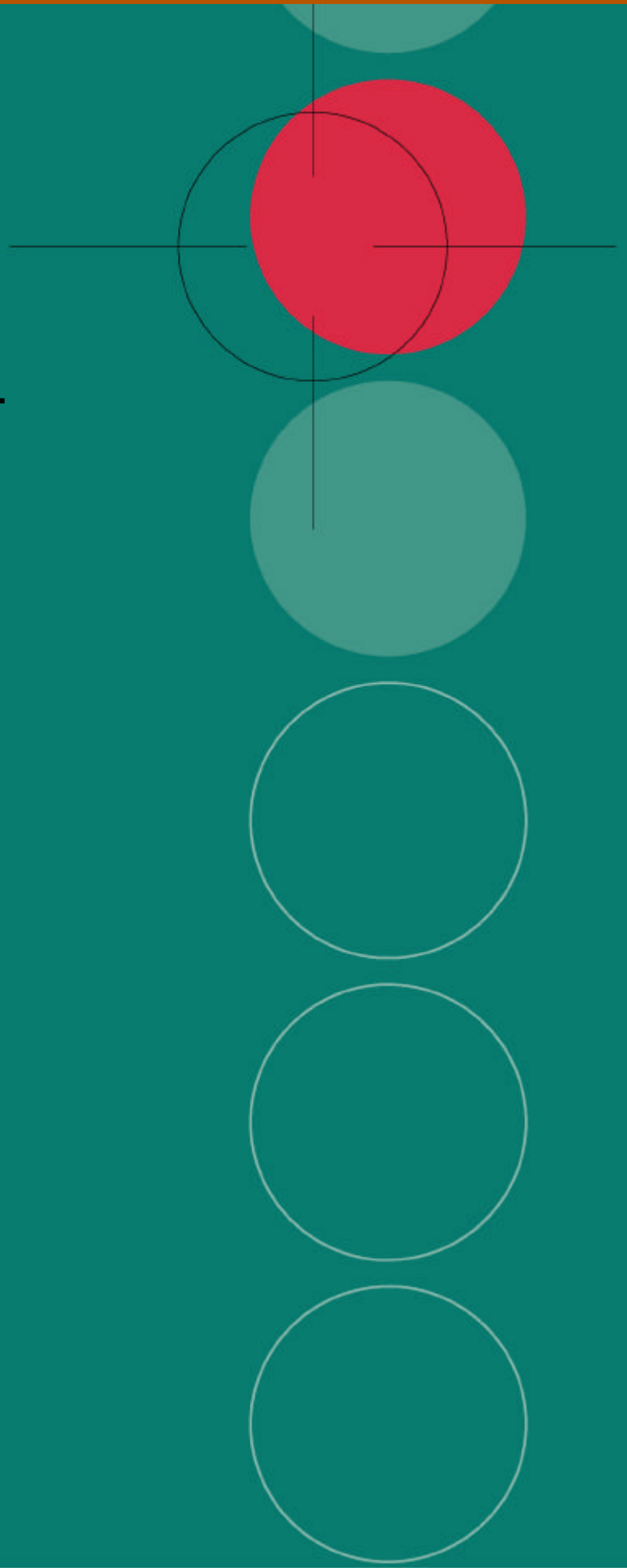


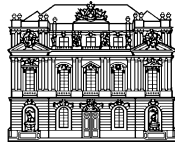
INSTITUT FÜR
TECHNIKFOLGEN-
ABSCHÄTZUNG

IMMUNGLOBULINE IN DER TRANSPLANTATIONS- MEDIZIN

**PRÄVENTION UND THERAPIE
VON CYTOMEGALIEVIRUS-
INFEKTIONEN**

EIN ASSESSMENT





IMMUNGLOBULINE IN DER TRANSPLANTATIONS- MEDIZIN

PRÄVENTION UND THERAPIE VON CYTOMEGALIEVIRUS-INFEKTIONEN

EIN ASSESSMENT

INSTITUT FÜR TECHNIKFOLGEN-ABSCHÄTZUNG
DER ÖSTERREICHISCHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN

Projektleitung: Susanna Jonas, Dr. med.

Projektbearbeitung: Wilhelm Frank, Dr. rer.soc.oec.
Leopold Schmetterer, Prof. Dr. techn.
Thomas Sycha, Dr. med.
Claudia Wild, Dr. phil.

WIEN, JULI 2001

Inhalt

Zusammenfassung/Summary	I
1 Einleitung	1
2 CMV-Infektion: Beschreibung	3
2.1 Erreger	3
2.2 Infektion und Krankheitsverlauf	3
2.3 Risikogruppen	5
2.3.1 CMV-Antikörper Konstellation	5
2.3.2 Immunsuppression	6
2.3.3 Art des transplantierten Organs	6
3 Diagnostik – ein Überblick	9
3.1 Klinik	9
3.2 Histologie	9
3.3 Serologie	10
3.4 Zellkulturtechniken	10
3.5 Antigenassay und Polymerase Chain Reaction	10
4 Prophylaxe und Therapie im Überblick	13
4.1 Allgemeine Vorbeugung	14
4.2 Virustatika	14
4.2.1 Präparate	15
4.2.2 Exkurs: Virustatika – Klinische Wirksamkeit	16
4.3 CMV-spezifische Immunglobuline	17
5 Immunglobuline: Klinische Wirksamkeit	19
5.1 Systematischer Review	19
5.1.1 Literatursuche	19
5.1.2 Interventionen und Studienqualitäten	19
5.1.3 Patienten	20
5.1.4 Zielvariablen	21
5.1.5 Medikation und Dosis	21
5.1.6 Methodik	22
5.2 Metaanalyse	22
5.3 Diskussion und Schlussfolgerungen	24
6 Transplantationsmedizin in Österreich	27
6.1 Transplantationsfrequenzen	27
6.2 Organfunktionsdauer nach Transplantation	29
7 CMV-spezifische Immunglobuline in Österreich	31
8 Ökonomische Aspekte	33
8.1 Gezielte Prophylaxe und präemptive Therapie	33
8.2 Prophylaxe- und Therapieschemata	36
8.3 Therapiekosten in Österreich	39
9 Conclusio und Handlungsoptionen	43
9.1 Handlungsoptionen	44
9.2 EBM-basierte Leitlinien	46
10 Literatur	49
Anhang	61
Glossar	61
Dokumentation der Informationsbeschaffung	63
Literatur und Informationen	63
Expertengespräche	63

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 5.2-1: Odds Ratio: Immunglobuline in der Prophylaxe/Therapie der asymptomatischen CMV-Infektion.....	22
Abbildung 5.2-2: Odds Ratio: Immunglobuline in der Prophylaxe/Therapie der symptomatischen CMV-Infektion.....	23
Abbildung 5.2-3: Odds Ratio: Immunglobuline in Bezug auf die Mortalität	23

Übersichts- und Tabellenverzeichnis

Übersicht 2.2-1: Direkte und indirekte Folgen einer CMV-Infektion	4
Tabelle 2.3-1: CMV-Antikörper-Konstellationen und Infektionsrisiko.....	5
Tabelle 2.3-2: CMV-Erkrankung in soliden Organtransplantatempfängern	6
Tabelle 3.5-1: Prognostische Werte (Erkrankung) von CMV-Diagnosemethoden.....	11
Tabelle 4-1: Indikationen für CMV-Prophylaxe und -Therapie	13
Tabelle 4.2-1: Übersicht eingeschlossener Studien	16
Tabelle 5.1-1: Eingeschlossene Studien	20
Tabelle 5.2-1: Odds Ratios der Subgruppenanalysen	24
Tabelle 6.1-1: Transplantationsfrequenzen in Österreich nach Organ und Jahr	28
Tabelle 6.1-2: Organtransplantationen in Österreich, organbezogen (relativ, %).....	29
Tabelle 6.1-3: Transplantationsfrequenz 1999 in Österreich nach Organ und Ort	29
Tabelle 6.2-1: Wahrscheinlichkeit des Organüberlebens (in %) nach Organ, Dauer und Periode.....	30
Tabelle 6.2-2: CMV-spezifische Immunglobulin Präparate	31
Tabelle 6.2-3: Vergleich Cytotect® und Cytoglobin 5 %® – Anteile pro 1 ml.....	31
Tabelle 6.2-4: Dosierung und Prophylaxe- bzw. Therapiedauer:.....	32
Tabelle 8.1-1: Studien zu präemptivem Therapieansatz vs. universelle Prophylaxe.....	34
Tabelle 8.2-1: Preise (FAP) für Berechnung der Prophylaxe-/Therapieschemata in ATS	36
Tabelle 8.2-2: Prophylaxe-/Therapieschema: Immunglobuline zur allgemeinen CMV-Prophylaxe, Ganciclovir zur (additiven) Therapie.....	37
Tabelle 8.2-3: Prophylaxe-/Therapieschema: Ganciclovir zur allgemeinen CMV-Prophylaxe, Ganciclovir zur (additiven) Therapie.....	37
Tabelle 8.2-4: Kosten-Nutzen Analysen – Vergleiche GCV (&ACV) vs. IG.....	38
Tabelle 8.3-1: Transplantation in Österreich 2000	40
Tabelle 8.3-2: Verbrauchsdaten von CMVIG (Cytotect® und Cytoglobin 5 %®) sowie Ganciclovir (Cymevene®) in ATS	40
Tabelle 9-1: Evidenz zur Wirksamkeit von CMV- Prophylaxe/Therapie: systematische Reviews und Metaanalysen	43
Tabelle 9.2-1: Nierentransplantationen.....	46
Tabelle 9.2-2: Leber- und Nierentransplantationen	47
Tabelle 9.2-3: Thoraxtransplantationen	47
Tabelle 9.2-4: Knochenmarktransplantationen	47

Vorwort

Health Technology Assessment (HTA) ist eine wissenschaftliche kontextbezogene Methode der evidenzbasierten Entscheidungsunterstützung im Gesundheitswesen. Assessments haben nicht das Ziel, das wissenschaftliche Fundament zur Rechtfertigung eines Vorenthaltens wirksamer medizinischer Maßnahmen (Rationierung) zu bilden, sondern wollen zur Benennung jener Interventionen, die ohne oder mit fraglichem Nutzen erbracht werden (Rationalisierung), beitragen.

Aufgrund begrenzter Ressourcen im Gesundheitssystem erregen Medikationen, die hohe Kosten verursachen, Aufsehen. Auffallend ist, dass diese Präparatgruppen (z. B. hämatopoetische Wachstumsfaktoren, lipid-assoziiertes Amphotericin B, CMV-spezifische Immunglobuline) oft nach operativen und/oder intensivmedizinischen Interventionen auf höchstem wissenschaftlichen und technischen Niveau, wie z. B. Chemotherapie, Organ- bzw. Knochenmarktransplantation, ihren Einsatz finden. Deutliche Unterschiede bei kostenintensiven Medikationen zwischen klinischen Zentren fordern aber den kritischen Blick heraus.

Folgende Fragen sollen in diesem wissenschaftlichen Assessment beantwortet werden:

- Ist die medizinische Intervention wirksam?
- Für wen?
- Wie stellt sich der Vergleich zu Alternativen dar?
- Zu welchen Kosten?

Grundsätzliche Aufgabe eines Assessments ist aber auch zu benennen, was man nicht weiß, wo noch Unklarheiten bestehen, worüber keine Aussagen gemacht werden können.

Dieses Assessment wurde von der *Direktion des Klinikum Graz* initiiert und gefördert.

Wir bedanken uns bei all jenen ExpertInnen, die uns für ausführliche Interviews ihre Expertise und Zeit zur Verfügung gestellt haben. Besonderer Dank gilt jenen ExpertInnen aus dem *AKH-Wien*, die dieses Assessment vor Drucklegung gelesen haben und mit Anregungen zur Seite gestanden sind:

Univ.Prof. Dr. Renate Klauser, Klin. Abteilung für Nephrologie

Univ.Prof. Dr. Walter Klepetko, Klin. Abteilung für Herz- Thoraxchirurgie

Univ.Prof. Dr. Theresia Popow-Kraupp, Klin. Institut für Virologie

Univ.Prof. Dr. Elisabeth Presterl, Klin. Abteilung für Infektionen und Chemotherapie

Dr. Thomas Soliman, Klin. Abteilung für Transplantation

Univ.Prof. Dr. Edda Tschernko, Abteilung für Herz-Thorax-Gefäßchir. Anästhesie und Intensivmedizin

Die Verantwortung für den Inhalt liegt ausschließlich bei den AutorInnen.

**Entscheidungs-
unterstützung im
Gesundheitswesen**

**kostenintensive
Medikationen erregen
Aufmerksamkeit**

Projektförderung

Dank an ExpertInnen

Zusammenfassung/Summary

Fragestellung/Zielsetzung: Die Cytomegalievirus-Infektion zählt zu den häufigsten Infektionskomplikationen bei organtransplantierten Patienten und stellt trotz großer Fortschritte in der Transplantationsmedizin eine ernstzunehmende Gesundheitsbedrohung nach einer erfolgreichen Organtransplantation dar. Während über die Notwendigkeit der Behandlung einer aktiven CMV-Infektion Übereinstimmung herrscht, ist die Wahl der Wirkstoffgruppe zur CMV-Prophylaxe und Therapie in Diskussion. Das vorliegende Assessment hat zur Aufgabe, den Stand des Wissens zur Wirksamkeit von Immunglobulinen in der CMV-Prävention und Therapie darzulegen und das Wissen zu einem angemessenen Einsatz von Immunglobulinen zusammenzuführen.

Epidemiologie: Die CMV-Infektion ist die häufigste Infektion in der Transplantationsmedizin. 60-90 % der Erwachsenen sind CMV-Antikörper (IgG) positiv, als Indikator für eine frühere Infektion. Während eine CMV-Infektion bei immunkompetenten Menschen wenig symptomatisch verläuft, kann eine CMV-Infektion bei Immunsupprimierten schwerwiegende Folgen haben. Die CMV-Infektion wird auch mit Transplantatdysfunktion und -abstoßung- in Zusammenhang gebracht.

Die wichtigsten Kriterien zur CMV-Infektions-Risikoeinschätzung sind die CMV-Antikörper-Konstellation zwischen Empfänger (E) und Spender (S), die Art der Immunsuppression sowie das transplantierte Organ. Größtes Risiko haben Patienten bei soliden Organtransplantationen, die a.) selbst CMV-Antikörper-negativ (E-) sind, aber ein Organ von einem seropositiven Spender (S+) erhalten, d. h., dass die Gefahr einer Erstinfektion besteht, b.) eine Induktions- oder Antiabstoßungstherapie mit OKT3 oder ALG erhalten, c.) Herz-Lunge-, Herz-, Leber-, Darm-, Nieren-Pankreas-Transplantate erhalten. Allein Nieren-transplantierte haben ein deutlich geringeres Risiko.

Diagnostik: Aufgrund des schwerwiegenden Einflusses einer aktiven CMV-Infektion auf den posttransplantären Verlauf, sind schnelle und sichere Diagnosemethoden von besonderer Wichtigkeit, die aber lange Zeit nicht zur Verfügung standen. Große Fortschritte konnten in den letzten Jahren in der CMV-Diagnostik und dem Monitoring erzielt werden. Durch die serologische Bestimmung sind frühere CMV-Infektionen nachweisbar. Das Entdecken von Virusbestandteilen bestätigen die Virämie einer aktiven CMV-Infektion. Aktive CMV-Infektionen sind heute im peripheren Blut durch den CMV-DNA-Nachweis mittels PCR und durch den Nachweis vom CMV „lower matrix protein“ pp65 mittels monoklonaler Antikörper schon vor dem Auftreten klinischer Symptome nachweisbar und können zum Monitoring antiviraler Therapie eingesetzt werden. Dieses CMV-Monitoring ermöglicht eine präemptive Therapie.

Wirksamkeit von Prophylaxe-/Therapieoptionen: Häufig wird in der klinischen Praxis eine universelle Prophylaxe – unabhängig vom Risiko – durchgeführt. Sowohl Virustatika (Ganciclovir wird international als Prophylaktikum und Therapeutikum 1. Wahl bezeichnet) als auch (CMV-spezifische) Immunglobuline zeigen eine signifikante Reduktion der CMV-Infektion und CMV-Erkrankung gegenüber Placebo oder keiner Behandlung. Die Wahl der Wirkstoffgruppe ist Inhalt eines langanhaltenden wissenschaftlichen und klinischen Diskurses. Ein Wirksamkeitsvergleich, basierend auf einem systematischen „Cochrane Review“ (Virustatika vs. Placebo/keine Therapie) sowie einem systematischen Review (Immunglobuline vs. Placebo/keine Therapie) zeigt, auch aufgrund der durchgeführten Metaanalysen, dass derzeit keine Evidenz vorliegt, dass Immunglobuline (allgemeine und CMV-spezifische) gegenüber Virustatika (Aciclovir und Ganciclovir) bei Transplantationspatienten vorzuzie-

Aussagen zur klinischen Wirksamkeit von Immunglobulinen in der Transplantationsmedizin

häufigste Infektionskomplikation

Gesundheitsbedrohung nach erfolgreicher Transplantation

Kriterien zur Risikoeinschätzung

aktive Infektion schon vor klinischen Symptomen nachweisbar

signifikante Reduktion von CMV-Infektion und CMV-Erkrankung

keine Evidenz, dass Immunglobuline Virustatika vorzuziehen sind

Kombination von gezielter Prophylaxe und frühzeitiger Therapie	<p>hen sind. Weiters gibt es derzeit keine Evidenz, dass Immunglobuline (allgemeine und CMV-spezifische) additive Effekte zu antiviraler Therapie mit Substanzen wie Ganciclovir, Aciclovir oder Foscarnet besitzen. Bei ähnlicher Wirksamkeit der Präparate, Immunglobuline und Virustatika, für die CMV-Prophylaxe-/Therapie, tendenziell jedoch schlechterer klinischer Wirksamkeit von Immunglobulinen, ist der einzige Mehrwert der Immunglobuline – die geringere Toxizität – als marginal zu beurteilen.</p>
Überlegungen zu Prophylaxe- und Therapiebeginn	<p>Unabhängig von der Wahl des Präparates wird in der wissenschaftlichen Literatur vermehrt gezielte Prophylaxe und präemptive (frühzeitige) Therapie vorgeschlagen: Diese Kombination hat im Gegensatz zur universellen Prophylaxe die Vorteile, Kosten, Nebenwirkungen und Resistenzentwicklungen zu reduzieren.</p>
Vergleich von Wirksamkeit und Kosten	<p>Ökonomische Aspekte: Ökonomische Überlegungen zur CMV-Prophylaxe und Therapie nach Transplantationen befassen sich zum einen mit dem Zeitpunkt des Beginns einer Prophylaxe oder Therapie, basierend auf dem Monitoring des CMV-Antikörperstatus, zum anderen mit einem Wirksamkeits-/Nutzen- und Kostenvergleich verschiedener Therapieschemata. Da es bei einem Teil von CMV-infizierter Patienten zu einer Spontanerholung kommt, wird zunehmend von einer gezielter Prophylaxe (nur Hochrisikopatienten) und einer präemptiven Therapie (antivirale Medikamente erst nach positiven Labordiagnoseergebnissen) gesprochen. Erhöhter diagnostischer Aufwand ohne Veränderung der Prophylaxe-Strategie ist aber aus ökonomischer Sicht nicht sinnvoll.</p>
kosten-effektivere Virustatika	<p>Da bei ähnlicher Wirksamkeit der CMV-Prophylaxe- und Therapieschemata jene, die mit Immunglobulinen arbeiten vielfach teurer sind, kommen auch alle publizierten Kosten-Nutzen-Analysen unisono zu dem Schluss, dass Virustatika (Ganciclovir) die kosten-effektiveren Präparate sind. Bei erheblichen Mehrkosten der Immunglobuline ist der Nutzen, die geringere Toxizität, aus klinischer wie ökonomischer Perspektive zu überdenken.</p>
CMV-Management:	<p>Handlungsoptionen: Aus klinischer wie ökonomischer Perspektive wird ein programmatisches Vorgehen im Management der Cytomegalievirusinfektionen vorgeschlagen:</p>
Analyse	<ul style="list-style-type: none"> • Analyse des derzeitigen klinischen Vorgehens und den entsprechenden klinischen wie ökonomischen Auswirkungen,
Dokumentation	<ul style="list-style-type: none"> • Festlegung einer schrittweisen Vorgangsweise mit begleitender Dokumentation für einen festgelegten Zeitraum anhand der vorliegenden Leitlinien mit bekannten Evidenzniveaus,
Erarbeitung interner Leitlinien	<ul style="list-style-type: none"> • als Folge Entwicklung interner Leitlinien, d. h. Festlegung eines einheitlichen Therapieregimes zum Einsatz antiviraler Medikamente mit Aussagen zu Prophylaxe-/Therapieansatz, -beginn, -dauer, Wahl des Präparates, etc.
Einsatz eines CMV-Koordinators	<ul style="list-style-type: none"> • Überlegungen zum Einsatz eines respektierten und autorisierten CMV-Koordinators.
	<p>Eine Beurteilung der (erheblichen) Mehrkosten bei marginalem Nutzen sind gesellschaftliche und nicht wissenschaftliche Belange und haben wiederum viel mit den vorhandenen Ressourcen zu tun.</p>

I Einleitung

Die Fortschritte in der „Spitzenmedizin“ (z. B. Chemotherapie, Transplantationsmedizin) führen durch die begleitende Immunsuppression auch zum Auftreten von Infektionskrankheiten mit opportunistischen Erregern wie dem *Cytomegalievirus* (CMV), *Candida* spp. und *Pneumocystis carinii*. Diesen Infektionskrankheiten gemeinsam sind die Schwierigkeiten, die Diagnose rechtzeitig zu stellen, sowie den Therapiebeginn optimal zu wählen. Die notwendigen Therapeutika haben schwerwiegende Nebenwirkungen und weisen trotz vieler Neuentwicklungen nicht unbedingt eine bessere Wirksamkeit auf. Daher ist allen vorbeugenden Maßnahmen besondere Beachtung zu schenken.

**alt bekannter Erreger
mit Schwierigkeiten**

Die CMV-Infektion zählt zu den häufigsten Infektionskomplikationen bei organtransplantierten Patienten. Trotz Weiterentwicklung der chirurgischen Techniken, der immunsuppressiven Medikamente und der diagnostischen Methoden stellt die *CMV-Infektion* noch immer eine Gesundheitsbedrohung nach einer erfolgreichen Organtransplantation dar.

**Infektionskomplikation
nach erfolgreicher
Organtransplantation**

Da die aktive CMV-Infektion mit einer erhöhten Anfälligkeit für Superinfektionen assoziiert wird, stellt die allgemeine und medikamentöse Prophylaxe nicht nur eine Schutzmaßnahme vor einer CMV-Infektion dar, sondern verhindert auch zusätzliche Infektionen, wie z. B. eine invasive Aspergillose. Die CMV-Infektion wird zusätzlich mit Transplantatdysfunktionen und Abstoßungsreaktionen in Zusammenhang gebracht. Neben den klinischen sind auch die ökonomischen Auswirkungen einer CMV-Erkrankung beträchtlich: Eine CMV-Infektion kann zu einer zusätzlichen Kostenerhöhung von etwa 40 % der ursprünglichen Kosten einer soliden Organtransplantation führen.

**assoziiert mit
Superinfektion,
Transplantatdysfunktion,
Abstoßungsreaktion**

**ökonomische
Auswirkungen**

Wegen dieser schwerwiegenden Konsequenzen bedarf es einer effektiven Strategie zu optimaler Prävention, frühzeitiger Diagnose und rechtzeitiger Therapie. In der klinischen Praxis kommt ein kombinierter Präventions-Therapie-Plan für das *CMV-Management* zum Einsatz. Einerseits erhalten Patienten aus Hochrisikogruppen (CMV-Antikörper-negativer Empfänger/CMV-Antikörper-positiver Spender, Verabreichung von Antilymphozytenglobulinen) CMV-spezifische Immunglobuline und/oder Virustatika prophylaktisch und zusätzlich werden auch bei moderater und geringer Risikokonstellation regelmäßig frühdiagnostische Monitoring-Methoden (pp65-Assay, PCR) eingesetzt.

**unterschiedliches
CMV-Management**

Während über die Notwendigkeit der Behandlung einer aktiven CMV-Infektion Übereinstimmung herrscht, ist die Wahl des Präparates zur CMV-Prophylaxe und Therapie in Diskussion.

**Präparatwahl in
Diskussion**

Kernstück dieses Assessments zum Einsatz von *Cytomegalievirus* (CMV)-spezifischen Immunglobulinen in der Transplantationsmedizin ist ein *systematischer Review*. Grundlagen zu Besonderheiten der CMV-Infektion, sowie eine Übersicht zu Transplantationsarten und -zahlen in Österreich und ökonomische Aspekte ermöglichen auch einen Einblick in die komplexe Situation „solide Organtransplantation und Infektion“.

**systematischer Review:
Immunglobuline in der
Transplantationsmedizin**

Das vorliegende Assessment hat das primäre Ziel, Klarheit über die klinische Wirksamkeit von CMV-spezifischen Immunglobulinen in der Transplantationsmedizin zu bringen und einen wissenschaftlichen Beitrag zum bewussten Umgang mit begrenzten Ressourcen in der Gesundheitsversorgung zu liefern.

**Klarheit über
Wirksamkeit**

2 CMV-Infektion: Beschreibung

Die Cytomegalievirus (CMV)-Infektion ist die häufigste Infektion in der Transplantationsmedizin. In der Allgemeinbevölkerung steigt die *Prävalenz* der CMV-Infektion mit dem Lebensalter. 60-90 % der Erwachsenen, in Abhängigkeit von der beobachteten Bevölkerung, weisen Antikörper gegen das CMV, als Indikator für eine frühere Infektion, auf. Während eine CMV-Infektion bei immunkompetenten Menschen meist wenig symptomatisch verläuft, kann eine CMV-Infektion bei Immunsupprimierten schwerwiegende Folgen haben.

**häufigste
Infektionskomplikation
nach Transplantationen**

2.1 Erreger

Das Cytomegalievirus (CMV) ist ein DNA-Virus und zählt zur Gruppe der β -Herpesviren. Den Herpesviren gemeinsam ist die Etablierung einer latenten Infektion. Das CMV hat eine lange Evolutionsgeschichte mit dem Menschen gemeinsam und ist daher gut an ihn adaptiert.

**CMV zählt zu
Herpesviren**

Das CMV vermehrt sich langsam, vorerst im Nasopharynxepithel und breitet sich dann zellassoziiert auf dem Blutweg im Körper aus. Die weitere Vermehrung erfolgt z. B. auch in Speicheldrüsen und Nieren. Das CMV wird über Körperflüssigkeiten wie Tränen, Speichel, Muttermilch, Blut, Samenflüssigkeit sowie Harn und Stuhl ausgeschieden. Die Übertragung erfolgt durch engen Körperkontakt, mit Blutprodukten und mit transplantierten Organen. Das CMV kann Monate oder Jahre nach einer Infektion ausgeschieden werden.

**Übertragung durch
Körperflüssigkeiten**

2.2 Infektion und Krankheitsverlauf

Die *Erstinfektion* mit dem CMV erfolgt meist in der Kindheit. Gesunde Kinder erkranken fast nie an einer CMV-Infektion. Bei Erwachsenen können *mononukleoseähnliche Symptome* wie Fieber und Lymphknotenschwellung auftreten. Schwere, lebensbedrohliche Erkrankungen können nach kongenitaler Infektion und bei Infektion von immunsupprimierten Menschen (z. B. Transplantatempfänger, HIV-Infizierte) auftreten.

**Erstinfektion meist in
der Kindheit**

Die CMV-Infektion wird als *latente Infektion* bezeichnet. Dies bedeutet, dass nach Erstinfektion die Viren bzw. ihre DNA (Erbinformation) weiter in bestimmten Zellen (z. B. Monozyten) ohne Zeichen einer Virusvermehrung verbleiben.

latente Infektion

Abhängig von der CMV-Antikörpersituation vor der Transplantation und dem Grad der Immunsuppression führt eine aktive CMV-Infektion zu unterschiedlichen klinischen Manifestationen. Diese reichen von der *asymptomatischen Infektion* bis zur schweren potentiell letalen CMV-Erkrankung.

**aktive CMV-Infektion:
asymptomatisch/
symptomatisch**

Prodromi sind z. B. Fieber, Krankheitsgefühl auch ohne weitere klinische Symptome. Prolongiertes Fieber über drei bis vier Wochen kann das einzige klinische Zeichen einer CMV-Infektion sein. Leukopenie und Umkehr des Verhältnisses von T-helper/T-suppressor-Zellen und Thrombozytopenie finden sich in den Laborbefunden. Dieses *virale Syndrom* kann selbstlimitierend verlaufen oder zu einer *CMV-Erkrankung* mit Organmanifestation, bevorzugt im trans-

**symptomatische
CMV-Infektion:
virales Syndrom/
CVM-Erkrankung**

**unterschiedliche
Diagnosekriterien –
Unsicherheitsfaktor bei
Studienauswertung**

plantierten Organ selbst, führen. Es können Pneumonie, Hepatitis, ulzeröse Gastroenteritis, Enzephalitis, Chorioretinitis auftreten. Die CMV-Pneumonie gilt als die schwerste wenn auch seltene Komplikation. Im Rahmen einer CMV-Erkrankung kann es zur *Dissemination* kommen.

Es ist *wichtig* zu betonen, dass vor allem zu Zeiten der Durchführung der älteren Studien die Diagnosekriterien noch nicht international einheitlich festgelegt waren, und so zu einem weiteren *Unsicherheitsfaktor in der Studienauswertung* führen. So werden in klinischen Studien oft die Begriffe CMV-Infektion/-Erkrankung unterschiedlich verwendet. Weiters wurden diagnostische Methoden wie z. B. PCR oder pp65-Test noch nicht routinemäßig eingesetzt.

Übersicht 2.2-1: Direkte und indirekte Folgen einer CMV-Infektion

1. Klinische Symptome der CMV-Infektion
2. Erhöhung der Suszeptibilität für andere Infektionskrankheiten z. B. invasive Pilzkrankungen (Verstärkung der Immunsuppression durch das CMV)
3. Transplantatdysfunktion
4. abnehmende Überlebensrate der Transplantierten

Quelle: nach Sia und Patel 2000 (Schwerpunkt solide Organtransplantationen)

rekurrente Infektionen

Eine symptomatische CMV-Infektion oder auch eine klinisch asymptomatische Virämie treten zeitlich häufig vier Wochen und bis zu drei Monaten nach einer Transplantation auf. Die CMV-Retinitis tritt allerdings erst spät – vier bis acht Monate nach Transplantation – auf.

Rekurrente Infektionen sind nach Erstinfektion häufiger und treten bei 6-31 % der Nieren- und Pankreastransplantierten, 26-31 % der Lebertransplantierten, bei >50 % der Darmtransplantierten und bei bis zu 12 % der Herztransplantierten auf (Sia und Patel 2000).

**erhöhte Suszeptibilität
für Superinfektionen**

Die CMV-Latenz in vielen Zellen (z. B. Monozyten) beeinflusst das Immunsystem auf vielfältige Weise und führt so auch zu einer erhöhten Anfälligkeit für opportunistische Superinfektionen. Allerdings können sich Superinfektionen und CMV-Infektion auch gegenseitig beeinflussen. Nach Lungentransplantation z. B. hat eine CMV-Pneumonie oder eine CMV-Virämie einen hohen Voraussagewert für das Auftreten einer invasiven Aspergillose.

**kontrovers bewerteter
Zusammenhang mit
Transplantatdysfunktion/
Abstoßungsreaktion**

Die *CMV-Infektion und Transplantatfunktion* beeinflussen sich gegenseitig: In der wissenschaftlichen Literatur wird der konkrete Zusammenhang zwischen CMV-Infektion und Transplantatdysfunktion bzw. Abstoßungsreaktion kontroversiell bewertet. Chronische Abstoßungsreaktionen nach Herz- und Lungentransplantationen, die sich als Transplantatkoronararteriosklerose oder Bronchiolitis obliterans manifestieren, werden auf multifaktorielle Ursachen, zu denen *auch* die immunmodulierende CMV-Infektion zählt, zurückgeführt. Die CMV-Erkrankung senkt z. B. bei Nieren- und Lebertransplantierten die *Transplantat- und Patientenüberlebensrate*. Bei Lebertransplantierten stellt die CMV-Erkrankung einen unabhängigen Risikofaktor für verkürzte Lebenszeit von Transplantat und Patient dar.

**spontane Remission
möglich**

Die mögliche spontane Remission soll die kritische Betrachtung der Behandlungs- bzw. Prophylaxeerfolgsergebnisse unterstreichen und die Bedeutung des Virämie-Monitorings betonen!

Literaturzitate

Ca. 2/3 aller mittels pp65-Test entdeckter CMV-Infektionen in Nierentransplantierten mit Risiko für CMV-Infektion (S+) zeigten eine spontane Remission (Sagedal in Kuypers und Venreterghem 1999).

Preliminäre Daten bei geringer Patientenanzahl zeigen, dass eine hochgradige CMV-Infektion (pp65-Antigen) unter OKT3-Immunsuppression bei allen 6 Nierentransplantierten ohne Ganciclovirprophylaxe zu einer manifesten CMV-Erkrankung führte. Niedriggradige CMV-Infektion (pp65-Antigen) führte ohne Prophylaxe hingegen bei allen 62 Patienten zu einer spontanen Remission (Yang in Kuypers und Venreterghem 1999)

Virämiegrad beeinflusst klinischen Verlauf

2.3 Risikogruppen

Das Auftreten von Infektionen nach Transplantationen ist abhängig vom Allgemeinzustand des Patienten, von vorhergehenden Infektionen, chirurgischen Faktoren, Transmission von Erregern (z. B. mit Organen) und von der Umgebung. Die wichtigsten Kriterien zur CMV-Infektions-Risikoeinschätzung sind die *CMV-Antikörper-Konstellation* zwischen Empfänger und Spender, die Art der *Immunsuppression* sowie das *transplantierte Organ*. Begleitendes Monitoring (PCR, pp65-Test) wird im Hinblick auf eine Virämie zur Risikoabschätzung eingesetzt.

Identifizierung von Risikofaktoren

2.3.1 CMV-Antikörper Konstellation

Bei den Transplantatempfängern und -spendern werden CMV-Antikörper-Positive (*latente Infektion*) von CMV-Antikörper-Negativen unterschieden. Patienten mit dem höchsten Risiko für eine *primäre CMV-Infektion* und Erkrankung sind CMV-Antikörper-negative Empfänger von CMV-Antikörper-positiven Spenderorganen.

höchstes Risiko für Erstinfektion bei ...

Tabelle 2.3-1: CMV-Antikörper-Konstellationen und Infektionsrisiko

Empfänger (E)	Spender(S)/Blutprodukte	Infektionsart
seronegativ (E-)	seronegativ (S-)	kein Risiko
seronegativ (E-)	seropositiv (S+)	Primäre Infektion
seropositiv (E+)	seronegativ (S-)	Reaktivierung
seropositiv (E+)	seropositiv (S+)	Superinfektion/ Reinfektion/Reaktivierung

- **Hohes Risiko:** Bei CMV-AK-negativer Empfänger/CMV-AK-positiver Spender (E-/S+) führt die Primärinfektion nach einer Organtransplantation oft zu einem schweren Krankheitsverlauf. Ungefähr 20-25 % der Transplantierten gehören dieser Hochrisikogruppe an.
- **Moderates Risiko:** Bei CMV-AK-positiver Empfänger/CMV-AK-negativer Spender (E+/S-) kann es zur Reaktivierung einer latenten Infektion kommen. Bei CMV-AK-positiver Empfänger/CMV-AK-positiver Spender (E+/S+) können eine Super- oder Reinfektion oder eine Reaktivierung auftreten. Im

hohes Risiko

moderates Risiko

- Rahmen der Knochenmarktransplantation treten bei CMV-AK-positiven Empfängern (E+) deutlich mehr aktive CMV-Infektionen auf.
- niedriges Risiko**
- **Niedriges Risiko:** Bei CMV-AK-negativer Empfänger/CMV-AK-negativer Spender (S-/E-) kann eine Infektion (0-33 %) durch Blutprodukte oder engen Körperkontakt zustande kommen (Largiadèr et al. 1999).

2.3.2 Immunsuppression

**unterschiedliche
Beeinflussung der
Immunantwort**

Die medikamentöse Immunsuppression führt je nach Art, Dosis, zeitlichem Verabreichungsabstand und Dauer zu einer unterschiedlichen Beeinflussung der Immunantwort. Zur immunsuppressiven Therapie werden Kortison, Azathioprin, Mycophenolat Mofetil, Cyclosporin, Tacrolimus, Antilymphozyten Globulin (ALG), Anti-T-Lymphozytenglobulin (ATG), Anti-CD3-Antikörper (OKT 3) und Anti-Interleukin-2-Rezeptor-Antikörper verwendet.

**Schlüsselstellung
der zytotoxischen
T-Lymphozyten**

Zytotoxische T-Lymphozyten nehmen die Schlüsselstellung in der CMV-Abwehr ein.

Speziell beim Einsatz von ATG und OKT3 bei Induktionstherapie oder Antiabstoßungstherapie kommt es zu schweren Funktionsstörungen der T-Lymphozyten. Deshalb soll in diesen Risikozeiten eine spezielle CMV-Prophylaxe gezielt durchgeführt werden.

**Reduzierung der immun-
suppressiven Therapie**

Bei Auftreten einer CMV-Erkrankung gilt die *Reduzierung* der immunsuppressiven Therapie als wichtige therapeutische Maßnahme.

2.3.3 Art des transplantierten Organs

**CMV-Übertragung mit
transplantiertem Organ**

In der Transplantationsmedizin kann die Übertragung des CMV besonders über das transplantierte Organ (latent vorhanden z. B. in Leukozyten und Endothelzellen), über Blutprodukte, aber auch über engen körperlichen Kontakt (z. B. Tröpfcheninfektion) erfolgen. Die Schwere des Krankheitsverlaufes wird auch durch die Intensität einer Abstoßungsreaktion beeinflusst.

Tabelle 2.3-2: CMV-Erkrankung in soliden Organtransplantatempfängern

Transplantiertes Organ	CMV-Erkrankung (%)	Prädisponiertes Organ
Niere	8-32	
Leber	22-29	Leber
Herz	9-35	
Niere-Pankreas	50	Pankreas
Dünndarm	22	Darm
Herz-Lunge	39-41	Lunge

Quelle: nach Sia und Patel 2000

**unterschiedliche
Viruskonzentrationen**

Gründe für die Unterschiede zwischen den Organen sind einerseits die Immunsuppressionsschemata sowie die Viruskonzentrationen in den transplantierten Organen. Die hohe Rate von CMV-Erkrankungen z. B. bei Lungentransplantatempfängern lässt auf vermehrt infizierte Zellen in diesen Organen schließen.

Literaturzitat

Die CMV-Infektion ist die häufigste und wichtigste Infektionserkrankung nach Herztransplantationen mit einer Inzidenz von 20-30 % in den ersten sechs Monaten nach Transplantation. Transplantatsklerosen sowie Abstoßungsreaktionen werden in direkten Zusammenhang mit einer CMV-Infektion gebracht (Iberer und Tscheliessnigg 1995a).

**wichtigste
Infektionserkrankung
nach Herztransplantation**

Literaturquellen

Boldogh et al. 1982,
Whitley 1982,
Kayser et al. 1989,
Ljungman und Plotkin 1995,
Paya 1996,
Kuypers und Venreterghem 1999,
Couchoud 2000,
Sia und Patel 2000,
Singh 2001.

3 Diagnostik – ein Überblick

Auf Grund des schwerwiegenden Einflusses einer aktiven CMV-Infektion auf den posttransplantären Verlauf, sind schnelle und sichere Diagnosemethoden von besonderer Wichtigkeit. Große Fortschritte konnten in den letzten Jahren in der CMV-Diagnostik und dem Monitoring erzielt werden. Durch die serologische Bestimmung sind frühere CMV-Infektionen nachweisbar und das Entdecken von Virusbestandteilen (DNA, Proteinbestandteile in Leukozyten) im peripheren Blut bestätigen die Virämie im Rahmen einer aktiven CMV-Infektion.

**schnelle und sichere
Diagnosemethoden**

3.1 Klinik

Die klinische Differentialdiagnose zu anderen Infektionskrankheiten, akuten Abstoßungsreaktionen oder Medikamententoxizität erweist sich als schwierig. Nur Gewebebiopsien gewährleisten eine korrekte CMV-Erkrankungsdiagnose bei Verdacht auf Organmanifestation. Eine Ausnahme bildet die CMV-Retinitis (häufig bei HIV-Infizierten), die ophthalmoskopisch erkennbar ist.

**variable klinische
Symptomatik**

Die mit einer aktiven Infektion verbundene Symptomatik ist sehr variabel. Neben klinisch unauffälligen Verläufen können schwere Krankheitsbilder wie Pneumonie und Hepatitis begleitet von Fieber und Leukopenie sowie disseminierte Formen auftreten. Zielort für die Manifestation einer CMV-Erkrankung ist bevorzugt das transplantierte Organ selbst. So stellt eine im transplantierten Organ lokalisierte Virusinfektion eine potentielle Gefährdung der Organfunktion dar. Eine Abstoßung kann durch eine Virusinfektion getriggert werden.

3.2 Histologie

Die „Eulenaugenzellen“ (nukleäre Einschlusskörperchen in vergrößerten Endothelzellen) gelten als *pathognomonische* histologische Veränderung CMV-infizierter Gewebe. Die niedrige Sensitivität lässt sich durch Kombination mit In-Situ-Hybridisierung oder durch immunhistochemische Untersuchungen erhöhen. Die histologischen Methoden werden bei routinemäßigen Biopsien aus transplantierten Organen oder nach dem Tod eingesetzt. So können entzündliche Reaktionen von Abstoßungsreaktionen differenziert werden.

**pathognomonische
„Eulenaugenzellen“**

Wegen des unterschiedlichen therapeutischen Ansatzes ist die Beantwortung der Frage, ob eine Virusreplikation oder eine Abstoßungsreaktion vorliegt, von entscheidender Bedeutung.

**Virusreplikation oder
Abstoßung?**

3.3 Serologie

Da bei immunsupprimierten Patienten sowohl die T-Zell-abhängigen Funktionen als auch die B-Zell-abhängige Antikörperproduktion beeinträchtigt sind, sind serologische Methoden, deren Voraussetzung intakte Immunfunktionen sind, für eine zuverlässige Diagnostik einer aktiven CMV-Infektion in der Transplantationsmedizin ungeeignet. Da die Antikörperproduktion mit Verzögerung auftritt, ist eine schnelle serologische Diagnostik nicht möglich.

Screening Zum *Screening* von CMV-Antikörpern bei Organspendern und -empfängern vor der Transplantation sind die serologischen Methoden wie der Latexagglutinationstests sowie die hochsensitive und automatisierte ELISA-Methode geeignet. So kann die Gefahr einer Reaktivierung bzw. die Suszeptibilität für eine Primärinfektion beim Transplantatempfänger und eine Risikokonstellation bezüglich CMV-Infektion im Vorfeld der Transplantation erkannt werden.

3.4 Zellkulturtechniken

„shell vial technique“

Die Entwicklung eines CMV-vermittelten zytopathischen Effektes in einer Zellkultur kann mehrere Wochen auf sich warten lassen. Die „shell vial technique“ erlaubt aber eine diagnostische Aussage bereits nach 24-48 Stunden. Der Nachweis infizierter Zellen gelingt hier mit Hilfe monoklonaler Antikörper, die CMV-Antigene im Kern sichtbar machen. Als Screeningmethode für eine präemptive Therapie ist diese Technik weniger geeignet, da den höchsten Voraussagewert für eine CMV-Erkrankung der Virusnachweis im peripheren Blut hat.

3.5 Antigenassay und Polymerase Chain Reaction

Direktnachweis von viraler DNA und Strukturproteinen ...

Die Identifizierung aktiver CMV-Infektionen erfolgt bei immunsupprimierten Patienten nach Organ- und Knochenmarktransplantationen durch den Direktnachweis viraler DNA und Strukturproteine im peripheren Blut. Aktive CMV-Infektionen sind so durch den direkten CMV-DNA-Nachweis mittels PCR und von CMV „lower matrix protein“ pp65 mittels monoklonaler Antikörper frühzeitig nachweisbar.

...schon vor klinischen Symptomen mittels ...

PCR und pp65-Test zeigen eine aktive CMV-Infektion schon vor dem Auftreten klinischer Symptome an.

pp65-Test und ...

Das Genom des CMV-Virus besteht aus einer doppelsträngigen DNS, die für zahlreiche Proteine kodiert. Je nach Produktionszeitpunkt im Replikationszyklus werden diese Proteine als „immediate-early“, „early“ and „late“ Antigene bezeichnet. Das pp65-Antigen zählt zu den „early“-Antigenen. Diese Tatsache macht sich der pp65-Antigentest zur Entdeckung von CMV-Antigenen in peripheren Leukozyten zunutze. Die Güte des Ergebnisses hängt in besonderem Maße von der Erfahrung beim Mikroskopieren, der Größe der Stichprobe und der Geschwindigkeit der Probenprozessierung ab. Die Methode kann qualitativ und quantitativ eingesetzt werden und kann als Screeningmethode z. B. nach soliden Organtransplantationen zur Entdeckung einer aktiven CMV-Infektion und auch zum Monitoring einer antiviralen Therapie verwendet werden.

Aufgrund der Variierung der Methoden ist der Vergleich der Ergebnisse verschiedener Laboratorien schwierig.

Tabelle 3.5-1: Prognostische Werte (Erkrankung) von CMV-Diagnosemethoden

Methode	Probe	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
Shell vial	Blut	8-63	86-88
PCR	Serum/Plasma	50-100	45-63
pp65	Blut	50-83	71-80

Quelle: nach Sia und Patel 2000

Der Nachweis von CMV-DNA (auch von CMV-mRNA) in Leukozyten, Biopsiematerial, Serum und Harn gelingt mit der *PCR*-Methode. Der wesentliche Vorteil der PCR liegt in ihrer hohen Sensitivität. Der Nutzen eines positiven PCR-Befundes für einen präemptiven Therapieansatz ist nur bei regelmäßigen Probenahmen und Quantifizierung in kurzen zeitlichen Abständen gewährleistet. Die PCR ist ein sensitiver virologischer Parameter, um die Therapieeffektivität zu evaluieren. Die standardisierte quantitative PCR ermöglicht eine bessere Messung der „CMV-Viruslast“ und eine verbesserte Therapieindikationsbestimmung. Diese Methode findet auch Einsatz beim CMV-Monitoring im Rahmen von Knochenmarktransplantationen.

PCR ...

**... ermöglicht
Therapieindikations-
bestimmung**

Literaturquellen

Kayser et al. 1989,
Patel in Paya 1996,
Paya 1996,
Keeser et al. 1997,
Rath und Bogner 1997,
Sperschneider et al. 1998,
Sia und Patel 2000,
Halwachs-Baumann et al. 2001,
Singh 2001.

4 Prophylaxe und Therapie im Überblick

In der klinischen Praxis wird aufgrund der schwerwiegenden Folgen einer aktiven CMV-Infektion in der Transplantationsmedizin den prophylaktischen Maßnahmen besondere Beachtung geschenkt.

Eine Kombination von gezielter Prophylaxe und präemptiver Therapie wird momentan in der wissenschaftlichen Literatur häufig diskutiert. Dieser präemptive Therapieansatz umfasst die zielgerichtete Prophylaxe von Hochrisikogruppen und frühen (präemptiven) Therapiebeginn bei Indikation durch Monitoring mittels PCR oder pp65-Test.

**besondere Beachtung
prophylaktischer
Maßnahmen**

**präemptiver
Therapieansatz in
Diskussion**

Tabelle 4-1: Indikationen für CMV-Prophylaxe und -Therapie

Prophylaxe/Therapie	Indikationen
universelle Prophylaxe	Transplantation
gezielte Prophylaxe	z. B.: Induktions- und Antiabstoßungstherapie
präemptive Therapie	Virämienachweis durch Monitoring
Therapie	klinische Symptome

Gezielte Prophylaxe und präemptive Therapie haben im Gegensatz zur universellen Prophylaxe die Vorteile Kosten, Nebenwirkungen und Resistenzentwicklungen zu reduzieren. Kritik wird an der Effektivität, der Logistik, den Monitoringkosten und dem potentiellen Fehler, indirekten Folgen der CMV-Infektion nicht vorzubeugen, geübt. Ein *wesentlicher* Therapiebestandteil ist unabhängig von der Wahl der CMV-Prophylaxe bzw. Therapie die Reduzierung der immunsuppressiven Therapie.

Vorteile/Nachteile

Ein *ideales* CMV-Prophylaktikum sollte folgende Charakteristika aufweisen: es sollte in oraler Form erhältlich sein, sicher sein und nur wenige Laborkontrollen erfordern. Es sollte keine schwerwiegenden Interaktionen mit anderen in der Transplantationsmedizin eingesetzten Medikamenten vorweisen. Die antivirale Aktivität sollte auf andere Mitglieder der Herpesfamilie ausgedehnt sein. Es sollte kosteneffektiv sein (Paya 1996).

**ein ideales CMV-
Prophylaktikum sollte ...**

Die optimale Therapiedauer bei einem bestimmten Patienten ist unbekannt. Das Monitoring mit PCR und/oder pp65-Test dient auch zur Optimierung der Therapiedauer.

**Optimierung der
Therapiedauer**

Literaturzitat

Die Position einer allgemeinen Prophylaxe könnte bei Vorliegen neuer Studienergebnisse (Design: randomisiert, kontrolliert, prospektiv) im Vergleich zur präemptiven Therapie im Hinblick auf Kosten, speziell in der moderaten Risikogruppe (E+/S+, E+/S-) aufgegeben werden. Eine CMV-Prophylaxe bei Induktionstherapie oder Antiabstoßungstherapie mit OKT3 oder ATG ist obligatorisch (Kuypers und Venreterghem 1999).

4.1 Allgemeine Vorbeugung

präventive Maßnahmen	Zu den möglichen vorbeugenden Maßnahmen zählen das Wissen über die CMV-Antikörperkonstellation, die Expositionsprophylaxe, die passive und experimentelle aktive Immunisierung, das CMV-Monitoring sowie die antivirale Medikation.
CMV-AK-Screening	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Serologisches Screening</i>: Es wird vor der Transplantation zum Ausschluss einer akuten CMV-Infektion und zum Nachweis einer eventuell latenten Infektion bei Empfänger und Spender eingesetzt.
Expositionsprophylaxe	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Expositionsprophylaxe: CMV-Antikörper Konstellation</i> – Das Vorgehen – CMV-Antikörper negative Empfänger erhalten nur Organe von CMV-Antikörper negativen Spendern wäre optimal, ist aber auf Grund dringender klinischer Indikationen im Transplantationsalltag zumindestens bei einigen Organen nicht berücksichtigbar. <i>CMV-freie Blutprodukte</i> Eine der einfachsten und direktesten Methoden zur Risikoreduzierung ist die Verwendung von CMV-Antikörper-negativen bzw. filtrierten Blutprodukten: CMV-Antikörper-negative Empfänger sollten nur CMV-Antikörper-negative Blutprodukte oder filtrierte leukozytenarme Erythrozyten- oder Thrombozytenkonzentrate erhalten (Bowden et al. 1995). Das Risiko einer CMV-Infektion ist proportional zum Volumen der transfundierten Blutprodukte.
aktive und passive Immunisierung	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Immunisierung</i>: Eine <i>aktive Immunisierung (Impfung)</i> aller seronegativen potentiellen Transplantatempfänger würde einen schwerwiegenden Krankheitsverlauf einer CMV-Infektion verhindern. Die experimentelle Impfung konnte bei Nierentransplantierten (E-/S+) die Symptome einer Primärinfektion mildern. Obwohl ein kompletter Schutz mit einer Impfung nicht erzielt werden kann, kann sie vor schweren Krankheitsverläufen schützen. Die Gabe von Immunglobulinen entspricht einer <i>passiven Immunisierung</i>.
CMV-Monitoring	<ul style="list-style-type: none"> • <i>CMV-Monitoring</i>: Das Monitoring umfaßt zeitlich festgelegte Kontrollen mittels pp65-Antigenassay, CMV-DNA-PCR sowie serologischer Methoden, Biopsien, und Kulturen. Das Virämie-Monitoring sollte besonders in Risikozeiten und bei Hochrisikogruppen (Antilymphozytenglobulin-Therapie, unmittelbar nach Herz-, Lungen-, Pankreas- und Lebertransplantationen, spezielle CMV-Antikörperkonstellation) eingesetzt werden.
Virustatika	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Medikamentöse Prophylaxe</i>: Zur antiviralen medikamentösen Prophylaxe stehen Virustatika (z. B. Aciclovir, Ganciclovir) zur Verfügung.

4.2 Virustatika

Hemmung der Virussythese	Virustatika hemmen die Synthese von Viren, sie sind gegen latente Viren nicht wirksam. Es ist möglich, dass die Gefahr der Resistenzentwicklung auf Grund von <i>langem</i> prophylaktischen und therapeutischen Einsatz von Ganciclovir in Zukunft ansteigen wird (Singh 2001). Die Resistenzentwicklung ist im Rahmen von soliden Organtransplantationen bis dato nicht häufig.
---------------------------------	---

4.2.1 Präparate

Aciclovir (z. B. Zovirax®) und Valaciclovir (Valtrex®)

Die Nukleosidanaloga Aciclovir und Valaciclovir (Prodrug) haben sich vor allem in der Herpes simplex Virus-Prophylaxe bewährt. Aciclovir zeigt in vitro eine geringe Wirksamkeit gegen CMV, wurde aber auch für die CMV-Prophylaxe bei Nierentransplantierten erfolgreich eingesetzt. Valaciclovir zeichnet sich durch seine bessere orale Bioverfügbarkeit aus. Aciclovir wird bei der Prophylaxe auch für CMV-Infektionen bei Knochenmarktransplantationen eingesetzt.

geringere Wirksamkeit gegenüber CMV

Ganciclovir (Cymevene®)

Ganciclovir gilt als „first-line“ CMV-Prophylaktikum und Therapeutikum. Es ist ein Guanosinanalagon und benötigt zur Umwandlung in seine aktive Form ein virales Enzym. Es hemmt so die Virusreplikation. Ganciclovir kann intravenös und peroral verabreicht werden. Es weist eine geringe Resorptionsrate und Bioverfügbarkeit auf.

I. Wahl für Prophylaxe und Therapie

Hauptnebenwirkungen von Ganciclovir sind seine dosislimitierende Myelotoxizität (Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie) und seine Nephrotoxizität. Jede Woche Ganciclovirtherapie erhöht das Risiko für eine invasive Aspergillose um den Faktor 1.4 (Einsele in Singh 2001). Die Nebenwirkungen treten nach soliden Organtransplantationen weniger schwer als bei Knochenmarktransplantationen und bei HIV-Infizierten auf. Ganciclovir zeigt eine unzureichende Penetration der Blut-Hirnschranke. *Valganciclovir* wird in klinischen Studien peroral eingesetzt. Seine orale Verfügbarkeit ist deutlich höher als bei Ganciclovir.

myelo- und nephrotoxisch

Hinweise für eine Resistenz bieten persistierende hohe oder unter Therapie wieder ansteigende CMV-DNA-PCR-Werte im peripheren Blut unter Therapie mit Ganciclovir. Auf Grund der relativ begrenzten Verabreichungszeit in der soliden Organtransplantationsmedizin im Gegensatz zur CMV-Therapie bei HIV-Infizierten, scheint das Resistenzrisiko nicht hoch zu sein.

mögliche Resistenzentwicklung

Die Ganciclovir-Tagesdosis liegt bei 3000 mg/d peroral bei Prophylaxe und Erhaltungstherapie. In der Initialphase werden 2 x 5 mg/kgKG intravenös für 7-14 Tage verabreicht. Vom Verlauf abhängig liegt die Erhaltungsdosis intravenös bei 6 mg/kgKG an 5 Wochentagen bzw. 5 mg/kgKG an 7 Wochentagen (Austria Codex/Jasek 2000/2001).

empfohlene Dosierung

Foscarnet (Foscavir®)

Foscarnet ist ein Pyrophosphatanalagon, das ohne vorherige Umwandlungsschritte die virale DNA-Polymerase hemmt und auch gegen Ganciclovir-resistente CMV-Stämme wirksam ist. Das Nebenwirkungsspektrum umfasst Nephrotoxizität und Elektrolytstörungen. Eine Kombinationstherapie mit Ganciclovir ist möglich. Foscarnet gilt als Mittel der ersten Wahl bei CMV-Enzephalitis. Es ist nur parenteral einsetzbar.

wirksam bei Ganciclovir-resistenten CMV-Stämmen

Cidofovir (Vistide®)

Einsatz bei CMV-Retinitis

Cidofovir ist ein Nukleotidanalogue, das von der Aktivierung durch virale Enzyme unabhängig ist. Es wird bei Ganciclovir-resistenten CMV-Stämmen eingesetzt. Es zeigt eine ausgeprägte Nephrotoxizität. Es wird bei CMV-Infektionen (Retinitis) meist bei HIV-infizierten Patienten eingesetzt. Sein Einsatz nach soliden Organtransplantationen befindet sich im Forschungsstadium.

4.2.2 Exkurs: Virustatika – Klinische Wirksamkeit

auf „Cochrane-Review“ basierend

Die folgenden Aussagen basieren auf dem Cochrane Review „*Cytomegalovirus prophylaxis with antiviral agents for solid organ transplantation*“ (Couchoud 2000).

heterogene Studiendesigns, differente Diagnosekriterien, ...

Es wurden 13 randomisierte, prospektive und kontrollierte Studien mit insgesamt 1.138 Patienten, 585 in der Behandlungsgruppe und 553 in der Kontrollgruppe eingeschlossen. Die methodologische Qualität der Studien war heterogen. Die Definitionen von CMV-Infektion, CMV-Syndrom und CMV-Erkrankung variierten. Ein zusätzliches Problem stellten die verschiedenen diagnostischen Labortechniken dar.

Tabelle 4.2-1: Übersicht eingeschlossener Studien

Studie	Jahr	Methode	Organe	Präparat
Ashan et al.	1996	kontrolliert	Niere	GCV p. o.
Balfour et al.	1989	doppelblind, plazebokontrolliert	Niere	ACV p. o.
Cohen et al.	1993	kontrolliert	Leber	GCV i. v.
Hibberd et al.	1995	kontrolliert	Niere	GCV i. v.
Kletzmayer et al.	1996	kontrolliert	Niere	ACV p. o.
Leray et al.	1995	kontrolliert	Niere	GCV i. v.
MacDonald et al.	1995	doppelblind, plazebokontrolliert	Herz	GCV i. v.
Merigan et al.	1992	doppelblind, plazebokontrolliert	Herz	GCV i. v.
Pouteil-Noble et al.	1996	doppelblind, plazebokontrolliert	Niere	GCV i. v., ACV p. o.
Rondeau et al.	1993	kontrolliert	Niere	GCV i. v.
Saliba et al.	1993	kontrolliert	Leber	ACV p. o.
Saliba et al.	1996	doppelblind, plazebokontrolliert	Leber	GCV p. o.
Singh et al.	1994	kontrolliert	Leber	ACV p. o.

signifikante CMV- Erkrankungsabnahme

Prophylaxe mit Virustatika (Aciclovir und/oder Ganciclovir) zeigte eine signifikante Abnahme an CMV-Erkrankungen im Vergleich zu Placebo oder keiner Prophylaxe. Auch zeigte sich bei Ganciclovir eine signifikante Senkung der CMV-Infektionsrate.

Die Prophylaxe mit Virustatika führte bei soliden Organtransplantationen nur bei E-/S+ und E+/S+ zu einer signifikanten Reduzierung von CMV-Erkrankungen. Bei Nieren-, Leber- und Herztransplantierten kam es zu einer signifikanten Abnahme an CMV-Erkrankungen. Nur bei Nieren- und Lebertransplantierten kam es auch zu einer signifikanten Abnahme von CMV-Infektionen.

Aufgrund dieser Metaanalyse wird der Einsatz von Virustatika zur Vorbeugung einer CMV-Erkrankung und CMV-Infektion bei soliden Organtransplantierten befürwortet.

Es konnte keine signifikante Abnahme bei Transplantatverlust, akuter Abstoßungsreaktion oder Tod festgestellt werden. Eine Analyse über Dosis, Therapiedauer und konkomitante immunsuppressive Therapie konnte auf Grund der niedrigen Patientenzahl in den Studien nicht erfolgen.

Aus der Metaanalyse folgend, könnte eine Prophylaxe mit Virustatika bei 100 spezifischen Patienten 18 CMV-Erkrankungen und 19 CMV-Infektionen verhindern.

Berechnungen ergeben ...

4.3 CMV-spezifische Immunglobuline

Die Gabe von CMV-spezifischen Immunglobulinen entspricht einer passiven Immunisierung. Die therapeutische Effektivität sowie die Kombinationstherapie mit Ganciclovir wird in der wissenschaftlichen Literatur kontroversiell bewertet. Die Kombinationstherapie kann bei speziellen Patientengruppen (z. B. schwere CMV-Pneumonie) von Nutzen sein. Die Nebenwirkungsrate liegt unter 5 %, zu den Symptomen zählen Kopfschmerzen, Übelkeit und Fieber.

... entspricht passiver Immunisierung

In Österreich stehen zwei Präparate (Cytoglobin 5 %® und Cytotect®) zur Verfügung. Unterschiede bestehen unter anderen in den Paul Ehrlich Einheiten, in den Immunglobulinsubklassen und dem Proteingehalt. Der Vergleich der Immunglobuline untereinander bezüglich klinischer Wirksamkeit ist in vitro nicht ausreichend möglich. Einen Rückschluss auf die Wirksamkeit der Präparate lassen die Titerangaben in den seltensten Fällen zu, da die verwendeten Testmethoden nicht international standardisiert sind. Sie dienen vielmehr einer internen Qualitätskontrolle (Schaffer und Blanche-Ganter 1998). Die allgemeinen Immunglobulinpräparate enthalten CMV-spezifische Antikörper in geringerem und unterschiedlichem Ausmaß, weiters differieren die Immunglobulinzusammensetzungen in den verschiedenen Ländern stark.

keine standardisierten Labortestmethoden zur Wirksamkeit

Literaturquellen

De Clercq 1982,
Paya 1996,
Rath und Bogner 1997,
Couchoud 2000,
Sia und Patel 2000,
Singh 2001.

5 Immunglobuline: Klinische Wirksamkeit

Zur Prophylaxe und/oder Therapie der CMV-Infektion bei Transplantatempfängern stehen prinzipiell mehrere Optionen zur Wahl. Einerseits sind sowohl CMV-spezifische Immunglobuline (CMVIG) als auch nicht spezifische Immunglobuline (IVIg) im Einsatz. Weiters stehen die im letzten Kapitel genannten Virustatika zur Disposition.

**Optionen für
Prophylaxe/Therapie**

5.1 Systematischer Review

In dem vorliegenden *systematischen Review* wurden folgende Fragestellungen untersucht:

Fragestellungen

1. Gibt es Evidenz, dass CMVIG oder IVIG in der Therapie CMV-assoziiertes Komplikationen im Vergleich zu Placebo überlegen sind?
2. Gibt es Evidenz, dass CMVIG oder IVIG in der Therapie CMV-assoziiertes Komplikationen im Vergleich zu Placebo unter antiviraler Therapie überlegen sind?

5.1.1 Literatursuche

Klinische Studien wurden aus dem „Cochrane Controlled Trials Register“, MEDLINE, EMBASE, Biosis Previews und dem Science Citation Index identifiziert. Weiters wurden die Referenzlisten der so aufgefundenen Publikationen klinischer Studien, sowie aller vorhandenen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen durchgesehen. Die folgende Suchstrategie wurde für das „Cochrane Controlled Trials Register“ verwendet:

Literatursuche

Cytomegalovirus-Infektionen
[prevention-and-control]; Immunization,-Passive;
Opportunistic-Infektionen [prevention-and-control];
Transplantation-Immunology [Immunology];
Cytomegalovirus-Infektionen [Immunology]; Immune-Tolerance
[Immunology]; Opportunistic-Infektionen [Immunology]; Human

Suchstrategie

Die Suchstrategie für MEDLINE, EMBASE, Biosis Previews und den Science Citation Index wurde dementsprechend angepasst. Es gab keinerlei Restriktionen in bezug auf die Sprache, in der die Ergebnisse veröffentlicht wurden. Mehrfachpublikationen von Patientendaten wurden, falls erkannt, nicht in die Analyse inkludiert.

5.1.2 Interventionen und Studienqualitäten

Basierend auf dem vorliegenden Material an publizierten Studien wurden folgende Studien zur Metaanalyse herangezogen:

1. Prospektive Studien
2. Randomisierte Studien.

Dabei wurden alle klinischen Studien, in denen der Effekt von CMVIG oder IVIG versus Placebo oder keiner Therapie bei Patienten mit Organ- oder Kno-

Studienqualitäten

chenmarktransplantation unabhängig von der zusätzlich verabreichten Medikation untersucht wurden, einbezogen. Verblindete Studien zum Thema dieser Metaanalyse liegen nahezu keine vor, da die Verblindung bei Studien dieser Art sehr aufwendig ist. Bezüglich der Allokation der Patienten lagen keine Informationen vor, so dass alle Studien, die im Methodenteil eine Randomisierung angaben, einbezogen wurden. Bei Publikationen, die die Ergebnisse von randomisierten und nicht-randomisierten Patienten gemeinsam vorstellen, wurden nur die Ergebnisse der adäquat randomisierten Patienten zur Metaanalyse herangezogen.

5.1.3 Patienten

Inkludiert wurden Patienten mit Herz-, Nieren-, Leber- oder Knochenmarktransplantation, unabhängig vom serologischen Status vor der Operation und unabhängig vom serologischen Status des Spenders.

Nicht inkludiert wurden Patienten mit Stammzelltransplantation.

Tabelle 5.1-1: Eingeschlossene Studien

Studie	Jahr	Transplantation	Patientenzahl (n)
Bailey et al.	1993	Herz (3), Lunge (4), Niere (14)	21
Boland et al.	1993	Herz (6), Niere (22)	28
Bordigoni et al.	1987	Knochenmark	60
Bowden et al.	1986	Knochenmark	41
Bowden et al.	1991	Knochenmark	120
Cofer et al.	1991	Leber	50
Condie et al.	1984	Knochenmark	55
Fehir et al.	1989	Leber (7), Lunge (7), Herz (22), Herz-Lunge (4), Niere (35)	75
Feinstein et al.	1999	Knochenmark	241
Greger et al.	1986	Niere	48
Grundmann et al.	1987	Niere	100
Kasiske et al.	1989	Niere	28
Metselaar et al.	1989	Niere	40
Meyers et al.	1983	Knochenmark	62
Peraldi et al.	1996	Niere	41
Ringden et al.	1987	Kochenmark	54
Rostaing et al.	1997	Niere	28
Ruutu et al.	1997	Knochenmark	28
Saliba et al.	1989	Leber	34
Snydman et al.	1987	Leber	59
Snydman et al.	1993	Leber	141
Steinmüller et al.	1990	Niere	34
Stippel et al.	1991	Niere	120
Sullivan et al.	1990	Knochenmark	369
Winston et al.	1982	Knochenmark	48
Winston et al.	1987	Knochenmark	75
Winston et al.	1993	Knochenmark	48

5.1.4 Zielvariablen

Folgende Zielvariablen wurden im vorliegenden Review untersucht:

1. *CMV-Infektion – asymptomatisch*: Diese wurde definiert als Isolierung oder Identifikation von CMV unabhängig vom klinischen Material (Blut, Urin, Sputum, Stuhl), positive Serokonversion (positive CMV-IgM vorhanden oder CMV-IgG mehr als 4-fach erhöht) oder als Evidenz für virale CMV Replikation (pp65 Antigen oder positive CMV-PCR) ohne die unter 2. spezifizierten klinischen Symptome. **asymptomatische CMV-Infektion**
2. *CMV-Infektion – symptomatisch (CMV-Erkrankung)*: Symptomatische CMV-Infektion wurde definiert als histologischer Nachweis einer positiven CMV-Kultur, gewonnen aus einer Gewebeprobe und dem Vorliegen typischer klinischer Manifestationen. Proben wurden dabei entweder durch Leber- oder Lungenbiopsie oder durch endoskopische oder bronchoskopische Mukosabiopsie gewonnen. In einigen Studien wurden auch bronchoalveoläre Lavagen oder Liquor verwendet. Weiters wurde das gleichzeitige Vorliegen eines positiven Virusnachweises im peripheren Blut oder Serokonversion und eines CMV-Syndroms als *CMV-Erkrankung* definiert. *CMV-Syndrom* wurde als virologisch abgesicherte Erkrankung mit Fieber und Leukopenie (< 3000 Leukozyten/mm³), Lymphozytose (>20 % der peripheren Leukozyten), Thromozytopenie (< 100.000 Plättchen/mm³), und ein mehr als 2,5-fach erhöhter Serum Alanin Aminotransferase Spiegel mit oder ohne Mononukleose-artigen Manifestationen viraler Erkrankung definiert. Weiters war für die Diagnose einer symptomatischen CMV-Infektion das Vorliegen einer CMV-Erkrankung in mindestens 2 Organen notwendig oder aber zumindest eines der folgenden Symptome: Retinitis, Pneumonie, Beteiligung des Zentralnervensystems, invasive Pilzerkrankung oder parasitäre Erkrankung in Zusammenhang mit der CMV-Infektion. **symptomatische CMV-Infektion**
3. *Mortalität*: Dabei wurde sowohl CMV-abhängige als auch CMV-unabhängige Mortalität berücksichtigt. Weiters wurden Mortalitätsdaten unabhängig von der Beobachtungsdauer inkludiert. **Mortalität**

5.1.5 Medikation und Dosis

In den vorliegenden Review wurden sowohl Studien mit CMV-spezifischen Immunglobulinen (CMVIG) als auch Studien mit nicht spezifischen Immunglobulinen (IVIg) inkludiert. Dabei wurden sowohl kommerziell hergestellte Produkte als auch von den jeweiligen Untersuchern in Labors zu Studienzwecken speziell in Auftrag gegebene Präparate berücksichtigt. Alle Studien wurden unabhängig von der Begleitmedikation inkludiert.

CMV-spezifische und unspezifische Immunglobuline

Drei therapeutische Schemata existieren für Immunglobuline bei Patienten mit Organ- oder Knochenmarktransplantation:

Prophylaxe-/Therapieschemata

1. *Prophylaktische Therapie*: Immunglobuline werden an Transplantationpatienten verabreicht, um eine aktive Infektion zu verhindern.
2. *Kombination von präemptiver Therapie und gezielter Prophylaxe*: Behandlung von Hochrisikopatienten. Die präemptive Therapie wird begonnen, falls Evidenz viraler Replikation vorhanden ist oder in Fällen stark erhöhter Immunsuppression (entspricht gezielter Prophylaxe), jedoch bevor der Ausbildung klinischer CMV-assoziiierter Symptome.
3. *Behandlung der symptomatischen CMV-Erkrankung*: Die Therapie mit Immunglobulinen wird nur gestartet, falls eine CMV-Infektion mit klinisch eindeutig zuordenbaren Symptomen vorliegt.

In dem vorliegenden Review wurden Studien unabhängig von den verwendeten Dosis Regimen inkludiert.

5.1.6 Methodik

Reviewmethodik

Die Selektion der klinischen Studien erfolgte unabhängig durch die beiden Reviewer. Von den ausgewählten Studien wurden Volltextkopien besorgt. An Hand dieser Volltextkopien wurde entschieden, ob die klinische Studie den oben angegebenen Kriterien des Reviews entsprach. Lagen zwischen den beiden Reviewern Differenzen vor, wurden diese durch Diskussion bzw. durch Kontaktierung eines unabhängigen Spezialisten gelöst. Die Datenextraktion erfolgte ebenfalls unabhängig durch die beiden Reviewer und allfällige Differenzen wurden durch Diskussion beseitigt. Die Daten aller Studien, die denselben Zielparameter untersuchten, wurden unter Verwendung der Peto-Methode sub-summiert, nachdem die Resultate zwischen den klinischen Studien mittels Chi-Quadrat Test auf Heterogenität getestet worden waren.

5.2 Metaanalyse

signifikante Reduzierung der CMV-Infektion

Die Ergebnisse der *Metaanalyse* sind in den Abbildungen 1-3 dargestellt. IVIG oder CMVIG führten zu einer signifikanten Reduktion der asymptomatischen CMV-Infektion im Vergleich zu keiner Therapie. Der Effekt auf die symptomatische CMV Infektion war ebenfalls signifikant, wenn auch geringer. Im Gegensatz dazu war der Effekt von CMVIG und IVIG auf die Mortalität *nicht* signifikant.

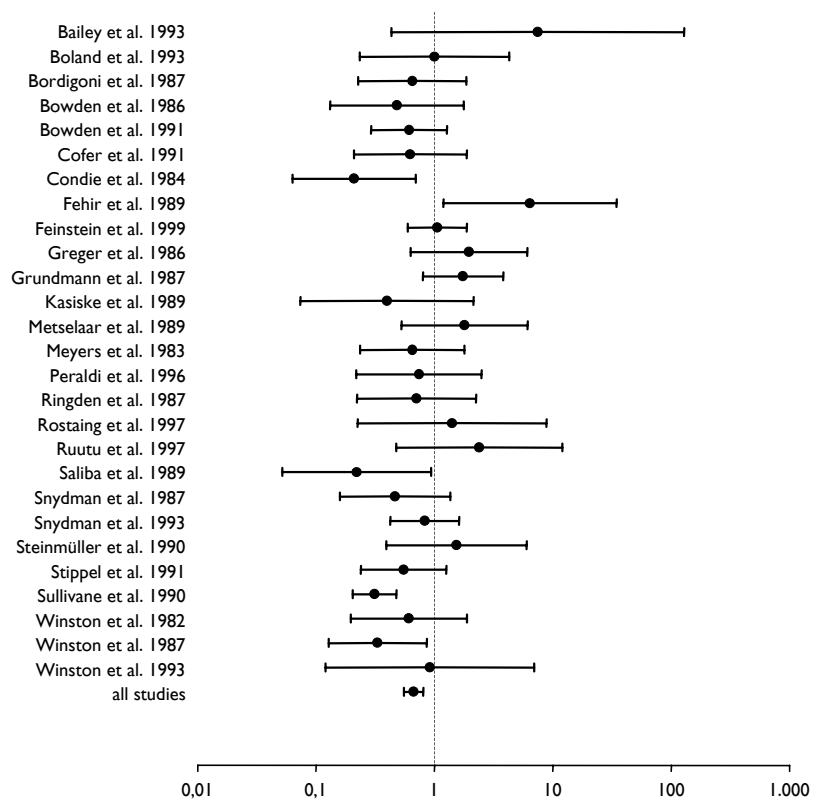


Abbildung 5.2-1: Odds Ratio: Immunglobuline in der Prophylaxe/Therapie der asymptomatischen CMV-Infektion

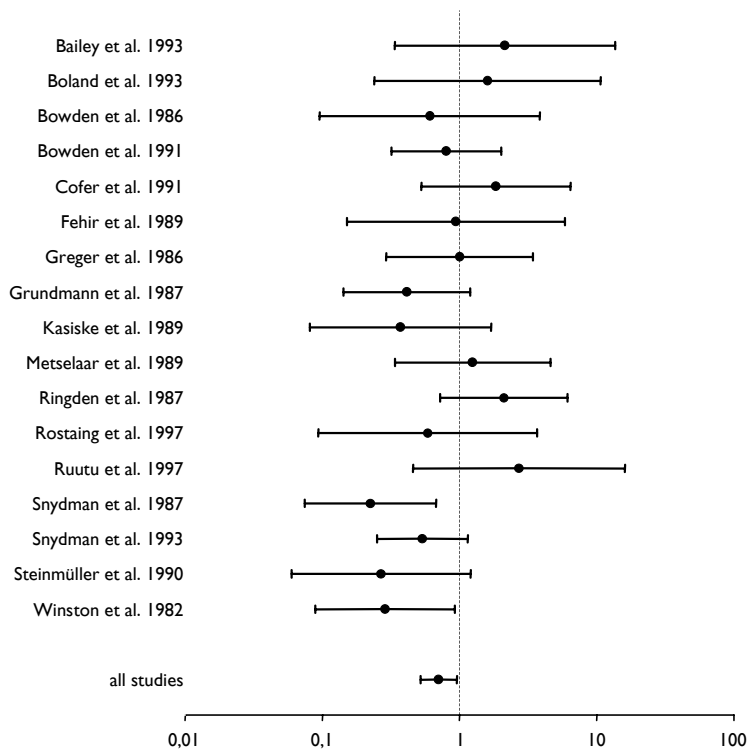


Abbildung 5.2-2: Odds Ratio: Immunglobuline in der Prophylaxe/Therapie der symptomatischen CMV-Infektion

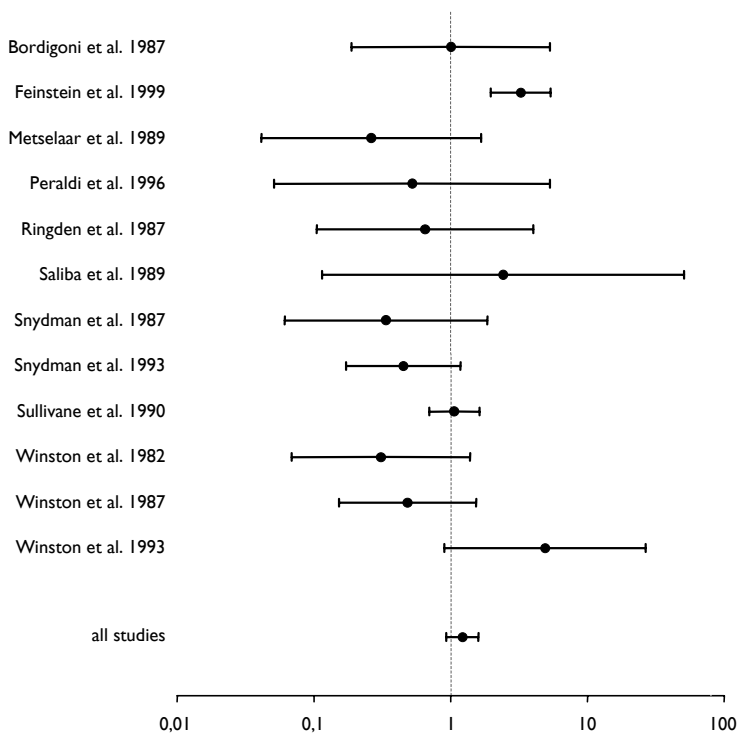


Abbildung 5.2-3: Odds Ratio: Immunglobuline in Bezug auf die Mortalität

Die Tabelle präsentiert die Ergebnisse der Subanalyse. Auffallend ist dabei, dass Immunglobuline bei Patienten mit Nieren, Leber- oder Herztransplantation sowohl in bezug auf die CMV-Erkrankung als auch in Bezug auf die Mortalität eine signifikante Verbesserung brachten, was bei Knochenmarktransplantationspatienten nicht der Fall war.

Tabelle 5.2-1: Odds Ratios der Subgruppenanalysen

	CMV-Infektion	CMV-Erkrankung	Mortalität
solide Organtransplantation (SO)	OR = 0,956 0,714-1,28 (95 % CI)	OR = 0,63 0,436-0,911 (95 % CI)	OR = 0,439 0,217-0,89 (95 % CI)
Knochenmarktransplantation (KM)	OR = 0,518 0,406-0,661 (95 % CI)	OR = 0,902 0,524-1,552 (95 % CI)	OR = 1,447 1,08-1,938 (95 % CI)
CMV- spezifische IG (CMVIG)	OR = 0,753 0,583-0,973 (95 % CI)	OR = 0,68 0,484-0,955 (95 % CI)	OR = 0,411 0,236-0,715 (95 % CI)
unspezifische IG (IVIg)	OR = 0,568 0,437-0,739 (95 % CI)	OR = 0,822 0,412-1,637 (95 % CI)	OR = 1,568 1,156-2,125 (95 % CI)
Transplantationen (SO + KM) CMVIG und IVIG	OR = 0,667 0,553-0,804 (95 % CI)	OR = 0,706 0,52-0,957 (95 % CI)	OR = 1,215 0,928-1,592 (95 % CI)

„number needed to treat“

Bei 100 spezifischen Patienten könnten Immunglobuline (allgemeine und CMV-spezifische gemeinsam ausgewertet) 9 CMV-Infektionen sowie 5 CMV-Erkrankungen verhindern. Die „number needed to treat“ für Immunglobuline (allgemeine und CMV-spezifische gemeinsam ausgewertet) beträgt 11 (CMV-Infektion) bzw. 18 (CMV-Erkrankung).

mit CMVIG bessere Ergebnisse

Generell sind die Ergebnisse unter CMVIG Prophylaxe besser als unter IVIG Prophylaxe. Dies gilt insbesondere für CMV-Erkrankung aber auch für die Mortalität.

5.3 Diskussion und Schlussfolgerungen

therapeutischer Effekt von CMVIG und IVIG

Die vorliegende Metaanalyse klinischer Studien über Immunglobuline bei Transplantationspatienten legt nahe, dass sowohl IVIG als auch CMVIG einen therapeutischen Effekt haben. In der Analyse aller Patienten war dieser Effekt von Immunglobulinen sowohl für CMV-Infektion als auch für CMV Erkrankung signifikant. Im Gegensatz dazu war der Effekt von Immunglobulinen auf die Mortalität nicht signifikant. Die Interpretation der Metaanalyse in bezug auf die Überlebensrate muss jedoch aufgrund der Inhomogenität der Patientengruppen mit Vorsicht geschehen.

CMVIG versus IVIG

Weiters gibt die Metaanalyse Hinweise auf Unterschiede zwischen IVIG und CMVIG in der prophylaktischen Therapie von CMV-assoziierten Komplikationen bei Transplantationspatienten. Von den 3 Studien, die IVIG und CMVIG

direkt verglichen haben, war jedoch nur bei einer CMVIG gegenüber IVIG überlegen (Condie und O’Rielly 1984), wohingegen in 2 Studien kein Unterschied zwischen den Behandlungsmethoden detektierbar war (Fassbinder et al. 1986; Stippel et al. 1991). Dennoch kann aufgrund der Ergebnisse der vorliegenden Metaanalyse vermutet werden, dass CMVIG gegenüber IVIG in der CMV-Prophylaxe bei Transplantationspatienten überlegen ist.

Da in allen Studien außer einer (Metselaar et al. 1989) Immunglobuline prophylaktisch verabreicht wurden, ist die Frage, welches Prophylaxe-/Therapieschema für Immunglobuline geeignet ist, aufgrund der Datenlage derzeit nicht beantwortbar. Dies gilt ebenso für die genaue Dosis der Immunglobuline. Aufgrund der sehr heterogenen Einzeldosen (100 mg/kg bis 1000 mg/kg) und der unterschiedlichen Verabreichungsdauer ist die Frage der optimalen Dosis von IVIG oder CMVIG nicht zu klären.

Die Ergebnisse der Subanalyse deuten darauf hin, dass die Wirksamkeit von Immunglobulinen bei Organtransplantationspatienten höher ist als bei Knochenmarktransplantationspatienten. Dies gilt sowohl für die Häufigkeit von CMV-Erkrankung als auch für die Mortalität. Während bei Patienten mit Herz-, Nieren- oder Lebertransplantation die Mortalität unter IVIG oder CMVIG Therapie sinkt, führt IVIG oder CMVIG bei Patienten mit Knochenmarktransplantation sogar zu einer signifikanten, wenn auch geringfügigen Zunahme der Mortalität. Zu Transplantatverlust und akuter Abstoßungsreaktion können – in Ermangelung aussagekräftiger Daten – keine Aussagen gemacht werden. Es ist davon auszugehen, dass bei Transplantatverlust und Abstoßungsreaktion andere Parameter (Immunsuppression) wichtiger sind als CMV.

In der vorliegenden Arbeit wurde auf eine Subanalyse der Daten in bezug auf den serologischen Status des Spenders bzw. des Empfängers verzichtet, da in den meisten Studien keine Subgruppenanalyse angegeben ist. Dies wurde bereits in früheren Metaanalysen mit ähnlichem Thema festgestellt (Bass et al. 1993; Glowacki und Smaill 1993; Messori et al. 1994; Wittes et al. 1996).

Insofern ist die wichtige Frage, ob IVIG oder CMVIG spezifisch bei CMV-seronegativen Empfängern, die das Organ oder Knochenmark eines seropositiven Spenders (Hochrisikogruppe) erhalten, nicht ausreichend geklärt.

Bei der vorliegenden Metaanalyse ist zu beachten, dass neben den allgemein bekannten Limitierungen der Methode selbst, die durchschnittliche Studienqualität gering war. Da dies nahezu alle Studien in dem selben Maße betrifft (insbesondere fehlende Verblindung), wurde kein Bewertungsfaktor eingeführt.

Abgesehen von den methodischen Schwächen aller bisher publizierten Daten ist jedoch vor allem zu bemerken, dass adäquate Studien zur Frage, ob Immunglobuline gegenüber anderen Therapieoptionen überlegen oder zumindest gleichwertig sind, fehlen. Die einzig publizierte Studie wurde an 31 Herztransplantationspatienten durchgeführt und legt nahe, dass Ganciclovir gegenüber CMVIG bei der Prävention der symptomatischen CMV-Infektion überlegen ist (Aguado et al. 1995).

Dementsprechend liegt derzeit keine Evidenz vor, dass IVIG oder CMVIG gegenüber Ganciclovir bei Transplantationspatienten vorzuziehen sind. Weiters gibt es derzeit keine Evidenz, dass IVIG oder CMVIG additive Effekte zu antiviraler Therapie mit Substanzen wie Ganciclovir, Aciclovir oder Foscarnet besitzen.

Die einzige existierende Studie zu diesem Thema hat, allerdings bei geringer Fallzahl, keinen Effekt von CMVIG unter Ganciclovir bei Nierentransplantationspatienten gefunden (Rostaing et al. 1997).

keine Antwort zu Prophylaxe-/Therapieschemata und Dosierung

Ergebnisse bei SOT besser als bei KMT

keine Aussage zu Transplantatverlust und akuter Abstoßung

fast keine CMV-Subgruppendifferenzierung in Studien

methodische Schwächen

fehlender Vergleich CMVIG, IVIG/andere Optionen

keine Evidenz, dass CMVIG/IVIG zu bevorzugen sind

6 Transplantationsmedizin in Österreich

Die Organtransplantation ist heute ein medizinisch etabliertes und gesellschaftlich akzeptiertes Verfahren zur Therapie eines terminalen Organversagens. Durch die Transplantation von Herz, Leber, Lunge kann einer tödlich verlaufenden Erkrankung erfolgversprechend begegnet werden. Die Nierentransplantation und in bestimmten Fällen die kombinierte Pankreas-Nieren-Transplantation eröffnen einer großen Zahl von Dialysepatienten die Chance, eine bessere Lebensqualität zu erreichen. Patienten mit einem funktionierenden Nierentransplantat haben eine wesentlich bessere Überlebensprognose als Dialysepatienten. Weiters stieg in den vergangenen Jahren die Anwendung menschlich allogenen Gewebes im Rahmen der medizinischen Versorgung und gewann an Bedeutung.

**... medizinisch etabliert
und gesellschaftlich
akzeptiert**

Trotz großer Fortschritte in der chirurgischen Technik und der Immunsuppressionstherapie, um Abstoßungsreaktionen zu verhindern, ist eine Infektion mit dem Cytomegalievirus (CMV) nach einer soliden Organtransplantation nach wie vor ein ernstzunehmendes Gesundheitsproblem. Die klinische Bedeutung dieses Virus ist parallel mit der Anzahl der soliden Organtransplantationen gestiegen.

**Bedrohung einer
erfolgreichen
Organtransplantation
durch CMV-Infektion**

Die klinischen Symptome im Zusammenhang mit einer CMV-Infektion variieren mit dem Organtyp und der Intensität der Immunsuppression. Die Prävalenz der lebensbedrohenden CMV-Komplikationen konnte durch pharmakologische Intervention reduziert werden, was zu einem verlängerten und verbesserten Patientenüberleben bzw. einer verlängerten Organfunktionsdauer nach einer Organtransplantation beigetragen hat.

**Reduktion der Prävalenz
der lebensbedrohenden
CMV-Komplikationen**

Es wird in mehreren wissenschaftlichen Arbeiten übereinstimmend geschätzt, dass bei rund 50 % der Transplantationspatienten in ihren Körpersekreten (v. a. Speichel und Urin) CMV-Nachweise positiv ausfallen. Symptomatische Infektionen kommen in rund 39-41 % der Herz-Lungentransplantationen vor, 9-35 % der Herztransplantationen, 22-29 % bei Leber und Pankreastransplantation und 8-32 % bei Nierentransplantationsempfängern, die keine antivirale Prophylaxe erhalten (Sia und Patel 2000).

In weiterer Folge sollen daher Zahlen über das Transplantationsgeschehen von soliden Organtransplantationen in Österreich angegeben werden: Die Dokumentation des Transplantationsgeschehens wird europaweit durch die Eurotransplant Foundation mit Sitz in Leiden (Holland) gewährleistet. Die dafür erforderlichen Daten werden direkt von den Transplantationszentren an Eurotransplant übermittelt.

**zentrale Registrierung
durch Eurotransplant**

6.1 Transplantationsfrequenzen

Die erste Organtransplantation in Österreich war eine Nierentransplantation und wurde im Juni 1965 im AKH Wien durchgeführt. Entsprechend der Dokumentation von Eurotransplant wurden die ersten Transplantationen von Leber (1977)¹, Pankreas (1979), Herz (1983) und Lunge (1985) im LKH Innsbruck vorgenommen. Die Entwicklung der Transplantationsfrequenzen kann ab 1971 aufgrund der kontinuierlichen Dokumentation von Eurotransplant für Österreich angegeben werden.

**1965:
I. Nierentransplantation
in Österreich**

¹ Die erste Lebertransplantation in Österreich (von Eurotransplant noch nicht registriert) wurde 1972 am AKH Wien durchgeführt.

Tabelle 6.1-1: Transplantationsfrequenzen in Österreich
nach Organ und Jahr ²

Jahr	Herz	Lunge	Leber	Niere	Pankreas	Gesamt
1971	–	–	–	17	–	17
1972	–	–	–	34	–	34
1973	–	–	–	63	–	63
1974	–	–	–	95	–	95
1975	–	–	–	85	–	85
1976	–	–	–	61	–	61
1977	–	–	–	72	–	73
1978	–	–	–	70	–	70
1979	–	–	–	92	–	93
1980	–	–	–	93	–	95
1981	–	–	–	106	–	108
1982	–	–	7	156	1	164
1983	1	–	14	151	5	171
1984	8	–	18	233	7	266
1985	17	1	28	238	8	292
1986	39	3	30	280	11	363
1987	43	6	57	351	24	481
1988	46	3	32	306	8	395
1989	56	6	56	411	7	536
1990	82	22	80	424	11	619
1991	68	24	60	396	8	556
1992	90	32	66	322	14	524
1993	110	38	91	386	16	641
1994	95	37	96	350	12	590
1995	108	28	109	305	9	559
1996	105	29	131	363	8	636
1997	95	33	134	334	25	621
1998	95	62	134	374	31	696
1999	95	70	151	421	30	767
Ges.	1.153	394	1.298	6.589	237	9.671

Quelle: Eurotransplant, Koordinationsbüro für das Transplantationswesen

10.000ste Organtransplantation

Im Jahr 2000 wurde in Österreich die 10-tausendste Transplantation durchgeführt. Bei einer organspezifischen Betrachtung fällt auf, dass sich – abgesehen von absoluten Steigerungen – die Zahl der Transplantationen von Lunge, Leber und Pankreas in den letzten 10 Jahren gesteigert hat.

² Kombinierte Transplantationen werden nicht extra geführt.

Tabelle 6.1-2: Organtransplantationen in Österreich,
organbezogen (relativ, %)

Jahr	Herz	Lunge	Leber	Niere	Pankreas	Gesamt
1990	13,25	3,55	12,92	68,50	1,78	100,00
1991	12,23	4,32	10,79	71,22	1,44	100,00
1992	17,18	6,11	12,60	61,45	2,67	100,00
1993	17,16	5,93	14,20	60,22	2,50	100,00
1994	16,10	6,27	16,27	59,32	2,03	100,00
1995	19,32	5,01	19,50	54,56	1,61	100,00
1996	16,51	4,56	20,60	57,08	1,26	100,00
1997	15,30	5,31	21,58	53,78	4,03	100,00
1998	13,65	8,91	19,25	53,74	4,45	100,00
1999	12,39	9,13	19,69	54,89	3,91	100,00

Quelle: Eigene Berechnungen

Bei einer regionalisierten Betrachtung für das Jahr 1999 wurden folgende Transplantationsfrequenzen angegeben:

Tabelle 6.1-3: Transplantationsfrequenz 1999 in Österreich
nach Organ und Ort

Organ	Graz	Innsbruck	Region Linz	Wien	Gesamt
Herz	15	20	–	59	94
Herz & Lunge	–	–	–	1	1
Lunge	–	10	–	59	69
Leber	10	62	–	79	151
Niere (Todspende)	47	104	54	177	382
Niere (Lebend-spende)	1	10	3	25	39
Pankreas/Niere	–	26	–	1	27
Pankreas	–	3	–	–	3

Quelle: Eurotransplant, Koordinationsbüro für das Transplantationswesen

6.2 Organfunktionsdauer nach Transplantation

Die Überlebenszeit des Patienten und auch des soliden Organs nach einer Transplantation sind für die medizinische Intervention wesentliche Beurteilungskriterien. Es werden dabei nur jene Patienten in die Analyse miteinbezogen, die über das betreffende Organ hinaus kein weiteres Organ erhalten haben, daher keine Multiorganempfänger sind. Weiters werden darin nur Erst-Transplantationen berücksichtigt, die darüber hinaus mit Organen von toten Spendern durchgeführt wurden. Als Ende wird jenes Datum herangezogen, zu dem eine verlässliche „Follow up“-Information über das Funktionieren der Organe vorliegt.

Patienten- und Organüberlebenszeiten sind ...

**... wesentliche
Beurteilungskriterien
für den
Transplantationserfolg**

Das Organüberleben wird nach der Methode von Kaplan-Meier berechnet und erlaubt Aussagen über die Funktionsdauer der Organe. Zu beachten ist dabei, dass sich die Anzahl der in dieser Analyse eingehenden Organtransplantationen *nicht* mit der Anzahl der durchgeführten Transplantationen deckt. Weiters sind die Zeiträume, nach denen die Ergebnisse zusammengefasst werden, der verfügbaren Anzahl angepasst, um statistisch verlässliche Schätzungen der zeitabhängigen Anteile des Funktionierens des Organs erzielen zu können.

Tabelle 6.2-1: Wahrscheinlichkeit des Organüberlebens (in %) nach Organ, Dauer und Periode

Nierentransplantation in Österreich					
Periode	Anzahl	30 Tage	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
71-80	567	73	48	35	26
81-90	1.747	90	79	67	57
91-97	2.150	94	87	79	71
Lebertransplantation in Österreich					
Periode	n	30 Tage	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
77-90	224	79	54	43	37
91-98	776	90	75	68	65
Herztransplantation in Österreich					
Periode	n	30 Tage	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
83-90	193	83	69	61	53
91-98	793	88	80	74	68
Lungentransplantation in Österreich					
Periode	n	30 Tage	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
87-94	112	80	51	30	n. v.
95-98	135	87	71	49	n. v.

n. v. = nicht verfügbar

Quelle: Eurotransplant, Koordinationsbüro für das Transplantationswesen

Die Tabelle ist folgendermaßen zu interpretieren: z. B. zeigt sich, dass für die Transplantationspatienten, die in der Periode 1991-1997 eine Nierentransplantation erhielten, im Schnitt 94 Prozent nach einem Monat ein voll funktionstüchtiges Organ, nach fünf Jahren noch 71 % hatten.

**keine konkreten
Aussagen zu ...**

CMV-Antikörperstatus

**und
institutionsbezogener
Ergebnisqualität**

Folgende Aussagen waren uns aufgrund *nicht* zugänglicher oder *nicht* verfügbarer Daten nicht möglich:

- Aussagen zum CMV-Antikörperstatus der Spender und der Empfänger in Österreich, nach Organen: Der CMV-Antikörperstatus ist einer von 260-300 Parametern, die bei Eurotransplant zur optimalen Organallokation zentral dokumentiert werden. Der CMV-Antikörperstatus ist beim „Matching“ von untergeordneter Bedeutung. Geschätzt werden, dass etwa 20-25 % der Patienten aufgrund des CMV-Serostatus S+/E- zur Hochrisikogruppe zählen.
- Institutionsbezogene Daten zum Patienten- wie Organüberleben in den verschiedenen Transplantationszentren in Österreich, d. h. die *Ergebnisqualität*, können u. a. Aussagen zu unterschiedlichen Morbiditäts- wie Mortalitätsursachen machen. Die CMV-Infektion dürfte aber nur eine untergeordnete Rolle spielen. Interessant wäre aber sicherlich, ob jene Zentren, die mit CMVIG arbeiten, bessere/andere Ergebnisse aufweisen.

7 CMV-spezifische Immunglobuline in Österreich

CMV-spezifisches Immunglobulin (CMVIG) war als Cytotect® in Österreich bislang nur von *einer* Firma (Biotest Pharma, Dreieich in Deutschland) registriert. Seit Februar 2000 ist ein weiteres CMV-spezifisches Immunglobulin, Cytoglobin 5 %® (Bayer), zugelassen und erhältlich.

Diese Präparate sind für Prophylaxe/Therapie der CMV-Infektion bei a) (allen) Organ- und Knochenmarktransplantierten, b) CMV-infektionsgefährdeten Patienten mit immunsuppressiver Therapie wegen anderer Erkrankungen einsetzbar. Bei Cytoglobin 5 %® wird die prophylaktische Gabe eingeschränkt durch „im Falle von CMV-seronegativen Empfängern einer seronegativen Niere ist eine Prophylaxe nicht erforderlich“ (Austria Codex/Jasek 2000/2001).

Immunglobulin-Präparate

Indikationen

Tabelle 6.2-2: CMV-spezifische Immunglobulin Präparate

Produkt	Zulassung	Produzent
Cytotect®	in Nachzulassung ³	Biotest
Cytoglobin 5 %®	2000	Bayer

Grundlage einer Zulassung sind die sogenannten „Paul-Ehrlich-Einheiten (PEI)“, die vom Paul Ehrlich-Institut in Deutschland für jede Charge im Vergleich zum Standardpräparat gemessen werden und sich auf die Anteile der CMV-Antikörper pro ml beziehen: Cytotect® hat laut Zulassung 50 PEI/ml (im Durchschnitt aber 80 PEI), Cytoglobin 5 %® 100 PEI/ml (im Durchschnitt aber 130 PEI). In allgemeinen Immunglobulinen ist der PEI-Anteil geringer.

Paul-Ehrlich-Einheiten

Tabelle 6.2-3: Vergleich Cytotect® und Cytoglobin 5 %® – Anteile pro 1 ml

CMVIG	IG/CMV Antikörper	Plasmaprotein
Cytotect®	≥ 95 % 50 PEI	100 mg
Cytoglobin 5 %®	≥ 98 % 100 PEI	50 mg

IG = Immunglobulinanteile

Die beiden Präparate unterscheiden sich aber nicht nur durch die Anteile an CMV-Antikörpern pro ml, sondern auch durch den Proteingehalt pro ml. Darüber, ob der CMV-Antikörperanteil, der Proteingehalt oder eventuell andere Parameter eine größere Wirksamkeit bedingen, konnte – trotz intensiver Recherchen⁴ – keine Antwort gefunden werden. Letztendlich kann die Wirksamkeit nur in klinischen Studien überprüft werden. Es gibt zusätzlich zahlreiche allgemeine Immunglobuline mit unterschiedlichem CMV-Antikörpergehalt.

Überprüfung der klinischen Wirksamkeit in Studien

³ Biogene Präparate, die vor dem Arzneimittelgesetz 1983 auf den Markt kamen, bedurften keiner Zulassung und müssen jetzt nachgelassen werden.

⁴ Telefonat mit Paul-Ehrlich Institut in Deutschland oder Gespräche mit klinischen Pharmazeuten.

Tabelle 6.2-4: Dosierung und Prophylaxe- bzw. Therapiedauer:

Prophylaxe:	Cytotect®	50 PEI/kg mindestens 6 x alle 2-3 Wochen (= 4-5 Monate)
	Cytoglobin 5 %®	mindestens 1ml/kg (= 100 PEI) alle 2-3 Wochen für 20 Wochen
Therapie:		doppelte Dosis an 3-5 aufeinanderfolgenden Tagen und Wiederholungsgaben

**unterschiedliche
Dosierungseinheiten**

Die Dosierungsangaben (Cytotect® und Cytoglobin 5 %® – Austria Codex/Jasek 2000/2001) sind entweder in „Paul Ehrlich Einheiten (PEI)“ oder in ml angegeben. In den klinischen Studien werden auch Dosierungen in mg dokumentiert und variieren enorm (100-1.000mg/kg). Auch in der klinischen Praxis wird sehr unterschiedlich dosiert.

8 Ökonomische Aspekte

Überlegungen zur ökonomischen Dimension der Prophylaxe und Therapie der Cytomaglievirus-Infektion nach Transplantationen befassen sich

- zum einen mit dem Zeitpunkt des Beginns einer Prophylaxe oder Therapie, basierend auf dem Monitoring des CMV-Status,
- zum anderen mit einem Wirksamkeits-/Nutzen- und Kostenvergleich verschiedener Therapieschemata.

Nicht unbedeutend und ausschlaggebend für die in der klinischen Praxis häufig eingesetzte universelle CMV-Prophylaxe – unabhängig vom Risiko – scheint aber, dass nach (erfolgreicher) Organtransplantation eine opportunistische Infektionserkrankung wie die CMV-Infektion aus klinischer wie ökonomischer Perspektive ungünstig ist, da sie die Überlebenszeit des Patienten wie des Transplantats bedroht und damit auch die Bewertung des Nutzens der Gesamtintervention relativiert.

**Überlegungen zur
ökonomischen
Dimension**

**Bedrohung nach
erfolgreicher
Organtransplantation**

8.1 Gezielte Prophylaxe und präemptive Therapie

Die Kernfrage in einer ökonomischen Abschätzung des Nutzens eines erhöhten Diagnoseaufwands ist, ob die Testergebnisse zu einer Verbesserung der Verlässlichkeit der Diagnose und damit zu einem optimalen Therapieeinsatz und damit auch zu einer Verringerung des Verbrauchs antiviraler Präparate (Virusstatika wie Immunglobuline) führen.

Erhöhter diagnostischer Aufwand ohne Veränderung der Prophylaxe- und Therapiestrategie ist aus ökonomischer Sicht wenig sinnvoll.

Die Diagnose einer CMV-Infektion klinisch zu stellen, bereitet wegen der diffusen Symptomatik Schwierigkeiten. Erst die Verfügbarkeit neuerer Diagnose-techniken wie der PCR (Polymerase Chain Reaction) und des pp65-Tests machen ein präemptives Vorgehen möglich⁵.

In der klinischen Praxis erhalten häufig *alle* transplantierten Patienten prophylaktisch Präparate gegen eine CMV-Infektion, da eine CMV-Infektion auch mit anderen opportunistischen Infektionen (Aspergillose, Candidiasis), sowie mit geringerer Überlebenszeit des Patienten wie des Transplantats assoziiert wird. Jüngere Studien schlagen ein verstärkt präemptives Vorgehen vor. In einer Studie, die die prophylaktische Verabreichung von Immunglobulinen (IG) mit Placebo verglich (Arbo et al. 2000)⁶ zeigte sich, dass es bei einem großen Teil CMV-infizierter Patienten zu einer Spontanerholung kommt. Da CMV-Erkrankungen aber mit erhöhten Komplikationen und Folgekosten assoziiert sind, wird in der Literatur zunehmend von „präemptiver Therapie“ basierend auf wiederholten diagnostischen Tests, wie z. B. positivem pp65-Test oder PCR gesprochen. Die präemptive Therapie ist aber nicht mit gezielter Prophylaxe bei Hochrisikopatienten zu verwechseln!

**optimale Therapie
durch gezielten
Präparateinsatz**

**erst neue diagnostische
Tests ermöglichen ...**

... ein gezieltes Vorgehen

⁵ Eine gute Übersicht zu Methoden – und deren Validität, CMV zu diagnostizieren geben Sia und Patel 2000, S 89 ff.

⁶ Der klinische Teil dieser Studie ist im systematischen Review und in der Metanalyse enthalten: Snydman et al. 1993.

**Kontroverse – universelle
Prophylaxe/gezielte
Prophylaxe und
präemptive Therapie**

Die Kontroverse, CMV-Prophylaxe für alle Transplantierten entzündet sich an der Frage der Kosten, der Nebenwirkungen und der Langzeitwirkungen. Proponenten präemptiven Vorgehens bringen Nachweise zu Kostenreduktionen, Verringerung der Medikationsnebenwirkungen und verringerte antivirale Resistenzentwicklung und betonen die Gefahr, dass universelle Prophylaxe die Epidemiologie von CMV-Infektionen langfristig verändere. Befürworter universeller Prophylaxe beziehen sich auf die Assoziation der CMV-Infektion mit Abstoßungsreaktion, Transplantatdysfunktion, geringerer Überlebenszeit und auf die Kostenreduktion durch Verhinderung schwerer invasiver CMV-Erkrankung und damit verbundenen Folgekosten.

Nachdem Ganciclovir und früher auch Aciclovir bei soliden Organtransplantationen als Prophylaxe/Therapie erster Wahl gilt (z. B. Jassal et al. 1998, Pillay et al. 2000), arbeiten alle vorliegenden (pro und contra) Studien zu präemptivem Vorgehen mit diesen Präparaten. Immunglobulin-Prophylaxe ist in der aktuellen klinischen Literatur kein Thema.

*Tabelle 8.1-1: Studien zu präemptivem Therapieansatz
vs. universelle Prophylaxe*

Autor	Jahr	Organ	Studientyp	Test + Präparat
Mandanas et al.	1996	KM	CT	PCR + GCV
Brennan et al.	1997	Niere	RCT	PCR + GCV
Kusne et al.	1999	Leber	CCT	pp65 + GCV
Singh et al.	2000	Lunge	RCT	pp65 + GCV
Kelly et al.	2000	Lunge	CCT	pp65 + GCV
Schnitzler et al.	2000	Niere	CT & CEA	PCR + GCV

**Evidenz zu
präemptivem Ansatz**

Singh (Singh 2001) gibt einen Überblick über den Stand des Wissens und zitiert zur *Wirksamkeit* (gemessen an der Reduktion invasiver CMV-Erkrankung) die British Society of Antimicrobial Chemotherapy (Pillay et al. 2000): Evidenz A (auf der Basis von mind. 2 randomisierten kontrollierten Studien) liegt für ein präemptives Vorgehen bei Leber und Nierentransplantierten, Evidenz B (1 randomisierte Studie) für ein präemptives Vorgehen bei Lungentransplantierten vor.

Zur Unterscheidung des Impacts von universeller Prophylaxe versus präemptivem Therapieansatz auf die Abstoßungsreaktion, sowie auf die Entwicklung einer Transplantatkoronarsklerose liegen dagegen nicht ausreichend aussagekräftige Daten – zugunsten der einen oder anderen Strategie – vor (Singh 2001).

**Veränderung des
zeitlichen Auftretens der
CMV-Infektion**

Universelle Ganciclovir-Prophylaxe scheint auch die Epidemiologie der CMV-Infektion zu verändern (Singh 2001, Kelly et al. 2000): Es zeichnen sich Tendenzen einer Verschiebung der CMV-Erkrankung in eine spätere Posttransplantationsperiode ab. Eine lange Ganciclovir-Behandlung (> 4 Wochen) wird mit gesteigertem Risiko zu invasiven Aspergillosen und gesteigerter Resistenzentwicklung verbunden.

erhöhte Folgekosten

Die CMV-Erkrankung ist jedenfalls mit erhöhten Folgekosten (Ressourcennutzung und längere Hospitalisierung) verbunden (Falagas et al. 1997a, Mc Carthy et al. 1993): In einer Kostenanalyse (Kim et al. 2000) zeigte sich, dass allein bei der Hochrisikogruppe S+/E- universelle Prophylaxe zu einer Reduktion der Kosten führte, dass aber universelle Prophylaxe für alle Transplantierten ökonomisch *nicht* sinnvoll erscheint.

Präemptives Vorgehen wird – trotz Steigerung der Kosten für Diagnostik – mit erheblichen Einsparungen verbunden. Die möglichen Einsparungen sind aber nicht aus der Reduktion der Medikamentenkosten allein, sondern auch aus den „indirekten“ Kosten, wie der Aufrechterhaltung des intravenösen Katheterzugangs (und dem damit verbundenen Infektionsrisiko) und den Folgekosten durch Nebenwirkungen zu berechnen.

Präemptives Vorgehen bedingt institutionell-organisatorische Voraussetzungen: Der Aufwand dieses CMV-Managements, d. h. genaue Dokumentation des Virusstatus, wiederholte Diagnostik, rasches Reagieren und gegebenenfalls Einleiten von antiviraler Therapie gilt u. a. als Grund für die Präferenz vieler Kliniken, eine universelle Prophylaxe durchzuführen. Als organisatorische (Gegen-)Maßnahme wird ein „Transplantations-Koordinator“ vorgeschlagen (Singh 2001), der sich durch die Einsparungen bei den Medikamentenkosten durchaus rechnen sollte. Ein koordiniertes Vorgehen, auch bei Verlegung auf andere klinische Abteilungen, könnte durch geplante Zusammenarbeit der jeweiligen klinischen Spezialisten erreicht werden.

Letztendlich steht in diesem wissenschaftlichen Diskurs eine Differenzierung nach Risikogruppen im Mittelpunkt: Es wird eine Stratifizierung nach unterschiedlichen Risikogruppen vorgeschlagen. Gezielte Prophylaxe wird für Patientengruppen mit hohem Risiko vorgeschlagen, präemptive Therapie bei Patientengruppen mit moderatem und geringem Risiko.

Literaturzitate

Bei 72 Lebertransplantierten wurden mit Hilfe von pp65-Test bei 31 % der Patienten eine Virämie diagnostiziert, die alle präemptive Therapie mit Ganciclovir erhielten (Singh et al. 2000, prospektiv, randomisiert). Keiner dieser Patienten entwickelte eine invasive CMV-Erkrankung. Die restlichen 50 (69 %) erhielten keine CMV-Prophylaxe und entwickelten auch keine CMV-Erkrankung.

In einer weiteren Studie wurden 36 Nierentransplantierte (S+/E- – Hochrisiko, S+/E+ und S-/E+ – moderates Risiko) in zwei kontrollierten Gruppen mit entweder gezielter Prophylaxe oder präemptiver Therapie (nach positivem PCR oder buffy-coat Test) mit Ganciclovir prophylaktisch oder therapeutisch behandelt (Schnitzler et al. 2000). Eine Wirksamkeitsanalyse verglich die beiden Behandlungsstrategien anhand der Ergebnisparameter akute Transplantatabstoßung, Transplantatdysfunktion, Kreatininwerte, Tod. Nach 16 Monaten wie nach 3 Jahren zeigten beide Gruppen gleiche Ergebnisse. In einer Kostenanalyse nach 16 Monaten zeigte sich die präemptive Therapie als die kosteneffektivere, nach 3 Jahren follow-up aller Posttransplantationskosten schließen die Autoren, dass die gezielte Prophylaxe dieser Risikogruppe gesundheitsökonomisch zu befürworten ist. Diese Ergebnisse bestätigen die Resultate derselben Studiengruppe (Schnitzler et al. 1998): Gemessen an den Kosten (Hospitalisierung, Medikationskosten, Folgekosten, d. h. Dialyse oder weitere Medikation) fielen geringfügig höhere Kosten für die Ganciclovir-Prophylaxe-Gruppen an. Die Autoren schließen, dass der Nutzen der Verhinderung von CMV-Infektion durch Prophylaxe insbesondere bei Patienten mit hohem Risiko, die geringfügig höheren Kosten rechtfertigt.

Zur derselben Aussage kommen weitere Studien zu Nierentransplantierten (Mauskopf et al. 2000): „For S+/E- renal transplant patients, prophylaxis is the dominant (more effective and less costly) management strategy“. (Brennan et al. 1997): In der Hochrisikogruppe (S+/E-, ATG-Behandlung) zeigt die gezielte Prophylaxe vs. präemptive Therapie mit Ganciclovir gleiche klinische Wirksamkeit.

**Einsparungs-
möglichkeiten**

**institutionell-
organisatorische
Voraussetzungen
erforderlich**

**Differenzierung nach
Risikogruppen**

Literaturbeispiele:

Lebertransplantation

Nierentransplantation

**Prophylaxe für
Hochrisikogruppen**

8.2 Prophylaxe- und Therapieschemata

Wissen um Risiko ist entscheidend:	Zur Festlegung des geeigneten Prophylaxe-/Therapieschemas ist die Kenntnis des Risikos des Patienten, eine CMV-Infektion zu entwickeln, von herausragender Bedeutung. Das Spektrum und die Schwere der CMV-Infektion sind vom Antikörperstatus des Spenders und Empfängers, von der Immunsuppression und vom transplantierten Organ abhängig. Größtes Risiko (u. a. Sia und Patel 2000, Paya 1996) haben Patienten, die
Antikörperkonstellation	<ul style="list-style-type: none"> • Selbst CMV-seronegativ (E-), aber ein Blutprodukt oder Organ von einem seropositiven Spender (S+) erhalten, d. h. bei denen die Gefahr einer primären Infektion besteht,
Therapie mit OKT3, ALG Organart	<ul style="list-style-type: none"> • Induktions- oder Antiabstoßungstherapien mit OKT3 oder ALG erhalten, • Herz-Lunge-, Herz-, Leber-, Darm-, Nieren-Pankreas-Transplantate erhalten. Allein Nierentransplantierte haben ein deutlich geringeres Risiko.
unterschiedliche Prophylaxe- und Therapieregime	Die verwendeten Prophylaxe- und Therapieregime sind nicht nur in der klinischen Praxis, sondern auch in klinischen Studien sehr unterschiedlich. Wissenschaftliche Übereinstimmung besteht darin, dass die aktive CMV-Infektion Einfluss auf Folgeinfektionen und Überleben des Transplantats wie des Patienten hat (Sia und Patel 2000) und es daher das <i>explizite Ziel</i> ist, eine CMV-Erkrankung <i>unbedingt</i> zu verhindern. Die Nicht-Behandlung symptomatischer CMV-Infektionen ist ein klar identifizierbares Risiko: Keine Behandlung ist also – zum derzeitigen Stand des Wissens – aus klinischer wie ökonomischer Perspektive keine Alternative. Einer Schätzung entsprechend (McCarthy et al. 1993) kommt es bei unbehandelter CMV-Erkrankung zu substantiellen (etwa 40 %) Mehrkosten aufgrund von Folgebehandlungen. Eine von der Firma Biotest finanzierte Studie zeigt (Metselaar et al. in Biotest 1992, Cytotect Monographie), dass es bei Plazebo-Behandelten (vs. Immunglobuline) zu 16 % Mehrkosten aufgrund zusätzlicher intensivmedizinischer Behandlungen kommt.
explizites Ziel: Verhinderung einer CMV-Erkrankung	
Vergleich verschiedener Prophylaxe- und Therapieregime sinnvoll	Aus realistischer ökonomischer Perspektive erscheint daher ein Vergleich von antiviraler Prophylaxe/Therapie (Virustatika oder Immunglobuline) vs. Plazebo oder Nicht-Behandlung (Glowacki und Smaill 1993, Arbo et al. 2000) unrealistisch, sinnvoll dagegen aber eine Kosten-Nutzen Abschätzung verschiedener Prophylaxe- und Therapieregime. Im Wesentlichen unterscheiden sich die Prophylaxe-/Therapieschemata in der Wahl des Prophylaxe-Präparates und in der Wahl des – bei positiver Diagnostik – additiven Therapiepräparates.

Tabelle 8.2-1: Preise (FAP) für Berechnung der Prophylaxe-/Therapieschemata in ATS

Wirkstoff	Präparat	Preis/100ml	Preis/70kgKG laut Zulassung l ml/kg	realer Preis/14 d insg. 100 ml
CMVIG	Cytotect®	19.689,16	13.782,41	19.689,16
	Cytoglobin 5 %®	17.852,00	12.496,40	17.852,00
		Preis/100 mg	5 mg/kg	1x5 mg/kg/d
Ganciclovir	Cymevene® i. v.	124,67	436,33	6.108,62

Kosten-Nutzen-Analyse	In einer Kosten-Nutzen Analyse verschiedener CMV-Prophylaxe-/Therapieschemata wird der Nutzen (für unterschiedliche Risikogruppen) an deren Wirksamkeit (Inzidenz der CMV-Erkrankung, Transplantat-Abstoßungsreaktion,
------------------------------	--

Transplantat-Funktion, Nebenwirkungen, Überlebenszeiten) gemessen. Die Kosten verschiedener CMV-Prophylaxe-/Therapieschemata werden an den Akquisitions- wie Folgekosten (Hospitalisierung und Behandlung von Nebenwirkungen und Folgeinterventionen) gemessen.

*Tabelle 8.2-2: Prophylaxe-/Therapieschema:
Immunglobuline zur allgemeinen CMV-Prophylaxe,
Ganciclovir zur (additiven) Therapie⁷*

Prophylaxe/Therapie	Dauer der Behandlung	Preis pro Gesamttherapie
CMVIG	5 Monate: 2x/Mo.	180.000-200.000 ATS
Ganciclovir	14 Tage: 2x/d i. v.	12.000-13.000 ATS

In den publizierten klinischen Studien variieren die Immunglobulin-Dosierungen enorm (100-1.000mg/kg). Auch in der klinischen Praxis wird scheinbar sehr unterschiedlich dosiert.

keine Dosierungsempfehlung möglich

Aufgrund der heutigen Evidenzlage ist eine Dosierungsempfehlung nicht möglich, d. h. auch dass es keine Evidenz zugunsten einer Hochdosierung gibt.

*Tabelle 8.2-3: Prophylaxe-/Therapieschema: Ganciclovir zur allgemeinen CMV-Prophylaxe,
Ganciclovir zur (additiven) Therapie⁸*

Prophylaxe/Therapie	Dauer der Behandlung	Preis pro Gesamttherapie
Ganciclovir	5 mg/kg/d i. v. für 14 d und anschließend 3x1000 mg/d p. o. für 106 d	6000-7000 ATS ca. 65.000 ATS
Ganciclovir	2x5 mg/kg/d i. v. für 14 d	12.000-13.000 ATS

In einer Kosten-Nutzen Abschätzung unterschiedlicher Prophylaxe-Maßnahmen ist zu betonen, dass verschiedene Studien zeigen, dass ein nicht unbedeutender Anteil der CMV-Infizierten eine spontane Remission aufweist (u. a. De Jong et al. 1998). Das bedeutet, dass bei universeller Prophylaxe die gemessene Wirksamkeit der verwendeten Präparate auch auf die spontane Remissionsrate zurückzuführen ist. In der Literatur wird die Wirksamkeit (gemessen an Reduktion der CMV-Erkrankung) aufgrund antiviraler Prophylaxe (GCV od. IG) mit 50 % beschrieben. Eine rezente im Rahmen von Cochrane durchgeführte Metaanalyse (Couchoud et al. 1998; Couchoud 2000) zeigt, dass CMV-Prophylaxe deutlich die CMV-Erkrankungsinzidenz reduziert. Sie hat aber keinen signifikanten Einfluss auf „graft loss“, akute Abstoßung und Tod. Auch in Subgruppenanalysen, nach unterschiedlichen Therapieregimen (GCV oder ACV, nicht IVIG) oder Organtypen zeigten sich dieselben Ergebnisse.

spontane Remissionen gehen in Medikamentenwirksamkeit ein

Virustatika-Prophylaxe reduziert CMV-Erkrankungen

Eine am Rande erwähnte Strategie der Verringerung des CMV-Erkrankungsrisikos ist „to restrict the transplantation of kidneys from seropositive donors to seronegative recipients“ (Tsevat et al. 1991, p 263). Dieselbe Aussage macht eine retrospektive Studie, die die Vermeidung von S+/E- Nierentransplantationen zum Inhalt hatte (Kaden et al. 1993). Die Studie zeigte, dass allein durch besseres „CMV-Matching“ der Spitalsaufenthalt kürzer, die CMV Infektionen wie Erkrankungen seltener, die CMV-Prophylaxekosten geringer waren.

„CMV-matching“ würde Kosten sparen

⁷ Werte sind – aufgrund der sehr unterschiedlichen Dosierungen – nur als ungefähre Größenordnungen zu verstehen.

⁸ Reale Dosierungen und Werte!

Tabelle 8.2-4: Kosten-Nutzen Analysen – Vergleiche⁹ GCV (&ACV) vs. IG

Autoren	Jahr	Organ	Studientyp
Das	2000	Leber	CEA
Post et al.	1998	Leber	CA
Tsevat et al.	1991	Niere	CEA
Walton et al.	1999	Niere	CEA
Conti et al.	1994	Niere	CEA

CA = cost-analysis, CEA = cost-effectiveness-analysis

**kosteneffektivere
Prophylaxe/Therapie
mit Ganciclovir**

**Nutzen- und
Kostenvergleiche:**

**alle Kostenvergleiche
sprechen unisono für
Ganciclovir i. v.**

**Studien zeigen ähnliche
oder geringere
Wirksamkeit von
Immunglobulinen in der
CMV-Prophylaxe**

Aufgrund der Vielfalt der unterschiedlich eingesetzten Prophylaxe-/Therapieschemata, befassen sich einige Studien mit der Kosten-Nutzen Abschätzung der verschiedenen Strategien: sie kommen *unisono* zu dem Ergebnis, dass eine CMV-Prophylaxe mit GCV *jedenfalls* die kosten-effektivste, in einigen Studien sogar die wirksamere Therapievariante ist.

- Bei Lebertransplantierten (Das 2000): In einem Vergleich der Wirksamkeit (gemessen an CMV-Erkrankung, Dauer der akuten Erkrankung, CMV-bedingter Mortalität) und der Kosten (Medikamentenkosten und Länge der Hospitalisierung) von fünf unterschiedlichen Strategien (GCV i. v. 100 Tage; GCV p. o. 100 Tage; IG 16 Wochen; ACV p. o. 6 Monate; ACV p. o. 3 Monate): sowohl in bezug auf Wirksamkeit/Nutzen als auch in bezug auf Kosten zeigten sich die Strategien GCV i. v., gefolgt von GCV p. o. als die kosten-effektivsten Interventionen. IG-Prophylaxe zeigte sich nicht nur als wesentlich kosten-intensiver, sondern auch als weniger wirksam (gemessen an Mortalität und Morbidität). Durch eine Verlängerung der ACV-Prophylaxe von 3 auf 6 Monate wird die Wirksamkeit nur marginal verbessert, die Kosten jedoch verdoppelt. Keine zusätzlichen Kosten fielen für die Behandlung von Nebenwirkungen an. Es zeigten sich keine GCV-Resistenzen. Die Autorin fand auch keine bessere Kosten-Nutzen Relation bei der Restriktion der Prophylaxe auf Hoch-Risikopatienten (allerdings ohne begleitende Diagnostik).
- Bei Lebertransplantierten (Post et al. 1998): Die Autoren führten eine Kostenanalyse anhand von vier Strategien (GCV i. v. 100 Tage; ACV p. o. 100 T; CGV i. v. 14 T + ACV p. o. 106 T; IG 7 Monate) durch, bei angenommener gleicher Effektivität. Als die kosten-effektivste Strategie zeigte sich die Kombination von GCV i. v. 14 Tage + ACV p. o. 106 Tage. Die kosten-intensivste (etwa 3 x so teuer) war die Prophylaxe mit IG. Die Autoren schlagen teure „preventive regimes“ nur für Hochrisikopatienten (S+/E-) vor.
- Bei Nierentransplantierten, Risikosubgruppenanalyse (Tsevat et al. 1991): In einem Vergleich der Wirksamkeit (CMV-Erkrankung, Transplantat-Abstoßung, Mortalität) und der Kosten (Medikamente, Hospitalisierung, Dialysebehandlung, ambulante Folgekosten) von IG-Prophylaxe bei 5 unterschiedlichen Risikogruppen zeigte sich, dass in der Hochrisikogruppe, die Wirkung (d. h. die Verhinderung von CMV-Erkrankung) am stärksten war und hier die Kosten-Effektivität am größten im Vergleich zu den anderen Risikogruppen.
- Bei Nierentransplantierten, Subgruppenanalyse zu Hochrisikopatienten (S+/E-) (Walton et al. 1999): In einem Vergleich der Wirksamkeit (gemessen an Erkrankung an symptomatischer CMV-Infektion, Nebenwirkungen) und der Kosten (Medikamenten- und Behandlungskosten) von zwei unterschiedlichen Strategien (GCV i. v. 5-14 Tage + ACV p. o. 90 Tage vs. IG 8 Wo-

⁹ Plazebo oder keine Behandlung werden nicht berücksichtigt.

chen + ACV p. o. 90 Tage). Infusionsbedingte Nebenwirkungen wurden in der IG-Gruppe behandelt. In der gesamten Gruppe der Transplantierten zeigte sich die Prophylaxe mit GCV oder IG gleichermaßen effektiv; in der Subgruppenanalyse der S+/E- Patienten entwickelten deutlich/signifikant weniger GCV behandelte Patienten CMV-Erkrankung als mit IG behandelte Patienten. Bei größerer Wirksamkeit in der Hochrisikogruppe und gleicher Wirksamkeit bei allen Transplantierten war Ganciclovir deutlich kostengünstiger, d. h. kosten-effektiver.

- Bei Nierentransplantierten, nur Hochrisikopatienten (S+/E-) (Conti et al. 1994): In einem Vergleich der Wirksamkeit (Inzidenz und Schwere der CMV-Erkrankung, Patienten und Transplantat-Überlebenszeit) und der Kosten (Medikamentenkosten) von 3 Prophylaxe-/Therapieregimen (GCV über 3 Wochen vs. 7 x IG über 6 Wochen vs. keine Behandlung) zeigte sich, dass IG und GCV Prophylaxe gleichermaßen effektiv in der Senkung der CMV-Inzidenz war und keine Kosten durch Behandlung von Nebenwirkungen anfielen, GCV aber wesentlich kosten-effektiver ist.

Bei ähnlicher Wirksamkeit der Virustatika wie der CMV-spezifischen Immunglobuline gemessen an signifikanter Reduktion der CMV-Infektion wie Erkrankung sind die Virustatika-Prophylaxe-/Therapieregime deutlich kosten-effektiver. Die möglichen Nachteile der Virustatika (Potential der Resistenzenentwicklung) spielen in der Evaluation insofern keine Rolle, als IG (fast) immer in einer Kombinationstherapie mit GCV gegeben werden. Die Frage der Lebensqualität für Patienten wird in keiner der Studien erwähnt: Aufgrund der Myelotoxizität und Nephrotoxizität von GCV liegt der (einzige) Vorteil der IG in der besseren Verträglichkeit.

Abwägung von Vor- und Nachteilen

Lebensqualität nicht beachtet

8.3 Therapiekosten in Österreich

In der klinischen Praxis erhalten häufig alle Transplantationspatienten eine CMV-Prophylaxe. Zusätzlich wird regelmäßig mit dem pp65-Test oder der PCR ein Monitoring durchgeführt. Die gewählten Prophylaxe-/Therapieschemata sind institutions-abhängig und sehr unterschiedlich.¹⁰ Wesentlich ist, dass jene Institutionen, die mit Virustatika (Aciclovir und Ganciclovir) als Prophylaxe arbeiten, bedeutend geringere Kosten für antivirale Therapien aufweisen, als jene Institutionen, die Immunglobuline prophylaktisch einsetzen. Die Prophylaxe mit Immunglobulinen ist – bei ähnlicher Wirksamkeit – vielfach teurer (gemessen am Preis/Monat „nur“ 3-fach, an der realen Anwendung aufgrund einer vermutlichen Höherdosierung x-fach teurer).

Prophylaxe- und Therapieregime sind institutionsabhängig

¹⁰ Sicherlich auch in Abhängigkeit zu OKT3 und ATG/ALG Studien.

Tabelle 8.3-1: Transplantation in Österreich 2000

Transplantationsfrequenz gesamt	LKH Innsbruck.	LKH Graz	AKH Wien	AKH Linz & Elisabethinen
	268	64	349	41

Quelle: ÖBIG Transplant

Tabelle 8.3-2: Verbrauchsdaten von CMVIG (Cytotect® und Cytoglobin 5 %®) sowie Ganciclovir (Cymevene®) in ATS

	LKH Innsb.	LKH Graz	AKH Wien
	CMVIG	CMVIG	CMVIG
1990-5/2001	32.596.795		
1998		53.985.570	ca. 7.035 Mio.
1999		38.589.123	ca. 6.812 Mio.
2000		42.151.128	ca. 7.970 Mio.
	Ganciclovir	Ganciclovir	Ganciclovir
1990-5/2001	17.641.366		
1998		1.285.950	ca. 3.273 Mio.
1999		731.088	ca. 3.114 Mio.
2000		890.363	ca. 3.384 Mio.

Quelle: TILAK, KAGES, AKH Verbrauchsdaten

**Beispiel:
Klinikum Mainz**

Am Klinikum Mainz¹¹ wurden im Jahr 2000 250.000 DM (= 1,75 Mio ATS) für CMV-spezifische Immunglobuline (Cytoglobin®) ausgegeben: mehr als die Hälfte wurden für 2 Lungentransplantierte, verwendet. Weitere 40.000 DM (280.000 ATS) wurden zur CMVIG-Therapie ebenfalls nach mit Virustatika nicht zu beherrschender CMV-Infektion für einen Knochenmarkstransplantierten eingesetzt. Am Klinikum Mainz werden also CMVIG erst als Therapeutika 2. Wahl eingesetzt.

Die Grazer Verbrauchsdaten lassen therapeutische Dosierung bei prophylaktischem Vorgehen ohne Selektion der Patienten nach Risiko vermuten. Eine zusätzlich häufigere IG Verabreichung unterminiert zusätzlich den offensichtlichen Vorteil für Patienten, nicht ständig infundiert zu werden.

Aus gesundheitsökonomischer Sicht ist zusammenfassend festzuhalten, dass

- gemessen an den Ergebnisparametern (Verringerung von asymptomatischen CMV-Infektionen, Verringerung der symptomatischen CMV-Erkrankung) bei einer CMV-Prophylaxe die Wirkstoffgruppen (Immunglobuline und Virustatika) ähnliche Wirkung zeigen, Immunglobuline aber deutlich teurer sind,

darüber hinaus ist

- *der Beginn* der Prophylaxe bzw. Therapie bei unterschiedlichen Risikogruppen von Bedeutung: in einer Abwägung zwischen einem universellen prophylaktischen Einsatz und damit hohen Kosten stehen die hohen Therapie- und Folgekosten bei der Behandlung symptomatischer CMV-Erkrankungen gegenüber. Eine präemptives Vorgehen (Beginn der Therapie nach diagnostischem Monitoring) in Patientengruppen mit moderatem und geringem Risiko wird zunehmend postuliert.

**Immunglobuline sind bei
ähnlicher Wirksamkeit
deutlich teurer**

¹¹ Das Klinikum Mainz versucht einen evidenz-basierten Umgang mit medizinischen Interventionen/Pharmazeutika.

- *Die Differenzierung* von Patienten nach deren Risikostatus ist von Bedeutung. Bei Nierentransplantierten (= 50 % aller Transplantierten) und insbesondere solche mit geringem Risiko für eine CMV-Infektion ist der Nutzen einer allgemeinen Prophylaxe genauer zu betrachten.
- Die Verringerung der Inzidenzen von primären Infektionen durch besseres „*protektives CMV-matching*“ zwischen Organspender und -empfänger wäre aus gesundheitsökonomischer Perspektive zwar sinnvoll, scheint dagegen – aus organisatorischen Gründen – praktisch nicht durchführbar und nicht realistisch.

Gesundheitsökonomische Überlegungen sind Voraussetzung für Ressourcenallokation. In allen Gesundheitssystemen ist es das Ziel, die vorhandenen Ressourcen dort einzusetzen, wo sie den größten Nutzen bringen. So ist zwischen eindeutigem, marginalem und keinem Nutzen zu unterscheiden:

Bei ähnlicher Wirksamkeit beider CMV-Prophylaxeoptionen, CMVIG oder Virustatika, ist der einzige Mehrwert der CMVIG in der geringeren Toxizität als marginal zu beurteilen.

Die Beurteilung der (erheblichen) Mehrkosten bei marginalem Nutzen sind gesellschaftliche und nicht wissenschaftliche Belange und haben wiederum viel mit den vorhandenen Ressourcen zu tun.

Prophylaxeinsatz nach Patientendifferenzierung

erhebliche Mehrkosten bei marginalem Nutzen

gesellschaftspolitische Entscheidung gefordert

9 Conclusio und Handlungsoptionen

Die CMV-Infektion zählt zu den häufigsten Infektionskomplikationen in der Transplantationsmedizin. Die aktive CMV-Infektion wird mit Suszeptibilität für Superinfektionen, Transplantatdysfunktion und Abstoßungsreaktion assoziiert und kann so den Erfolg einer Organtransplantation in Frage stellen. Diese schwerwiegenden Konsequenzen machen eine effektive Strategie bezüglich Prävention, frühzeitiger Diagnose und rechtzeitigem Therapieeinsatz notwendig.

**häufigste
Infektionskomplikation**

Zur Beurteilung verschiedener Prophylaxe-/Therapieerime muss die Bedeutung der *kritischen Analyse* der vorliegenden klinischen Studien hinsichtlich des Studiendesigns, der eingeschlossenen Patientengruppen, der eingesetzten Präparate und den daraus resultierenden Ergebnissen, nochmals betont werden:

**kritische
Ergebnisinterpretation**

Die Studien zu Immunglobulinen sind vorwiegend älteren Datums, häufig wird der Vergleich mit historischen Gruppen geführt bzw. die Analysen retrospektiv durchgeführt. Diese Studien wurden nicht in der Metaanalyse berücksichtigt. Die klinischen Studien zum Virustatikaeinsatz entsprechen teilweise auch nicht dem Wunsch nach gutem Studiendesign. Zusätzlich liegen erhebliche Unterschiede in der Benennung der verschiedenen Stadien der CMV-Infektion vor. Außerdem gab es vor Jahren noch nicht die routinemäßige diagnostische Einsatzmöglichkeit von PCR und pp65-Test.

**differente
Diagnosekriterien**

Zusätzlich zeigt sich – seitdem die Diagnostik präemptive Therapie erlaubt –, dass sich ein gewisser Teil der Patienten spontan erholt. Der in den klinischen Studien ausgewiesene Prophylaxe- bzw. Therapieerfolg ist also auch auf Spontanremission zurückzuführen. Auch sind in den Studien Patienten mit moderatem und geringem Infektionsrisiko eingeschlossen, sodass davon ausgegangen werden muss, dass der Prophylaxe- bzw. Therapieerfolg in klinischen Studien jedenfalls überbewertet wird.

**Überbewertung des
Prophylaxe- bzw.
Therapieerfolges**

Diese wichtigen und kritischen Betrachtungspunkte, die den Vergleich erschweren, finden sich auch in den Diskussionsbeiträgen der systematischen Reviews und Metaanalysen von Couchoud (2000) und Schmetterer & Sycha (Kapitel 5) wieder.

Tabelle 9-1: Evidenz zur Wirksamkeit von CMV- Prophylaxe/Therapie: systematische Reviews und Metaanalysen

Autoren/Jahr	Ort der Veröffentlichung	Wissenschaftliche Fragestellung
Couchoud 2000	Cochrane Library	ACV/GCV vs. Plazebo/keine Therapie
Schmetterer/Sycha 2001	in diesem Assessment	CMVIG/IVIG vs. Plazebo/keine Therapie

Ein direkter Vergleich der beiden Reviews zu Virustatika und Immunglobulinen legt nahe, dass die beiden Wirkstoffe zwar ähnliche Ergebnisse in der signifikanten Reduktion der CMV-Infektion und -Erkrankung zeigen, die Immunglobuline aber eine tendenziell geringere Wirksamkeit (gemessen an der Anzahl der verhinderten CMV-Infektionen und -Erkrankungen pro 100 behandelter Patienten) aufweisen. Endgültig kann diese Aussage aber erst nach einer klinischen Vergleichsstudie getroffen werden.

**tendenziell geringere
Wirksamkeit der
Immunglobuline**

Wissenschaftlich abgesichert ist, dass Prophylaxe-/Therapie mit Virustatika bzw. Immunglobulinen die asymptomatischen wie symptomatischen CMV-Infektionsinzidenzen deutlich senkt: sowohl Virustatika (Ganciclovir wird international als Prophylaktikum und Therapeutikum 1. Wahl bezeichnet) als auch

**signifikante Reduktion
von CMV-Infektion
und Erkrankung**

	(CMV-spezifische) Immunglobuline zeigen eine signifikante Reduktion der CMV-Infektion und CMV-Erkrankung gegenüber Placebo oder keiner Behandlung. Die Wahl der Wirkstoffgruppe ist Inhalt eines langanhaltenden wissenschaftlichen und klinischen Diskurses. Aufgrund des Mangels an klinischen Vergleichsstudien gibt es keine Evidenz zugunsten der einen (Virustatika) oder anderen (Immunglobuline) Präparategruppe. Es liegen nahezu keine klinischen Vergleichsstudien z. B. Immunglobuline vs. Virustatika oder Immunglobuline und Virustatika vs. Virustatika vor.
marginaler Mehrwert von CMVIG	Dementsprechend liegt derzeit keine Evidenz vor, dass IVIG oder CMVIG gegenüber Ganciclovir bei Transplantationspatienten vorzuziehen ist. Weiters gibt es derzeit keine Evidenz, dass IVIG oder CMVIG additive Effekte zu antiviraler Therapie mit Substanzen wie Ganciclovir, Aciclovir oder Foscarnet besitzen.
	Bei ähnlicher Wirksamkeit der beiden CMV-Prophylaxeoptionen, CMVIG oder Virustatika, ist der einzige Mehrwert der CMVIG in der geringeren Toxizität als marginal zu beurteilen.
neue Entscheidungskriterien	Da die Entscheidung zugunsten des einen oder anderen Prophylaxe-/Therapie-regimes nur bedingt auf dem Nachweis besserer Wirksamkeit beruhen kann, müssen andere Kriterien – gesundheitsökonomische und/oder organisatorische/ anwendungsfreundliche – herangezogen werden.
präemptive Therapie möglich	Zusätzlich zur Frage der <i>Wahl des Präparates</i> steht der <i>Zeitpunkt des Beginns</i> der Prophylaxe/Therapie zur Diskussion: In der klinischen Praxis werden heute häufig auch abhängig vom transplantierten Organ <i>alle</i> transplantierten Patienten prophylaktisch gegen eine CMV-Infektion behandelt. Jüngere Studien schlagen ein verstärkt präemptives Vorgehen vor, da eine aktive CMV-Infektion heute mittels PCR oder pp65-Test frühzeitig erkannt wird. Präemptives Vorgehen könnte bei gleicher Wirksamkeit die Therapiekosten (stark) senken.
Stratifizierung nach Risikogruppen im Mittelpunkt	Letztendlich steht in diesem wissenschaftlichen Diskurs eine Differenzierung nach Risikogruppen im Mittelpunkt: Es wird eine Stratifizierung nach unterschiedlichen Risikogruppen vorgeschlagen. Gezielte Prophylaxe bei Patientengruppen mit hohem Risiko bzw. in Risikozeiten, präemptive Therapie bei Patientengruppen mit moderatem und geringem Risiko.
	Größtes Risiko u. a. in Sia und Patel 2000, Paya 1996 haben Patienten, die <ul style="list-style-type: none"> • selbst CMV-Antikörper-negativ (E-) sind, aber ein Organ von einem CMV-Antikörper-positiven Spender (S+) erhalten, d. h., dass die Gefahr einer primären Infektion besteht, • Induktions- oder Antiabstoßungstherapien mit OKT3 oder ALG erhalten, • Herz-Lunge-, Herz-, Leber-, Darm-, Nieren-Pankreas-Transplantatempfänger sind. Allein Nierentransplantierte haben ein deutlich geringeres Risiko.

9.1 Handlungsoptionen

Analyse des Ist-Verhaltens	Es werden nun folgende Handlungsoptionen vorgeschlagen: <ul style="list-style-type: none"> • Analyse des derzeitigen klinischen Vorgehens und der klinischen wie ökonomischen Auswirkungen • Festlegung einer schrittweisen Vorgangsweise mit begleitender Dokumentation für einen festgelegten Zeitraum anhand der vorliegenden Leitlinien mit bekannten Evidenzniveaus
-----------------------------------	--

- Entwicklung interner Leitlinien, das bedeutet Festlegung eines einheitlich koordinierten Prophylaxe-/Therapieprogramms mit Aussagen zu Prophylaxe-/Therapieansatz, Prophylaxe-/Therapiebeginn, Wahl des Präparates, Prophylaxe-/Therapiedauer, etc.
- Überlegungen zum Einsatz eines respektierten und autorisierten CMV-Koordinators
- Patienteneinbindung in multizentrische, gut geplante und durchdachte klinische Vergleichsstudien.

Die *Analyse* und die neue Festlegung der *Vorgangsweise* sollen vor allem Klarheit für alle Beteiligten bringen. Die Erarbeitung interner transparenter *Leitlinien*, dokumentiert und nachvollziehbar, z. B. zu den Fragen: Welche Patientengruppen bekommen bei welcher Transplantation antivirale Prophylaxe? Welche Prophylaxe-/Therapieschemata werden eingesetzt? Wann soll Umstellung auf andere Präparate erfolgen? Wann werden CMV-spezifische Immunglobuline eingesetzt?, soll zu einem standardisierten und wissenschaftlich begründeten Vorgehen führen.

- *Wahl des Präparates*

Bei vergleichbarer Wirksamkeit der Wirkstoffgruppen (Virustatika wie CMV-spezifischen Immunglobuline), gemessen an signifikanter Reduktion der CMV-Infektion und Erkrankung, sind die Virustatika-Prophylaxe-/Therapieprogramme deutlich kosten-effektiver. Die möglichen Nachteile der Virustatika spielen in der Abwägung insofern keine Rolle, als Immunglobuline (fast) immer in einer Kombinationstherapie mit Ganciclovir gegeben werden. Die Frage der Lebensqualität für Patienten wird in keiner der Studien erwähnt: allein die Verhinderung einer CMV-Erkrankung kann als wesentlicher Faktor zur Beurteilung der Lebensqualität gelten. Aufgrund der Myelo- und Nephrotoxizität von Ganciclovir liegt der (einzige) Vorteil der Immunglobuline daher in der besseren Verträglichkeit. International gelten Virustatika (insbesondere Ganciclovir) als Therapie 1. Wahl. Immunglobuline werden häufig erst bei Patienten, die auf Ganciclovir nicht ansprechen, zusätzlich eingesetzt.

- *Beginn der Prophylaxe und Therapie*

Neue Diagnosemethoden scheinen¹² ein präemptives Vorgehen möglich zu machen. Geschätzte 20-25 % aller Transplantierten zählen bezüglich CMV-Antikörperkonstellation zur Gruppe der Hochrisikopatienten. Gezielte Prophylaxe bei Hochrisikogruppen und präemptiver Therapiebeginn unter CMV-Monitoring bei moderatem Risiko ermöglichen einen differenzierten Medikamenteneinsatz.

- *Organisatorische Maßnahmen*

Präemptives Vorgehen erfordert institutionell-organisatorische Voraussetzungen: Der Aufwand des Monitoring – das bedeutet genaue Dokumentation des Virusstatus, wiederholte Diagnostik, rasches Reagieren und gegebenenfalls Einleiten von antiviraler Therapie – gilt unter anderem als Grund für die Präferenz vieler Kliniken, eine universelle Prophylaxe durchzuführen. Als organisatorische (Gegen-) Maßnahme wird ein „*CMV-Koordinator*“, eventuell als Teilfunktion des bereits etablierten Transplantationsbeauftragten, vorgeschlagen, der sich durch die Einsparungen in den Medikamentenkosten durchaus rechnen sollte. Der CMV-Koordinator sollte jedenfalls in ein Nachsorgeteam, aus entsprechenden Spezialisten wie Chirurgen, Infektiologen, Nephrologen, Gastroenterologen, ... bestehend, integriert sein.

**als Folge
Überlegungen zu ...**

**wissenschaftlich
begründetes Verhalten**

**kritische
Präparatauswahl**

**risikoadaptierte
Prophylaxe und
präemptive Therapie**

**Einsatz eines
CMV-Koordinators**

¹² Da der Therapiebeginn nicht Inhalt des Assessments war, können keine definitiven Aussagen zur „Evidenz“ gemacht werden.

- Einschluss in korrekt geplante Studien**
- **Studieneinschluss**
In gut geplanten multizentrischen klinischen Studien könnte der Vergleich der klinischen Wirksamkeit zwischen den verschiedenen CMV-spezifischen Immunglobulin-Präparaten und Virustatika unter Beachtung der CMV-Antikörper-Konstellation, der Organart und der immunsuppressiven Therapie gelingen.

9.2 EBM-basierte Leitlinien

Basis für Entscheidungsprozess

Die vorliegenden EBM-basierten Leitlinien können als Ausgangspunkt für koordinierte, abteilungsinterne Vorgehensweisen dienen. Das Ausmaß der in Zukunft benötigten CMV-Prophylaxe bzw. Therapie hängt von den neuen immunsuppressiven Schemata und ihren Auswirkungen auf die Balance zwischen Schutz vor Abstoßung und Aktivierung einer CMV-Infektion ab (Noble und Faulds 1998). Bei moderaten Risikokonstellationen gilt es, ethisch vertretbare Vereinbarungen unter Berücksichtigung der vorhandenen Ressourcen zu treffen.

„Clinical practice guidelines: prevention of Cytomegalovirus disease after renal transplantation“ (Jassal et al. 1998)

Tabelle 9.2-1: Nierentransplantationen

Empfänger	Spender	Immunsupr.	Prophylaxeempfehlung*
CMV-AK +	CMV-AK +	ALG	ja (A)
CMV-AK -	CMV-AK +	ALG	ja (A)
CMV-AK -	CMV-AK +	konventionell	ja (B)
CMV-AK -	CMV-AK -	jede	nein (D/E)
CMV-AK +	CMV-AK +/-	konventionell	Entscheidung bei Arzt (C)

* Empfehlungskategorien:

- ABefürwortung der präventiven Intervention, basierend auf randomisierten, kontrollierten Studien (Typ I Studien).
- BWeniger überzeugende Befürwortung, basierend auf Kohortenstudien oder nicht randomisierten, kontrollierten Studien (Typ II Studien).
- Cnicht aussagekräftige oder kontroverse Aussagen für oder gegen entsprechende Intervention.
- DWeniger überzeugender Ausspruch gegen Intervention, basierend auf Kohortenstudien oder nicht randomisierten, kontrollierten Studien (Typ II Studien).
- E.....Ausspruch gegen Intervention, basierend auf randomisierten, kontrollierten Studien (Typ I Studien).

Beim Begriff Prophylaxe sind gezielte Prophylaxe und präemptive Therapie nicht differenziert. Als Medikament wird in diesen Leitlinien Ganciclovir empfohlen.

**„Management of herpes virus infections following transplantation“
A report from the British Society for Antimicrobial Chemotherapy
(Pillay et al. 2000).**

Tabelle 9.2-2: Leber- und Nierentransplantationen

Therapieart*	Medikamente	Patienten	Empfehlungen**
Prophylaxe	GCV/ACV	nicht E-/S-	1
	GCV>ACV		2
präemptive Th.	GCV		1
Therapie	GCV+/-IG	Pneumonie(+)	3

Tabelle 9.2-3: Thoraxtransplantationen

Therapieart*	Medikamente	Patienten	Empfehlungen**
Prophylaxe	GCV	Herz/Lunge- E+ o. S+	1
präemptive Th.	GCV		2
Therapie	GCV+/-IG	Pneumonie(+)	3

Tabelle 9.2-4: Knochenmarkstransplantationen

Therapieart*	Medikamente	Patienten	Empfehlungen**
Prophylaxe	Blut: seroneg./leukozytendepletiert	alle	1
	ACV		2
	GCV	E+, Mismatch, nicht verwandt	1
präemptive Th.	GCV		1 (Kulturtechnik) 2 (PCR, pp65)
Therapie	GCV+IG	Pneumonie	3

* **Definitionen:**

Prophylaxe – Antivirale Therapie zum Zeitpunkt der Transplantation, entweder universell oder aufgrund spezieller Risikofaktoren.

Präemptive Therapie – Gezielte Therapie für Patienten besonders für diejenigen mit hohem Risiko eine CMV-Erkrankung zu akquirieren, basierend auf diagnostischen Tests mit hohem Voraussagewert.

Therapie – Therapiebeginn bei Auftreten von klinischen Symptomen.

** **Empfehlungskategorien:**

Kategorie 1 – Evidenz von wenigstens zwei randomisierten, kontrollierten Studien.

Kategorie 2 – Evidenz von wenigstens einer randomisierten, kontrollierten Studie.

Kategorie 3 – Evidenz von unkontrollierten Studien oder deskriptiven Berichten.

In den bislang erarbeiteten EBM-Leitlinien werden Immunglobuline *nur* bei der Behandlung der CMV-Pneumonie in Kombination mit Ganciclovir erwähnt.

**Immunglobulineinsatz
nur bei CMV-Pneumonie**

10 Literatur^{13, 14}

- AGUADO, J., GOMEZ-SANCHEZ, M., LUMBRERAS, C., et al. (1995): *Prospective randomized trial of efficacy of ganciclovir versus that of anti-CMV immunoglobulin to prevent CMV disease on CMV-seropositive heart transplant recipients treated with OKT3*, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 39, 1.643-1.645.
- ARBO, M., SNYDMAN, D., WONG, J., et al. (2000): *CMV immune globulin after liver transplantation: a cost-effectiveness analysis*, *Clin Transplant* 14, 19-27.
- AULITZKY, W., SCHULZ, T., TILG, H., et al. (1991): *Human monoclonal antibodies neutralizing CMV for prophylaxis of CMV disease: report of a phase I trial in bone marrow transplant recipients*, *J Infect Dis* 163, 1.344-1.347.
- BAILEY, T., ETTINGER, N., STORCH, G., et al. (1993): *Failure of high-dose oral acyclovir with or without immune globulin to prevent primary CMV disease in recipients of solid organ transplants*, *Am J Med* 95, 273-278.
- BALK, A., WIMAR, W., et al. (1993): *Passive immunization against CMV in allograft recipients*, *Infection* 21, 195-200.
- BASS, E., POWE, N., GOODMAN, S., et al. (1993): *Efficacy of immune globulin in preventing complications of bone marrow transplantation: a meta-analysis*, *Bone Marrow Transplant* 12, 273-282.
- BAYER (1996): *Cytoglobin, Das Plus für Prophylaxe und Therapie der CMV-Infektion in der Transplantationsmedizin*.
- BAYER (o. J.): *Cytoglobin 5 %*, Leverkusen: Bayer Vital GmbH & Co. KG.
- BIOTEST (1992): *Cytotect Biotest*, Dreieich: Biotest Pharma GmbH.
- BLAJCHMAN, M., GOLDMAN, M., FREEDMAN, J., et al. (2001): *Proceedings of a consensus conference: prevention of post-transfusion CMV in the era of universal leukoreduction*, *Transfusion Medicine Reviews* 15, 1-20.
- BOCK, G., SULLIVAN, E., MILLER, D., et al. (1997): *CMV infections following renal transplantation-effects of antiviral prophylaxis: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study*, *Pediatr Nephrol*, 1-7.
- BOLAND, J., VERVERS, C., HENE, R., et al. (1993): *Early detection of primary CMV infection after heart and kidney transplantation and the influence of hyperimmune globulin prophylaxis*, *Transplant Int* 6, 34-38.
- BOLDOGH, I., ALBRECHT, T., PORTER, D. (1982): *Persistent viral infections*, in: Baron, S. (Hg.): *Internet Barons's Medical Microbiology Textbook*, 4. Aufl.: <http://gsbs.utmb.edu/microbook/>.

¹³ Cytomegalievirus (CMV) wurde in den Literaturzitaten abgekürzt.

¹⁴ Die kursiv gesetzten Literaturzitate sind Bestandteile des systematischen Reviews und der Metanalyse (Kapitel 5).

- BORDIGONI, P., JANOT, C., AYMARD, J., et al. (1987): Evaluation clinique et biologique du rôle prophylactique des immunoglobulines spécifiques anti-CMV dans les greffes médullaires, *Nouv Rev Fr Hematol* 29, 289-293.
- BOWDEN, R., FISHER, L., ROGERS, K., et al. (1991): CMV-specific intravenous immunoglobulin for the prevention of primary CMV infection and disease after marrow transplant, *J Infect Dis* 164, 483-487.
- BOWDEN, R., SAYERS, M., FLOURNOY, N., et al. (1986): CMV immune globulin and seronegative blood products to prevent primary CMV infection after marrow transplantation, *N Engl J Med* 314, 1.006-1.010.
- BOWDEN, R., SLICHTER, S., SAYERS, M. (1995): A comparison of filtered leukocyte-reduced and CMV seronegative blood products for the prevention of transfusion-associated CMV infection after marrow transplant, *Blood* 9, 3.598-3.603.
- BRENNAN, D., GARLOCK, K., LIPPMANN, B., et al. (1997): Control of CMV-associated morbidity in renal transplant patients using intensive monitoring and either preemptive or deferred therapy, *J Am Soc Nephrol* 8, 118-125.
- BÜTSCHI, D. (2000): *Publiforum Transplantationsmedizin* (Technikfolgen-Abschätzung Zentrum, Bundesamt für Gesundheit, Schweizerischer Nationalfonds); <http://www.publiforum2000.ch>.
- CARRIERI, G., JORDAN, M., SHAPIRO, R., et al. (1995): Aciclovir/CMV immune globulin combination therapy for CMV prophylaxis in high-risk renal allograft recipients, *Transplant Proc* 27, 961-963.
- Centers for Disease Control and Prevention (2000): Guidelines for prevention of opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients: recommendations of CDC, the Infectious Disease Society of America, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation, *MMWR* 49(RR 10).
- Centers for Disease Control and Prevention (2001): *CMV infection*; (National Center for Infectious Diseases); <http://www.cdc.gov>.
- COFER, J., MORRIS, C., SUTKER, W., et al. (1991): A randomized double-blind study of the effect of prophylactic immune globulin on the incidence and severity of CMV infection in the liver transplant recipient, *Transplant Proc* 23, 1.525-1.527.
- COHEN, A., O'GRADY, J., SUTHERLAND, S., et al. (1993): Controlled trial of prophylactic versus therapeutic use of ganciclovir after liver transplantation in adults, *J Med Virol* 40, 5-9.
- CONDIE, R., O'RIELLY, R. (1984): Prevention of CMV infection by prophylaxis with an intravenous, hyperimmune, native, unmodified CMV globulin: randomized trial in bone marrow transplant recipients, *Am J Med* 76, 134-141.
- CONTI, D., FREED, B., GRUBER, S., et al. (1994): Prophylaxis of primary CMV disease in renal transplant recipients, *Arch Surg* 129, 443-447.
- CONTI, D., FREED, B., LEMPET, N. (1993): Prophylactic immunoglobulin therapy improves the outcome of renal transplantation in recipients at risk for primary CMV disease, *Transplant Proc* 25, 1.421-1.422.
- COUCHOUD, C. (2000): CMV prophylaxis with antiviral agents for solid organ transplantation (Cochrane Review), in: *The Cochrane Library*, Oxford: Update Software.

- COUCHOUD, C., CUCHERAT, M., HAUGH, M., et al. (1998): CMV prophylaxis with antiviral agents in solid organ transplantation, a meta-analysis, *Transplantation* 65, 641-47.
- CRAWFORD, S., HACKMAN, R., CLARK, J. (1988): Open lung biopsy diagnosis of diffuse pulmonary infiltrates after marrow transplantation, *Chest* 94, 949-953.
- Das, A. (2000): Cost-effectiveness of different strategies of CMV prophylaxis in orthotopic liver transplant recipients, *Hepatology* 31, 311-17.
- De CLERCQ, E. (1982): Chemotherapy of viral infections, in: Baron, S. (Hg.): *Internet Baron's Medical Microbiology Textbook*, 4. Aufl.: <http://gsbs.utmb.edu/microbook/>.
- De JONG, M., BOUCHER, C., DANNER, S., et al. (1998): Summary of the International Consensus Symposium on Management of HIV, CMV and Hepatitis Virus Infections, *Antiviral Research* 37, 1-16.
- Des JARDIN, J., SNYDMAN, D. (1998): Antiviral immunotherapy, a review of current status, *BioDrugs* 9, 487-507.
- Des JARDIN, J., SNYDMAN, D. (o. J.): Use of intravenous immunoglobulins for the prevention and treatment of viral infections in solid organ transplantation, in: Lee, M., Strand, V. (Hg.): *Intravenous immunoglobulins in clinical practice*, New York, Basel: Marcel Dekker, Inc., 119-133.
- DICKINSON, B., GORA-HARPER, M., Mc CRANEY, S., et al. (1996): Studies evaluating high-dose aciclovir, intravenous immune globulin, and CMV hyperimmune globulin for prophylaxis against CMV in kidney transplant recipients, *Ann Pharmacother* 30, 1.452-1.464.
- DOUMAID, K., van MIERT, P., VAESSEN, L., et al. (2000): Modulation of the T cell receptor beta chain repertoire after heart transplantation, *Transplant Immunology* 8, 83-94.
- DREW, W. (2000): Ganciclovir resistance: a matter of time and titre. Commentary, *The Lancet* 356, 609-610.
- DUNN, D., GILLINGHAM, K., KRAMER, M., et al. (1994): A prospective randomized study of aciclovir versus ganciclovir plus human immune globulin prophylaxis of CMV infection after solid organ transplantation, *Transplantation* 57, 876-884.
- EISENMANN, D., KNIPP, H., et al. (1990): Prevention of CMV disease in heart transplant recipients by prophylaxis with CMV hyperimmune globulin plus oral aciclovir, *Transplant Proc* 22, 2.322-2.323.
- ELFENBEIN, G., KRISCHER, U., RAND, K., et al. (1987): *Preliminary results of a multi-center trial to prevent death from CMV pneumonia with intravenous immunoglobulin after allogenic bone-marrow transplantation*, *Transplant Proc* 19, 138-143.
- FALAGAS, M., ARBO, M., RUTHAZAR, R., et al. (1997a): CMV disease is associated with increased cost and hospital length of stay among orthotopic liver transplant recipients, *Transplantation* 63, 1.595-1.601.
- FALAGAS, M., SNYDMAN, D., GRIFFITH, J., et al. (1997b): Clinical and epidemiological predictors of recurrent CMV disease in orthotopic liver transplant recipients, *Clin Infect Dis* 25, 314-317.
- FALAGAS, M., SNYDMAN, D., GRIFFITH, J., et al. (1997c): Effect of CMV infection status on first-year mortality rates among orthotopic liver transplant recipients, *Ann Intern Med* 126, 275-279.

- FALAGAS, M., SNYDMAN, D., RUTHAZER, R., et al. (1997d): CMV immune globulin (CMVIG) prophylaxis is associated with increased survival after orthotopic liver transplantation, *Clin Transplant* 11, 432-437.
- FASSBINDER, W., ERNST, W., HANKE, P., et al. (1986): CMV infections after renal transplantation: effect of prophylactic hyperimmune globulin, *Transplant Proc* 18, 1.393-1.396.
- FEHIR, K., DECKER, W., SAMO, T., et al. (1989): Immune globulin (Gamagard) prophylaxis of CMV infections in patients undergoing organ transplantation and allogeneic bone marrow transplantation, *Transplant Proc* 21, 3.107-3.109.
- FEINSTEIN, L., SEIDEL, K., JOCUM, J., et al. (1999): Reduce dose intravenous immunoglobulin does not decrease transplant-related complications in adults given related donor marrow allografts, *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 5, 369-378.
- FISHMAN, J., RUBIN, R. (1998): Infection in organ-transplant recipients, *N Engl J Med* 338, 1.741-1.749.
- FLECHNER, S., AVERY, R., FISHER, R., et al. (1998): A randomized prospective controlled trial of oral aciclovir versus oral ganciclovir for CMV prophylaxis in high-risk kidney transplant recipients, *Transplantation* 66, 1.682-1.688.
- FLYNN, J., KAISER, B., LONG, S., et al. (1997): Intravenous immunoglobulin prophylaxis of CMV infection in pediatric renal transplant recipients, *Am J Nephrol* 17, 146-152.
- GENSER, B., TRUSCHNIG-WILDERS, M., STÜNZNER, D., et al. (2001): Evaluation of five commercial enzyme immunoassays for the detection of human CMV-specific IgM antibodies in the absence of a commercially available gold standard, *Clin Chem Lab Med* 39, 62-70.
- GEORGE, M., SNYDMAN, D., WERNER, B., et al. (1997): The independent role of CMV as a risk factor for invasive fungal disease in orthotopic liver transplant recipients, *Am J Med* 103, 106-113.
- GINEVRI, F., LOSURDO, G., FONTANA, I., et al. (1998): Aciclovir plus CMV immunoglobulin prophylaxis and early therapy with ganciclovir are effective and safe in CMV high-risk renal transplant pediatric recipients, *Transpl Int* 11, 130-134.
- GLOWACKI, L., SMAILL, F. (1993): Meta-analysis of immune globulin prophylaxis in transplant recipients for the prevention of symptomatic CMV disease, *Transplant Proc* 25, 1.408-1.410.
- GOODRICH, J., MORI, M., et al. (1991): Early treatment with ganciclovir to prevent CMV disease after allogeneic bone marrow transplantation, *N Engl J Med* 325, 1.601-1.607.
- GREENHALGH, T. (2000): *Einführung in die Evidence-based Medicine*, Bern: Verlag Hans Huber.
- GREGER, B., VALLBRACHT, A., KURTH, J., et al. (1986): The clinical value of CMV prophylaxis by CMV hyperimmune serum in the kidney transplant patient, *Transplant Proc* 5, 1.387-1.389.
- GROB, J., GRUNDY, J., PRENTICE, H., et al. (1987): Immune-donors can protect marrow-transplant recipients from severe CMV infections, *The Lancet* 1, 774-776.

- GRUNDMANN, R., WIENAND, P., RUNDE, A., et al. (1987): CMV-Hyperimmunglobulinprophylaxe nach Nierentransplantation, *Dtsch Med Wschr* 112, 827-831.
- GUGLIELMO, B., WONG-BERINGER, A., LINKER, C. (1994): Immune globulin therapy in allogenic bone marrow transplant: a critical review, *Bone Marrow Transplant* 13, 499-510.
- HALWACHS, G., ZACH, R., POGGLITSCH, H., et al. (1993): A rapid immunocytochemical assay for CMV detection in peripheral blood of organ-transplanted patients in clinical practice, *Transplantation* 56, 338-342.
- HALWACHS-BAUMANN, G., WILDERS-TRUSCHNIG, M., ENZINGER, G., et al. (2001): CMV diagnosis in renal and bone marrow transplant recipients: the impact of molecular assays, *J Clin Virol* 20, 49-57.
- HANTO, D., JENDRISAK, M., So, S., et al. (1994): Induction immunosuppression with antilymphocyte globulin or OKT3 in cadaver kidney transplantation, *Transplantation* 57, 377-384.
- HART, G., PAYA, C. (2001): Prophylaxis for CMV should now replace pre-emptive therapy in solid organ transplantation, *Rev Med Virol* 11, 73-81.
- HENGSTER, P., PESCOVITZ, M., HYATT, D., et al. (o. J.): CMV infections after treatment with daclizumab an anti IL-2 receptor antibody, for prevention of renal allograft rejection, *Transplantation* 68, 310.
- HIBBERD, P., TOLKOFF-RUBIN, N., CONTI, D., et al. (1995): Preemptive ganciclovir therapy to prevent CMV disease in CMV antibody-positive renal transplant recipients, *Ann Intern Med* 123, 18-26.
- HOOPER, J. (o. J.): Production and properties of intravenous immunoglobulins, in: Lee, M., Strand, V. (Hg.): *Intravenous immunoglobulins in clinical practice*, New York, Basel: Marcel Dekker, Inc., 37-55.
- HUMMEL, M. (1996): *Der Patient nach thorakaler Organtransplantation* (Deutsches Herzzentrum Berlin); <http://www.dhzb.de>.
- IBERER, F., HALWACHS-BAUMANN, G., RÖDL, S., et al. (1994): Monitoring of CMV disease after heart transplantation: persistence of anti-CMV IgM antibodies, *J Heart Lung Transplant* 13, 405-411.
- IBERER, F., TSCHELIESSNIGG, K. (1995a): Definitionen, Monitoring und Indikationen zur Therapie der Cytomegalie-Erkrankung nach Herztransplantationen, *Z. Herz-, Thorax-, Gefäßchir.* 9, 173-179.
- IBERER, F., TSCHELIESSNIGG, K., HALWACHS, G., et al. (1995b): CMV after heart transplantation: definitions for the guidance of antiviral therapy, *Scand J Infect Dis* 99, 100-103.
- IBERER, F., TSCHELIESSNIGG, K., HALWACHS, G., et al. (1996): CMV antigenemia as a marker for antiviral therapy after heart transplantation. Letter to the editor, *J Heart Lung Transplant* 15, 314-315.
- ISENBERG, A., SHEN, G., SINGH, T., et al. (2000): Failure of ganciclovir prophylaxis to completely eradicate CMV disease in renal transplant recipients treated with intense anti-rejection immunotherapy, *Clin Transplant* 14, 193-198.
- JABLONOWSKI, H., SANDER, O., WILLERS, R., et al. (1994): The use of intravenous immunoglobulins in symptomatic HIV infection, *Clin Invest* 72, 220-224.
- JASEK, W. (2000/2001): *Austria Codex, Fachinformation 2000/2001 und 1. Nachtrag*: Österreichische Apotheker-Verlagsgesellschaft m.b.H. Wien.

- JASSAL, S., ROSCOE, J., ZALTZMAN, J., et al. (1998): Clinical practice guidelines: prevention of CMV disease after renal transplantation, *J Am Soc Nephrol* 9, 1.697-1.708.
- JURIM, O., MARTIN, P., WINSTON, D., et al. (1996): Failure of ganciclovir prophylaxis to prevent allograft reinfection following orthotopic liver transplantation for chronic hepatitis B infection, *Liver Transplantation and Surgery* 2, 370-374.
- KADEN, J., SCHNEIDER, U., SCHRODER, K., et al. (1993): Efficacy and cost of immunoglobulin immunoprophylaxis to prevent CMV disease after kidney transplantation, *Paediatr Grenzgeb* 31(6), 471-485.
- KASISKE, B., HEIM-DUTHONY, K., TORTORICE, K., et al. (1989): Polyvalent immune globulin and CMV infection after renal transplantation, *Arch Intern Med* 149, 2.733-2.736.
- KATHAWALLA, S., STILL, P., GORDON, S., et al. (1996): CMV infection in seromismatched lung transplant recipients with and without prophylaxis with CMV immunoglobulin, *Transplant Proc* 28, 16.
- KAYSER, F., BIENZ, K., ECKERT, J. a., et al. (1989): *Medizinische Mikrobiologie*, 7. Aufl., Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag.
- KEESER, D., ARNDTE, R., BECKMANN, E., et al. (1997): *CMV-Diagnostik bei immunsupprimierten Patienten nach Organ- und Knochenmarktransplantation (LaborKeeser, Arndt & Partner)*; <http://www.labor-keeser-arndt.de>; Letzte Aktualisierung: 1997-05-01.
- KELLY, J., HURLEY, D., RAGHU, G. (2000): Comparison of the efficacy and cost effectiveness of pre-emptive therapy as directed by CMV antigenemia and prophylaxis with ganciclovir in lung transplant recipients, *J Heart Lung Transplant* 19(4), 355-359.
- KHAWAND, N., LIGHT, J., BREMS, W., et al. (1989): Does intravenous immunoglobulin prevent primary CMV disease in kidney transplant recipients?, *Transplant Proc* 21(1), 2.072-2.074.
- KIM, W., BADLEY, A., WIESNER, R., et al. (2000): The economic impact of CMV infection after liver transplantation, *Transplantation* 69(3), 357-361.
- KING, S. (1999): Immune globulin versus antivirals versus combination for prevention of CMV disease in transplant recipients. Mini Review, *Antiviral Research* 40, 115-137.
- KING, S., SUPERINA, R., ANDREWS, W., et al. (1997): Randomized comparison of ganciclovir plus intravenous immune globulin (IVIG) with IVIG alone for primary CMV disease in children receiving liver transplants, *Clin Infect Dis* 25, 1.173-1.179.
- KIRKLIN, J., NAFTEL, D., LEVINE, T., et al. (1994): CMV after heart transplantation. Risk factors for infection and death: a multiinstitutional study, *J Heart Lung Transplant* 13, 394-404.
- KIRKMAN, R., SHAPIRO, M., CARPENTER, C., et al. (1991): A randomized prospective trial of anti-tac monoclonal antibody in human renal transplantation, *Transplantation* 51, 107-113.
- KLETZMAYR, J., KOTZMANN, H., POPOW-KRAUPP, T., et al. (1996): Impact of high-dose oral aciclovir prophylaxis on CMV disease in CMV high-risk renal transplant recipients, *J Am Soc Nephrol* 7, 325-330.

- KROGSGAARD, K., BOESGAARD, S., ALDERSHVILE, J., et al. (1994): CMV infection rate among heart transplant patients in relation to the potency of antithymocyte immunoglobulin induction therapy, *Transplant Proc* 26, 1.718.
- KUNZ, R., OLLENSCHLÄGER, G., RASPE, H., et al. (2000): *Lehrbuch Evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis*, Köln: Deutscher Ärzte-Verlag GmbH.
- KUSNE, S., GROSSI, P., IRISH, W., et al. (1999): CMV pp65 antigenemia monitoring as a guide for preemptive therapy: a cost effective strategy for prevention of CMV disease in adult liver recipients, *Transplantation* 68, 1.125-1.131.
- KUYPERS, D., VENRETERGHEM, Y. (1999): Prophylaxis of CMV infection in renal transplantation: new data for an old problem, *Nephrol Dial Transplant* 14, 2.304-2.308.
- LANGE, H., MÜLLER, T., EBEL, H., et al. (1999): Immediate and long-term results of ATG induction therapy for delayed graft function compared to conventional therapy for immediate graft function, *Transpl Int* 12, 2-9.
- LARGIADÈR, F. (1999): *Organtransplantation*, Bd. 2, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- LAUTENSCHLAGER, I., AHONEN, J. et al. (1989): Hyperimmune globulin therapy of clinical CMV disease in renal graft recipients, *Transplant Proc* 21, 2.087-2.088.
- LEGENDRE, C. (2000): Ganciclovir-resistant CMV, *The Lancet* 356, 1.356.
- LEGENDRE, C., NORMAN, D., KEATING, M., et al. (2000): Valaciclovir prophylaxis of CMV infection and disease in renal transplantation: an economic evaluation, *Transplantation* 70, 1.463-1.468.
- LIMAYE, A., COREY, L., KOELLE, D., et al. (2000): Emergence of ganciclovir-resistance CMV disease among recipients of solid-organ transplants, *The Lancet* 356, 645-649.
- LJUNGMAN, P., LORE, K. et al. (1996): Use of semi-quantitative PCR for CMV DNA as a basis for pre-emptive antiviral therapy in allogeneic bone marrow transplant patients, *Bone Marrow Transplant* 17, 583-587.
- LJUNGMAN, P., PLOTKIN, S. (1995): Workshop on CMV disease; definitions, clinical severity scores, and new syndromes, *Scand J Infect Dis* 99, 87-89.
- LOWANCE, D., NEUMAYER, H. et al. (1999): Valaciclovir for the prevention of CMV disease after renal transplantation, *N Engl J Med* 340, 1.462-1.470.
- LU, C. (2000): Stealth and sabotage, CMV and solid organ transplantation, *Internal Medicine Grand Rounds*, 2000-05-25, University of Texas Southwestern Medical Center.
- MANDANAS, R., SAEZ, R., SELBY, G., et al. (1996): CMV surveillance and prevention in allogeneic bone marrow transplantation: examination of a preemptive plan of ganciclovir therapy, *Am J Hematol* 51, 104-111.
- MARTIN, M. (1996): Combination protocols for prevention for CMV disease in the high risk transplant patient, *Transplant Proc* 28(6), Supplement 2, 12-13.

- MAUSKOPF, J., RICHTER, A., ANNEMANS, L., et al. (2000): Cost-effectiveness model of CMV management strategies in renal transplantation. Comparing valaciclovir prophylaxis with current practice, *Pharmacoeconomics* 18(3), 239-251.
- MAYER, G., WATSCHINGER, B., POHANKA, E., et al. (1988): CMV infection after kidney transplantation using cyclosporin A and low-dose prednisolone immunosuppression, *Nephrol Dial Transplant* 3, 464-468.
- Mc CARTHY, J., KARIM, M., KRUEGER, H., et al. (1993): The cost impact of CMV disease in renal transplant recipients, *Transplantation* 55, 1.277-1.282.
- MESSORI, A., RAMPAZZO, R., SCOCCARO, G., et al. (1994): Efficacy of hyperimmune anti-CMV immunoglobulins for the prevention of CMV infection in recipients of allogenic bone marrow transplantation: a meta-analysis, *Bone Marrow Transplant* 13, 163-167.
- METSELAAR, H., ROTHBARTH, P., BROUWER, R., et al. (1989): Prevention of CMV-related death by passive immunization, *Transplantation* 48, 264-266.
- MEYERS, J., LESZCZYNSKI, J., ZAIA, J., et al. (1983): Prevention of CMV infection by CMV immune globulin after marrow transplantation, *Ann Intern Med* 98, 442-446.
- MIDTVEDT, K., TAFJORD, A., HARTMANN, A., et al. (1996): Half dose of OKT3 is efficient in treatment of steroid-resistant renal allograft rejection, *Transplantation* 62, 38-42.
- NASHAN, B., LIGHT, S., HARDIE, I., et al. (1999): Reduction of acute renal allograft rejection by daclizumab, *Transplantation* 67, 110-115.
- NICOL, D., Mac DONALD, A., et al. (1993): Reduction by combination prophylactic therapy with CMV hyperimmune globulin and aciclovir of the risk of primary CMV disease in renal transplant recipients, *Transplantation* 55, 841-846.
- NIGHTINGALE, S. (1990): CMV-IGIV approved, *JAMA* 264, 168.
- NOBLE, S., FAULDS, D. (1998): Ganciclovir. An update of its use in the prevention of CMV infection and disease in transplant recipients, *Drugs* 56, 115-146.
- PATEL, R., SNYDMAN, D., RUBIN, R., et al. (1996): CMV prophylaxis in solid organ transplant recipients, *Transplantation* 61, 1.279-1.289.
- PAYA, C. (1996): Defining an optimal regimen for CMV prophylaxis in organ transplant recipients, *Transplant Proc* 28, 9-11.
- PERALDI, M., AKPOSSO, K., HEYMANN, J., et al. (1996): Long-term benefit of intravenous immunoglobulins in cadaveric kidney retransplantation, *Transplantation* 62, 1.670-1.673.
- PETERSEN, F., BOWDEN, R., THORNQUIST, M., et al. (1987): The effect of prophylactic intravenous immune globulin on the incidence of septicemia in marrow transplant recipients, *Bone Marrow Transplant* 2, 141-148.
- PILLAY, D., MUTIMER, D., TURNER, A., et al. (2000): Management of herpes virus infections following transplantation. A report from the British Society for Antimicrobial Chemotherapy Working Party on Antiviral Therapy, *J Antimicrobial Chemotherapy* 45, 729-748.

- POST, A., MULLIGAN, D., BUSH, W. (1998): Cost analysis for four strategies for prevention of CMV infection in liver transplant recipients, *Transplant Proc* 30, 2.102-2.103.
- PREIKSAITIS, J., ROSNO, S., RASMUSSEN, L., et al. (1982): CMV infection in heart transplant recipients: preliminary results of a controlled trial of intravenous gamma globulin, *J Clin Immun* 2, Supplement.
- RAMSAY, C., CAMPBELL, M., CANTAROVICH, D., et al. (2000): Evaluation of clinical guidelines for the management of end-stage renal disease in Europe: the EU BIOMED 1 Study, *Nephrol Dial Transplant* 15, 1.394-1.398.
- RANCEWICZ, Z., HALAMA, G. et al. (1990): The usefulness of hyperimmune globulin for treatment of overt CMV infection in allograft recipients, *Transplant Proc* 22, 1.818-1.819.
- RATH, B., BOGNER, J. (1997): Übersicht zu Pathogenese, Diagnostik und Therapie der CMV-Infektion, *Info Robert Koch Institut* 4, 12-23.
- RATKO, T. (1999): *Intravenous immunoglobulin preparations*; <http://www.guidelines.gov>; Letzte Aktualisierung: 1999-03.
- REDING, R., FEYAERTS, A., VRAUX, H., et al. (o. J.): Prophylactic immunosuppression with anti-interleukin-2 receptor monoclonal antibody LO-TACT-1 versus OKT3 in liver allografting, *Transplantation* 61, 1.406.
- RINGDEN, O., PIHLSTEDT, P., VOLIN, L., et al. (1987): Failure to prevent CMV infection by CMV hyperimmune plasma: a randomized trial by the Nordic Bone Marrow Transplantation Group, *Bone Marrow Transplant* 7, 299-305.
- ROSTAING, L., MARTINET, O., CISTERNE, J., et al. (1997): CMV prophylaxis in high-risk renal transplant patients (D+/R-) by aciclovir with or without hyperimmune (CMV) immunoglobulins: a prospective study, *Am J Nephrol* 17, 489-494.
- RUBIN, R. (1991): Preemptive therapy in immunocompromised hosts, *N Engl J Med* 324, 1.057-1.059.
- RUBIN, R. (1993): Infectious disease complications of renal transplantation, *Kidney Int* 44, 221-236.
- RUUTU, T., LJUNGMAN, P., BRINCH, L., et al. (1997): No prevention of CMV infection by anti-CMV hyperimmune globulin in the seronegative bone marrow transplant recipients, *Bone Marrow Transplant* 19, 233-236.
- SALIBA, F., ARULNADEN, J., GUGENHEIM, J., et al. (1989): CMV hyperimmune globulin prophylaxis after liver transplantation: a prospective randomized controlled study, *Transplant Proc* 21, 2.260-2.262.
- SAWYER, L. (2000): Antibodies for the prevention and treatment of viral diseases, *Antiviral Research* 47, 57-77.
- SCHAFFER, C., BLANCHE-GANTER, E. (1998): Qualität polyvalenter Immunglobuline, *Krankenhauspharmazie* 6, 280-286.
- SCHMIDT, G., HORAK, D. et al. (1991): A randomized, controlled trial of prophylactic ganciclovir for CMV pulmonary infection in recipients of allogeneic bone marrow transplants, *N Engl J Med* 324, 1.005-1.011.
- SCHNITZLER, M., METHENY, T., RUEDA, J., et al. (2000): A 3-year follow-up pre-emptive vs. deferred treatment of CMV disease in renal transplantation, *Clin Drug Invest* 19, 367-374.

- SCHNITZLER, M., WOODWARD, R., LOWELL, J., et al. (1999): High risk kidney transplant rejection treatment: cost savings from thymoglobulin, *Transplant Proc* 31, 269-271.
- SCHOLZ, M., CINATL, J., DOERR, H. (1999): *In vitro- und in vivo-Modelluntersuchungen zum Immunpathomechanismus der CMV-Infektion beim Menschen*, hg. v. Scholz, M., Lengerich: Pabst.
- SEPKOWITZ, K. (2000): Infectious challenges in solid organ and bone marrow transplant recipients, *40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents & Chemotherapy (ICAAC)*, 17.-20.9.2000, Toronto, Canada.
- SIA, I., PATEL, R. (2000): New strategies for prevention and therapy of CMV infection and disease in solid-organ transplant recipients, *Clin Microbiol Rev* 13, 83-121.
- SINGH, N. (2001): Preemptive therapy versus universal prophylaxis with Ganciclovir for CMV in solid organ transplant recipients, *CID* 32, 742-751.
- SINGH, N., PATERSON, D., GAYOWSKI, T., et al. (2000): CMV antigenemia directed pre-emptive prophylaxis with oral versus i.v. ganciclovir for the prevention of CMV disease in liver transplant recipients: a randomized, controlled trial, *Transplantation* 70, 717-722.
- SNYDMAN, D., WERNER, B., DOUGHERTY, N., et al. (1993): CMV immune globulin prophylaxis in liver transplantation, *Ann Intern Med* 119, 984-991.
- SNYDMAN, D., WERNER, B., HEINZE-LACEY, B., et al. (1987): Use of CMV immune globulin to prevent CMV disease in renal-transplant recipients, *N Engl J Med* 317, 1.049-1.054.
- SNYDMAN, D., WERNER, B., TILNEY, R. (1991): Final analysis of primary CMV disease prevention in renal transplant recipients with a CMV-immune globulin: comparison of randomized and open-label trials, *Transplant Proc* 23, 1.357-1.360.
- SNYDMAN, D., WERNER, B. et al. (1994): A further analysis of the use of CMV immune globulin in orthotopic liver transplant patients at risk for primary infection, *Transplant Proc* 26, 23-27.
- SNYDMAN, D., WERNER, B. et al. (1995): Use of immune globulin to prevent symptomatic CMV disease in transplant recipients – a meta-analysis. Letter to the Editor, *Clin Transplant* 9, 490-491.
- SOMERVILLE, T., HURST, G., ALLOWAY, R., et al. (1998): Superior efficacy of oral ganciclovir over oral acyclovir for CMV prophylaxis in kidney-pancreas and pancreas alone recipients, *Transplant Proc* 30, 1.546-1.548.
- SPERSCHNEIDER, H., APEL, C., GROH, A., et al. (1998): Der Stellenwert des qualitativen und quantitativen pp65-Nachweises bei nierentransplantierten Patienten mit und ohne Anti-CMV-Hyperimmunglobulin-Prophylaxe unter Ganciclovirtherapie, *Transplantationsmedizin* 10, 69-73.
- STEGALL, M., SIMON, M., WACHS, M., et al. (1997): Mycophenolate mofetil decreases rejection in simultaneous pancreas-kidney transplantation when combined with tacrolimus or cyclosporine, *Transplantation* 64, 1.695-1.700.
- STEINMÜLLER, D., NOVICK, A., STREEM, S., et al. (1990): Intravenous immunoglobulin infusions for the prophylaxis of secondary CMV infection, *Transplantation* 49, 68-70.

- STIPPEL, D., WIENAND, P., WEISSENBERG, N. (1991): CMV infection in renal transplantation. Does prophylaxis with immunoglobulin or CMV-hyperimmunoglobulin provide protection?: a prospective randomized clinical trial, *Nephrol Dial Transplant* 6, 834.
- STOCCHI, R., WARD, K., FANIN, R., et al. (1998): Management of human CMV infection and disease after allogeneic bone marrow transplantation, *Haematologica* 84, 71-79.
- STRATTA, R., SHAEFER, M., CUSHING, K., et al. (1992): A randomized prospective trial of acyclovir and immune globulin prophylaxis in liver transplant recipients receiving OKT3 therapy, *Arch Surg* 127, 55-64.
- STRATTA, R., TAYLOR, R., BYNON, J., et al. (1994): Viral prophylaxis in combined pancreas-kidney transplant recipients, *Transplantation* 57, 506-512.
- SULLIVAN, K. (1996): Immunomodulation in allogeneic marrow transplantation: use of intravenous immune globulin to suppress acute graft-versus-host disease, *Clin Exp Immunol* 104, 43-48.
- SULLIVAN, K., KOPECKY, K., JOCOM, J., et al. (1990): Immunomodulatory and antimicrobial efficacy of intravenous immunoglobulin in bone marrow transplantation, *N Engl J Med* 323, 705-712.
- Ter MEULEN, C., WETZELS, J., HILBRANDS, L. (2000): The influence of mycophenolate on the incidence and severity of primary CMV infections and disease after renal transplantation, *Nephrol Dial Transplant* 15, 711-714.
- TSEVAT, J., SNYDMAN, D., PAUKER, S., et al. (1991): Which renal transplant patient should receive CMV immune globulin? A cost-effectiveness analysis, *Transplantation* 52, 259-265.
- TSINONTIDES, A., BECHTEL, T. (1996): CMV prophylaxis and treatment following bone marrow transplantation, *Ann Pharmacother* 30, 1.277-1.290.
- VALENZA, M., CZER, L., PAN, S., et al. (1995): Combined antiviral and immunoglobulin therapy as prophylaxis against CMV infection after heart transplantation, *J Heart Lung Transplant* 14, 659-665.
- VAMVAKAS, E., BLAJCHMAN, M. (2001a): Deleterious clinical effects of transfusion-associated immunomodulation: fact or fiction?, *Blood* 97, 1.180.
- VAMVAKAS, E., BLAJCHMAN, M. (2001b): Universal WBC reduction: the case for and against, *Transfusion* 41, 691-711.
- Van SON, W., THE, T. (1989): CMV infection after organ transplantation an update with special emphasis on renal transplantation, *Transplant Int* 2, 147-164.
- WALTON, T., SANKARI, B., WYNER, L. (1999): Comparison of ganciclovir- and immune globulin-containing regimens in preventing CMV infection in patients with renal transplants, *Am J Health-System Pharm* 56, 1831-34.
- WERNER, B., SNYDMAN, D. et al. (1993): CMV immune globulin for the prevention of primary CMV disease in renal transplant patients: analysis of usage under treatment IND status, *Transplant Proc* 25, 1.441-1.443.

- WHITLEY, R. (1982): Herpesviruses, in: Baron, S. (Hg.): *Internet Baron`s Medical Microbiology Textbook*, 4. Aufl.: <http://gsbs.utmb.edu/microbook/>.
- WILLIAM, A., PETRI, J. (1994): Infections in heart transplant recipients, *Clin Infect Dis* 18, 141-148.
- WINSTON, D., HO, W., BARTONI, K., et al. (1993): Intravenous immunoglobulin and CMV-seronegative blood products for prevention of CMV infection and disease in bone marrow transplant recipients, *Bone Marrow Transplant* 12, 283-288.
- WINSTON, D., HO, W., LIN, C., et al. (1987): Intravenous immune globulin for prevention of CMV infection and interstitial pneumonia after bone marrow transplantation, *Ann Intern Med* 106, 442-446.
- WINSTON, D., HO, W., RASMUSSEN, L., et al. (1982a): Use of intravenous immune globulin in patients receiving bone marrow transplants, *J Clin Immun* 2, Supplement.
- WINSTON, D., POLLARD, R., HO, W., et al. (1982b): CMV immune plasma in bone marrow transplant recipients, *Ann Intern Med* 97, 11-18.
- WITTES, J., KELLY, A., PLANTE, K. (1996): Meta-analysis of CMVIG studies for the prevention and treatment of CMV infection in transplant patients, *Transplant Proc* 28, 17-24.
- WOLFF, S., FAY, J., et al. (1993): High-dose weekly intravenous immunoglobulin to prevent infections in patients undergoing autologous bone marrow transplantation or severe myelosuppressive therapy, *Ann Intern Med* 118, 937-942.
- YADIN, O., DEWING, P., MA, J., et al. (1996): CMV hyperimmune gammaglobulin downregulates in vitro T-cell responses, *Transplant Proc* 28, 7-8.
- ZAMORA, M., FULLERTON, D., CAMPBELL, D., et al. (1994): Use of CMV hyperimmune globulin for prevention of CMV disease in CMV-seropositive lung transplant recipients, *Transplant Proc* 26, 49-51.
- ZIKOS, P., Van LINT, M., LAMPARELLI, T., et al. (1998): A randomized trial of high dose polyvalent intravenous immunoglobulin vs. CMV hyperimmune IgG in allogeneic hemopoietic stem cell transplants, *Haematologica* 83, 132-137.

Anhang

Glossar

ACV.....	Aciclovir
AK.....	Antikörper
AKH.....	Allgemeines Krankenhaus
ALG.....	Antilymphozytenglobulin
allogen.....	körperfremd
ATG.....	Antithymozytenglobulin
CA.....	Cost-Analysis
CEA.....	Cost-Effectiveness Analysis
Chorioretinitis.....	Ader-Netzhaut-Entzündung
CMV.....	Cytomegalievirus
CMVIG.....	Cytomegalievirus-spezifische Immunglobuline
CT.....	controlled trial
DNS.....	Desoxyribonukleinsäure
Dysfunktion.....	Funktionsstörung
E.....	Organempfänger
EBM.....	evidenzbasierte Medizin
Endothel.....	einschichtige zellige Auskleidung der Gefäße und serösen Höhlen
Enzephalitis.....	Entzündung des Gehirns
GCV.....	Ganciclovir
IVIG.....	Immunglobuline
Immunsuppression.....	Unterdrückung oder Abschwächung der Reaktivität des Immunsystems
In-Situ Hybridisierung.....	molekulargenetische Technik
KAGes.....	Steiermärkische Krankenanstaltengesellschaft m.b.H.
KM.....	Knochenmark
KMT.....	Knochenmarktransplantation
kongenital.....	angeboren
Leukozyten.....	weiße Blutkörperchen
Leukopenie.....	Verminderung der weißen Blutkörperchen
LKA.....	Landeskrankenanstalt
Metaanalyse.....	statistische Synthese der numerischen Ergebnisse verschiedener Studien, die alle die gleiche Frage untersucht haben
Mononukleose.....	Pfeiffersches Drüsenfieber
Nasopharynxepithel.....	Epithel des Nasenrachenraum
nephrotoxisch.....	nierenschädigend
OKT 3.....	Anti-CD3-Antikörper
Pankreas.....	Bauchspeicheldrüse
pathognomonisch.....	für eine Krankheit kennzeichnend

PCR.....	Polymerase Chain Reaktion
Pp65-Test.....	Bestimmung eines „frühen“ Proteins
Prävalenz.....	epidemiologisches Maß, zur Charakterisierung von Krankheitsgeschehen in einer Bevölkerung
RCT	randomised controlled trial
rekurrent.....	wiederauftretend
Replikation.....	Autoduplikation durch Neusynthese der DNS
Resistenz	Unempfindlichkeit gegenüber Medikamenten
RNS	Ribonukleinsäure
S	Organspender
Screening	Suchtest
Sensitivität	Verhältnis der Personen mit positivem Testergebnis zu den tatsächlich Kranken
SOT.....	solide Organtransplantation
Spezifität	Verhältnis der Personen mit negativem Testergebnis zu den Nichtkranken
Superinfektion.....	zusätzliche Infektion
Suszeptibilität.....	Empfänglichkeit
Thrombozytopenie	Blutplättchenmangel
TILAK	Tiroler Landeskrankenanstalten G.m.b.H.
T-Lymphozyten.....	Untergruppe der weißen Blutkörperchen
T-Helfer/ T-Suppressor-Zellen	T-Helfer-Zellen/T-Unterdrücker-Zellen
Ulzeröse Gastroenteritis....	Schleimhautentzündung von Magen und Dünndarm mit Geschwüren
VCV.....	Valaciclovir
Virämie	Vorhandensein von Viren im Blut

Dokumentation der Informationsbeschaffung

Literatur und Informationen

wurden in folgenden Datenbanken gesucht und gefunden:

- Cochrane Library
- EmBase
- HTA-Database
- ISTAHC-Database
- Medline
- Medscape

Expertengespräche

Im Frühjahr 2001 waren folgende Fachleute unsere Interviewpartner:

Univ.Prof.Dr. Franz Ambrosch, Impfzentrum Nord, Wien

Mag. Sylvia Felzmann, Bayer Austria Ges.m.b.H., Wien

Dr. Bernhard Frick, Apotheke, Universitätsklinik Freiburg

Dr. Michael Gorlitzer, Klin. Abt. für Herz-Thoraxchirurgie,
Univ.-Klinik für Chirurgie, AKH Wien

Univ.Prof.Dr. Hildegard Greinix, Knochenmarktransplantation,
Univ.-Klinik für Innere Medizin I, AKH Wien

Dr. Heinz Hasch, Biotest Pharmazeutika, Wien

Univ.Prof.Dr. Renate Klausner, Klin. Abt. für Nephrologie und Dialyse,
Univ.-Klinik für Innere Medizin III, AKH Wien

Dr. Alfred Kocher, Klin. Abt. für Herz-Thoraxchirurgie,
Univ.-Klinik für Chirurgie, AKH Wien

Priv.Doz.Dr. Irene Krämer, Apotheke, Klinikum Mainz

Univ.Prof.Dr. Theresia Popow-Kraupp, Klin. Inst. für Virologie,
Universität Wien

Univ.Prof. Dr. Elisabeth Presterl, Klin. Abt. für Infektionen und
Chemotherapie, Univ.-Klinik für Innere Medizin I, AKH Wien

Dr. Gabriele Schäffner, Paul Ehrlich Institut, Langen

Dr. Thomas Soliman, Klin. Abt. für Transplantation,
Univ.-Klinik für Chirurgie, AKH Wien

Mag.Dr. Robert Terkola, Apotheke, Krankenanstalt Rudolfstiftung, Wien

Univ.Prof.Dr. Karlheinz Tscheliessnigg,
Klin. Abt. für Transplantationschirurgie, Univ.-Klinik für Chirurgie, Graz

Univ.Prof.Dr. Edda Tschernko, Abt. für Herz-Thorax-Gefäßchir. Anästhesie
und Intensivmedizin, Univ.-Klinik für Anästhesie und Allgemeine
Intensivmedizin, AKH Wien

Mag. Eva Wöber, Projektgruppe „Klinische Pharmazie“,
Krankenanstaltenverbund, Wien