

Virusinfektionen bei Organ- und allogenen Stammzell-Transplantierten: Diagnostik, Prävention und Therapie

S2k-Leitlinie

AWMF Registernummer 093-002

Federführende Fachgesellschaften

Gesellschaft für Virologie (GfV e.V.)

Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV e.V.)

Beteiligte Fachgesellschaften

Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Immunologie (API e.V.)

Bundesverband Deutscher Pathologen (BDP e.V.)

Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAGKBT e.V.)

Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH e.V.)

Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN e.V.)

Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI e.V.)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM e.V.)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO e.V.)

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ e.V.)

Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP e.V.)

Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI e.V.)

Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG e.V.)

Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI e.V.)

Deutsche Leukämie- & Lymphomhilfe (DLH)

Deutsche Transplantationsgesellschaft (DTG e.V.)

Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN e.V.)

Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH e.V.)

Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG e.V.)

Schlüsselwörter – Text

Virusinfektion, allogene Stammzelltransplantation, solide Organtransplantation

Schlüsselwörter – Titel

Diagnostik, Prävention und Therapie von Virusinfektionen nach allogener Stammzell-Transplantation und solider Organtransplantation

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
A. Zusammenfassung	6
B. Einleitung	6
B.1. Zielsetzung und Zielgruppen	6
B.2. Beteiligte Fachgesellschaften, inhaltliche Eckpunkte und Gliederung	6
B.3. Methodik der Evidenzrecherche und -bewertung	7
C. Fragestellungen für Empfehlungen	8
D. Diskussion	10
E. Abkürzungsverzeichnis	11
F. Referenzen	13
G. Virusübergreifende Tabellen	15
Tabelle 1a: Serologisches Screening vor Transplantation beim Spender	15
Tabelle 1b: Serologisches Screening vor Transplantation beim Empfänger	16
Tabelle 2: Virologisches Monitoring nach Transplantation	17
Tabelle 3: Prophylaxe nach Transplantation	19
Tabelle 3a: Postexpositionsprophylaxe bei VZV-Kontakt nach Transplantation	20
Tabelle 4: Schwellenwerte für Beginn der präemptiven Therapie	21
Tabelle 5: Präemptive Therapie	22
Tabelle 6: Virologische Diagnostik bei Symptomatik	23
Tabelle 7: Therapie bei Symptomatik	24
Tabelle 8: Resistenztestung	26
Tabelle 9: T-Zell-Diagnostik und -therapie	27
H. Virusbezogene Langfassungen	28
H.1. Herpes-simplex-Virus	28
1. Allgemeiner Teil	28
1.1. Virus	28
1.2. Klinische Symptomatik	29
1.3. Diagnostische Methoden	29
1.3.1. Serologie	29
1.3.2. Direktnachweis(e)	30
1.3.3. T-Zell-Diagnostik	31
1.4. Therapie	31
1.4.1. Antiinfektiva	31
1.4.1.1. Virostatika	31
1.4.1.2. Immunsuppressiva	32
1.4.2. Immuntherapie	33
1.5. Virusresistenz	33
1.5.1. Methoden der Diagnostik	33
1.5.2. Geno-/phänotypische (Kreuz-)Resistenz gegenüber Virostatika	33
2. Spezieller Teil jeweils mit evidenzbasierten Empfehlungen	34
2.1. Virologisches Screening vor Transplantation	34
2.2. Virologisches Monitoring nach Transplantation	35
2.3. Empfehlungen zur antiviralen Prophylaxe und Therapie	35
2.4. Diagnostik und Therapie bei Auftreten von Symptomen	37

H.2. Varicella-Zoster-Virus	42
1. Allgemeiner Teil	42
1.1. Virus	42
1.2. Klinische Symptomatik	43
1.3. Diagnostische Methoden	44
1.3.1. Serologie	44
1.3.2. Direktnachweis(e)	45
1.3.3. T-Zell-Diagnostik	46
1.4. Therapie und Prophylaxe	46
1.4.1. Antiinfektiva	46
1.4.1.1. Virostatika	46
1.4.1.2. Immunsuppressiva	47
1.4.2 Immuntherapie	48
1.4.3. Einsatz von VZV-Impfstoffen	48
1.5. Virusresistenz	48
1.5.1. Methoden der Diagnostik	49
1.5.2. Geno-/phänotypische (Kreuz-)Resistenz gegenüber Virostatika	49
2. Spezieller Teil mit jeweils evidenzbasierten Empfehlungen	50
2.1. Virologisches Screening vor Transplantation	50
2.2. Virologisches Monitoring nach Transplantation	51
2.3. Empfehlungen zur antiviralen Prophylaxe und Therapie sowie zur passiven Immunisierung	51
2.4. Diagnostik und Therapie bei Auftreten von Symptomen	55
H.3. Cytomegalovirus	60
1. Allgemeiner Teil	60
1.1. Virus	60
1.2. Klinische Symptomatik	61
1.3. Diagnostische Methoden	63
1.3.1. Serologie	63
1.3.2. Direktnachweis(e)	64
1.3.3. T-Zell-Diagnostik	66
1.4. Therapie	67
1.4.1. Antiinfektiva	67
1.4.1.1. Virostatika	67
1.4.1.2. Immunsuppressiva	71
1.4.2 Immuntherapie	71
1.4.2.1. Immunglobuline	71
1.4.2.2. CMV-spezifische T-Zellen	71
1.5. Virusresistenz	72
1.5.1. Methoden der Diagnostik	72
1.5.2. Geno-/phänotypische (Kreuz-)Resistenz gegenüber Virostatika	73
2. Spezieller Teil mit jeweils evidenzbasierten Empfehlungen	74
2.1. Virologisches Screening vor Transplantation	74
2.2. Virologisches Monitoring nach Transplantation	75
2.3. Strategien zur Vermeidung einer CMV-Erkrankung	78
2.4. Diagnostik und Therapie bei Auftreten von Symptomen	81
H.4. Epstein-Barr-Virus	97
1. Allgemeiner Teil	97
1.1. Virus	97
1.2. Infektion, Immunkontrolle, klinische Symptomatik	99
1.3. Diagnostische Methoden	100

1.3.1. Serologie	100
1.3.2. Direktnachweis(e)	101
1.3.3. T-Zell-Diagnostik	103
1.3.4. Klinische Diagnostik	103
1.3.5. Histo- und Molekularpathologie	103
1.4. Prophylaxe- und Therapiemöglichkeiten der PTLD	104
1.4.1. Virostatika	104
1.4.2 Reduktion der Immunsuppression	104
1.4.3. Immuntherapie	104
1.4.3.1. Monoklonale Antikörper, Immunglobuline, Interferon	104
1.4.3.2. EBV-spezifische T-Zellen	104
1.4.4. Chemotherapie, Operation, Strahlentherapie	105
1.5. Virusresistenz	105
1.5.1. Methoden der Diagnostik	105
1.5.2. Geno-/phänotypische (Kreuz-)Resistenz gegenüber Virostatika	105
2. Spezieller Teil mit jeweils evidenzbasierten Empfehlungen	105
2.1. Diagnostik	105
2.1.1. Virologisches Screening vor Transplantation	105
2.1.2. Virologisches Monitoring nach Transplantation	106
2.1.3. Klinische Diagnostik	107
2.1.4. Histo- und molekularpathologische Diagnostik bei V.a. PTLD	108
2.2. Prophylaxe und Therapie	109
2.2.1. Virostatika	109
2.2.2. Immunglobuline, CMV-Hyperimmunglobulin, alpha-Interferon	110
2.2.3. Reduktion der Immunsuppression	110
2.2.4. Rituximab	111
2.2.5. Chemotherapie, Operation, Strahlentherapie	112
2.2.6. Adoptive T-Zell-Therapie	113
H.5. Humanes Herpesvirus 6	125
1. Allgemeiner Teil	125
1.1. Virus	125
1.2. Klinische Symptomatik	126
1.3. Diagnostische Methoden	127
1.3.1. Serologie	127
1.3.2. Direktnachweis(e)	127
1.3.3. T-Zell-Diagnostik	128
1.4. Therapie	128
1.4.1. Antiinfektiva	128
1.4.1.1. Virostatika	128
1.4.1.2. Immunsuppressiva	129
1.4.2. Immuntherapie	129
1.5. Virusresistenz	129
1.5.1. Methoden der Diagnostik	129
1.5.2. Geno-/phänotypische (Kreuz-)Resistenz gegenüber Virostatika	129
2. Spezieller Teil mit evidenzbasierten Empfehlungen	129
2.1. Virologisches Screening vor Transplantation	130
2.2. Virologisches Monitoring nach Transplantation und präemptive Therapie	130
2.3. Antivirale Prophylaxe	132
2.5. Diagnostik und Therapie bei Auftreten von Symptomen	133
H.6. Humane Adenoviren	142

1. Allgemeiner Teil	142
1.1. Virus	142
1.2. Klinische Symptomatik	143
1.3. Diagnostische Methoden	144
1.3.1. Serologie	144
1.3.2. Direktnachweis(e)	145
1.3.3. T-Zell-Diagnostik	146
1.4. Therapie	147
1.4.1. Antiinfektiva	147
1.4.1.1. Virostatika	147
1.4.1.2. Immunsuppressiva	147
1.4.2. Immuntherapie	147
1.5. Virusresistenz	147
1.5.1. Methoden der Diagnostik	147
1.5.2. Geno-/phänotypische (Kreuz-)Resistenz gegenüber Virostatika	148
2. Spezieller Teil mit jeweils evidenzbasierten Empfehlungen	148
2.1. Virologisches Screening vor Transplantation	148
2.2. Virologisches Monitoring nach Transplantation	149
2.3. Präemptive Therapie	151
2.4. Antivirale Prophylaxe und Therapie	153
2.5. Diagnostik und Therapie bei Auftreten von Symptomen	153
H.7. BK-Polyomavirus	162
1. Allgemeiner Teil	162
1.1. Virus	162
1.2. Klinische Symptomatik	163
1.3. Diagnostische Methoden	164
1.4. (Präemptive) Therapie	165
1.5. Virusresistenz	167
2. Spezieller Teil mit jeweils evidenzbasierten Empfehlungen	167
2.1. Virologisches Screening vor Transplantation	167
2.2. Virologisches Monitoring nach Transplantation	167
2.3. Empfehlungen zur (präemptiven) Therapie	169
2.4. Diagnostik und Therapie bei Auftreten von Symptomen	170
2.4.1. Diagnostik bei Auftreten von Symptomen	170
2.4.2. Therapie bei Auftreten von Symptomen	170
H.8. Parvovirus B19	175
1. Allgemeiner Teil	175
1.1. Virus	175
1.2. Klinische Symptomatik	176
1.3. Diagnostische Methoden	177
1.3.1. Akute B19V-Infektion	177
1.3.2. Zurückliegende Infektion	177
1.3.3. Persistierende Infektion	178
1.4. Therapie	178
1.4.1. Reduktion der Immunsuppression	179
1.4.2. Immuntherapie	179
2. Spezieller Teil mit jeweils evidenzbasierten Empfehlungen	179
2.1. Spezielle Fragestellungen zur Labordiagnostik der B19V-Infektion	179
2.1.1. Virologisches Screening vor Transplantation	179
2.1.2. Virologisches Monitoring nach Transplantation	180

H.9. Respiratorische Viren	185
1. Allgemeiner Teil	185
1.1. Viren	185
1.2. Klinische Symptomatik	187
1.3. Diagnostische Methoden	189
1.3.1. Serologie	189
1.3.2. Direktnachweis(e)	189
1.3.3. T-Zell-Diagnostik	190
1.4. Therapie	190
1.5. Virusresistenz	190
1.5.1. Methoden der Diagnostik	190
2. Spezieller Teil jeweils mit evidenzbasierten Empfehlungen	190
2.1. Virologisches Screening vor Transplantation	190
2.2. Virologisches Monitoring nach Transplantation	191
2.3. Empfehlungen zur antiviralen Prophylaxe und Therapie	191
2.3.1. Virostatika	191
2.3.2. Immuntherapie	194
2.4. Diagnostik und Therapie bei entsprechenden Symptomen	194
Verfasser	203

A. Zusammenfassung

Patienten nach solider Organ- (SOT) und allogener Stammzell-Transplantation (allo-SZT) sind wegen der schweren therapiebedingten Immunsuppression durch virale Infektionen besonders gefährdet. Ein Screening vor und ein risikoadaptiertes Monitoring nach Transplantation, verbunden mit einer Prophylaxe bzw. präemptiven Therapie, kann solche Erkrankungen in vielen Fällen verhindern oder abschwächen. Die vorliegende S2k-Leitlinie adressiert evidenzbasiert verschiedene Risikokonstellationen und stellt einen Konsens zu Methodik, Frequenz und Umfang der virologischen Untersuchungen sowie Art und Dauer der Prophylaxe und (präemptiven) Therapie her. Adaptiert auf das jeweilige Risikoprofil des Patienten wurden von insgesamt 20 an SOT und allo-SZT beteiligten Fachgesellschaften praktische Hinweise zur virologischen Diagnostik und zur medikamentösen bzw. T-Zell-basierten Therapie im stationären und ambulanten Bereich erarbeitet. Die virusbezogenen Einzelkapitel geben eine Übersicht über den aktuellen Stand des Wissens für das jeweilige Virus (Herpes-simplex-Virus 1 und 2, Varicella-Zoster-Virus, Cytomegalovirus, Epstein-Barr-Virus, Humanes Herpesvirus 6, Adenoviren, Parvovirus B19, BK-Polyomavirus, respiratorische Viren) im Kontext der SOT und allo-SZT. Dazu hat die interdisziplinäre Expertengruppe Virus-übergreifend Tabellen erarbeitet. Die Empfehlungen basieren auf der Bewertung der vorliegenden wissenschaftlichen Evidenz und wurden gemäß des AWMF-Regelwerks im Konsens der Experten erstellt.

B. Einleitung

B.1. Zielsetzung und Zielgruppen

Die hier vorliegende Leitlinie behandelt häufige und/oder schwere Virusinfektionen, die sich nach wissenschaftlichen Daten als relevant für die solide Organ- (SOT) und allogene Stammzell-Transplantation (allo-SZT) erwiesen haben. Die Häufigkeit, das zeitliche Auftreten und die Symptomatik der betreffenden Virusinfektionen werden dargestellt, die Wertigkeit der vorhandenen diagnostischen Verfahren für das Screening vor und das Monitoring nach Transplantation thematisiert, sowie Ausmaß und Dauer der Prophylaxe bzw. der (präemptiven) Therapie adressiert.

Weitere Schwerpunkte sind Diagnostik und Therapie bei Vorliegen viraler Resistenzen sowie die Optionen der T-Zell-spezifischen Diagnostik und –Therapie. Die Empfehlungen richten sich an stationär und ambulant tätige Ärztinnen und Ärzte, die an der Versorgung von Patienten vor und nach SOT bzw. allo-SZT beteiligt sind. Hierzu zählen die Fachrichtungen Chirurgie mit den Spezialisierungen in Herz-, Thorax- und Viszeralchirurgie; Innere Medizin und Pädiatrie mit den Spezialisierungen in Infektiologie, Gastroenterologie, Nephrologie, Hepatologie, Kardiologie, Pneumologie, Hämatologie und Onkologie; Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie.

Für virale Infektionen bei autologer SZT wird auf Leitlinien der DGHO bzw. AGIHO (<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/antivirale-prophylaxe/@@view/html/index.html>) bzw. für Infektionen mit Hepatitisviren und Humanem Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) auf vorhandene AWMF-Leitlinien (AWMF 021-011, in Überarbeitung; AWMF 021-012; AWMF 055-001, in Überarbeitung) verwiesen. Infektionen mit Hepatitis E Virus (HEV) sowie bakterielle, mykotische und parasitäre Infektionen sind nicht Gegenstand dieser Leitlinie.

B.2. Beteiligte Fachgesellschaften, inhaltliche Eckpunkte und Gliederung der Leitlinie

Die vorliegende Leitlinie „Virusinfektionen bei Organ- und allogenen Stammzell-Transplantierten: Diagnostik, Prävention und Therapie“ ist nach den Kriterien der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) eine S2k-Leitlinie.

Für die Erstellung wurden Experten von insgesamt 20 an SOT/allo-SZT beteiligten Fachgesellschaften benannt (siehe Liste der Verfasser). Von virologischer Seite waren das nationale Referenzzentrum für Papillom- und Polyomaviren sowie die Konsiliarlabore für Adenoviren, Cytomegalievirus, Hepatitis-A-

und Hepatitis-E-Virus, Herpes-simplex-Virus/Varicella-Zoster-Virus sowie Humanes Herpesvirus 6, 7 und 8 beteiligt. Als externe Gutachter fungierten Christoph Steininger, Universitätsklinik für Innere Medizin 1, Medizinische Universität Wien, und Helmut Fickenscher, Institut für Infektionsmedizin, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel.

In insgesamt fünf Konsensus-Konferenzen wurden von klinischen und virologischen Experten die inhaltlichen Eckpunkte der Empfehlungen zu Herpes-simplex-Virus (HSV), Varicella-Zoster-Virus (VZV), Cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr-Virus (EBV), Humanem Herpesvirus 6 (HHV-6), humanen Adenoviren (AdV), BK-Polyomavirus (BKPyV), Parvovirus B19 (B19V) und respiratorischen Viren erarbeitet. Die Inhalte wurden in der letzten Konsensus-Konferenz unter Leitung der AWMF am 29./30.10.2018 im Konsens abgestimmt und danach die finale Fassung der Leitlinie erstellt.

Die Leitlinie enthält virusbezogene Langfassungen, die als evidenzbasierte Übersichtsartikel von Kleingruppen aus klinischen und virologischen Experten eigenverantwortlich erarbeitet wurden. In einem allgemeinen Teil werden nach einer Kurzcharakteristik des jeweiligen Virus die klinische Symptomatik, die verfügbaren diagnostischen Methoden und Therapeutika sowie die Virusresistenz dargestellt. Der spezielle Teil enthält Empfehlungen zum serologischen Screening vor und virologischen Monitoring nach Transplantation, zur antiviralen Prophylaxe und/oder (präemptiven) Therapie, zur Diagnostik bzw. Therapie bei Auftreten entsprechender Symptome, zur Resistenztestung und der daraus folgenden Umstellung der antiviralen Medikation sowie zum Einsatz der T-Zell-Diagnostik und –Therapie. Diese Daten wurden in virusübergreifenden Tabellen zusammengefasst, die den virusbezogenen Kapiteln vorangestellt wurden. Alle Empfehlungen wurden von allen Mitgliedern der Expertengruppe im Konsens abgestimmt.

Da sich die Transplantationsbereiche aufgrund von Organspezifitäten, insbesondere aufgrund von sehr unterschiedlichen Immunsuppressionsstrategien stark unterscheiden, kann eine generalisierte Leitlinie wie diese dem nicht in allen Einzelheiten gerecht werden kann. Jeder Fall soll daher als Einzelfall geprüft und die Dosierungen der Medikamente darauf angepasst werden.

B.3. Methodik der Evidenzrecherche und -bewertung

Für die Recherche wurden Übersichtsartikel (Allen et al., 2013; Ghosh et al., 2016; Green and Michaels, 2013; Kamdar et al., 2011; Kuppachi et al., 2016; Lindemans et al., 2010; Lion, 2014; Neuringer, 2013; Razonable et al., 2009; Waldman and Kopp, 2007; Young and Brown, 2004) und Leitlinien europäischer und internationaler Fachgesellschaften herangezogen, darunter *Guidelines zur allo-SZT der European Conference on Infections in Leukemia, ECIL* (Cesaro et al., 2018; Engelhard et al., 2013; Ljungman et al., 2008; Matthes-Martin et al., 2012; Styczynski et al., 2009), der *Infectious Diseases Working Party der German Society for Haematology & Medical Oncology* (von Lilienfeld-Toal et al., 2016), der *Haemato-oncology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology, BCSH, & British Transplantation Society, BTS* (Parker et al., 2010a, b), der *British Society of Blood & Marrow Transplantation* (Emery et al., 2013), der *Agency for Healthcare Research & Quality, National Guideline Clearinghouse*, des *US Department of Health & Human Services* (EBV Work Group, 2011b), der *EBV Work Group, Cincinnati Children's Hospital Medical Center* (EBV Work Group, 2011a), der *Infectious Diseases Society of America*, IDSA (Rubin et al., 2014; Tunkel et al., 2008), und der *American Society for Blood & Marrow Transplantation, ASBMT* (Tomblyn et al., 2009).

In gleicher Weise wurden internationale Leitlinien zur SOT berücksichtigt, darunter der *British Transplantation Society* (Andrews et al., 2011), KDIGO (Kasiske et al., 2010; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Transplant Work, 2009), der ESCMID (Hirsch et al., 2014), der *American Society of Transplantation (AST) Infectious Diseases Community of Practice* (Allen et al., 2013; Hirsch et al., 2013; Le et al., 2013; Pergam et al., 2009; Razonable et al., 2009), und der *Transplantation Society* (Kotton et al., 2013; Kotton et al., 2018).

Zusätzlich wurde in PubMed für den Zeitraum von 2011 bis 2018 mit den Begriffen "virus" (bezogen auf das jeweils bearbeitete Virus) und "transplant" gesucht. Als interne Arbeitsgrundlage wurden die

Vorgaben der ESCMID für diagnostische und klinische Studien herangezogen (Ullmann et al., 2012), die für die vorliegende Leitlinie als geeignet eingestuft wurden. **Aufgrund der formalen Kriterien einer S2k-Leitlinie wurde der Empfehlungsgrad jedoch in den Tabellen und im Text nur sprachlich und symbolisch mit „soll“ (↑↑), „sollte“ (↑), „kann“ (↔) und „wird nicht empfohlen“ (↓) wiedergegeben.**

Evidenzgrad für diagnostische Studien

- I Evidenz aus mindestens einer adäquat geplanten multizentrischen Querschnitts- oder Kohortenstudie
- II Evidenz aus mindestens einer gut geplanten prospektiven Querschnitts-/Kohortenstudie eines Zentrums oder einer adäquat geplanten retrospektiven multizentrischen Querschnitts- oder Kohortenstudie oder aus Fall-Kontroll-Studien
- III Evidenz basierend auf Expertenmeinung, basierend auf klinischer Erfahrung, deskriptiven Fallstudien oder Berichten von Expertenkomitees

Evidenzgrad für therapeutische Studien

- I Evidenz aus mindestens einer adäquat geplanten randomisierten, kontrollierten Studie
- II Evidenz aus mindestens einer gut geplanten klinischen Studie ohne Randomisierung, aus Kohorten-/Fall-Kontroll-Studien (präferentiell aus mehr als einem Zentrum), aus multiplen Vergleichszeitreihen oder aus dramatischen Ergebnissen unkontrollierter Studien
- III Evidenz basierend auf Expertenmeinung, basierend auf klinischer Erfahrung, deskriptiven Fallstudien oder Berichten von Expertenkomitees

Stärke der Empfehlung

- A Starke Unterstützung für Empfehlung (↑↑)
 - B Mäßige Unterstützung für Empfehlung (↑)
 - C Schwache Unterstützung für Empfehlung (↔)
 - D Empfehlungen gegen den Einsatz (↓)
-

C. Fragestellungen für Empfehlungen

Die vorliegende Leitlinie gibt Empfehlungen zu folgenden Fragestellungen, die in den Tabellen der Kurzfassung virusübergreifend dargestellt sind:

- **Welche serologischen Untersuchungen sollen beim Spender (Tab. 1a) bzw. Empfänger (Tab. 1b) vor Transplantation durchgeführt werden?**
Unter Berücksichtigung des Leitfadens der Deutschen Stiftung Organtransplantation (DSO) (<http://www.dso.de/fachinformation/spendercharakterisierung.html>) wird unmittelbar vor SOT bzw. allo-SZT die Durchführung von IgG-Nachweisen bestimmter Viren empfohlen. Dabei wird thematisiert, wie bei Kindern im ersten Lebensjahr wegen der Übertragung mütterlicher Antikörper mit den serologischen Befunden umgegangen werden soll, und in welcher Situation ein direkter Virusnachweis vor Transplantation sinnvoll sein kann.
- **Wie soll das virologische Monitoring nach Transplantation erfolgen (Tab. 2)?**
Wann und wie oft soll ein direkter Erregernachweis nach Transplantation durchgeführt werden (CMV, EBV, AdV, BKPyV)? Die empfohlenen Monitoring-Intervalle richten sich nach dem typischen Auftreten der jeweiligen Virusinfektion nach SOT bzw. allo-SZT, dem Ausmaß der Immunsuppression sowie dem Einsatz einer Prophylaxe bzw. präemptiven Therapiestrategie.

Um die Viruskonzentrationen zwischen den Zentren besser vergleichen zu können, sollen in den Laboren die verfügbaren internationalen Standards eingesetzt werden (http://www.nibsc.org/products/brm_product_catalogue/who_standards.aspx).

- **In welcher Form ist eine Prophylaxe nach Transplantation sinnvoll (Tab. 3) und wie soll eine Postexpositionsprophylaxe nach Varizellen-Kontakt (Tab. 3a) durchgeführt werden?**
Bei einigen Virusinfektionen (HSV, VZV, CMV, EBV) wird in bestimmten Risikokonstellationen aufgrund der Häufigkeit und Schwere von Komplikationen nach SOT bzw. allo-SZT eine Prophylaxe empfohlen. Da Windpocken in diesen Situationen lebensbedrohlich sein können, ist nach entsprechendem Kontakt eine medikamentöse Postexpositionsprophylaxe bzw. die Gabe von Varicella-Zoster-Immunglobulin anzuraten.
- **Bei welchen Schwellenwerten soll eine präemptive Therapie begonnen werden (Tab. 4)?**
Für CMV, EBV, AdV und BKPyV werden die relevanten Schwellenwerte bzw. das Ausmaß des Anstiegs der Viruskonzentrationen für den Beginn einer präemptiven Therapie diskutiert. Dabei sind Änderungen der Viruskonzentration um weniger als einen Faktor 3 (entsprechend $<0,5 \log_{10}$) als Testschwankung einzustufen.
- **In welcher Form soll eine präemptive Therapie erfolgen (Tab. 5)?**
Bei CMV ist je nach Risikokonstellation eine prophylaktische oder präemptive Strategie möglich, während bei EBV, AdV und BKPyV letztere verfolgt wird. Bei Überschreitung eines Schwellenwerts bzw. eines Anstiegs der Viruskonzentrationen im Verlauf ist eine Reduktion bzw. Adjustierung der Immunsuppression und ggf. eine virostatische Therapie zu empfehlen.
- **Wie soll bei klinischer Symptomatik die virologische Diagnostik (Tab. 6) bzw. Therapie (Tab. 7) durchgeführt werden?**
Bei Auftreten klinischer Symptome soll, unabhängig von der Durchführung einer Prophylaxe oder eines regelmäßigen Monitorings, eine virologische Diagnostik vorzugsweise über den direkten Virusnachweis erfolgen. Darüber hinaus ist im Fall des Transplantatversagens bei SOT oder bei fehlendem Engraftment nach allo-SZT eine breite virologische Diagnostik empfehlenswert. Bei v.a. gewebsinvasiver Erkrankung sollte eine histologische und immunhistochemische Diagnostik und bei positivem Befund eine gezielte Therapie erfolgen.
- **Ob und in welcher Form ist eine Resistenztestung sinnvoll (Tab. 8)?**
Bei der Therapie von HSV-, VZV- und CMV-assoziierten Erkrankungen ist bei fehlender klinischer Besserung bzw. ausbleibendem Abfall der Viruskonzentration eine geno- und ggf. phänotypische Resistenztestung zur Therapieumstellung empfehlenswert.
- **Unter welchen Konditionen ist eine T-Zell-Diagnostik/-Therapie zu empfehlen (Tab. 9)?**
Eine T-Zell-Diagnostik wird inzwischen für mehrere Viren (v.a. CMV, aber auch EBV und AdV) an einer zunehmenden Zahl von Zentren angeboten. Ebenso hat die Verfügbarkeit therapeutischer T-Zell-Präparate zugenommen. Die Konstellationen werden diskutiert, in denen eine entsprechende Diagnostik erwogen bzw. die Anwendung von T-Zell-Präparaten empfohlen werden kann.

Die virusübergreifenden Tabellen sind in Verbindung mit den entsprechenden Langfassungen zu verwenden. Die Empfehlungen der Langfassungen gehen dabei in wenigen Punkten über die in der Kurzfassung tabellarisch dargestellten Empfehlungen hinaus. Die Angaben zur Dosierung der jeweiligen Medikamente gelten – soweit nicht anders angegeben – pro kg Körpergewicht (KG). Sie müssen, insbesondere bei Einschränkungen der Nierenfunktion und abhängig vom Ausmaß der Immunsuppression, im Einzelfall adjustiert werden. Stets sind die Angaben der Hersteller und die Fachinformationen zu beachten. Generell ist eine Reduktion der Immunsuppression immer nur unter Berücksichti-

gung des Risikos einer Transplantatabstoßung bzw. einer *Graft-versus-Host-Disease* (GvHD) zu erwägen. Entsprechend ist die Frequenz des virologischen Monitorings bzw. der Dauer der Prophylaxe bzw. (präemptiven) Therapie auf das Ausmaß der Immunsuppression im Einzelfall anzupassen. Patienten nach SOT bzw. allo-SZT sollen wegen der schweren Immunsuppression und der komplexen Behandlung nur an Einrichtungen mit entsprechender Erfahrung betreut werden.

D. Diskussion

Die den Empfehlungen der vorliegenden Leitlinienkapitel zugrunde liegenden Evidenz-Recherchen zeigten, dass in einigen Bereichen weitere Studien für eine suffiziente Datenbasis zu fordern sind:

- Kontrollierte randomisierte Studien fehlen, welche die **Häufigkeit des Monitorings nach SOT bzw. allo-SZT** adressieren. Die Empfehlungen der vorliegenden Leitlinie richten sich daher nach der Häufigkeit und dem zeitlichen Auftreten der Virus-Reaktivierung bzw. der entsprechenden Erkrankung im Kontext der Transplantation. Weiterhin ist bislang unklar, wie das CMV-Monitoring unter Letemovir-Prophylaxe bei allo-SZT aussehen soll.
- In einer Reihe von Studien werden **Schwellenwerte der Viruskonzentration** für den Beginn einer präemptiven Therapie angegeben. Da jedoch die meisten Studien vor Einführung des internationalen Standards durchgeführt wurden, sind die Virusquantitäten zwischen den verschiedenen Laboratorien nicht vergleichbar.
- Nur wenige **Langzeitstudien** sind verfügbar, die das virologische Monitoring jenseits des ersten Jahres nach Transplantation adressieren. Daher können (mit Ausnahme von BKPyV) keine Empfehlungen für das Monitoring jenseits dieses Zeitraums gegeben werden, was angesichts des im Verlauf weiter ansteigenden Risikos einer EBV-assoziierten PTLD nach SOT ebenso wie für das Auftreten einer *late onset* CMV-Infektion nach Prophylaxe wichtig wäre.
- Die Möglichkeiten der **T-Zell-Diagnostik und -Therapie** sind an einer wachsenden Zahl von Zentren verfügbar. Während die T-Zell-Therapie in der Salvage-Situation bei CMV-, EBV- und AdV-Infektionen breite Akzeptanz erfährt, muss für die T-Zell-Diagnostik der prognostische Stellenwert weiter definiert werden.
- Der Einsatz **neuer Immunsuppressiva** (z.B. Tyrosinkinase- und Proteasom-Inhibitoren, Zytokinblocker bei GvHD nach allo-SZT) verändert die Häufigkeit und Schwere viraler Infektionen und damit auch das notwendige Monitoring. Hier sollte der Stellenwert neuer Marker der Immunkompetenz wie der T-Zell-Diagnostik oder anderer (z.B. Torque Teno-Viruslast) weiter evaluiert werden (Gorzer et al., 2015; Wohlfarth et al., 2018).

Eine Leitlinie kann immer nur die zu diesem Zeitpunkt vorhandene Evidenz widerspiegeln. Angesichts der genannten Herausforderungen besteht ein großer Forschungsbedarf, der die offenen Punkte adressieren sollte, um die Datenbasis für erweiterte und konkretisierte Leitlinienempfehlungen zu legen und damit das Leben und die Prognose von Patienten nach SOT und allo-SZT weiter zu verbessern.

E. Abkürzungsverzeichnis

ACT	adoptiver T-Zelltransfer
AdV	humane Adenoviren
AIM	akute infektiöse Mononukleose
allo-SZT	allogene Stammzell-Transplantation
ARI	akute respiratorische Infektion
AS	Aminosäure
ATG	Antithymozytenglobulin
B19V	Parvovirus B19
BAL	bronchoalveoläre Lavage
BCV	Brincidofovir
BKPyV	BK-Polyomavirus
CD	Oberflächenantigen (engl. <i>cluster of differentiation</i>)
CDV	Cidofovir
ciHHV-6	chromosomal integriertes HHV-6
CLIA	Chemolumineszenz-Immunoassay
CMV	Cytomegalovirus
CNI	Calcineurininhibitoren
CoV	Coronavirus
CT	Computertomographie
CTL	zytotoxische T-Lymphozyten (engl. <i>cytotoxic T lymphocytes</i>)
d	Tag(e)
DLI	Donor-Lymphozyten-Infusion
E	Transplantat-Empfänger
EBER	EBV-Transkripte (engl. <i>EBV-encoded small RNAs</i>)
EBNA	EBV nukleäre Antigene
EBV	Epstein-Barr-Virus
EBV-VCA	EBV-Viruskapsidantigen
ECDC	<i>European Centre for Disease Prevention & Control</i>
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung
EIA	Enzym-Immuno-Assay
ELISA	Enzymimmunoassay (engl. <i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>)
ELISPOT	Enzymgekoppelter Immunospot-Assay (engl. <i>enzyme-linked immunospot assay</i>)
Erw.	Erwachsene
FAMA	Fluoreszenz-Antikörper-Membran-Antigen-Test
FDG-PET	Fluorodesoxyglukose-Positronenemissionstomographie
FOS	Foscarnet
GCV	Ganciclovir
Geq	Genomäquivalente
gp	Glykoprotein
(c)GvHD	(chronische) Transplantat-versus-Spender-Erkrankung (engl. <i>Graft versus Host Disease</i>)
h	Stunde(n)
HBoV	humanes Bocavirus
HC	hämorrhagische Zystitis
HEnV	humane Enteroviren
HHV-6	Humanes Herpesvirus 6
HLA	humanes Leukozytenantigen
HMPV	humanes Metapneumovirus
HPeV	humanes Parechovirus
HPIV	humanes Parainfluenzavirus
HRV	humanes Rhinovirus

HSV	Herpes-simplex-Virus
HTX	Herztransplantation
HZ	Herpes Zoster
i.d.R.	in der Regel
IE/IU	Internationale Einheiten/ <i>International Units</i>
IFT	Immunfluoreszenztest
Ig	Immunglobulin
ILI	grippaler Infekt (engl. <i>influenza-like illness</i>)
INF	Influenzavirus
i.m.	intramuskulär
ISH	in-situ-Hybridisierung
i.v.	intravenös
IVIG	intravenöse Immunglobuline
Jugendl.	Jugendliche
JVPyV	JC-Polyomavirus
KBR	Komplementbindungsreaktion
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
LCL	lymphoblastoide Zelllinien (engl. <i>lymphoblastoid cell lines</i>)
LMP	latentes Membranantigen
LR(T)I	Infektion des unteren Respirationstrakts (engl. <i>lower respiratory (tract) infection</i>)
LTX	Lebertransplantation
LuTX	Lungentransplantation
max.	maximal
MMF	Mycophenolatmofetil
MRT	Magnetresonanztomographie
NAT	Nukleinsäure-Amplifikationstechnik
NTX	Nierentransplantation
PALE	<i>post-transplant acute limbic encephalitis</i>
PBMC	periphere mononukleäre Zellen des Blutes
PCR	Polymerase-Ketten-Reaktion
PTLD	Posttransplantationslymphom (engl. <i>post-transplantation lymphoproliferative disease</i>)
p.o.	per os
PyVAN	Polyomavirus-assoziierte Nephropathie
qPCR	quantitative <i>realtime</i> -PCR
RSV	Respiratorisches Synzytialvirus (engl. <i>respiratory syncytial virus</i>)
RT-PCR	Reverse Transkriptase-PCR
S	Transplantat-Spender
SCID	schwere kombinierte Immundefizienz (engl. <i>severe combined immunodeficiency</i>)
Sgl.	Säuglinge
SOT	solide Organtransplantation
STIKO	Ständige Impfkommission
TCR	T-Zellrezeptor
UL	<i>unique long</i> -Region
UR(T)I	Infektionen des oberen Respirationstrakts (engl. <i>upper respiratory (tract) infection</i>)
VGCV	Valganciclovir
VZIG	Varicella-Zoster-Immunglobulin
VZV	Varicella-Zoster-Virus
ZNS	Zentrales Nervensystem

F. Referenzen

- Allen, U.D., Preiksaitis, J.K., and Practice, A.S.T.I.D.C.o. (2013). Epstein-Barr virus and posttransplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* *13 Suppl 4*, 107-120.
- Andrews, P.A., Emery, V.C., and Newstead, C. (2011). Summary of the British Transplantation Society Guidelines for the Prevention and Management of CMV Disease After Solid Organ Transplantation. *Transplantation* *92*, 1181-1187.
- Cesaro, S., Dalianis, T., Hanssen Rinaldo, C., Koskenvuo, M., Pegoraro, A., Einsele, H., Cordonnier, C., Hirsch, H.H., and Group, E.-. (2018). ECIL guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of BK polyomavirus-associated haemorrhagic cystitis in haematopoietic stem cell transplant recipients. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* *73*, 12-21.
- EBV Work Group, C.C.s.H.M.C. (2011a). Evidence-based clinical care guideline for Management of EBV-Associated Post-Transplant Lymphoproliferative Disease in Solid Organ Transplant, <http://www.cincinnatichildrens.org/svc/alpha/h/health-policy/guidelines.htm>. Guideline 18, 1-18.
- EBV Work Group, C.C.s.H.M.C. (2011b). Evidence based clinical practice guideline for management of EBV-associated post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD) in solid organ transplant (NGC-9317), N.G.C. Agency for Healthcare Research and Quality, US Department of Health & Human Services (<http://www.guideline.gov/content.aspx?id=38418&search=ebv>), ed.
- Emery, V., Zuckerman, M., Jackson, G., Aitken, C., Osman, H., Pagliuca, A., Potter, M., Peggs, K., Clark, A., British Committee for Standards in, H., *et al.* (2013). Management of cytomegalovirus infection in haemopoietic stem cell transplantation. *British journal of haematology* *162*, 25-39.
- Engelhard, D., Mohty, B., de la Camara, R., Cordonnier, C., and Ljungman, P. (2013). European guidelines for prevention and management of influenza in hematopoietic stem cell transplantation and leukemia patients: summary of ECIL-4 (2011), on behalf of ECIL, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, and ELN. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society* *15*, 219-232.
- Ghosh, A., Tan, T.T., Linn, Y.C., Gopalakrishnan, S., Goh, Y.T., Hwang, W., Tan, B.H., Ho, A., and Phipps, C. (2016). What We Learned From Plasma BK-Virus Monitoring in Allogeneic Hematopoietic Transplant Recipients. *Transplantation* *100*, e17-18.
- Gorzer, I., Jaksch, P., Kundi, M., Seitz, T., Klepetko, W., and Puchhammer-Stockl, E. (2015). Pre-transplant plasma Torque Teno virus load and increase dynamics after lung transplantation. *PloS one* *10*, e0122975.
- Green, M., and Michaels, M.G. (2013). Epstein-Barr virus infection and posttransplant lymphoproliferative disorder. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* *13 Suppl 3*, 41-54; quiz 54.
- Hirsch, H.H., Babel, N., Comoli, P., Friman, V., Ginevri, F., Jardine, A., Lautenschlager, I., Legendre, C., Midtvedt, K., Munoz, P., *et al.* (2014). European perspective on human polyomavirus infection, replication and disease in solid organ transplantation. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* *20 Suppl 7*, 74-88.
- Hirsch, H.H., Randhawa, P., and Practice, A.S.T.I.D.C.o. (2013). BK polyomavirus in solid organ transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* *13 Suppl 4*, 179-188.
- Kamdar, K.Y., Rooney, C.M., and Heslop, H.E. (2011). Posttransplant lymphoproliferative disease following liver transplantation. *Current opinion in organ transplantation* *16*, 274-280.
- Kasiske, B.L., Zeier, M.G., Chapman, J.R., Craig, J.C., Ekberg, H., Garvey, C.A., Green, M.D., Jha, V., Josephson, M.A., Kiberd, B.A., *et al.* (2010). KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney international* *77*, 299-311.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes Transplant Work, G. (2009). KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* *9 Suppl 3*, S1-155.
- Kotton, C.N., Kumar, D., Caliendo, A.M., Asberg, A., Chou, S., Danziger-Isakov, L., Humar, A., and Transplantation Society International, C.M.V.C.G. (2013). Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation* *96*, 333-360.
- Kotton, C.N., Kumar, D., Caliendo, A.M., Huprikar, S., Chou, S., Danziger-Isakov, L., Humar, A., and The Transplantation Society International, C.M.V.C.G. (2018). The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation* *102*, 900-931.
- Kuppachi, S., Kaur, D., Holanda, D.G., and Thomas, C.P. (2016). BK polyoma virus infection and renal disease in non-renal solid organ transplantation. *Clinical kidney journal* *9*, 310-318.
- Le, J., Gantt, S., and Practice, A.S.T.I.D.C.o. (2013). Human herpesvirus 6, 7 and 8 in solid organ transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* *13 Suppl 4*, 128-137.
- Lindemans, C.A., Leen, A.M., and Boelens, J.J. (2010). How I treat adenovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Blood* *116*, 5476-5485.
- Lion, T. (2014). Adenovirus infections in immunocompetent and immunocompromised patients. *Clinical microbiology reviews* *27*, 441-462.
- Ljungman, P., de la Camara, R., Cordonnier, C., Einsele, H., Engelhard, D., Reusser, P., Styczynski, J., Ward, K., and European Conference on Infections in, L. (2008). Management of CMV, HHV-6, HHV-7 and Kaposi-sarcoma herpesvirus (HHV-8) infections in patients with hematological malignancies and after SCT. *Bone marrow transplantation* *42*, 227-240.

Matthes-Martin, S., Feuchtinger, T., Shaw, P.J., Engelhard, D., Hirsch, H.H., Cordonnier, C., Ljungman, P., and Fourth European Conference on Infections in, L. (2012). European guidelines for diagnosis and treatment of adenovirus infection in leukemia and stem cell transplantation: summary of ECIL-4 (2011). *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society* *14*, 555-563.

Neuringer, I.P. (2013). Posttransplant lymphoproliferative disease after lung transplantation. *Clinical & developmental immunology* *2013*, 430209.

Parker, A., Bowles, K., Bradley, J.A., Emery, V., Featherstone, C., Gupte, G., Marcus, R., Parameshwar, J., Ramsay, A., Newstead, C., *et al.* (2010a). Diagnosis of post-transplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients - BCSH and BTS Guidelines. *British journal of haematology* *149*, 675-692.

Parker, A., Bowles, K., Bradley, J.A., Emery, V., Featherstone, C., Gupte, G., Marcus, R., Parameshwar, J., Ramsay, A., Newstead, C., *et al.* (2010b). Management of post-transplant lymphoproliferative disorder in adult solid organ transplant recipients - BCSH and BTS Guidelines. *British journal of haematology* *149*, 693-705.

Pergam, S.A., Limaye, A.P., and Practice, A.S.T.I.D.C.o. (2009). Varicella zoster virus (VZV) in solid organ transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* *9 Suppl 4*, S108-115.

Razonable, R.R., Zerr, D.M., and Practice, A.S.T.I.D.C.o. (2009). HHV-6, HHV-7 and HHV-8 in solid organ transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* *9 Suppl 4*, S97-100.

Rubin, L.G., Levin, M.J., Ljungman, P., Davies, E.G., Avery, R., Tomblyn, M., Bousvaros, A., Dhanireddy, S., Sung, L., Keyserling, H., *et al.* (2014). 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* *58*, e44-100.

Styczynski, J., Reusser, P., Einsele, H., de la Camara, R., Cordonnier, C., Ward, K.N., Ljungman, P., Engelhard, D., and Second European Conference on Infections in, L. (2009). Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia. *Bone marrow transplantation* *43*, 757-770.

Tomblyn, M., Chiller, T., Einsele, H., Gress, R., Sepkowitz, K., Storek, J., Wingard, J.R., Young, J.A., Boeckh, M.J., Center for International, B., *et al.* (2009). Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* *15*, 1143-1238.

Tunkel, A.R., Glaser, C.A., Bloch, K.C., Sejvar, J.J., Marra, C.M., Roos, K.L., Hartman, B.J., Kaplan, S.L., Scheld, W.M., Whitley, R.J., *et al.* (2008). The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* *47*, 303-327.

Ullmann, A.J., Cornely, O.A., Donnelly, J.P., Akova, M., Arendrup, M.C., Arikian-Akdagli, S., Bassetti, M., Bille, J., Calandra, T., Castagnola, E., *et al.* (2012). ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: developing European guidelines in clinical microbiology and infectious diseases. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* *18 Suppl 7*, 1-8.

von Lilienfeld-Toal, M., Berger, A., Christopheit, M., Hentrich, M., Heussel, C.P., Kalkreuth, J., Klein, M., Kochanek, M., Penack, O., Hauf, E., *et al.* (2016). Community acquired respiratory virus infections in cancer patients-Guideline on diagnosis and management by the Infectious Diseases Working Party of the German Society for haematology and Medical Oncology. *European journal of cancer* *67*, 200-212.

Waldman, M., and Kopp, J.B. (2007). Parvovirus-B19-associated complications in renal transplant recipients. *Nature clinical practice Nephrology* *3*, 540-550.

Wohlfarth, P., Leiner, M., Schoergenhofer, C., Hopfinger, G., Goerzer, I., Puchhammer-Stoeckl, E., and Rabitsch, W. (2018). Torquetenovirus Dynamics and Immune Marker Properties in Patients Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Prospective Longitudinal Study. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* *24*, 194-199.

Young, N.S., and Brown, K.E. (2004). Parvovirus B19. *The New England journal of medicine* *350*, 586-597.

G. Virusübergreifende Tabellen

Tabelle 1a: Serologisches Screening vor Transplantation beim Spender¹

	HSV-IgG	VZV-IgG	CMV-IgG	EBV-VCA-IgG	HHV-6-IgG	AdV-IgG	BKPyV-IgG	B19V-IgG	Resp. Viren-IgG
SOT	-(↓)	-(↓)	+(↑↑)	+(↑↑)	-(↓)	-(↓)	-(↓)	-(↓)	-(↓)
allo-SZT	-(↓)	-(↓)	+(↑↑)	+(↑↑)	⁻² -(↓)	-(↓)	-(↓)	-(↓)	-(↓)

¹ Bei Stammzellspende ist eine Rückstellprobe nach § 18 der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV) für mindestens zwei Jahre, bei Organtransplantation laut Richtlinie zur Organtransplantation gemäß § 16 des Transplantationsgesetzes (TPG) für mindestens zehn Jahre zu asservieren.

² Die Asservierung einer EDTA-Blutprobe des Spenders für mindestens ein Jahr nach allo-SZT kann zum Ausschluss chromosomal integrierter HHV-6 (ciHHV-6) nach allo-SZT erwogen werden (↔).

Tabelle 1b: Serologisches Screening³ vor Transplantation beim Empfänger

	HSV-IgG	VZV-IgG ⁴	CMV-IgG ⁵	EBV-VCA-IgG	HHV-6-IgG	AdV-IgG	BKPyV-IgG	B19V-IgG	Resp. Viren-IgG
SOT	+ ⁶ , nur bei LTX (↑)	+ (↑)	+ (↑↑)	+ (↑↑)	- (↓)	- (↓)	- ⁷ (↓)	-, Erw. (↓) + Kinder (↑)	- (↓)
allo-SZT	+ (↑)	+ ⁸ (↑↑)	+ ⁹ (↑↑)	+ (↑↑)	- ¹⁰ (↓)	- (↓)	- (↓)	-, Erw. (↓) +, Kinder (↑)	- (↓)

³ Die Testung sollte möglichst nahe am Zeitpunkt der Transplantation erfolgen. Cave: falsch-negative bzw. falsch-positive Befunde kommen bei angeborenen Immundefekten (Pädiatrie) bzw. nach Gabe von Immunglobulinen und anderen Blutprodukten vor. Kinder unter zwölf Monaten sollten für alle genannten Viren als seronegativ eingestuft werden.

⁴ Seronegative Transplantatempfänger sollten, wenn möglich, mindestens vier Wochen vor geplanter immunsuppressiver Therapie geimpft werden:

http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/Impfempfehlungen_node.html

⁵ Bei Kindern unter zwölf Monaten und Nachweis von CMV-IgG soll das höchste Risikolevel angenommen werden. Für die weitere Abklärung kann ein CMV-DNA-Nachweis aus Urin oder Wangenabstrich (↔) oder der Nachweis zellulärer Immunität gegen CMV (↔) nützlich sein.

⁶ Als Warnhinweis bei klinischer Verschlechterung von Patienten nach LTX: bei HSV-Seronegativität HSV-DNA-Bestimmung empfohlen (↑↑).

⁷ Bei terminalem Nierenversagen als Folge einer Polyomavirus-assoziierten Nephropathie (BKPyVAN) sollte die BKPyV-Viruslast unmittelbar vor Retransplantation im Plasma bestimmt werden (↑). Vor Retransplantation sollte die Viruslast entweder negativ sein oder zumindest um 2 log₁₀-Stufen gegenüber dem dokumentierten Spitzenwert gesunken sein (Hirsch et al. 2014) (↑).

⁸ Personen mit Haushaltskontakten zu seronegativen Transplantatempfängern ohne Windpocken oder Varizellenimpfung in der Vorgeschichte sollten mindestens vier Wochen vor geplanter allo-SZT geimpft werden (↑). Immunsupprimierte allo-SZT-Empfänger sollten die Exposition zu Personen mit aktiver VZV-Infektion vermeiden (↑).

⁹ Unmittelbar vor allo-SZT sollte einmalig eine quantitative PCR (qPCR) (EDTA-Blut/Plasma) durchgeführt werden, um eine aktive Virusreplikation vor weiterer Schwächung der Immunfunktion im Rahmen der Therapie erkennen zu können (↑). Bei schwerem kombiniertem Immundefekt (SCID) soll immer ein direkter Virusnachweis durchgeführt werden (↑↑).

¹⁰ Die Asservierung einer EDTA-Blutprobe des Empfängers für mindestens ein Jahr nach allo-SZT kann zum Ausschluss chromosomal integrierter HHV-6 (ciHHV-6) nach allo-SZT erwogen werden (↔).

Tabelle 2: Virologisches Monitoring nach Transplantation¹¹

	CMV	EBV	AdV	BKPyV
SOT	<p>qPCR (EDTA-Blut/Plasma), ggf. pp65 (EDTA-Blut) (↑↑ bzw. ↑)¹²</p> <p><u>bei Prophylaxe (Erw.):</u> nach sechsmonatiger Prophylaxe: Monat 6-12: 1(-2)x/Monat; nach dreimonatiger Prophylaxe: Monat 3-9: 1x/Monat, Monat 12 (↔)</p> <p><u>bei Prophylaxe (Kinder):</u> nach sechsmonatiger Prophylaxe: Monat 6-9: 2x/Monat, Monat 9-12: 1x/Monat; nach dreimonatiger Prophylaxe: Monat 3-6: 2x/Monat, Monat 6-12: 1x/Monat (↔)</p> <p><u>bei präemptiver Strategie¹³ (Erw.):</u> S-/E-: kein Monitoring; S+/E+ und S-/E+: Monat 0-3: 1x/Woche, Monat 4-6: 1x/Monat (↑↑)</p> <p><u>Bei präemptiver Strategie (Kinder):</u> Monat 0-4: 2x/Woche, Monat 4-12: 1x/Monat, danach 2x/Jahr (↑↑)</p>	<p>Erw.: qPCR (EDTA-Blut/-Plasma, Serum) bei Risikokonstellation (S+/E-) (↑↑)</p> <p>bei E+ nur bei zusätzlichen Risikofaktoren (z.B. T-Zelldepletion) (↔)</p> <p>NTX, LTX, HTX, LuTX: Monat 0-6: 1x/Monat, Monat 9, 12 (↑)</p> <p>Transplantation intestinaler Organe (z.B. Pankreas, Dünndarm): Monat 0-12: 1x/Monat (↑)</p> <p>danach nur bei im ersten Jahr nach Transplantation aufgetretener hoher Viruslast, zusätzlichen Risikofaktoren und klinischem Verdacht auf PTLD (↔)</p>	- (↓)	<p>Nur NTX:</p> <p>Erw./Kinder: qPCR (EDTA-Plasma, alternativ Urin) Monat 1-6: 1x/Monat, Monat 9, 12, 15, 18, 21, 24, dann 1-2x/Jahr bis 5 Jahre nach NTX¹⁴ (↑↑/↑↑)</p> <p>bei BKPy-Virurie >10⁷ Kopien/ml qPCR (EDTA-Plasma) (↑/↑↑)</p> <p>bei persistierender BKPy-Virämie (>10³-10⁴ Kopien/ml) 2x/Monat qPCR (EDTA-Plasma) (↑/↑)</p> <p>bei BKPy-Virämie >10⁴ Kopien/ml und Nierenfunktionseinschränkung Transplantat-Biopsie¹⁵ (↑↑/↑↑)</p> <p>Histologische und immunhistochemische Sicherung der BKPyV-assoziierten Nephropathie (BKPyVAN) unter Verwendung der Banff-Kriterien (↑↑/↑↑)</p> <p>Nach Reduktion der Immunsuppression qPCR (EDTA-Plasma) 2x/Monat (↑↑/↑↑)</p>

¹¹ Kein Monitoring für HSV (**↓**), VZV (**↓**), HHV-6 (**↓**), B19V (**↓**), JC-Virus (**↓**) und respiratorische Viren (**↓**)

¹² qPCR wird gegenüber pp65-Antigenämie-Testung wegen besserer Standardisierbarkeit und höherer Sensitivität bei älteren Blutproben (>24h) und niedrigen Leukozytenzahlen präferiert

¹³ Bei präemptiver Strategie ist ein engmaschiges Monitoring der Viruslast unerlässlich.

¹⁴ Die Vorlaufzeit bei positivem BKPyV-Nachweis bis zur Ausbildung einer PyVAN liegt bei der Testung von Urin bzw. EDTA-Plasma bei 4-12 Wochen bzw. 2-6 Wochen.

¹⁵ Gewinnung von mindestens zwei Biopsien mit Medullagewebe (**↑**)

	CMV	EBV	AdV	BKPyV
allo-SZT	Mindestens 1x/Woche bis d 100 (länger bei GvHD, persistierender Immunsuppression), danach abhängig von Immunrekonstitution 1-2x/Monat (↑↑)	<p>qPCR (EDTA-Blut) 1x/Woche bis zur Immunrekonstitution (↑↑)</p> <p>Engmaschiges Monitoring (2x/Woche) bei Anstieg der Viruslast um >0,5 log₁₀/Woche (↑)</p> <p>Längeres Monitoring bei zusätzlichen Risikofaktoren (z.B. GvHD, haploidente allo-SZT, frühere EBV-Reaktivierung) (↑↑)</p>	<p>Erw.: qPCR (EDTA-Blut) 1x/Woche bis zur Immunrekonstitution bei Vorliegen ≥1 Risikofaktor¹⁶ (↑)</p> <p>Kinder: qPCR (EDTA-Blut) 1x/Woche bis Immunrekonstitution bei Vorliegen ≥1 Risikofaktor¹⁷ (↑↑)</p> <p>und bei geplantem Therapieversuch mit AdV-spezifischen T-Zellen zusätzlich qPCR (Stuhl) 1x/Woche¹⁸ (↑)</p>	- (↓)

¹⁶ Allo-SZT mit haploidem Spender oder nicht verwandtem Nabelschnurblut-Transplantat; schwere GvHD (Grad III-IV), schwere Lymphopenie (<200/μl), Alemtuzumab-Gabe

¹⁷ allo-SZT mit *in vivo/ex vivo* T-Zell-Depletion, allo-SZT mit nicht verwandtem Spender (einschließlich Nabelschnurblut-Transplantat), schwere (Grad III-IV) GvHD, schwere Lymphopenie (<200/μl)

¹⁸ Beendigung des Stuhlscreenings, wenn eine AdV-Infektion mit signifikanten Blutviruslasten nachweisbar ist (↑) oder wenn kein Blutscreening mehr indiziert ist (↑)

Tabelle 3: Prophylaxe nach Transplantation¹⁹

	HSV ²⁰	VZV ²⁰	CMV ²¹	EBV
SOT	nicht empfohlen (↓) bei häufigen bzw. schweren HSV-Reaktivierungen evtl. dauerhafte Suppressionstherapie (↔)	Routinemäßig nicht empfohlen (↓) für Patienten mit Herpes Zoster in der Vorgeschichte: Aciclovir p.o.: <40 kg: 2x10 mg/kg/d (max. 2 g/d) oder 3x5 mg/kg/d i.v. (max. 2 g/d), ≥40 kg: 2x800 mg/d oder Valaciclovir p.o.: <40 kg: 2x250 mg/d, ≥40 kg: 2x500 mg/d (Erw.) für 3(-6) Monate (↑)	S-E-: keine Prophylaxe ²² (↓) NTX: S+E-: Prophylaxe für 6 Monate, E+: Prophylaxe für 3 Monate o. präemptive Strategie (↑↑) LTX/HTX/Pankreas-TX: S+E-: Prophylaxe für 3-6 Monate, E+: Prophylaxe für 3 Monate (↑) LuTX: S+E-: Prophylaxe für 6-12 Monate, E+: Prophylaxe für 6 Monate (↑) VGCV p.o. 1x900 mg/d oder GCV i.v. 1x5 mg/kg/d (Dosis-Anpassung bei Niereninsuffizienz und Kindern/Jugendl.) (↑↑)	Intravenöse Immunglobuline (IVIg) bei Hypogammaglobulinämie (IgG<500 mg/dl) und pathologischer Infektanfälligkeit (↑↑)
allo-SZT	Für HSV-seropositive Empfänger (↑↑): Aciclovir: Kinder: 2x10mg/kg/d p.o. oder 3x5 mg/kg/d i.v.; Erw.: 2x800 mg/d p.o. oder 4x400 mg/d p.o. oder 2x5 mg/kg/d i.v. oder Valaciclovir (<i>off label</i>): 20-35 kg: 2x250 mg/kg/d p.o.; >35 kg: 2x500 mg/d p.o. bis d 100 bzw. bis Ende Immunsuppression (↑↑), Prophylaxe länger/Wiederaufnahme bei stärkerer Immunsuppression oder GvHD (↑↑)	Für VZV-seropositive Empfänger: Aciclovir: <40 kg: 2x10 mg/kg/d p.o. oder 3x5 mg/kg/d i.v. (max. 2g/d), ≥40 kg: 2x800 mg/d ²³ p.o. (↑↑) ggf. Aciclovir p.o.: Erw./Jugendl. ≥40 kg: 1x400 mg/d für 1 Jahr oder nach Engraftment 1x200 mg/d für ≥1 Jahr bei persistierender Immunsuppression (↑), ggf. Valaciclovir p.o.: <40 kg: 2x250 mg/d; ≥40 kg: 2x500 mg/d ²⁴ (↑) ≥d 100, bei Risiko (persistierende Immunsuppression/GvHD) bis zu 1 Jahr ²⁵ , ggf. darüber hinaus ²⁶ (↔)	Bei Hochrisikopatienten (aktive CMV-Infektion vor allo-SZT, E+ oder S+ Patienten nach <i>in vivo</i> T-Zell-Depletion) (↑) Letermovir: 480 mg/d (240 mg/d bei gleichzeitiger Gabe von Cyclosporin) bis d 100 oder GCV 2x5 mg/kg/d i.v. d-8 bis d-1 vor allo-SZT, ab 1.000 Leukos/μl Wiederaufnahme der Therapie mit 5 mg/kg 3x/Woche	IVIg bei Hypogammaglobulinämie (IgG<500 mg/dl) und pathologischer Infektanfälligkeit (↑↑)

¹⁹ Keine Prophylaxe für HHV-6 (↓), AdV (↓), BKPyV (↓), B19V (↓); zur INF-Prophylaxe derzeit keine generelle Empfehlung für oder gegen den Einsatz von Neuraminidase-Inhibitoren

²⁰ Prophylaxe typischerweise durch die häufig schwerwiegender verlaufenden CMV-Erkrankungen definiert (GCV bzw. FOS sind auch gegen HSV und VZV wirksam)

²¹ Prophylaxe gegenüber präemptiver Therapie bei schwerer Immunsuppression favorisieren (z.B. Antilymphozytengabe) (↔)

²² Verwendung von Leukozyten-depletierten oder CMV-seronegativen Blutprodukten (↑↑)

²³ Dosisreduktion auf Aciclovir 1x400 mg/d nach Engraftment möglich (Thomson et al., 2005)

²⁴ Dosisreduktion auf Valaciclovir 3x500 mg/Woche (d 35-360) möglich (Oshima et al., 2010)

²⁵ Evtl. kürzer, sobald CD4+ T-Zellen >200/μl und Beendigung der Immunsuppression (Thomson et al., 2005)

Tabelle 3a: Postexpositionsprophylaxe bei VZV-Kontakt nach Transplantation

Indikation	VZV-Exposition nach Transplantation ²⁷
SOT (VZV-seronegativ), allo-SZT (unabhängig vom Serostatus)	Aciclovir (3.-22. d nach Exposition, nicht später als 96 h nach Exposition beginnend): <40 kg: 3-4x20 mg/kg/d p.o. (max. 3.200 mg/d), ≥40 kg: 4x800 mg/d p.o. (↑) oder
<24 Monate nach allo-SZT oder >24 Monate nach allo-SZT mit unsicherer oder fehlender Varizellen-Immunität unter hochgradiger Immunsuppression, z.B. hochdosierte Steroidtherapie, T-Zell-Depletion, GvHD) ²⁸	Valaciclovir (3.-22. d nach Exposition, nicht später als 96 h nach Exposition beginnend): <40 kg: 3x500 mg/d p.o. oder 600 mg/m ² KOF p.o., ≥40 kg: 3x1000 mg/d p.o. (↑) Alternativ VZV-Immunglobulin (VZIG) (innerhalb von 72-96 h, längstens bis 10 d nach Exposition) (↔): <u>i.v.:</u> 25 IE/kg (0,1 ml/kg/h über 10 min infundieren, bei guter Verträglichkeit Erhöhung bis maximal 1 ml/kg/h) <u>ggf. i.m.:</u> 15 IE (normalerweise 0,2 ml)/kg (Aufteilung auf verschiedene Körperstellen bei >2ml bei Kindern bis zu 20 kg und >5 ml bei Erwachsenen)

²⁶ Dosisreduktion auf Aciclovir 1x200 mg/d für Prophylaxe jenseits des ersten Jahres nach allo-SZT (Kawamura et al., 2014; Kawamura et al., 2015)

²⁷ Patienten sollten 8-21d nach Exposition (im Fall von VZIG-Gabe 28d) isoliert werden (↑↑).

²⁸ http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/Impfempfehlungen_node.html

Tabelle 4: Schwellenwerte²⁹ für Beginn der präemptiven Therapie

	CMV-DNA	EBV-DNA	AdV-DNA	BKPyV-DNA
SOT	Schwellenwerte in Abstimmung mit dem lokalen Zentrum (↑) oder Viruslast-Anstieg >0,5 log ₁₀ in zwei aufeinander folgenden Proben ³⁰ (↔)	Schwellenwerte in Abstimmung mit dem lokalen Zentrum (↑↑) bei Viruslast-Anstieg >0,5 log ₁₀ in zwei aufeinander folgenden Proben engmaschigeres Monitoring (↑)	-	histologisch gesicherte BKPyVAN (↑↑)
allo-SZT	Schwellenwerte in Abstimmung mit dem lokalen Zentrum (↑) oder Viruslast-Anstieg >0,5 log ₁₀ in zwei aufeinander folgenden Proben (↔)	Schwellenwerte in Abstimmung mit dem lokalen Zentrum (↑↑) bei Viruslast-Anstieg >0,5 log ₁₀ in zwei aufeinander folgenden Proben engmaschigeres Monitoring (↑)	bei >10 ⁴ Kopien/ml (EDTA-Blut) oder Überschreiten laborabhängiger Schwellenwerte (↑) unter Berücksichtigung von Typisierungsergebnissen (↑)	

²⁹ Es wird empfohlen, die Art des gewählten klinischen Materials für den Zeitraum des Monitorings beizubehalten.

³⁰ Bei Viruslast-Anstiegen unterhalb der lokalen Schwellenwerte wird ein engmaschiges Monitoring empfohlen.

Tabelle 5: Präemptive³¹ Therapie³²

	CMV	EBV	AdV	BKPyV
SOT	GCV 2x5 mg/kg/d i.v. oder VGCV 2x900 mg/d p.o. (↑↑) ≥2 Wochen, bis Viruslast in zwei aufeinander folgenden Proben unter der Nachweisgrenze	bei steigender Viruslast und V.a. PTLD: Immunsuppression reduzieren, vor allem Calcineurininhibitoren (CNI) (↑) bei nachweisbarer Viruslast: Gabe von (Val-)Aciclovir oder (Val-)GCV erwägen, bevorzugt im Rahmen prospektiver Studien (↔) IVIg bei Hypogammaglobulinämie (IgG <500 mg/dl) und pathologischer Infektionsanfälligkeit (↑↑)	-	NTX: Immunsuppression (CNI) reduzieren (Corticoide belassen), bei fehlendem Viruslastabfall weitere Adaption (Austausch von CNI durch mTOR-Inhibitoren) (↑↑) SOT (außer NTX): Reduktion der Immunsuppression in Abwägung zum Abstoßungsrisiko des Transplantats (↑↑)
allo-SZT	GCV 2x5 mg/kg/d i.v. bzw. FOS 2x60mg/kg/d i.v. (↑↑ bzw. ↑) bei Neutropenie oder fehlendem Therapiensprechen innerhalb von zwei Wochen: FOS 2x60mg/kg/d i.v. (↑↑) ≥2 Wochen, bei noch nachweisbarer Viruslast GCV-Erhaltungstherapie in halber Dosierung bis Viruslast <Nachweisgrenze	Weitestgehende Reduktion der Immunsuppression (↑) Rituximab (375 mg/m ² KOF), 1x/Woche für (1-)4(-8) Wochen bis Viruslast unter Nachweisgrenze (↑↑) IVIg bei Hypogammaglobulinämie (IgG <500 mg/dl) und pathologischer Infektionsanfälligkeit (↑↑)	bei Virämie und Vorliegen ≥1 Risikofaktor (siehe Tabelle 2): CDV 3-5 mg/kg 1x/Woche für 2-3 Wochen, dann jede 2. Woche (↑) unter Nephroprotektion (↑) und weitestgehender Reduktion der Immunsuppression (↑↑)	-

³¹ Reduktion der Immunsuppression soweit möglich, CAVE: erhöhtes Risiko der Transplantatabstoßung bzw. GvHD; unter präemptiver Therapie mindestens wöchentliches Monitoring der Viruslast

³² Keine präemptive Therapie für HSV (↓), VZV (↓), HHV-6 (↓), B19V (↓), respiratorische Viren (↓)

Tabelle 6: Virologische Diagnostik bei Symptomatik³³ (SOT und allo-SZT)

HSV	VZV	CMV	EBV	HHV-6	AdV	BKPyV	B19V	Resp. Viren
<p>HSV-1/-2-PCR nach klinischer Symptomatik aus Bläscheninhalt/-abstrich, Liquor, Gewebe, BAL, Kammerwasser, Serum, EDTA-Blut (↑↑)</p> <p>Bei V.a. gewebsinvasive Erkrankung (Hepatitis, Pneumonie) zusätzlich histopathologische Diagnostik (↑)</p>	<p>VZV-PCR nach klinischer Symptomatik aus Bläscheninhalt/-abstrich, Liquor, Gewebe, BAL, EDTA-Blut, Kammerwasser, Rachensekret, Tränenflüssigkeit, Speichel (↑↑)</p>	<p>qPCR aus EDTA-Blut, Plasma, BAL, Liquor, Gewebebiopsien³⁴, Stuhl (↑↑)</p> <p>Bei V.a. gewebsinvasive Erkrankung zusätzlich histologische und immunhistochemische Diagnostik (↑↑)</p>	<p>qPCR aus EDTA-Blut, Plasma, Serum, Liquor, BAL, Gewebebiopsien (↑↑)</p> <p>Biopsie und weitergehende klinische, histo- und molekularpathologische Diagnostik (↑↑)</p>	<p>SOT/allo-SZT: qPCR aus Liquor und EDTA-Blut, Plasma bei V.a. HHV-6-Enzephalitis³⁵ (↑↑)</p> <p>SOT: qPCR aus EDTA-Blut bei Transplantatdysfunktion (↔)</p> <p>allo-SZT: qPCR aus EDTA-Blut bei unklarem Fieber, Myelosuppression, verzögertem Engraftment und (Steroid-refraktärer) Haut-GvHD³⁶ (↔)</p>	<p>qPCR aus EDTA-Blut, Plasma (Grafhepatitis, V.a. disseminierte Infektion nach allo-SZT) und Urin (Graftnephritis) sowie an Symptomatik ausgerichteten Proben (Urin bei hämorrhagischer Cystitis und Nephritis, respiratorisches Material bei Pneumonie, Stuhl bei Diarrhoe) (↑↑)</p>	<p>NTX: qPCR aus EDTA-Plasma bei Allograft-Dysfunktion, V.a. Allograft-Abstoßung, eingeschränkter Nierenfunktion, bei Viruslast Nierenbiopsie (↑)</p> <p>SOT (außer NTX): qPCR aus EDTA-Plasma bei V.a. Allograft-Abstoßung oder eingeschränkter Nierenfunktion, bei Viruslast Nierenbiopsie (↑)</p> <p>allo-SZT: qPCR aus Urin bei HC bzw. aus Plasma bei eingeschränkter Nierenfunktion (↑↑/↑)</p>	<p>qPCR aus Serum, Plasma oder EDTA-Blut bei Anämie, Thrombozytopenie, Exanthem, Arthralgien, Arthritiden (↑↑)</p>	<p>PCR (INFA/B, RSV, HPIV; weitere respiratorische Viren bei Infekten der unteren Luftwege³⁷) aus kombinierten Nasen-Rachen-Abstrichen, Rachensekret, Aspiraten (↑↑)</p>

³³ Zur Symptomatik zählt auch eine unklare Transplantatdysfunktion.

³⁴ Eine höhere Viruslast im Gewebe als im peripheren Blut deutet auf eine gewebsinvasive Erkrankung hin.

³⁵ Beweisend für HHV-6-Enzephalitis bei entsprechender klinischer Symptomatik, passender Bildgebung und Ausschluss von ciHHV-6. Test sollte zwischen HHV-6A und HHV-6B differenzieren (↑).

³⁶ Insbesondere bei Nabelschnurblut als Stammzellquelle, GvHD-Prophylaxe mit MMF, zweiter allo-SZT, Auftreten eines Engraftment-Syndroms und haploidenter Transplantation; Ausschluss eines ciHHV-6 bei Viruslast >5.5x10⁶ Kopien/ml im EDTA-Blut durch Quantifizierung der Viruslast im Vergleich zur Zellzahl (↑) sowie ggf. Testung von HHV-6-DNA in Haarfollikeln oder Fingernägeln (↔)

³⁷ Klärung des Ausmaßes der Beteiligung der tiefen Atemwege mittels Computertomographie (↑↑)

Tabelle 7: Therapie³⁸ bei Symptomatik³⁹ (SOT und allo-SZT)

HSV ⁴⁰	VZV ⁴¹	CMV	EBV ⁴²	HHV-6 ⁴³	AdV ⁴⁴	BKPyV ⁴⁵	B19V	Resp. Viren
<p><u>disseminierte Infektion</u>: Aciclovir i.v. 3x10(-15) mg/kg/d für 14-21 d (↑↑)</p> <p><u>lokalisierte Infektion</u>: Aciclovir i.v. <40 kg: 3x10 mg/kg/d; >40 kg: 3x5 mg/kg/d für 7 d</p> <p>Aciclovir p.o. Kinder: 5x15 mg/kg/d (max. 2 g), Erw.: 5x400 mg/d für 7 d (↑↑)</p> <p>alternativ Valaciclovir⁴⁶ p.o. 20-35 kg: 2x500 mg/d, >35 kg: 2x1000 mg/d für 7-10 d</p>	<p><u>Disseminierte Infektion</u>⁴⁷: Aciclovir i.v.; <40 kg: 3x10(-15) mg/kg/d; ≥40 kg: 3x10 mg/kg/d (max. 4 g/d) (↑↑)</p> <p><u>lokalisierte Infektion oder wenn Patient stabil</u>: Aciclovir i.v. 3x5-10 mg/kg/d (max. 4g/d), Aciclovir p.o. 5x800 mg/d oder Valaciclovir p.o. 20-35 kg: 3x500 mg/d; ≥35 kg: 3x1000 mg/d</p> <p>alternativ Famciclovir p.o. Jugen-</p>	<p><u>Schwere bzw. leichte Infektion</u>: GCV 2x5 mg/kg/d i.v. bzw. VGCV 2x900 mg/d p.o. (↑↑)</p> <p>≥2 Wochen bis Viruslast in 2 Proben <Nachweisgrenze oder Rekonstitution der T-Zell-Immunität (↑↑)</p> <p>Sekundärprophylaxe für 1-3 Monate mit GCV 1x5 mg/kg/d i.v. oder VGCV 1x900 mg/d p.o. (<i>off-label</i>)⁴⁹ (↔)</p>	<p>Rituximab (375 mg/m² KOF) 1x/ Woche für (1-)-4(-8) Wochen bei CD20+ PTLD (bis Viruslast <Nachweisgrenze bzw. Lymphome re-gredient) und Reduktion der Immunsuppr. (↑↑)</p> <p>Bei Nichtansprechen: Chemotherapie (↑↑)</p> <p>IVIG bei Hypogammaglobulinämie (↑↑)</p>	<p><u>Enzephalitis</u>: Therapie <i>off label</i> mit FOS 2x90 (3x60) mg/kg/d</p> <p>oder GCV 2x5 mg/kg/d (↑)</p> <p>CDV nur als <i>second line</i> (↔)</p> <p><u>Alle anderen Symptome</u>: Therapie erwägen (↔)</p>	<p>CDV (3-5 mg/kg/ Woche) für 2 Wochen, danach jede 2. Woche (↑), unter Nephroprotektion (↑) und weitestgehender Reduktion der Immunsuppression (↑↑)</p> <p>BCV als Reservsubstanz mit begrenzter Erfahrung (↔)</p>	<p>SOT: bei (histologisch bestätigter) PyVAN Reduktion der Immunsuppression in Abwägung zur Transplantat-Abstoßung (↑↑)</p> <p>allo-SZT: bei HC symptomatische Therapie (↑↑)</p> <p>Bei starken Schmerzen, Hb-relevanter Blutung CDV i.v. (<i>off-label</i>) (↔)</p>	<p>Bei hoher (>10⁶ Kop./ml) oder länger bestehender mittlerer Viruslast (10³-10⁶ Kop./ml) Hochdosis-IVIG (0,4 g/kg/d für 5 d) (↑)</p>	<p>Bei relevanter Immunsuppression bei Infektionen des Respirationstrakts frühzeitige Gabe von <u>INF A/B</u>: Oseltamivir p.o. (>40 kg: 2x75 mg/d für 5-10d; <40 kg: Fachinfo), Zanamivir (ab 5 Jahren): 2x10 mg/d für 5d p.o., 2x600 mg/d für 5d i.v. (<i>off label</i>), Peramivir i.v. (Erw.: 600 mg/d) (↑)</p> <p><u>RSV</u>⁵⁰: Ribavirin (p.o./i.v.: 3x10-30 mg/kg/d; inhala-</p>

³⁸ Bei allen Dosierungsangaben, insbesondere bei Niereninsuffizienz, sind die aktuellen Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel zu beachten; Empfehlungen können auch *off-label-use* einschließen.

³⁹ Reduktion der Immunsuppression soweit möglich, CAVE: erhöhtes Risiko der Transplantatabstoßung bzw. GvHD

⁴⁰ Symptomatik typischerweise in der frühen Aplasie bei allo-SZT bzw. in den ersten 30d bei SOT

⁴¹ Symptomatik typischerweise in den ersten zwei Jahren, v.a. 6.-8. Monat nach allo-SZT

⁴² Lymphoproliferative Erkrankungen bevorzugt zwei Monate nach allo-SZT bzw. sechs Monate nach SOT, können nach SOT aber bis zu 10 Jahre und länger auftreten

⁴³ Reaktivierungen typischerweise zwischen der 2.-4. Woche nach Transplantation

⁴⁴ Symptomatik typischerweise zwischen dem 2.-3. Monat (im ersten Jahr) nach allo-SZT

⁴⁵ BKPyV-assoziierte Nephropathie (BKPyVAN) typischerweise im ersten Jahr nach NTX, BKPyV-assoziierte HC meist 2-8 Wochen (1 Woche bis 6 Monate) nach allo-SZT

⁴⁶ Ggf. nierenadaptierte Dosis (siehe Fachinformation); keine Gabe von Valaciclovir bei kindlicher Mukositis

⁴⁷ Bei disseminierten Infektionen werden in Einzelfällen IVIG angewendet (Yamada et al., 2015)

<p>(↑) alternativ Fam- ciclovir p.o. Erw./ Jugendl.: 2x500 mg/d für 7 d (↔)</p>	<p>dl./Erw.: 3x500 mg/d (↑↑) für 7 d (10-21d)⁴⁸</p>	<p>FOS 3x60 bzw. 2x90 mg/kg/d als Reserve-Substanz (↑), <i>first line</i> nur bei CMV-DNA- Nachweis vor <i>En- graftment</i> (allo- SZT) (↔)</p> <p>IVIg, v.a. bei Hypogamma- globulinämie (allo-SZT) (↔)</p>	<p>tiv: 2g alle 2h/6h oder 6g über 18h für 7-10 d) (↑)</p> <p><u>HPIV/HMPV:</u> Ribavirin (<i>off label</i>), Dosierung siehe RSV (↔)</p> <p><u>AdV:</u> CDV (<i>off label</i>); 3-5 mg/kg, 1x/Woche i.v., ab 2. Gabe jede 2. Woche) (↑)</p> <p>IVIg bei Hypo- gammaglobu- linämie (RSV: ↑; INFA/B, HPIV und HMPV: ↔)</p>
---	--	---	---

⁴⁹ Für pädiatrische Dosierung siehe Fachinfo

⁵⁰ Wegen fehlender kontrollierter Studien ist die Gabe von Palivizumab derzeit nicht generell zu empfehlen.

⁴⁸ Therapie bis bestehende Herde verkrustet sind; Umstellung auf Valaciclovir oder Famciclovir wenn Patient klinisch stabil

Tabelle 8: Resistenztestung⁵¹

	HSV	VZV	CMV
Wann	bei fehlender klinischer Besserung innerhalb von 10 d (↑)	bei fehlender klinischer Besserung innerhalb von 10 (-21) d (↑)	bei ausbleibendem Viruslast-Abfall unter kumulativer GCV-Gabe über 6 Wochen, davon 14 d in therapeutischer Dosierung (↑) ⁵²
Wie	genotypisch (Sequenzierung UL23-Thymidinkinase und UL30-Polymerase), ggf. phänotypisch (↑↑) Aciclovir-Resistenz ist häufig mit Kreuzresistenz gegen Famciclovir und Brivudin assoziiert. FOS-Resistenz kann mit Kreuzresistenz gegen Aciclovir, aber Empfindlichkeit auf Brivudin ⁵³ assoziiert sein.	genotypisch (Sequenzierung UL36-Thymidinkinase und UL26-Polymerase), ggf. phänotypisch (↑) Aciclovir-Resistenz ist häufig mit Kreuzresistenz gegen Famciclovir und Brivudin assoziiert.	genotypisch (schrittweise Sequenzierung der UL97-Kinase und dann der UL54-Polymerase) (↑) GCV-Resistenz führt zu Mutationen in UL97 und UL54, FOS-/CDV-Resistenz zu UL54-Mutationen Bei UL97-Mutationen besteht in der Regel noch Empfindlichkeit für FOS und CDV
Therapieumstellung	nach Klinik vor Ergebnis der Resistenztestung auf: 1. Wahl: FOS: Kinder: 2x60 mg/ kg/d i.v. (<i>off label</i>); Erw.: 3x40 mg/kg/d oder 2x60 mg/kg/d i.v. (↑) 2. Wahl: CDV: 5 mg/kg i.v., 1x/ Woche für 2 Wochen, dann jede 2. Woche (<i>off-label</i>), mit Probenecid/Hydratation (↔) für 14-21 d ⁵⁴ nach Resistenztestung: bei Resistenz von Aciclovir und FOS mögliche Alternative Brivudin (Erw. 1x125 mg/d) (↑)	nach Klinik vor Ergebnis der Resistenztestung auf: 1. Wahl: FOS: Kinder: 2x60 mg/kg/d i.v. (<i>off label</i>); Erw.: 3x40 mg/kg/d oder 2x60 mg/kg/d i.v. (↑↑) 2. Wahl: CDV: 5 mg/kg i.v., 1x/ Woche für 2 Wochen, dann jede 2. Woche (<i>off-label</i>), mit Probenecid/Hydratation (↔) für 14-21 d ⁵⁵	bei leichter Infektion nach, bei schwerer Infektion vor Ergebnis der Resistenztestung: UL97-Mutation(en) mit schwacher GCV-Resistenz: Erhöhung der GCV-Dosis auf 2x10 mg/kg/d i.v. (↔↔) bei UL97-Mutation(en) mit starker GCV-Resistenz oder schwerer CMV-Erkrankung Umstellung auf: 1. Wahl: FOS: Induktion: 3x60 oder 2x90 mg/kg/d i.v. für 2 Wochen; Erhaltung: 1x90 mg/kg/d i.v. (↑) 2. Wahl: CDV: 5 mg/kg i.v., 1x/Woche für 2 Wochen, dann jede 2. Woche mit Probenecid/Hydratation (↔↔) In der Salvage-Situation Kombination von GCV und FOS (in jeweils halber/voller Dosierung), BCV, Maribavir ⁵⁶ oder Letermovir ⁵⁷ erwägen (↔↔)

⁵¹ Resistenztestung für HHV-6, AdV, BKPyV und B19V nicht verfügbar; bei Influenzaviren nicht generell empfohlen (abhängig von der epidemiologischen Situation)

⁵² Zunahme der Viruslast in den ersten zwei Therapiewochen spricht nicht für das Vorliegen einer Resistenz

⁵³ CAVE: wegen schwerer Nebenwirkungen kontraindiziert bei gleichzeitiger Gabe von 5-Fluorouracil und verwandten Substanzen

⁵⁴ Bis keine neuen Bläschen mehr auftreten oder bestehende Läsionen verkrustet sind

⁵⁵ Bis Bläschen verkrustet sind

⁵⁶ In hoher Dosierung (2x400 mg/d)

⁵⁷ Zulassung bislang nur für die Prophylaxe

Tabelle 9: T-Zell-Diagnostik und Therapie⁵⁸

	CMV, EBV, AdV
T-Zell-Diagnostik	<p>T-Zell-Diagnostik in folgenden Szenarien erwägen⁵⁹ (↔):</p> <p>(1) zur Bestimmung des Infektionsstatus bei unklarer humoraler Immunität, (2) zur Abschätzung eines Primärinfektes/einer Reaktivierung bei Absetzen der Prophylaxe, (3) zur Identifizierung von Risikopatienten beim Monitoring im Rahmen der präemptiven Therapie, (4) zur Abschätzung eines Rückfalls zum Zeitpunkt des Absetzens.</p> <p>(1) ergänzend zur Antikörper-Bestimmung, (2-4) ergänzend zur Viruslastmessung</p>
Adoptive T-Zell-Therapie	<p>für Salvage-Therapie von Infektionen mit CMV (↑↑), EBV-assoziiertes PTLD (↑↑) und AdV (↑) empfohlen bei Patienten, die auf die Standardtherapien (siehe Tabellen 7 und 8) nicht ansprechen, sowie im Rahmen von Studien an Zentren mit Erfahrung empfohlen</p>

⁵⁸ T-Zell-Diagnostik und –Therapie nicht verfügbar bzw. nicht empfohlen für HSV, VZV, HHV-6, BKPyV, B19V und respiratorische Viren

⁵⁹ Datenlage nahezu ausschließlich bei CMV, wenig Richtungsweisendes bei EBV, AdV und BKPyV (Anstieg der T-Zell-Frequenzen bei erfolgreicher Kontrolle der Virämie, aber insgesamt geringe T-Zell-Frequenzen)

H.1. Herpes-simplex-Virus

1. Allgemeiner Teil

1.1. Virus

Bezeichnung	Herpes-simplex-Virus, Typen 1 und 2
Abkürzung	HSV-1, HSV-2
Taxonomisch	Humanes Herpesvirus 1, Humanes Herpesvirus 2
Familie/Unterfamilie/Gattung	<i>Herpesviridae/Alphaherpesvirinae/Simplexvirus</i>
Umweltstabilität	auf feuchtem Material bis zu mehreren Tagen
Desinfektionsmittelwirkbereich	„begrenzt viruzide“, „begrenzt viruzide plus“ und „viruzide“ Desinfektionsmittel sind wirksam
Wirt	Mensch
Verbreitung	weltweit
Seroprävalenz (Thüringen)	(Sauerbrei et al., 2011b; Wutzler et al., 2000)
HSV-1:	Kinder (2-3 Jahre): 19% Kinder (3-6 Jahre): 40% Kinder (6-9 Jahre): 45% Kinder (9-12 Jahre): 57% Jugendliche (15-18 Jahre): 70% Erwachsene (≥40 Jahre): ≥90%
HSV-2:	Kinder (bis 15 Jahre): 2-4% Jugendliche (15-18 Jahre): 8% Erwachsene: 15-20%
Inkubationszeit	2-12 d; Herpes neonatorum bis 17 d (Whitley et al., 1991)
Ausscheidung/Übertragung	Virusausscheidung über manifeste Haut-/Schleimhautläsionen, Bläscheninhalt HSV-1: Speichel, Schleimhaut-/Hautkontakt HSV-2 und HSV-1: Genitalsekrete, Schleimhautkontakt, Geschlechtsverkehr
Erkrankung	
(I) akute (Primär-)Infektion	
Symptome	HSV-1: Herpes labialis, Gingivostomatitis herpetica, Keratitis herpetica, Eczema herpeticatum, Enzephalitis HSV-2: Herpes genitalis, Vulvovaginitis herpetica
Asymptomatische Verläufe	HSV-1/HSV-2: häufig/überwiegend
(II) Rekurrende Infektion	
Reaktivierung/Rezidiv	HSV-1: Herpes labialis HSV-2: Herpes genitalis
Asymptomatische Verläufe	häufig
Reinfektion	
Asymptomatische Verläufe	sehr häufig
Infektiosität/Kontagiosität	bei akuter Infektion oder bei Reaktivierung, so lange Bläschen vorhanden sind, zusätzlich ist Virusausscheidung auch in der symptomfreien Phase möglich

Antivirale Therapie	verfügbar (siehe allgemeiner Teil: Therapie)
Prophylaxe	
Impfung	nicht verfügbar
Passive Immunisierung	nicht verfügbar

1.2. Klinische Symptomatik

HSV-Infektionen, insbesondere infolge endogener Virusreaktivierung, treten vor allen Dingen in der frühen Phase der Aplasie nach der Konditionierung für eine allogene Stammzelltransplantation (allo-SZT) bei bis zu 66% der Patienten auf (Clark et al., 2013; Styczynski et al., 2009). Insbesondere bei Patienten mit schwerer Mukositis lässt sich häufig HSV-DNA in oralen Abstrichen nachweisen. Bei Patienten nach Transplantation solider Organe (SOT) kommt es ebenfalls vor allem in den ersten 30 Tagen nach der Operation zu Reaktivierungen. Neben den Herpes-typischen vesikulären Läsionen zeigen sich Erosionen, Schleimhautulcerationen und kleinere Nekrosen, die klinisch von der Chemotherapie-induzierten Mukositis nicht immer sicher unterschieden werden können. Seltener kann es in dieser Phase zu einer HSV-Ösophagitis kommen, die sich klinisch mit Odynophagie, Dysphagie und retrosternalem Brennen äußern kann. Mittels Computer- bzw. Magnetresonanztomographie kann eine Wandverdickung des Ösophagus beobachtet werden.

Die chronische Immunsuppression infolge einer Transplantation bedingt eine höhere Manifestationsrate der Herpes-typischen Krankheitsbilder, wobei es sich meistens um rezidivierende Infektionen handelt (HSV-1: Herpes labialis, Gingivostomatitis herpetica, Eczema herpeticatum, Retinitis, Herpes genitalis, Meningoenzephalitis; HSV-2: Herpes genitalis, Meningoenzephalitis) (Fishman, 2013).

Insbesondere bei Patienten nach Lebertransplantation (LTX) kann es in seltenen Fällen früh nach Transplantation zu einer schwerwiegenden HSV-Hepatitis kommen (Cote-Daigneault et al., 2014). Vor allem im ersten Monat nach Transplantation muss bei Fieber, Oberbauchschmerzen, Zytopenie und erhöhten Leberwerten an dieses Krankheitsbild gedacht werden. Weitere Krankheitsbilder, die bei transplantierten Patienten beobachtet werden, sind eine Keratokonjunktivitis und eine Pneumonitis (Fishman, 2013). Auch ohne Prophylaxe liegt die Inzidenz dieser Krankheitsbilder unter 5% (Styczynski et al., 2009). Dies bezieht sich insbesondere auf eine HSV-bedingte Hepatitis oder Pneumonitis. Entscheidender Risikofaktor für das Auftreten von HSV-induzierten Krankheitsbildern ist dabei die Schwere der Immunsuppression.

1.3. Diagnostische Methoden

1.3.1. Serologie

Akute HSV-Primärinfektionen können durch den Nachweis einer HSV-IgG-Serokonversion diagnostiziert werden. Die Differenzierung von HSV-1-IgG und HSV-2-IgG erlaubt dabei die Bestätigung einer Primärinfektion mit HSV-1 oder HSV-2. Für die Differenzierung von HSV-typspezifischem IgG sollen Immunoassays auf der Basis von HSV-1- und HSV-2-typspezifischen Glykoproteinen (gG, gC) als Antigen eingesetzt werden (Bergstrom and Trybala, 1996; Eis-Hubinger et al., 1999; Eskild et al., 2000; Ho et al., 1992; Lipsitch et al., 2002), die kommerziell verfügbar sind. Der Nachweis einer Serokonversion erfordert die Verfügbarkeit von sequentiell abgenommenen Blutproben, wobei die initiale Probe HSV-IgG-negativ sein muss. In der zweiten Probe können IgM-Antikörper nachweisbar sein. Die Bestimmung von HSV-IgM hat aber für die Diagnostik der akuten wie auch der rezidivierenden Infektion praktisch keine Bedeutung (Sauerbrei et al., 2000). Aufgrund von Kreuzreaktivitäten mit anderen Herpesviren (Varicella-Zoster-Virus, VZV) kann der IgM-Nachweis falsch positiv ausfallen. Auf den wenig zuverlässigen Nachweis HSV-typenspezifischer IgM-Antikörper sollte in der Praxis vollständig verzichtet werden (Liermann et al., 2014). Der Nachweis intrathekalen HSV-spezifischer IgG-Antikörper kann für die retrospektive Diagnostik von ZNS-Infektionen genutzt werden.

Liegt eine Erstserumprobe aus der Frühphase der Erkrankung vor, kann durch Kombination von Virustyp-spezifischem DNA-Nachweis mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) und Virustyp-spezifischem IgG-Nachweis zwischen Primärinfektion und Rezidiv unterschieden werden (Sauerbrei and Wutzler, 2007). Für die Unterscheidung zwischen Primärinfektion und Rezidiv kann auch der Aviditätsnachweis eingesetzt werden, wozu bislang aber nur wenige Erfahrungen existieren. Ein negativer HSV-IgG (HSV-1-IgG, HSV-2-IgG)-Nachweis schließt eine rezidivierende HSV (HSV-1, HSV-2)-Infektion aus. Mittels IgM-Antikörper ist eine Unterscheidung zwischen primärer und rezidivierender HSV-Infektion nicht möglich. Der Nachweis einer zurückliegenden Infektion/Viruslatenz soll durch die Bestimmung von HSV-1/2-IgG oder durch die Differenzierung von HSV-1-IgG und HSV-2-IgG in Serum oder Plasma erfolgen.

Prinzipiell sind serologische Befunde bei immunsupprimierten Patienten mit Vorbehalt zu interpretieren. Trotz akuter oder durchgemachter Infektion können Antikörperbefunde auch negativ ausfallen.

Tabelle 1 zeigt eine Übersicht der Methoden zum Nachweis von HSV-spezifischen Antikörpern.

Tabelle 1: Übersicht der Methoden zum Nachweis von HSV-spezifischen Antikörpern

Methode	Anmerkungen
Ligandenassays (z.B. ELISA, CLIA)	Bestimmung und Differenzierung der Ig-Klassen (IgG, IgM) in Serum, Plasma und Liquor Bestimmung Virustyp-spezifischer Antikörper gegen die viralen Glykoproteine (gG-1, gC-1, gG-2) Bestimmung Virustyp-übergreifender Antikörper mit viralem Gesamtantigen aus HSV-1- oder HSV-2-infizierten Zellkulturen einfache Durchführung, automatisiert
Indirekter Fluoreszenz-Antikörper-Test (IFT)	Bestimmung und Differenzierung der Ig-Klassen (IgG, IgM) in Serum, Plasma und Liquor einfache Durchführung, erfordert Erfahrung bei der Auswertung
Immunoblot	Qualitative Bestimmung Virustyp-spezifischer IgG-Antikörper gegen die viralen Glykoproteine (gG1, gG2) in Serum einfache Durchführung, spezifisch, in der Serokonversion niedrigere Sensitivität als Ligandenassays, z.T automatisierte Durchführung und Auswertung
Neutralisationstest	Nachweis von HSV-1- und HSV-2-neutralisierenden Antikörpern in Serum, Spezialdiagnostik

1.3.2. Direktnachweis(e)

Die Diagnose der akuten HSV-Infektion erfolgt über den direkten Virusnachweis. Methode der Wahl ist der Nachweis von Virusgenomen mittels PCR in Bläscheninhalt, Genitalabstrich, Liquor, Gewebe, bronchoalveolärer Lavage (BAL), Serum oder EDTA-Blut. Ein quantitativer Virusgenom-Nachweis in Liquor, Serum oder EDTA-Blut ist möglich. Die PCR soll zwischen HSV-1 und HSV-2 unterscheiden. Ein Nachweis von HSV-DNA über mehrere Monate (z.B. im Liquor) muss nicht zwingend für das Vorliegen einer akuten HSV-Infektion sprechen. Alternativ kann man akute Infektionen über die Virusanzucht in der Gewebekultur diagnostizieren. Methoden zum direkten Virusnachweis erlauben keine Unterscheidung von Primär- und rekurrender Infektion. Kommerzielle Virusantigen-Nachweissysteme weisen oft eine eingeschränkte Sensitivität und Spezifität auf. In Tabelle 2 werden die Methoden zum direkten Nachweis von HSV bzw. von viraler Nukleinsäure (DNA) zusammengefasst.

Tabelle 2: Übersicht der Methoden zum direkten Nachweis von HSV bzw. von HSV-DNA

Prinzip	Methode	Untersuchungsmaterial
Virus-DNA-Nachweis	Polymerasekettenreaktion (PCR)	Bläscheninhalt in Virustransportmedium mit Spezialtupfer, Liquor, Gewebe, BAL, EDTA-Blut, Fruchtwasser, Kammerwasser
Virusantigen-Nachweis	Immunfluoreszenztest mit monoklonalen Antikörpern, eingeschränkte Sensitivität und Spezifität	Zellreicher Bläscheninhalt in Virustransportmedium mit Spezialtupfer, Gewebe
Virus-Isolierung	Anzucht in der Zellkultur, Nachweis mit monoklonalen Antikörpern, Spezialdiagnostik	Bläscheninhalt in Virustransportmedium mit Spezialtupfer, Gewebe, BAL
Virus-Typisierung	Immunfluoreszenz mit typspezifischen monoklonalen Antikörpern, Spezialdiagnostik	Virusisolat

1.3.3. T-Zell-Diagnostik

HSV-spezifische T-Zell-Teste sind nicht etabliert.

1.4. Therapie

1.4.1. Antiinfektiva

1.4.1.1. Virostatika

Zur antiviralen Therapie von HSV-Infektionen stehen Aciclovir (i.v., oral, lokal), Valaciclovir (orales Prodrug von Aciclovir), Penciclovir (lokal), Famciclovir (orales Prodrug von Penciclovir), Foscarnet (FOS) (i.v.: Infektionen durch Aciclovir-resistente Stämme, lokal) und Trifluridin (lokal) zur Verfügung. Der Einsatz von Brivudin (HSV-1) und Cidofovir (CDV) ist ausschließlich im *Off-Label-Use* möglich.

Tabelle 3 vermittelt eine Übersicht über die Virostatika, einschließlich Standarddosierungen und Nebenwirkungen, zur antiviralen Prophylaxe und Therapie von HSV-Infektionen bei transplantierten Patienten.

Tabelle 3: Virostatika zur antiviralen Therapie von HSV-Infektionen

HSV-Infektion	Substanz	Dosierung	Empfehlung	Dauer ¹	Nebenwirkungen
Lokalisierte Infektion (z.B. lokalisierte orale oder genitale Läsionen)	Aciclovir	Erw./Jugendl.: (≥40 kg): 3x5 mg/kg/d i.v.; Kinder (<40 kg): 3x10 mg/kg/d i.v. ²	1. Wahl, bei hochgradiger Immunsuppression	7 d	Magen-Darm-Beschwerden, neurologische Störungen (bei eingeschränkter Nierenfunktion), Krampfanfälle, selten Nierentoxizität
		5x400 mg/d p.o. Kinder: 5x15 mg/kg/d p.o. (max: 2 g)	1. Alternative	7 d	siehe oben (cave: schlechte Bioverfügbarkeit)
	Valaciclovir ³	Erw./Jugendl.: 2x1000 mg/d p.o.; Kinder ⁴ : 2x500 mg/d p.o. bei 20-35	2. Alternative	7-10 d	Kopfschmerz, Magen-Darm-Störungen

		kg; 2x1000 mg/d p.o. bei >35 kg			
	Famciclovir ⁵	Erw./Jugendl.: 2x500 mg/d p.o.	3. Alternative	7 d	Kopfschmerz, Übelkeit, Schwindel, anormale Leberfunktionswerte, Verwirrtheit
Disseminierte oder schwerwiegende Infektion (z.B. herpetiformes Exanthem; viszeraler, ZNS- oder okulärer Befall)	Aciclovir	Erw./Jugendl./Kinder: 3x10(-15) mg/kg/d i.v.	1. Wahl: Umstellung auf Valaciclovir/Famciclovir, wenn Patient klinisch stabil, ohne persistierenden Virusnachweis)	14-21 d	siehe oben
HSV-Resistenz kein Therapieansprechen unter Aciclovir ab 10 d	Foscarnet (FOS)	Erw.: 3x40 mg/kg/d i.v. oder 2x60 mg/kg/d i.v. (Styczynski et al., 2009); Kinder: 2x60 mg/kg/d (<i>off-label-use</i> <18 J.)	1. Wahl	14-21 d	Anämie, Neutropenie, Fieber, Konvulsionen, Schwindel, Exanthem, Nierenfunktionsstörungen, Hypokalzi-/kali-/magnesiämie, Magen-Darm-Beschwerden, EKG-Veränderungen
	Cidofovir (CDV) (Styczynski et al., 2009)	5 mg/kg i.v. 1x pro Woche für 2 Wochen, dann jede 2. Woche, zusammen mit Probenecid und Hydratation	Alternative (<i>Off-label</i> , bei HSV-Resistenz gegen FOS)	14-21 d	dosisabhängige Nierentoxizität, Neutropenie, dazu Magen-Darm-Beschwerden, Fieber und Exanthem (wegen hoher Probenecid-Dosierung)
	Brivudin	Erw.: 1x125 mg/d p.o.	mögliche Alternative (<i>off-label</i>) bei vorliegender Resistenz von HSV-1 gegenüber Aciclovir und FOS (Schubert et al., 2014)	7 d	Übelkeit, Magen-Darm-Beschwerden; Kopfschmerz, gleichzeitige Gabe von 5-Fluorouracil/anderer 5-Fluoropyrimidine führt zur Akkumulation und verstärkten Toxizität; cave: Todesfälle wurden beobachtet

¹Therapiedauer ist eine Empfehlung, dennoch sollte die Therapie fortgesetzt werden, bis keine neuen Herde mehr auftreten und bestehende Herde verkrustet sind. Bei disseminiertem Befall richtet sich die Therapiedauer nach allgemeiner Klinik. Ein persistierender HSV-DNA-Nachweis alleine ist keine Behandlungsindikation. ²Anpassung der Dosierung bei Nierenfunktionsstörungen. Bei Kindern mit Herpesenzephalitis 3x tgl. 500 mg/m² Körperoberfläche (KOF) i.v. ³Oral applizierbares Prodrug von Aciclovir. ⁴Bei hochgradig immunsupprimierten oder kleinen Patienten empfiehlt sich die Behandlung mit i.v. Aciclovir; eine orale Therapie mit Valaciclovir kann diskutiert werden bei Kindern ohne Fieber in gutem Allgemeinzustand und schon nachweisbarer T-Zell-Funktion (CD4+ Lymphozyten). Dosisempfehlungen für Patienten unter 35 kg KG bzw. <13 Jahre sind extrapoliert (Nadal et al., 2002). ⁵Oral applizierbares Prodrug von Penciclovir.

1.4.1.2. Immunsuppressiva

Wie bei anderen Infektionen, die unter Anwendung von Immunsuppressiva entstehen, sollte die Immunsuppression, soweit wie möglich, reduziert werden.

1.4.2. Immuntherapie

Für die Behandlung der HSV-Infektion werden Immuntherapien nicht routinemäßig empfohlen.

1.5. Virusresistenz

1.5.1. Methoden der Diagnostik

Indikationen: Bei HSV-Infektionen, die innerhalb von mindestens 10 Tagen nicht auf die Therapie mit dem eingesetzten antiviralen Therapeutikum (meist Aciclovir) ansprechen, wird von einem klinischen Therapieversagen gesprochen, d.h. es besteht der Verdacht auf resistente Virusstämme (Balfour et al., 1994). In diesen Fällen sollte eine Diagnostik mittels phänotypischer und/oder genotypischer Resistenztestung erfolgen (Sauerbrei et al., 2011a; Sauerbrei et al., 2010). Im Falle einer Resistenz gegenüber Aciclovir und anderen Nukleosidanaloga sollte eine Alternativtherapie mit FOS (oder CDV) durchgeführt werden. Da insbesondere phänotypische Resistenzteste mit einem relativ hohen Zeitaufwand von mindestens 7-10 Tagen verbunden sind, sollte bei schwerwiegenden und/oder disseminierten Erkrankungen mit klinischer Resistenz das Ergebnis der Resistenztestung nicht abgewartet werden.

Phänotypische Resistenztestung: Die Phänotypisierung gilt als Goldstandard zur Resistenztestung von HSV und soll mittels Plaquereduktionstest oder einem vergleichbaren Verfahren (cpE-Hemmtest, *Dye-Uptake-Assay*) erfolgen (Sauerbrei and Bohn, 2014). Die Auswertung des Plaquereduktionstests kann mit Hilfe von Zellstoffwechsellästen, wie z.B. dem Tetrazoliumreduktionstest, erleichtert und objektiviert werden. Mittels Testung des Virostatikums in einer absteigenden geometrischen Verdünnungsreihe wird die mittlere inhibitorische Konzentration (IC_{50}) des zu prüfenden Virostatikums bestimmt, welche zu einer 50%igen Hemmung der Virusreplikation führt. Bislang gibt es noch keine internationale Standardisierung des *Cut-off* für eine Resistenz. In jedem Versuchsansatz soll deshalb ein Thymidinkinase-positiver HSV-Referenzstamm als Kontrolle mitgeführt werden. Die Vorteile der Phänotypisierung bestehen in der zweifelsfreien Interpretation der Ergebnisse. Von Nachteil sind der hohe Zeit- und Materialaufwand sowie die fehlende Standardisierung. Eine phänotypische Resistenztestung ist praktisch nur möglich, wenn Bläschen- oder respiratorische Abstriche des Patienten vorliegen, aus denen das HSV gut in Zellkulturen isoliert werden kann. Aus Liquor, Blut oder Proben des Auges ist in den allermeisten Fällen eine Virusisolierung nicht erfolgreich.

Genotypische Resistenztestung: Der genotypische Resistenztest soll mittels Amplifikation und Sequenzierung des Thymidinkinase- und DNA-Polymerase-Gens erfolgen (Sauerbrei and Bohn, 2014). Anschließend müssen zum Auffinden von Mutationen die Daten mit einem sensitiven HSV-Referenzstamm aus der Genbank (z.B. HSV-1 Stamm 17 Accession No. X14112, HSV-2 Stamm HG52 Accession No. Z86099) abgeglichen werden. Die Vorteile der Genotypisierung bestehen in der direkten Testung von Patientenproben und in dem zur Phänotypisierung geringeren Zeitaufwand (ca. 2 Tage). Limitierend kann sich die begrenzte Menge an viraler DNA auswirken, wenn ein Virusisolat fehlt. Von Nachteil ist, dass beim Auffinden bislang unbekannter nicht-synonymer Nukleotidsubstitutionen, insbesondere außerhalb aktiver und konservierter Genbereiche, die Befundinterpretation deutlich erschwert sein kann. Um die Genotypisierung als Methode der Wahl für die Resistenztestung des HSV in breitem Maße zu etablieren, ist noch ein erheblicher Studienaufwand notwendig. In einer 2016 publizierten Datenbank wurden erstmals alle bislang bekannten natürlichen Polymorphismen und Resistenzmutationen des Thymidinkinase- und DNA-Polymerase-Gens von HSV-1 und HSV-2 zusammengefasst (Sauerbrei et al., 2016).

1.5.2. Geno-/phänotypische (Kreuz-)Resistenz gegenüber Virostatika

Befundinterpretation phänotypische Resistenz: Für Nukleosidanaloga und CDV sollte von einer Resistenz ausgegangen werden, wenn die IC_{50} des betreffenden HSV-Stammes die IC_{50} des sensi-

tiven Kontrollstammes 3-5-fach überschreitet (Morfin and Thouvenot, 2003). Für die Testung von FOS sollte ein *Cut-off* von 330 µM für eine Resistenz zugrunde gelegt werden (Safrin et al., 1991).

Befundinterpretation genotypische Resistenz: Für eine Resistenz sprechen das Auffinden von *Frameshift*-Mutationen, zusätzlichen Stopp-Codons sowie nicht-synonymen Nukleotid-Substitutionen in konservierten und funktionell wichtigen Genbereichen (Morfin and Thouvenot, 2003). Die Interpretation von Aminosäuresubstitutionen außerhalb aktiver oder konservierter Genregionen erfordert den Zugriff auf eine Datenbank, in der alle in der Literatur beschriebenen Resistenzmutationen zusammengefasst werden sollten. Bislang unbekannte Aminosäure-Austausche müssen hinsichtlich ihrer Resistenzbedeutung durch den Abgleich von Resistenzgenotyp und Resistenzphänotyp oder mit zusätzlichen Methoden (Enzymfunktionsassays, Herstellung rekombinanter Viren) abgeklärt werden (Sauerbrei et al., 2012).

Geno-/phänotypische Resistenzbefunde: Für Aciclovir (Valaciclovir) und die verwandten Nukleosidanaloga beruht eine Resistenz zu circa 95% auf Mutationen des Thymidinkinase-Gens (*UL-23*) und zu circa 5% auf Mutationen im DNA-Polymerase-Gen (*UL-30*) (Morfin and Thouvenot, 2003). Aciclovir-resistente HSV-1-Stämme mit Mutationen in der viralen Thymidinkinase sind nahezu immer kreuzresistent gegen Penciclovir (Famciclovir) und Brivudin (Sauerbrei et al., 2011a; Sauerbrei et al., 2010). Eine selten auftretende Resistenz sowohl gegenüber Nukleosidanaloga als auch FOS ist durch Mutationen des viralen DNA-Polymerase-Gens bedingt (Burrel et al., 2010). HSV-1-Stämme mit einer Kreuzresistenz von Aciclovir und FOS, bedingt durch Mutationen im DNA-Polymerase-Gen, können gegenüber Brivudin sensitiv sein (Schubert et al., 2014). Dies stellt eine wichtige Alternative für die Therapie schwer verlaufender HSV-1-Infektionen bei immungeschwächten Patienten dar.

2. Spezieller Teil jeweils mit evidenzbasierten Empfehlungen

Die Empfehlungen gelten ausschließlich für Standardkonstellationen. Ein patientenindividuelles Vorgehen wird empfohlen im Falle eines höheren Risikos für schwer verlaufende Erkrankungen im Rahmen von primären und rezidivierenden HSV-Infektionen.

2.1. Virologisches Screening vor Transplantation

Empfehlung:

Allo-SZT:

(i) Die Bestimmung von HSV-IgG wird bei Transplantatempfängern empfohlen (Tomblin et al., 2009) (↑↑), wobei der Nachweis von typspezifischem HSV-IgG nicht erforderlich ist.

(ii) Bei der allgemeinen Aufklärung von allo-SZT-Kandidaten über die Immunsuppression sollten Maßnahmen zur Verhinderung von durch Körperflüssigkeiten übertragenen Infektionen berücksichtigt werden (↑).

SOT:

(i) Eine Antikörpertestung vor Transplantation wird nicht empfohlen (↓).

(ii) Eine Ausnahme bildet die LTX, vor welcher eine Bestimmung von HSV-IgG bei Transplantatempfängern empfohlen wird (↑).

Begründung der Empfehlung:

Allo-SZT:

Zu (i) Das höchste Risiko lebensbedrohlicher Erkrankungen besteht für seronegative Patienten, da diese eine HSV-Primärinfektion entwickeln können. Zwischen HSV-1 und HSV-2 besteht eine

partielle klinische Kreuzimmunität, weshalb bei bestehender HSV-1-Immunität eine HSV-2-Primärinfektion auch asymptomatisch verlaufen kann und *vice versa* (Sauerbrei, 2016).

Zu (ii) Bei HSV-Erkrankungen geht von Körperflüssigkeiten mit hoher Viruslast (z.B. Bläscheninhalt, Rachensekret, Konjunktivalflüssigkeit u.a.) die größte Ansteckungsgefahr aus.

SOT:

Zu (i) Aus den Testergebnissen ergeben sich keine Handlungsempfehlungen, da das Risiko lebensbedrohlicher HSV-Primärinfektionen gering ist und im Falle des Auftretens von Erkrankungen gute therapeutische Optionen bestehen.

Zu (ii) Systemische HSV-Infektionen mit Leberbeteiligung stellen nach LTX eine potenzielle lebensbedrohliche Komplikation dar. Deshalb sollte dieser Parameter als Warnhinweis bei klinischer Verschlechterung dienen, wobei im Falle einer klinischen Verschlechterung der HSV-DNA-Nachweis indiziert ist. Allerdings liegen bislang nur wenige Daten zu HSV-Infektionen bei Patienten nach LTX vor.

2.2. Virologisches Monitoring nach Transplantation

Empfehlung:

Allo-SZT/SOT

(i) Ein diagnostisches Monitoring wird nicht empfohlen (Clark et al., 2013; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Transplant Work, 2009) (↓).

(ii) Bei Vorliegen eines der typischen Symptome einer HSV-Reaktivierung bzw. -Erstinfektion soll ein Virus-Nachweis durchgeführt werden (↑↑).

Begründung:

Zu (i) Rezidivierende HSV-Infektionen mit asymptomatischem Verlauf sind häufig. Diese lassen sich durch labordiagnostische Maßnahmen meist nicht von klinisch manifesten Infektionen abgrenzen. Der Stellenwert eines Virusnachweises aus Blut und Sekreten der unteren Atemwege ist bei immunsupprimierten Patienten nicht abschließend geklärt (siehe auch 2.4.).

Zu (ii) Diese diagnostischen Maßnahmen dienen zur Verifizierung der HSV-Infektion und zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung von anderen Virusinfektionen, wie z.B. durch VZV.

2.3. Empfehlungen zur antiviralen Prophylaxe und Therapie

Empfehlung:

Allo-SZT:

(i) Eine Aciclovir- oder Valaciclovir-Prophylaxe (Standardvorgehen) soll allen HSV-seropositiven Empfängern einer allo-SZT angeboten werden (↑↑). Indikationen und Dosierungen sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

(ii) Die Aciclovir-/Valaciclovir-Prophylaxe soll in der Regel bis Tag 100 bzw. bis Ende der Immunsuppression erfolgen (↑↑).

(iii) Eine Wiederaufnahme der Prophylaxe soll bei späterer Verstärkung der Immunsuppression, z.B. im Rahmen einer *Graft-versus-Host*-Erkrankung, erfolgen (Styczynski et al., 2009; Tomblyn et al., 2009) (↑↑).

(iv) Der Kontakt zu Personen mit disseminierter, primärer oder schwerer mukokutaner HSV-Infektion soll vermieden werden (↑↑). Dazu sollten dieserart erkrankte Personen in einem Einzelzimmer isoliert werden (Siegel et al., 2007) (↑). Bei direktem Kontakt mit diesen Patienten sollten Handschuhe und ein Schutzkittel getragen werden (↑).

(v) Patienten mit häufig wiederkehrenden oder schwerwiegenden HSV-Reaktivierungen kann eine dauerhafte Suppressionstherapie angeboten werden (Clark et al., 2013; Erard et al., 2007; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Transplant Work, 2009) (↔).

(vi) Bei *Post-Engraftment*-Prophylaxe mit Aciclovir sollte eine ausreichend hohe Dosis eingesetzt werden (↑).

(vii) Bei HSV-Infektionen, die innerhalb von mindestens 10 Tagen nicht auf die Therapie mit dem eingesetzten antiviralen Therapeutikum (meist Aciclovir) ansprechen, besteht der Verdacht auf resistente Virusstämme. Es sollte eine phänotypische und/oder genotypische Resistenztestung erfolgen (↑). Zeitlich unabhängig davon sollte eine Alternativtherapie mit FOS erwogen werden, wobei die erheblich höhere Toxizität gegen den klinischen Nutzen abgewogen werden muss (↑). CDV (*off-label-use*) kann nur nach strenger Indikationsstellung und Berücksichtigung der Nebenwirkungen eingesetzt werden (↔).

Begründung der Empfehlung:

Zu (i) Mittels dieser Maßnahme sollen HSV-Erkrankungen durch Reaktivierung während der frühen Posttransplantationsphase vermieden werden (Gluckman et al., 1983; Johnson et al., 1992; Saral et al., 1981; Wade et al., 1984; Wade et al., 1982). Valaciclovir ist bei dieser Indikation nicht zugelassen, hat sich aber als wirksam erwiesen (Dignani et al., 2002; Eisen et al., 2003). Nach Absetzen der antiviralen Prophylaxe wird nicht selten ein Herpes Zoster beobachtet.

Zu (ii) Für diesen Zeitraum besteht das höchste Risiko von HSV-Erkrankungen durch Virusreaktivierung. Dabei ist zu beachten, dass die durchgeführte Prophylaxe typischerweise durch die häufiger schwerwiegend verlaufenden CMV- und VZV-Erkrankungen definiert wird und die dafür empfohlenen Mittel auch gegen HSV wirksam sind (Ganciclovir, FOS) (Goodrich et al., 1993; Smith et al., 1982). Spezifisch für HSV wäre eine Prophylaxe vom Ende der Konditionierung bis zur Abheilung der oralen Läsionen nach *Engraftment* der transplantierten Stammzellen ausreichend (Sandherr et al., 2006; Wade et al., 1984).

Zu (iii) Durch eine Verstärkung der Immunsuppression steigt das Risiko von rezidivierenden HSV-Erkrankungen.

Zu (iv) Von den genannten Personen geht eine hohe Ansteckungsgefahr für immunsupprimierte Personen aus. Die Maßnahmen dienen daher dazu, eine Übertragung von HSV auf immunsupprimierte Patienten oder ärztliches und Pflegepersonal zu vermeiden.

Zu (v) Durch eine Suppressionstherapie mit einer Dauer von über einem Jahr können häufig wiederkehrende HSV-Erkrankungen durch Virusreaktivierung vermieden werden (Erard et al., 2007).

Zu (vi) Eine Aciclovir-Resistenz tritt vorwiegend auf bei Prophylaxe mit niedriger Dosierung, intermittierender Behandlung oder bei seronegativen Spendern (Dignani et al., 2002; Erard et al., 2007; Langston et al., 2002).

Zu (vii) Die antivirale Prophylaxe/Therapie kann in Verbindung mit einer starken Immundefizienz innerhalb des genannten Zeitraums zur Selektion und Vermehrung Aciclovir-resistenter Mutanten führen. Die diagnostische Abklärung einer fraglichen Resistenz von HSV-Stämmen kann nur durch phänotypische und/oder genotypische Resistenztestung erfolgen, welche mindestens 2 Tage (genotypisch) oder mindestens 7-10 Tage (phänotypisch) in Anspruch nimmt. FOS und CDV besitzen eine hohe Toxizität (Nephrotoxizität u.a.), weswegen beide Substanzen zur HSV-Prophylaxe bei allo-SZT-Empfängern nicht empfohlen werden. Bei Patienten, die aus anderen

Gründen FOS erhalten, z.B. zur CMV-Prophylaxe, ist keine zusätzliche Aciclovir-Prophylaxe notwendig. Für CDV liegen bislang zur Therapie und Prophylaxe von HSV-Infektionen kaum klinische Daten vor.

Tabelle 4: Antivirale HSV-Prophylaxe bei allo-SZT-Empfängern

Indikation	Erste Wahl	Alternative
Prophylaxe früher Reaktivierungen bei seropositiven allo-SZT-Empfängern (unabhängig vom Serostatus des Spenders), von Ende der Konditionierung bis Einsetzen des <i>Engraftments</i> oder bis Mukositis abgeheilt ist	<u>Aciclovir</u> Erwachsene: 2x800 mg/d oral oder 4x400 mg/d oral oder 2x5 mg/kg/d i.v.	<u>Valaciclovir</u> Erwachsene: 2x500 mg/d oral Kinder: 2x250 mg/d oral
Prophylaxe der späten Reaktivierung bei seropositiven allo-SZT-Empfängern	Kinder (<40 kg): 3x5 mg/kg/d i.v. oder 2x10 mg/kg/d oral	bei 20-35 kg, 2x500 mg/d oral bei >35 kg
Suppressionstherapie bei rezidivierenden HSV-Reaktivierungen		

Empfehlung:

SOT:

(i) Eine antivirale Prophylaxe wird nicht empfohlen (Clark et al., 2013; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Transplant Work, 2009) (↓).

(ii) Patienten mit häufig wiederkehrenden oder schwerwiegenden HSV-Reaktivierungen kann eine dauerhafte Suppressionstherapie angeboten werden (Clark et al., 2013; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Transplant Work, 2009) (↔).

(iii) Zum Vorgehen bei Verdacht auf Aciclovir-Resistenz siehe allo-SZT.

Begründung der Empfehlung:

Zu (i) Das Risiko schwer verlaufender HSV-Erkrankungen durch Virusreaktivierung ist gering, und im Falle des Auftretens von Erkrankungen bestehen gute therapeutische Optionen.

Zu (ii) Siehe allo-SZT (v).

Zu (iii) Siehe allo-SZT (vii).

2.4. Diagnostik und Therapie bei Auftreten von Symptomen

Grundsätzlich können geringe Mengen an HSV-DNA in vielen klinischen Proben nachgewiesen werden. Ein positives Testergebnis beweist dabei nicht den kausalen Zusammenhang mit dem beobachteten Krankheitsbild und bedarf stets einer weiteren klinischen Interpretation (Wilck et al., 2013).

Empfehlung:

Allo-SZT/SOT:

(i) Bei Patienten mit neu aufgetretenen oralen, labialen oder genitalen Läsionen soll ein direkter Virusnachweis via PCR labordiagnostisch geführt werden (Clark et al., 2013; Hiemenz, 2009; Tomblyn et al., 2009; van Hoek et al., 2012) (↑↑).

(ii) Im Falle von suggestiven Läsionen (scharf begrenzte ulzerative Veränderungen oder Nachweis von flüssigkeitsgefüllten Vesikeln) soll in Erwartung der Ergebnisse eine empirische Therapie bereits eingeleitet werden (↑↑).

(iii) Auch bei allen herpetiformen Exanthenen soll neben VZV ein HSV-Nachweis geführt werden (↑↑).

(iv) Bei Patienten mit Symptomen einer Meningoenzephalitis soll nach dem Standard der Klinik und unter den entsprechenden Vorkehrungen (cave: Hirndruck, Thrombozytopenie, sonstige Koagulopathie) eine Lumbalpunktion erfolgen und eine ausreichende Liquormenge (ca. 2 ml: 40 Tropfen) ebenfalls auf HSV-DNA mittels PCR untersucht werden (↑↑). Auch bei diesem Krankheitsbild ist eine empirische Therapie indiziert (Clark et al., 2013; Hiemenz, 2009; Styczynski et al., 2009) (↑↑).

(v) Patienten mit unklarer Odyno-/Dysphagie und/oder retrosternalem Brennen sollen eine Ösophagoskopie mit Entnahme lokaler Biopsien erhalten (↑↑). Bei Nachweis der typischen scharf begrenzten, ulzerativen Veränderungen soll eine empirische Therapie eingeleitet werden (Clark et al., 2013; Hiemenz, 2009; Styczynski et al., 2009) (↑↑).

(vi) Bei Verdacht auf eine HSV-Pneumonitis oder HSV-Hepatitis sollte frühzeitig eine invasive Probenentnahme erwogen werden (↑). Hierbei sollte sowohl der Nachweis von Virus-DNA versucht werden als auch eine histopathologische Untersuchung auf Zeichen einer HSV-Infektion erfolgen (↑). Aufgrund der Seltenheit dieser Krankheitsbilder ist die Versendung in eine Referenzpathologie sinnvoll. Bei entsprechender Klinik soll das Vorliegen der endgültigen Befunde für eine Therapieentscheidung nicht abgewartet werden (Clark et al., 2013; Hiemenz, 2009; Styczynski et al., 2009) (↑↑).

(vii) Bei Zeichen einer Keratokonjunktivitis oder Retinitis soll unverzüglich eine Vorstellung bei einem erfahrenen Ophthalmologen erfolgen (↑↑).

Begründung der Empfehlung

Zu (i) Nur über den Virusnachweis mittels PCR kann die Ursache der Erkrankung zeitnah abgeklärt werden.

Zu (ii) und (iii) Diese Läsionen sind typisch für HSV, Differenzialdiagnose: VZV mit gleicher Therapieoption.

Zu (iv) Das Risiko eines lebensbedrohlichen Verlaufs ist hoch, wenn nicht unverzüglich eine wirksame antivirale Therapie eingeleitet wird.

Zu (v) Die HSV-Ösophagitis stellt bei immundefizienten Patienten ein ernsthaftes Krankheitsbild dar, wobei scharf begrenzte ulzerative Läsionen pathognomisch sind.

Zu (vi) Es handelt sich um schwer verlaufende Erkrankungen, wobei Aciclovir eine vergleichsweise gut verträgliche Behandlungsstrategie eröffnet. Der Stellenwert eines Virusnachweises aus Blut und Sekreten der unteren Atemwege ist bei immunsupprimierten Patienten nicht abschließend geklärt, da trotz Virusnachweis bei schwerkranken Patienten ein Einfluss auf die Morbidität und Mortalität nicht bestätigt werden konnte (Assink-de Jong et al., 2013; Luyt et al., 2014; Walton et al., 2014).

Zu (vii) Der Virusnachweis in den verschiedenen okulären Kompartimenten ist oft nicht sicher möglich, weswegen die Therapie empirisch aufgrund des Nachweises typischer Läsionen bei der Spaltlampenuntersuchung und der Spiegelung des Augenhintergrundes erfolgt (Wilck et al., 2013).

Verfasser:

Luisa Durán Graeff (DGI)

Jörg Kalff (DGCH)

Andreas Sauerbrei (GfV)

Christof Stamm (DGTHG)

Jörg Janne Vehreschild (DGI)

Referenzen

- Assink-de Jong, E., Groeneveld, A.B., Pettersson, A.M., Koek, A., Vandenbroucke-Grauls, C.M., Beishuizen, A., and Simoons-Smit, A.M. (2013). Clinical correlates of herpes simplex virus type 1 loads in the lower respiratory tract of critically ill patients. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 58, 79-83.
- Balfour, H.H., Jr., Benson, C., Braun, J., Cassens, B., Erice, A., Friedman-Kien, A., Klein, T., Polsky, B., and Safrin, S. (1994). Management of acyclovir-resistant herpes simplex and varicella-zoster virus infections. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 7, 254-260.
- Bergstrom, T., and Trybala, E. (1996). Antigenic differences between HSV-1 and HSV-2 glycoproteins and their importance for type-specific serology. *Intervirology* 39, 176-184.
- Burrell, S., Deback, C., Agut, H., and Boutolleau, D. (2010). Genotypic characterization of UL23 thymidine kinase and UL30 DNA polymerase of clinical isolates of herpes simplex virus: natural polymorphism and mutations associated with resistance to antivirals. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 54, 4833-4842.
- Clark, N.M., Lynch, J.P., 3rd, Sayah, D., Belperio, J.A., Fishbein, M.C., and Weigt, S.S. (2013). DNA viral infections complicating lung transplantation. *Seminars in respiratory and critical care medicine* 34, 380-404.
- Cote-Daigneault, J., Carrier, F.M., Toledano, K., Wartelle-Bladu, C., and Willems, B. (2014). Herpes simplex hepatitis after liver transplantation: case report and literature review. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society* 16, 130-134.
- Dignani, M.C., Mykietiuik, A., Michelet, M., Intile, D., Mammanna, L., Desmery, P., Milone, G., and Pavlovsky, S. (2002). Valacyclovir prophylaxis for the prevention of Herpes simplex virus reactivation in recipients of progenitor cells transplantation. *Bone marrow transplantation* 29, 263-267.
- Eis-Hubinger, A.M., Daumer, M., Matz, B., and Schneeweis, K.E. (1999). Evaluation of three glycoprotein G2-based enzyme immunoassays for detection of antibodies to herpes simplex virus type 2 in human sera. *Journal of clinical microbiology* 37, 1242-1246.
- Eisen, D., Essell, J., Broun, E.R., Sigmund, D., and DeVoe, M. (2003). Clinical utility of oral valacyclovir compared with oral acyclovir for the prevention of herpes simplex virus mucositis following autologous bone marrow transplantation or stem cell rescue therapy. *Bone marrow transplantation* 31, 51-55.
- Erard, V., Wald, A., Corey, L., Leisenring, W.M., and Boeckh, M. (2007). Use of long-term suppressive acyclovir after hematopoietic stem-cell transplantation: impact on herpes simplex virus (HSV) disease and drug-resistant HSV disease. *The Journal of infectious diseases* 196, 266-270.
- Eskild, A., Jeansson, S., Hagen, J.A., Jenum, P.A., and Skrondal, A. (2000). Herpes simplex virus type-2 antibodies in pregnant women: the impact of the stage of pregnancy. *Epidemiology and infection* 125, 685-692.
- Fishman, J.A. (2013). Overview: cytomegalovirus and the herpesviruses in transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 13 Suppl 3, 1-8; quiz 8.
- Gluckman, E., Lotsberg, J., Devergie, A., Zhao, X.M., Melo, R., Gomez-Morales, M., Nebout, T., Mazon, M.C., and Perol, Y. (1983). Prophylaxis of herpes infections after bone-marrow transplantation by oral acyclovir. *Lancet* 2, 706-708.
- Goodrich, J.M., Bowden, R.A., Fisher, L., Keller, C., Schoch, G., and Meyers, J.D. (1993). Ganciclovir prophylaxis to prevent cytomegalovirus disease after allogeneic marrow transplant. *Annals of internal medicine* 118, 173-178.
- Hiemenz, J.W. (2009). Management of infections complicating allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Seminars in hematology* 46, 289-312.
- Ho, D.W., Field, P.R., Sjogren-Jansson, E., Jeansson, S., and Cunningham, A.L. (1992). Indirect ELISA for the detection of HSV-2 specific IgG and IgM antibodies with glycoprotein G (gG-2). *Journal of virological methods* 36, 249-264.
- Johnson, J.R., Egaas, S., Gleaves, C.A., Hackman, R., and Bowden, R.A. (1992). Hepatitis due to herpes simplex virus in marrow-transplant recipients. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 14, 38-45.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes Transplant Work, G. (2009). KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 9 Suppl 3, S1-155.
- Langston, A.A., Redei, I., Caliendo, A.M., Somani, J., Hutcherson, D., Lonial, S., Bucur, S., Cherry, J., Allen, A., and Waller, E.K. (2002). Development of drug-resistant herpes simplex virus infection after haploidentical hematopoietic progenitor cell transplantation. *Blood* 99, 1085-1088.
- Liermann, K., Schafner, A., Henke, A., and Sauerbrei, A. (2014). Evaluation of commercial herpes simplex virus IgG and IgM enzyme immunoassays. *Journal of virological methods* 199, 29-34.
- Lipsitch, M., Davis, G., and Corey, L. (2002). Potential benefits of a serodiagnostic test for herpes simplex virus type 1 (HSV-1) to prevent neonatal HSV-1 infection. *Sexually transmitted diseases* 29, 399-405.
- Luyt, C.E., Brechot, N., and Chastre, J. (2014). What role do viruses play in nosocomial pneumonia? *Current opinion in infectious diseases* 27, 194-199.
- Morfin, F., and Thouvenot, D. (2003). Herpes simplex virus resistance to antiviral drugs. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 26, 29-37.
- Nadal, D., Leverger, G., Sokal, E.M., Floret, D., Perel, Y., Leibundgut, K., and Weller, S. (2002). An investigation of the steady-state pharmacokinetics of oral valacyclovir in immunocompromised children. *The Journal of infectious diseases* 186 Suppl 1, S123-130.

Safrin, S., Crumpacker, C., Chatis, P., Davis, R., Hafner, R., Rush, J., Kessler, H.A., Landry, B., and Mills, J. (1991). A controlled trial comparing foscarnet with vidarabine for acyclovir-resistant mucocutaneous herpes simplex in the acquired immunodeficiency syndrome. The AIDS Clinical Trials Group. The New England journal of medicine 325, 551-555.

Sandherr, M., Einsele, H., Hebart, H., Kahl, C., Kern, W., Kiehl, M., Massenkeil, G., Penack, O., Schiel, X., Schuettrumpf, S., et al. (2006). Antiviral prophylaxis in patients with haematological malignancies and solid tumours: Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Oncology (DGHO). Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 17, 1051-1059.

Saral, R., Burns, W.H., Laskin, O.L., Santos, G.W., and Lietman, P.S. (1981). Acyclovir prophylaxis of herpes-simplex-virus infections. The New England journal of medicine 305, 63-67.

Sauerbrei, A. (2016). Optimal management of genital herpes: current perspectives. Infection and drug resistance 9, 129-141.

Sauerbrei, A., Bohn-Wippert, K., Kaspar, M., Krumbholz, A., Karrasch, M., and Zell, R. (2016). Database on natural polymorphisms and resistance-related non-synonymous mutations in thymidine kinase and DNA polymerase genes of herpes simplex virus types 1 and 2. The Journal of antimicrobial chemotherapy 71, 6-16.

Sauerbrei, A., and Bohn, K. (2014). Phenotypic and genotypic testing of HSV-1 resistance to antivirals. Methods in molecular biology 1144, 149-165.

Sauerbrei, A., Bohn, K., Heim, A., Hofmann, J., Weissbrich, B., Schnitzler, P., Hoffmann, D., Zell, R., Jahn, G., Wutzler, P., et al. (2011a). Novel resistance-associated mutations of thymidine kinase and DNA polymerase genes of herpes simplex virus type 1 and type 2. Antiviral therapy 16, 1297-1308.

Sauerbrei, A., Deinhardt, S., Zell, R., and Wutzler, P. (2010). Phenotypic and genotypic characterization of acyclovir-resistant clinical isolates of herpes simplex virus. Antiviral research 86, 246-252.

Sauerbrei, A., Eichhorn, U., Hottenrott, G., and Wutzler, P. (2000). Virological diagnosis of herpes simplex encephalitis. Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology 17, 31-36.

Sauerbrei, A., Liermann, K., Bohn, K., Henke, A., Zell, R., Gronowitz, S., and Wutzler, P. (2012). Significance of amino acid substitutions in the thymidine kinase gene of herpes simplex virus type 1 for resistance. Antiviral research 96, 105-107.

Sauerbrei, A., Schmitt, S., Scheper, T., Brandstadt, A., Saschenbrecker, S., Motz, M., Soutschek, E., and Wutzler, P. (2011b). Seroprevalence of herpes simplex virus type 1 and type 2 in Thuringia, Germany, 1999 to 2006. Euro surveillance : bulletin European sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin 16.

Sauerbrei, A., and Wutzler, P. (2007). Novel recombinant ELISA assays for determination of type-specific IgG antibodies against HSV-1 and HSV-2. Journal of virological methods 144, 138-142.

Schubert, A., Gentner, E., Bohn, K., Schwarz, M., Mertens, T., and Sauerbrei, A. (2014). Single nucleotide polymorphisms of thymidine kinase and DNA polymerase genes in clinical herpes simplex virus type 1 isolates associated with different resistance phenotypes. Antiviral research 107, 16-22.

Siegel, J.D., Rhinehart, E., Jackson, M., Chiarello, L., and Health Care Infection Control Practices Advisory, C. (2007). 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Health Care Settings. American journal of infection control 35, S65-164.

Smith, K.O., Galloway, K.S., Kennell, W.L., Ogilvie, K.K., and Radatus, B.K. (1982). A new nucleoside analog, 9-[[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethoxy]methyl]guanine, highly active in vitro against herpes simplex virus types 1 and 2. Antimicrobial agents and chemotherapy 22, 55-61.

Styczynski, J., Reusser, P., Einsele, H., de la Camara, R., Cordonnier, C., Ward, K.N., Ljungman, P., Engelhard, D., and Second European Conference on Infections in, L. (2009). Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia. Bone marrow transplantation 43, 757-770.

Tomblyn, M., Chiller, T., Einsele, H., Gress, R., Sepkowitz, K., Storek, J., Wingard, J.R., Young, J.A., Boeckh, M.J., Center for International, B., et al. (2009). Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation 15, 1143-1238.

van Hoek, B., de Rooij, B.J., and Verspaget, H.W. (2012). Risk factors for infection after liver transplantation. Best practice & research Clinical gastroenterology 26, 61-72.

Wade, J.C., Newton, B., Flournoy, N., and Meyers, J.D. (1984). Oral acyclovir for prevention of herpes simplex virus reactivation after marrow transplantation. Annals of internal medicine 100, 823-828.

Wade, J.C., Newton, B., McLaren, C., Flournoy, N., Keeney, R.E., and Meyers, J.D. (1982). Intravenous acyclovir to treat mucocutaneous herpes simplex virus infection after marrow transplantation: a double-blind trial. Annals of internal medicine 96, 265-269.

Walton, A.H., Muenzer, J.T., Rasche, D., Boomer, J.S., Sato, B., Brownstein, B.H., Pachot, A., Brooks, T.L., Deych, E., Shannon, W.D., et al. (2014). Reactivation of multiple viruses in patients with sepsis. PloS one 9, e98819.

Whitley, R., Arvin, A., Prober, C., Burchett, S., Corey, L., Powell, D., Plotkin, S., Starr, S., Alford, C., Connor, J., et al. (1991). A controlled trial comparing vidarabine with acyclovir in neonatal herpes simplex virus infection. Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. The New England journal of medicine 324, 444-449.

Wilck, M.B., Zuckerman, R.A., and Practice, A.S.T.I.D.C.o. (2013). Herpes simplex virus in solid organ transplantation. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons 13 Suppl 4, 121-127.

Wutzler, P., Doerr, H.W., Farber, I., Eichhorn, U., Helbig, B., Sauerbrei, A., Brandstadt, A., and Rabenau, H.F. (2000). Seroprevalence of herpes simplex virus type 1 and type 2 in selected German populations-relevance for the incidence of genital herpes. Journal of medical virology 61, 201-207.

H.2. Varicella-Zoster-Virus

1. Allgemeiner Teil

1.1. Virus

Bezeichnung	Varicella-Zoster-Virus (VZV)
Abkürzung	VZV
Taxonomisch	Humanes Herpesvirus 3
Familie/Unterfamilie/Gattung	<i>Herpesviridae/Alphaherpesvirinae/Varicellovirus</i>
Umweltstabilität	auf feuchtem Material bis zu mehreren Tagen
Desinfektionsmittelwirkungsbereich	„begrenzt viruzide“, „begrenzt viruzide plus“ und „viruzide“ Desinfektionsmittel sind wirksam
Wirt	Mensch
Verbreitung	weltweit
Seroprävalenz (Deutschland)	(Wutzler et al., 2001) Kinder (2-3 Jahre): 34% Kinder (4-5 Jahre): 63% Kinder (10-11 Jahre): 94% Erwachsene (≥40 Jahre): >99% Frauen (gebärfähiges Alter): 96%
Inkubationszeit	(8-)10-21 d (nach Gabe von intravenösen Immunglobulinen bis 28 d)
Ausscheidung/Übertragung	Speichel: Tröpfcheninfektion, Hautbläschen/Konjunktivalflüssigkeit: Schmierinfektion
Erkrankung	
(I) akute (Primär-)Infektion	Varizellen, syn. Windpocken, mit generalisiertem Exanthem und Enanthem, Fieber; Komplikationen: Varizellenpneumonie, bakterielle Superinfektion, ZNS-Manifestation, Disseminierung
Asymptomatische Verläufe	selten
(II) Rekurrende Infektion	
Reaktivierung	Herpes Zoster (HZ), syn. Gürtelrose, mit Dermatombabhängigem Exanthem, Schmerzen, Sensibilitätsstörungen; Komplikationen: postzosterische/postherpetische Neuralgie, ZNS-Manifestation, Beteiligung der Sinnesorgane, Nervenlähmung, Disseminierung
Asymptomatische Verläufe	möglich, Häufigkeit unbekannt
Reinfektion	Zweitvarizellen, nur bei Patienten mit gestörter zellulärer Immunantwort
Asymptomatische Verläufe	sind die Regel
Infektiosität/Kontagiosität	Varizellen: 2 d vor Exanthembeginn (Speichel, Hautbläschen) bis zum vollständigen Verkrusten der Hautbläschen (i.d.R. 5 d nach Exanthembeginn, bei Immunsuppression evtl. deutlich länger); HZ: bis zum vollständigen Verkrusten der Hautbläschen

Antivirale Therapie

verfügbar (siehe allgemeiner Teil: Therapie)

Prophylaxe

Impfung

verfügbar; Impfung mit Lebendimpfstoff (Varizellen), von STIKO für Nicht-Immunsupprimierte vor VZV-Primärinfektion empfohlen (Robert-Koch-Institut, 2012); Impfung mit Lebend- oder Totimpfstoff (HZ), in Europa zugelassen. Die STIKO empfiehlt seit Dezember 2018 ausschließlich die allgemeine Anwendung des adjuvantierten HZ-*subunit* (HZ/su)-Totimpfstoffs als Standardimpfung ab einem Alter von 60 Jahren und für immunsupprimierte Personen und Patienten mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge einer Grundkrankheit ab einem Alter von 50 Jahren die Impfung mit dem HZ/su-Totimpfstoff als Indikationsimpfung (Robert-Koch-Institut, 2018).

Passive Immunisierung

verfügbar; Varicella-Zoster-Immunglobulin (VZIG), von STIKO möglichst innerhalb von 72 h und maximal bis zu 10 d nach Exposition empfohlen (Robert-Koch-Institut, 2015a, b)

1.2. Klinische Symptomatik

Seronegative Patienten nach allogener Stammzelltransplantation (allo-SZT) haben ein erhöhtes Risiko für Varizellen, insbesondere in den ersten 24 Monaten nach Transplantation oder später bei chronischer *Graft-versus-Host*-Erkrankung (cGvHD) und Immunsuppression. Das typische Krankheitsbild der Varizellen kann bei diesen Patienten einen längeren Verlauf haben, mit kontinuierlicher Neubildung vesikulärer Läsionen und hohem Fieber noch in der zweiten Woche sowie einem höheren Risiko für viszerale Disseminierung mit Meningoenzephalitis, Hepatitis oder Pneumonie (Styczynski et al., 2009).

Immunsupprimierte seropositive Patienten haben ein erhöhtes VZV-Reaktivierungsrisiko (Herpes Zoster, HZ). In den ersten 24 Monaten nach allo-SZT haben Patienten ohne Routineprophylaxe oder mit Prophylaxe nur während der Aplasiephase eine Inzidenz der VZV-Reaktivierungen von 21-41%, gehäuft in den ersten 12 Monaten (hauptsächlich zwischen dem 6. und 8. Monat). Dazu gibt es ein erhöhtes Risiko für Komplikationen wie postherpetische Neuralgie (23-68%) und VZV-Disseminierung (Blennow et al., 2014; Koc et al., 2000; Su et al., 2011). Unter Disseminierung wird die Beteiligung von mehr als einem nicht benachbarten Dermatome oder mehr als zwei angrenzenden Dermatomen verstanden. Außerdem ist eine viszerale Disseminierung möglich. Bei pädiatrischen Patienten mit akuter lymphoblastischer Leukämie während der Induktions-Chemotherapie oder nach allo-SZT treten VZV-Reaktivierungen in einem Drittel der Patienten auf (Sorensen et al., 2011). T-Zell-wirksame Immunsuppressiva wie Alemtuzumab haben ein allgemein hohes Infektionsrisiko, und VZV-Reaktivierungen wurden bei 14% der damit behandelten Patienten festgestellt (Kim et al., 2012).

Eine weitere Risikogruppe für HZ sind Patienten nach einer soliden Organtransplantation (SOT), allerdings ist der Verlauf milder als nach allo-SZT. Bei 6% der nierentransplantierten Patienten wurde ein HZ diagnostiziert, im Durchschnitt 18 Monate nach Transplantation, ohne viszerale Disseminierung oder erhöhter Letalität, aber mit einer hohen Rate postherpetischer Neuralgien (48,7%) (Pavlopoulou et al., 2015). Bei Patienten nach Herztransplantation erlitten 16% HZ, die meisten im ersten Jahr nach der Transplantation. In dieser Studie war die Gabe von Mycophenolatmofetil ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten des HZ (Koo et al., 2014).

Die Komplikationen von VZV-Infektionen haben keine charakteristischen Symptome und können auch ohne oder vor dem typischen Exanthem auftreten. Schwere abdominelle Schmerzen sind häufig bei viszeralen VZV-Infektionen, die nach allo-SZT selten (<1%) auftreten, aber mit einer hohen Mortalität assoziiert sind (20%) (Doki et al., 2013). Bei diesen Patienten sollten erhöhte Leberenzyme und schwerwiegende Hyponatriämie den Verdacht auf eine Hepatitis und das Risiko eines lebensbedrohlichen Leberversagens lenken (Peritz et al., 2008; Saitoh et al., 2013). Varizellen-Pneumonien sind schwere Komplikationen, die eine hämorrhagische Präsentation mit bronchialen Ulzera zeigen können, deren Anzahl bei der Bronchoskopie hinweisend und prognostisch ist (Inokuchi et al., 2013). Weitere Komplikationen, die auch ohne Exanthem auftreten können, sind Meningoenzephalitis und Enzephalomyelitis (Jantsch et al., 2011; Shahani, 2014), Ramsay-Hunt-Syndrom mit Neuralgie und Fazialisparese (Otsuki et al., 2012) und HZ ophthalmicus inklusive VZV-Retinitis (Khalafallah et al., 2013).

1.3. Diagnostische Methoden

1.3.1. Serologie

Die VZV-Primärinfektion (Varizellen) kann im Normalfall durch den Nachweis einer VZV-IgG-Serokonversion in Serum oder Plasma diagnostiziert werden. Dies erfordert die Verfügbarkeit von sequentiell abgenommenen Proben, wobei die initiale Probe VZV-IgG-negativ sein muss. VZV-IgG ist frühestens ab dem 4. Tag nach Beginn der Erkrankung nachweisbar, meist in Kombination mit VZV-IgM. Aufgrund von Kreuzreaktivitäten mit anderen Herpesviren (Herpes-simplex-Virus, HSV) kann der IgM-Nachweis falsch positiv ausfallen. Zudem besitzen zahlreiche kommerzielle VZV-IgM-Immunoassays eine eingeschränkte Sensitivität (Sauerbrei, 2007). Im Falle eines HZ lassen sich hohe Titer VZV-spezifischer IgA-Antikörper bestimmen. Da beim HZ mitunter auch VZV-spezifische IgM-Antikörper nachgewiesen werden können, kann damit nicht zwischen primärer und rezidivierender VZV-Infektion unterschieden werden. Die Bestimmung der Avidität von VZV-IgG ermöglicht die Unterscheidung einer Primärinfektion (Varizellen) vom Rezidiv (HZ) (Kneitz et al., 2004). Damit liegen allerdings bislang nur wenige Erfahrungen vor. Bei ZNS-Beteiligung im Rahmen einer primären oder rezidivierenden VZV-Infektion ist ein erhöhter intrathekalen Antikörperindex (Liquor und Serum vom selben Abnahmetag) frühestens 10-12 Tage nach Beginn der Symptomatik nachweisbar. Die Bestimmung intrathekalen VZV-spezifischer IgG-Antikörper ist daher nur zur retrospektiven Diagnostik geeignet (Sauerbrei and Wutzler, 2002).

Zurückliegende VZV-Primärinfektionen diagnostiziert man durch Bestimmung von VZV-IgG in Serum oder Plasma (VZV-Immunistatus). Bei positivem VZV-IgG-Nachweis kann von Immunität ausgegangen werden. Zahlreiche kommerzielle Immunoassays, die mit dem Lysat VZV-infizierter Zellen arbeiten, sind für die Aussage zum VZV-Immunistatus, v.a. nach Varizellenimpfung, zu insensitiv (Sauerbrei and Wutzler, 2006). Der Nachweis von VZV-Glykoprotein (gp)-spezifischen IgG-Antikörpern mittels Fluoreszenz-Antikörper-Membran-Antigen-Test (FAMA) oder gpELISAs ist von hoher Aussagekraft für das Vorliegen eines Schutzes vor einer VZV-Primärinfektion (Sauerbrei and Wutzler, 2006). Prinzipiell sind serologische Befunde bei immunsupprimierten Patienten, insbesondere auch bei Kindern mit schwerem kombiniertem Immundefekt (SCID), als nicht zuverlässig einzustufen und deshalb mit Vorbehalt zu interpretieren. Trotz akuter oder durchgemachter Infektion können Antikörperbefunde in diesen Individuen auch negativ ausfallen.

Tabelle 1 zeigt eine Methodenübersicht zum Nachweis von VZV-spezifischen Antikörpern.

Tabelle 1: Übersicht der Methoden zum Nachweis von VZV-spezifischen Antikörpern

Methoden	Anmerkungen
Ligandenassays (z.B. ELISA, CLIA)	Bestimmung und Differenzierung der Ig-Klassen (IgG, IgM, IgA) in Serum, Plasma und Liquor, basierend auf viralem Gesamtantigen aus VZV-infizierten Zellkulturen oder viralen Glykoproteinen; einfache Durchführung; kommerziell vertrieben, automatisiert, Basisdiagnostik
Indirekter Fluoreszenz-Antikörper-Test (IFAT)	Bestimmung und Differenzierung der Ig-Klassen (IgG, IgM, IgA) in Serum, Plasma und Liquor; relativ einfache Durchführung, kommerziell vertrieben, erfordert Erfahrung bei der Auswertung, Basisdiagnostik
Fluoreszenz-Antikörper-Membran-Antigen-Test (FAMA)	Nachweis von Antikörpern gegen VZV-Glykoproteine in Serum; Referenztest zur Bestimmung der Immunität, Spezialdiagnostik
VZV-IgG-Avidität, z.B. mittels ELISA oder IFAT	Differenzierung zwischen Primärinfektion (Varizellen) und Reaktivierung (generalisierter HZ); Spezialdiagnostik
Neutralisationstest	Nachweis von Antikörpern gegen VZV-Glykoproteine in Serum; gute Korrelation mit FAMA, Spezialdiagnostik

1.3.2. Direktnachweis(e)

Die Labordiagnose der akuten VZV-Infektion erfolgt über den Nachweis von Virusgenomen in Bläscheninhalt oder -abstrich mittels Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR). Abhängig von der klinischen Manifestation werden zusätzlich Liquor, Gewebe, bronchoalveoläre Lavage (BAL), Fruchtwasser, EDTA-Blut, Kammerwasser, Rachensekret, Speichel oder Tränenflüssigkeit als Untersuchungsmaterial eingesetzt. Eine alternative Methode ist der Virusantigennachweis in Bläscheninhalt/-abstrich oder Gewebe, wobei kommerzielle Virusantigen-Nachweissysteme oft eine eingeschränkte Sensitivität und Spezifität aufweisen. Ergänzend kann die Virusisolierung aus Bläscheninhalt oder -abstrich eingesetzt werden. Sie besitzt jedoch eine deutlich geringere Sensitivität (Sauerbrei et al., 1999). Mittels Virus- oder Virus-DNA-Nachweis ist keine Unterscheidung zwischen akuter und rekurrender Infektion möglich. Eine Unterscheidung von Wild- und Impf-VZV erfolgt mittels Restriktionsenzymanalyse bzw. Sequenzierung (Sauerbrei et al., 2011b; Sauerbrei et al., 2003).

In Tabelle 2 werden die Methoden zum direkten Nachweis von VZV bzw. von viraler Nukleinsäure (DNA) zusammengefasst.

Tabelle 2: Übersicht der Methoden zum direkten Nachweis von VZV bzw. VZV-DNA

Prinzip	Methoden	Untersuchungsmaterial
Virus-DNA-Nachweis	Polymerasekettenreaktion (PCR), Basisdiagnostik	Bläscheninhalt/-abstrich, wenn möglich in 1 ml physiologischer Kochsalzlösung oder Virus-transportmedium, Liquor, Gewebe, BAL, EDTA-Blut, Fruchtwasser, Kammerwasser, Rachensekret, Speichel, Tränenflüssigkeit
Virus-Isolierung	Anzüchtung in der Zellkultur, Nachweis mittels monoklonaler Antikörper, Spezialdiagnostik	Bläscheninhalt in Virus-transportmedium mit Spezialtupfer, BAL, Gewebe, Transport bei Kühlung (2-8°C)
Virusantigen-Nachweis	Immunfluoreszenztest mit monoklonalem Antikörper, eingeschränkte Sensitivität und Spezifität	zellreicher Bläscheninhalt in Virus-transportmedium mit Spezialtupfer, Gewebe

Differenzierung von Wild- und Impfvirus, Genotypisierung	PCR, Restriktionsenzymanalyse, Sequenzierung, Spezialdiagnostik	Bläscheninhalt in Virustransportmedium mit Spezialtupfer, Gewebe, Liquor, Virusisolat
--	---	---

1.3.3. T-Zell-Diagnostik

VZV-spezifische T-Zell-Teste wurden bislang zwar an einzelnen Zentren erfolgreich etabliert, werden aber eher für Immunkompetenz- und Immunogenitätstestungen innerhalb von Studien eingesetzt und nicht in der Praxis für die routinemäßige VZV-Diagnostik angewendet.

1.4. Therapie und Prophylaxe

1.4.1. Antiinfektiva

1.4.1.1. Virostatika

Zur antiviralen Therapie von VZV-Infektionen stehen Aciclovir (i.v., oral), Brivudin (oral), Valaciclovir (orales Prodrug von Aciclovir mit erhöhter Bioverfügbarkeit, ca. 60%), Famciclovir (orales Prodrug von Penciclovir mit einer Bioverfügbarkeit von ca. 80%) und Foscarnet (FOS) (i.v.: Infektionen durch Aciclovir-resistente Stämme, lokal) zur Verfügung. Brivudin ist für die Therapie des akuten HZ bei immunkompetenten Erwachsenen zugelassen und aufgrund potenziell tödlicher Wechselwirkungen kontraindiziert bei Patienten, die mit 5-Fluoropyrimiden (z.B. 5-Fluorouracil, Capecitabin, Floxuridin, Tegafur, Flucytosin) behandelt werden. Der Einsatz bei Immunsupprimierten ist ein *off-label-use*. Valaciclovir und Famciclovir sind für die Therapie des HZ bei immunkompetenten Erwachsenen sowie Erwachsenen mit leichter und mäßiger Immunsuppression zugelassen, mit dem Hinweis auf Erwägung einer initialen intravenösen Therapie mit Aciclovir und Überwachung des klinischen Ansprechens.

Die intravenöse Aciclovir-Gabe ist die initiale Therapie der Wahl bei Patienten nach allo-SZT mit einem Varizellen-ähnlichen Exanthem, da Aciclovir effektiv die Dauer der Virusreplikation reduziert, die Progredienz der Läsionen und die Disseminierung von VZV-Infektionen bei Immunsupprimierten verhindert (Styczynski et al., 2009). Die antivirale Therapie sollte so früh wie möglich initiiert werden, da Verzögerungen das Risiko einer Disseminierung erhöhen (Umezawa et al., 2014). Bei unkompliziertem Verlauf kann auf eine orale Therapie umgestellt werden. In Einzelfällen kann von Anfang an per os (p.o.) behandelt werden. Bei Zeichen einer Dissemination oder einem ZNS-Befall sollte Aciclovir i.v. gegeben werden.

In Tabelle 3 werden die Virostatika, inklusive Dosierung, Therapiedauer und Nebenwirkungen, zur antiviralen Therapie von VZV-Infektionen bei transplantierten Patienten zusammengefasst (Ljungman et al., 1989; Styczynski et al., 2009; Tyring et al., 2001). Die Dosierungen für die (Post-expositions-)Prophylaxe werden im speziellen Teil (Tabelle 4) thematisiert.

Tabelle 3: Virostatika zur antiviralen Therapie von VZV-Infektionen bei Transplantierten

VZV-Infektion	Substanz	Dosierung	Empfehlung	Dauer ¹	Nebenwirkungen
Lokalisierte Infektion , z.B. lokalisierter HZ	Aciclovir	Erw./Jugendl./Kinder: 3x5-10 mg/kg/d i.v. (max. Tagesdosis 4 g), in unkomplizierten Fällen 5x800 mg/d p.o. ²	1. Wahl (cave: schlechte Bioverfügbarkeit p.o.)	7 d	Magen-Darm-Beschwerden, neurologische Störungen (bei eingeschränkter Nierenfunktion), Krampfanfälle, selten Nierentoxizität

	Valaciclovir ³	Erw./Jugendl.: 3x1000 mg/d p.o.; Kinder ⁴ : 20-35 kg: 3x500 mg/d p.o., >35 kg: 3x1000 mg/d p.o.	1. Alternative, wenn Patient stabil		Kopfschmerz, Magen- Darm-Störungen
	Famciclovir ⁵	Erw./Jugendl.: 3x500 mg/d p.o.	2. Alternative		Kopfschmerz, Übelkeit
	Brivudin	Erw.: 1x125 mg/d p.o.	Mögliche Alternative (<i>off-label</i>)		Übelkeit, Kopfschmerz, Magen-Darm-Beschwerden; gleichzeitige Gabe von 5-Fluorouracil oder anderer 5-Fluoropyrimidine führt zur Akkumulation und verstärkter Toxizität dieser Substanzen; cave: Todesfälle wurden beobachtet.
Disseminierte oder schwerwiegende Infektion, z.B. Varizellen-Exanthem, disseminierter HZ, viszerale Disseminierung, ZNS-/okularer Befall	Aciclovir	Erw./Jugendl. (≥40 kg): 3x10 mg/kg/d i.v. (max. Tagesdosis 4 g); Kinder (<40 kg): 3x10(-15) mg/kg/d i.v. ²	1. Wahl: Umstellung auf Valaciclovir oder Famciclovir, wenn Patient klinisch stabil, ohne persistierenden Virusnachweis	10-21 d	siehe oben
VZV-Resistenz, kein Therapieansprechen ab d 10	Foscarnet (FOS)	Erw./Jugendl.: 3x40 mg/kg/d i.v. oder 2x60 mg/kg/d i.v. (Styczynski <i>et al.</i> , 2009) Kinder: 3x60 mg/kg/d i.v. (<i>off-label-use</i> <18 J.)	1. Wahl	14-21 d	Anämie, Neutropenie, Fieber, Parästhesien, Schwindel, Exanthem, Nierenfunktionsstörungen, Hypokalzi-/kali-/magnesiämie, EKG-Veränderungen, Magen-Darm-Beschwerden
	Cidofovir (CDV) (Styczynski <i>et al.</i> , 2009)	5 mg/kg i.v. 1x pro Woche für 2 Wochen, dann jede 2. Woche, zusammen mit Probenecid und Hydratation	Alternative, <i>off-label</i> , bei VZV-Resistenz gegen FOS	14-21 d	dosisabhängige Nierentoxizität, Neutropenie, dazu Magen-Darm-Beschwerden, Exanthem und Fieber (wegen hoher Probenecid-Dosierung)

¹Therapiedauer ist eine Empfehlung, dennoch sollte die Therapie fortgesetzt werden, bis keine neuen Bläschen mehr auftreten und bestehende Herde verkrustet sind. Bei disseminiertem Befall richtet sich die Therapiedauer nach der allgemeinen Klinik. Ein persistierender VZV-DNA-Nachweis alleine ist keine Behandlungsindikation. ²Anpassung der Dosierung bei Nierenfunktionsstörungen. ³Oral applizierbares Prodrug von Aciclovir. ⁴Bei hochgradig immunsupprimierten oder kleinen Patienten empfiehlt sich die Behandlung mit i.v. Aciclovir; eine orale Therapie mit Valaciclovir kann diskutiert werden bei Kindern ohne Fieber in gutem Allgemeinzustand und schon nachweisbarer T-Zell-Funktion (CD4+-Lymphozyten). Dosisempfehlungen für Patienten unter 35 kg KG bzw. <13 Jahre sind extrapoliert (Nadal *et al.*, 2002). ⁵Oral applizierbares Prodrug von Penciclovir.

1.4.1.2. Immunsuppressiva

Wie bei anderen Infektionen, die unter Anwendung von Immunsuppressiva klinisch manifest werden, sollte die Immunsuppression soweit wie möglich reduziert werden.

1.4.2. Immuntherapie

Für die Behandlung von VZV-Infektionen werden Immuntherapien nicht routinemäßig empfohlen. Dennoch werden bei schwerem Verlauf, in Kombination mit Aciclovir und einer Reduktion der Immunsuppression, in Einzelfällen intravenöse Immunglobuline angewendet (Yamada et al., 2015). Für die Prophylaxe sind Präparate mit hohem VZV-IgG-Anteil verfügbar (Varicella-Zoster-Immunglobulin, VZIG, siehe Tabelle 4), deren Gabe innerhalb von 72 Stunden nach Exposition und maximal bis zu 10 Tage nach Exposition empfohlen wird (Robert-Koch-Institut, 2015a, b); die Wirkung hält ca. drei Wochen an. Die therapeutische Infusion VZV-spezifischer T-Zellen ist bislang experimentell (Baugh et al., 2018; Ma et al., 2015).

1.4.3. Einsatz von VZV-Impfstoffen

Der Einsatz von VZV-Lebendimpfstoffen (Varizellen-/Zosterimpfung) bei allo-SZT-Kandidaten und -Empfängern wird diskutiert. Eine Empfehlung der STIKO bezüglich des Einsatzes von VZV-Lebendimpfstoffen bei allo-SZT-Empfängern liegt nicht vor. Nach den Empfehlungen der Leitlinie der *Infectious Disease Society of America* (IDSA) sollten allo-SZT-Kandidaten, die zu dem Zeitpunkt nicht immunsupprimiert sind und keine nachweisbare Immunität gegen Varizellen haben, bis zu vier Wochen vor der Konditionierung geimpft werden. Seronegative allo-SZT-Empfänger sollten erst 24 Monate nach allo-SZT zwei Gaben der Varizellenimpfung erhalten, wenn keine cGvHD und/oder Immunsuppression besteht und die letzte Gabe von intravenösen Immunglobulinen 8 bis 11 Monate zurückliegt (Rubin et al., 2014).

In Studien von Hata et al. wurde eine inaktivierte VZV-Vakzine bei allo-SZT-Empfängern erprobt (Hata et al., 2002). Trotz Sicherheit des hitzebehandelten Impfstoffes konnte keine ausreichende Immunogenität bei allo-SZT-Empfängern erreicht werden (Mullane et al., 2013), wobei über mögliche Empfehlungen keine Aussage gemacht wurde. Seit März 2018 ist zur Vorbeugung des HZ ein neuer HZ-*subunit* (HZ/su)-Totimpfstoff in Europa zugelassen. Dieser Totimpfstoff auf der Basis von rekombinantem adjuvantierten VZV-spezifischen Glykoprotein E (gE) reduzierte bei guter Verträglichkeit in Phase-III-Studien bei über 50-jährigen immunkompetenten Personen die Häufigkeit des HZ zwischen 90-97% (Cunningham et al., 2016; Lal et al., 2015; Symoniak et al., 2018). Der Impfstoff wurde in zwei Dosen im Abstand von zwei Monaten appliziert. Bislang liegen auch zwei Studien an immundefizienten Patienten vor. Stadtmauer et al. führten eine Phase 1/2-Studie an 121 erwachsenen Krebspatienten durch, die sich einer autologen SZT unterzogen hatten (Stadtmauer et al., 2014). Nach drei Impfdosen im Abstand von einem bzw. drei Monaten war ein Monat nach der letzten Immunisierung (6 Monate nach Transplantation) die humorale und zelluläre gE-spezifische Immunität im Vergleich zu Placebo signifikant erhöht und persistierte bis zu einem Jahr. In einer ähnlichen Studie von an 123 erwachsenen HIV-Patienten wurde ebenfalls eine gesteigerte spezifische zelluläre und humorale Immunantwort nachgewiesen, die über 18 Monate persistierte (Berkowitz et al., 2015). Beide Studien belegen somit, dass der adjuvantierete HZ-*subunit* (HZ/su)-Totimpfstoff bei immundefizienten Personen für die Dauer von mindestens einem Jahr eine erhöhte spezifische zelluläre und humorale Immunantwort induziert.

Zur Verhinderung von HZ, seinen Komplikationen und Spätfolgen empfiehlt die STIKO seit dem 13. Dezember 2018 die Impfung mit dem adjuvantierten HZ-*subunit* (HZ/su)-Totimpfstoff zur allgemeinen Anwendung als Standardimpfung für Personen ab dem Alter von 60 Jahren sowie als Indikationsimpfung für immunsupprimierte Personen und Patienten mit anderen schweren Grunderkrankungen ab dem Alter von 50 Jahren (Robert-Koch-Institut, 2018). Die Impfserie besteht aus einer zweimaligen Impfung i.m., die im Abstand von mindestens 2 und bis maximal 6 Monaten erfolgen sollte. Diese Impfung stellt keinen Ersatz für eine indizierte Windpockenimpfung dar.

1.5. Virusresistenz

1.5.1. Methoden der Diagnostik

Indikationen: Bei VZV-Erkrankungen (HZ), die innerhalb von mindestens 10-21 Tagen nicht auf die Therapie mit dem eingesetzten antiviralen Therapeutikum (meist Aciclovir) ansprechen, wird von einem klinischen Therapieversagen gesprochen, d.h. es besteht der Verdacht auf resistente Virusstämme (Balfour et al., 1994; Saint-Leger et al., 2001). Hier sollten mittels genotypischer und/oder phänotypischer Resistenztestung resistente VZV-Stämme ausgeschlossen werden (Sauerbrei et al., 2011c). Dabei sollten möglichst Materialien aller betroffenen Körperregionen in die Untersuchungen einbezogen werden (Brink et al., 2011). Im Falle einer Resistenz gegenüber Aciclovir und anderen Nukleosidanaloga sollte eine Alternativtherapie mit Foscarnet (FOS) (oder Cidofovir, CDV) durchgeführt werden (Safrin et al., 1991). Bei schwerwiegenden und/oder disseminierten Erkrankungen mit klinischer Resistenz soll das Ergebnis der Resistenztestung nicht abgewartet werden.

Phänotypische Resistenztestung: Die Phänotypisierung gilt zwar als Goldstandard zur Resistenztestung von VZV, ist aber in den meisten Fällen nicht durchführbar. Grund dafür ist die geringe Sensitivität der VZV-Isolierung in der Zellkultur (Sauerbrei et al., 1999). Als Methode ist der Plaquereduktionstest etabliert (Sauerbrei et al., 2011c). Mittels Testung des Virostatikums in einer absteigenden geometrischen Verdünnungsreihe wird die mittlere inhibitorische Konzentration (IC_{50}) des zu prüfenden Virostatikums bestimmt, welche zu einer 50%igen Hemmung der Virusreplikation führt. Zur Beurteilung einer möglichen Resistenz muss in jedem Versuchsansatz ein sensitiver VZV-Referenzstamm als Kontrolle mitgeführt werden. Die Vorteile der Phänotypisierung bestehen in der zweifelsfreien Interpretation der Ergebnisse. Von Nachteil sind der hohe Zeit- (mindestens 3 Wochen) und Materialaufwand sowie die fehlende Standardisierung. Eine phänotypische Resistenztestung ist meist nur möglich, wenn Bläscheninhalt oder -abstriche des Patienten vorliegen, aus denen das VZV in Zellkulturen isoliert werden kann.

Genotypische Resistenztestung: Der genotypische Resistenztest soll mittels Amplifikation und Sequenzierung des Thymidinkinase- und DNA-Polymerase-Gens analog zum HSV erfolgen (Sauerbrei and Bohn, 2014). Anschließend müssen zum Auffinden von Mutationen die Daten mit einem sensitiven VZV-Referenzstamm aus der Genbank (z.B. Dumas Accession No. X04370.1) abgeglichen werden. Die Vorteile der Genotypisierung bestehen in der direkten Testung von Patientenproben und in dem zur Phänotypisierung geringeren Zeitaufwand (ca. 2 Tage). Limitierend kann sich die begrenzte Menge an viraler DNA auswirken. Von großem Nachteil ist, dass bislang nur wenige Informationen über gesicherte Resistenz-assoziierte Aminosäuresubstitutionen vorliegen. Dies erschwert die Interpretation genotypischer Befunde deutlich (Brunnemann et al., 2015).

1.5.2. Geno-/phänotypische (Kreuz-)Resistenz gegenüber Virostatika

Befundinterpretation phänotypische Resistenz: Analog zu HSV sollte für Nukleosidanaloga von einer Resistenz ausgegangen werden, wenn die IC_{50} des betreffenden VZV-Stammes die IC_{50} des sensitiven Kontrollstammes 3-5fach überschreitet (Morfin and Thouvenot, 2003). Für die Testung von FOS sollte ein *Cut-off* von 330 μ M für eine Resistenz zugrunde gelegt werden (Safrin et al., 1991).

Befundinterpretation genotypische Resistenz: Für eine Resistenz sprechen das Auffinden von Aminosäurepolymorphismen in konservierten und funktionell wichtigen Genbereichen sowie solche, die mit einem vorzeitigen Stopp der Translation verbunden sind und zu einer unvollständigen Thymidinkinase führen (Morfin and Thouvenot, 2003). Die Resistenzbedeutung bislang unbekannter Aminosäuresubstitutionen, insbesondere außerhalb aktiver oder konservierter Genregionen, muss durch funktionelle Enzymassays oder durch die Herstellung von rekombinanten VZV-Stämmen abgeklärt werden (Brunnemann et al., 2015).

Geno-/phänotypische Resistenzbefunde: Für (Val-)Aciclovir und die verwandten Nukleosidanaloga beruht eine Resistenz fast ausschließlich auf Mutationen des Thymidinkinase-Gens (*UL-36*) (Morfin and Thouvenot, 2003; Sauerbrei et al., 2011c). Bei Aciclovir-resistenten VZV-Stämmen mit Mutationen in der viralen Thymidinkinase ist praktisch immer, vergleichbar zu HSV (Sauerbrei et al., 2011a; Sauerbrei et al., 2010), von einer Kreuzresistenz gegenüber Famciclovir und Brivudin auszugehen. Sehr selten wurden bislang Aciclovir- und/oder FOS-resistente VZV-Stämme mit Mutationen im DNA-Polymerase-Gen (*UL-28*) beschrieben (Fillet et al., 1995; Pahwa et al., 1988).

2. Spezieller Teil mit evidenzbasierten Empfehlungen

Die Empfehlungen gelten ausschließlich für Standardkonstellationen. Ein patientenindividuelles Vorgehen wird empfohlen im Falle eines höheren Risikos für schwer verlaufende Erkrankungen im Rahmen von primären und rezidivierenden VZV-Infektionen.

2.1. Virologisches Screening vor Transplantation

Empfehlung:

Allo-SZT:

(i) Bei Patienten, die für eine allo-SZT vorgesehen sind, soll VZV-IgG bestimmt werden (Tomblyn et al., 2009) (↑↑).

(ii) Alle allo-SZT-Empfänger, vorwiegend solche, die VZV-seronegativ sind, sollten über die potenzielle Schwere VZV-induzierter Krankheitsbilder bei immungestörten Personen aufgeklärt werden (↑). Darüber hinaus sollte auch über die Maßnahmen, das Risiko einer VZV-Exposition zu reduzieren, informiert werden (Marin et al., 2007) (↑).

(iii) allo-SZT-Empfänger, die VZV-seronegativ oder VZV-seropositiv und immunsupprimiert sind, sollten die Exposition zu Personen mit aktiven VZV-Infektionen vermeiden (Josephson and Gombert, 1988) (↑).

(iv) Ärztliches/Pflegepersonal, Familienmitglieder, Personen mit Haushaltskontakt und Besucher, die gesund sind und eine negative Varizellen-Anamnese haben, sollten gegen Varizellen geimpft werden, bevor sie zu allo-SZT-Empfängern Kontakt haben; idealerweise sollte die Impfung vor der Durchführung der allo-SZT abgeschlossen werden (↑).

(v) allo-SZT-Empfänger mit Konditionierungstherapie sollten den Kontakt zu Impfungen, die nach Varizellenimpfung einen Hautausschlag entwickeln, vermeiden (↑).

SOT:

(i) Eine Antikörpertestung (VZV-IgG) sollte vor Transplantation durchgeführt werden (↑).

(ii) VZV-seronegative Transplantatempfänger sollten vor Transplantation gegen Varizellen geimpft werden (Robert-Koch-Institut, 2012) (↑).

Begründung der Empfehlung:

Allo-SZT:

Zu (i) VZV-seronegative Patienten sind für Varizellen und deren Komplikationen empfänglich. Allerdings ist zu beachten, dass der Test, insbesondere bei stark immunsupprimierten Patienten keine absolut verlässliche Aussage erbringt (siehe auch 1.3.1.).

Zu (ii) Das typische Krankheitsbild der Varizellen kann bei immungestörten Personen einen verlängerten Verlauf haben und mit einem höheren Risiko für viszerale Disseminierung mit Meningoenzephalitis, Hepatitis oder Pneumonie einhergehen (Styczynski et al., 2009). Insbesondere die Exposition mit an Varizellen oder HZ erkrankten Personen sollte vermieden werden.

Zu (iii) Sowohl VZV-seronegative Personen als auch stark immunsupprimierte seropositive Personen (Zweitvarizellen) können an Varizellen und deren Komplikationen erkranken.

Zu (iv) Bei gesunden Personen wird mit einer einmaligen Impfdosis eine Serokonversionsrate von über 95% und mit einer zweimaligen Dosis von 98-99% erreicht, während diese bei Risikopatienten zwischen 80 und 90% liegt (Breuer, 2001).

Zu (v) Impfviren können selten über den Hautausschlag bei Impfungen übertragen werden. Ein Hautausschlag nach Impfung kann entweder durch das Wildvirus (1-20 Tage, Median: 8 Tage) oder durch das Impfvirus (5-42 Tage, Median: 21 Tage) bedingt sein (Galea et al., 2008; Oxman et al., 2005). Eine Übertragung des Wildvirus auf empfängliche Personen kann zu Varizellen und deren Komplikationen führen. Impfviren können varizellenartige Hauterscheinungen mit meist nur wenigen Hauteffloreszenzen auslösen. Bislang gibt es allerdings keine Hinweise auf schwere Erkrankungen nach Übertragung des Aciclovir-sensitiven Impfvirus auf immungestörte Patienten.

SOT:

Zu (i) Das Ergebnis der VZV-Serologie vor SOT ist relevant für die Entscheidung zu einer VZV-Impfung sowie einer Postexpositionsprophylaxe.

Zu (i) VZV-seronegative Transplantatempfänger können an Varizellen und deren Komplikationen erkranken.

2.2. Virologisches Monitoring nach Transplantation

Empfehlung:

Allo-SZT/SOT:

(i) Ein diagnostisches Monitoring wird nicht empfohlen (Clark et al., 2013; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Transplant Work, 2009) (↓).

Begründung der Empfehlung:

Zu (i) Die Diagnose von Varizellen und HZ wird in aller Regel klinisch gestellt. Es bestehen wirksame und gut verträgliche Möglichkeiten zur Prophylaxe, ggf. Postexpositionsprophylaxe und antiviralen Therapie.

2.3. Empfehlungen zur antiviralen Prophylaxe und Therapie sowie zur passiven Immunisierung

Empfehlung:

Allo-SZT/Standardvorgehen:

(i) Seropositive Empfänger sollen nach allo-SZT routinemäßig eine (hocheffektive) Langzeit-Prophylaxe mit Aciclovir oder Valaciclovir erhalten (Boeckh et al., 2006; Erard et al., 2007) (↑↑). Prinzipiell wird die Prophylaxe bis Tag 100, in Risikosituationen bis zu einem Jahr empfohlen (Dosierung und Dauer siehe Tabelle 4) (Erard et al., 2007; Thomson et al., 2005) (↔). Bei Patienten mit cGvHD wird empfohlen, die Aciclovir-Prophylaxe so lange fortzusetzen, bis alle immunsuppressiven Medikamente abgesetzt sind (teilweise auch bis 6 Monate nach Absetzen) und die CD4⁺-

Zahl bei >200 Zellen/ml liegt (Thomson et al., 2005) (↔). Bei Auftreten von VZV-typischen Effloreszenzen sollen die Virostatika in therapeutischer Dosierung eingesetzt werden (siehe Tabelle 3) (↑↑).

(ii) Wenn beim therapeutischen Einsatz von Aciclovir klinisch der Verdacht auf eine Resistenz besteht (keine klinische Besserung innerhalb von mindestens 10-21 Tagen) oder eine Resistenz virologisch gesichert wurde, dann soll FOS (↑↑) oder kann CDV (↔) für die Therapie einer VZV-Erkrankung eingesetzt werden (Hatchette et al., 2008; Safrin et al., 1991)].

(iii) Alle allo-SZT-Empfänger mit multidermatomaler VZV-Infektion sollten so betreut werden, dass andere allo-SZT-Empfänger vor Tröpfchen- und Kontaktinfektionen geschützt sind (Siegel et al., 2007) (↑).

(iv) Maßnahmen gegen die Virustransmission über Tröpfchen durch immunsupprimierte (empfindliche) Patienten (Isolation, Entlassung) sollten 8 Tage nach Exposition eingeleitet und bis zu 21 Tage nach Exposition bzw. 28 Tage nach Exposition im Falle einer Gabe von Varicella-Zoster-Immunglobulin (VZIG) fortgesetzt werden (Siegel et al., 2007) (↑).

(v) Wenn es zu einem engen oder Haushaltskontakt mit einer an Varizellen oder HZ erkrankten Person gekommen ist, sollte so bald wie möglich und nicht später als 96h nach dem Kontakt bei immunsupprimierten Patienten nach allo-SZT (<24 Monate nach allo-SZT oder ≥24 Monate nach allo-SZT und unter immunsuppressiver Therapie/bei cGvHD) eine Postexpositionsprophylaxe mit Aciclovir oder Valaciclovir erfolgen (Ullmann et al., 2016) (↑). Eine mögliche Alternative ist die Gabe von VZIG (Boeckh, 2006; Weinstock et al., 2006) (↔).

(vi) Die Postexpositionsprophylaxe von VZIG, Aciclovir oder Valaciclovir sollte auch bei allen VZV-seronegativen allo-SZT-Empfängern unter Konditionierungstherapie erfolgen, die Kontakt zu einem VZV-Impfling mit Hautausschlag hatten (↑). Wenn VZV-seronegative allo-SZT-Empfänger unter Konditionierungstherapie >3 Wochen nach VZIG-Gabe wieder exponiert werden, dann sollten sie eine weitere Dosis VZIG oder, wenn nicht verfügbar, eine weitere Behandlung mit Valaciclovir erhalten (Marin et al., 2007) (↑).

(vii) Eine Postexpositionsprophylaxe mit VZIG, Aciclovir oder Valaciclovir kann auch nach VZV-Exposition (Wild- oder Impfvirus) bei allo-SZT-Empfängern erfolgen, die vor der Transplantation VZV-seropositiv waren und hochgradig immunsupprimiert sind (z.B. hochdosierte Steroidtherapie oder T-Zell-Depletion) (Boeckh, 2006; Tomblyn et al., 2009) (↔).

(viii) Ungeschützte Haushaltangehörige und Kontaktpersonen von allo-SZT-Empfängern sollten eine Varizellenimpfung erhalten, um diese vor der potenziellen Exposition mit Wildvirus zu schützen (↑). Impflinge, die einen Hautausschlag entwickeln, sollten den engen Kontakt mit allo-SZT-Empfängern im Haushalt vermeiden. Wenn ein Kontakt eintritt, dann sollte eine Postexpositionsprophylaxe mit VZIG angeboten oder eine Chemoprophylaxe mit Aciclovir oder Valaciclovir [siehe auch (vi)] in Erwägung gezogen werden (Ullmann et al., 2016) (↑).

Begründung der Empfehlung:

Zu (i) Die Prophylaxe bei seropositiven Patienten hat zum Ziel, rekurrende VZV-Infektionen zu vermeiden. Ein erhöhtes Risiko für VZV-Reaktivierungen besteht für die Dauer der Immundefizienz. Die Standard-Dosierungen der Virostatika für die Prophylaxe sind in der Tabelle 4 aufgeführt. Eine niedrigere Aciclovir-Dosierung (400 mg/d) war in einer retrospektiven allo-SZT-Kohorte effektiv (Thomson et al., 2005). Eine Anpassung der Aciclovir-Dosierung nach Engraftment (mit Reduktion auf 200 mg/d) bis zu mindestens einem Jahr nach allo-SZT, oder Ende der Immunsuppression, wurde in zwei Studien analysiert und zeigte sich als gleichermaßen effektiv (Kawamura et al., 2015; Kawamura et al., 2014). Eine weitere Studie untersuchte die Reduktion der Valaciclovir-Dosierung (500 mg 3x wöchentlich) ab Tag 35 bis einem Jahr nach allo-SZT, was sich als sicher und effektiv bei Patienten nach allo-SZT erwies (Oshima et al., 2010).

Zu (ii) Aciclovir-Resistenzen wurden bei allo-SZT-Empfängern bislang selten dokumentiert, wobei jedoch eine Resistenz insbesondere bei persistierendem HZ relevant ist (van der Beek et al., 2013). Dabei ist zu beachten, dass bei schwerwiegenden Krankheitsbildern unter dem Verdacht auf eine Resistenz der virologische Resistenzbefund für den Einsatz von FOS/CDV nicht abgewartet werden sollte. Aciclovir-resistente VZV-Stämme sind nahezu immer sensitiv gegenüber FOS und CDV. FOS- und CDV-Resistenzen wurden bislang bei klinischen VZV-Stämmen sehr selten beschrieben (Hoffmann et al., 2017).

Zu (iii) Es besteht ein hohes Risiko, dass VZV auf andere empfängliche Patienten übertragen wird. Bei dermatomalem HZ ist eine Kontaktinfektion bis zur Verkrustung der Hautläsionen möglich. Bei immungestörten Patienten kann aufgrund der Disseminierung der Erkrankung auch eine Virusübertragung über Tröpfchen möglich sein.

Zu (iv) In diesem Zeitraum (Inkubationszeit) besteht die Möglichkeit des Auftretens von Varizellen, wobei VZV-infizierte Personen auch vor dem Auftreten des Hautausschlages infektiös sein können.

Zu (v) Schwer immunsupprimierte allo-SZT-Empfänger haben eine hohe Morbidität VZV-assoziiierter Erkrankungen. Durch die genannten Maßnahmen der Postexpositionsprophylaxe soll das Auftreten von schwer verlaufenden Varizellen verhindert werden.

Zu (vi) Gegen Varizellen geimpfte Personen, die nach der Impfung ein Exanthem entwickeln, können das Impfvirus (selten) auf empfängliche Personen übertragen (Marin et al., 2007). Siehe auch 2.1. Empfehlung allo-SZT (v). VZV-Impflinge können aber auch mit dem Wildvirus inkubiert sein, insbesondere während der ersten 14 Tage nach Varizellenimpfung. Darüber hinaus ist die Varizellenimpfung bei Risikopatienten in nur 85% der Fälle effektiv. Der Impfling kann auch mit dem Wildvirus Jahre nach der Impfung infiziert werden (Adler et al., 2008) und so eine Infektionsquelle für immunsupprimierte Patienten darstellen.

Zu (vii) Siehe 2.1. Empfehlung allo-SZT (iii).

Zu (viii) Siehe auch 2.1. allo-SZT (iv). Ein Impfstoff-assoziiertes Ausschlag wird bei ca. 1-5% der Personen nach Varizellenimpfung bzw. bei 0,5% nach Zosterimpfung beobachtet (Merck, 2014, 2016). Dieser Ausschlag ist eine potenzielle Quelle für die Übertragung des Impfvirus auf allo-SZT-Empfänger. Da das Risiko einer Übertragung, insbesondere beim Fehlen eines impfstoffassoziierten Hautausschlages, aber gering ist, wird die Varizellenimpfung für ungeschützte Haushaltangehörige und Kontaktpersonen von allo-SZT-Empfängern empfohlen.

Tabelle 4: Antivirale und passive VZV-Prophylaxe bei allo-SZT-Empfängern

Indikation	Erste Wahl	Alternativen
Postexpositionsprophylaxe: allo-SZT-Empfänger nach Varizellen-Exposition, HZ oder Impfling mit Ausschlag <ul style="list-style-type: none"> • <24 Mo. nach allo-SZT oder • >24 Mo. nach allo-SZT und immunsuppressiver Therapie und/oder cGvHD 	<u>Aciclovir:</u> Erw./Jugendl. (≥40 kg): 4x800 mg/d p.o. Kinder (<40 kg): 3-4x20 mg/kg/d p.o. (max. 3.200 mg/d), 3.-22. d nach Exposition (Styczynski et al., 2009; Weinstock et al., 2006) <u>Valaciclovir</u> Erw./Jugendl. (≥40 kg): 3x 1000 mg/d p.o., 3.-22. d nach Exposition Kinder (<40 kg): 3x 500 mg/d p.o. oder 600 mg/m ² p.o., 3.-22. d nach Exposition	Varicella-Zoster-Immunglobulin (VZIG), innerhalb von 72 h (bis 10 d) nach Exposition: <u>VZIG i.v.:</u> 25 IE/kg (0,1 ml/kg/h über 10 min, bei guter Verträglichkeit Erhöhung bis maximal 1 ml/kg/h) <u>VZIG i.m.:</u> 15 IE (normalerweise 0,2ml) pro kg, Aufteilung auf verschiedene Körperstellen bei mehr als 2 ml bei Kindern bis zu 20 kg, und mehr als 5 ml bei Erwachsenen)

Prophylaxe von VZV-Reaktivierungen	<u>Aciclovir</u> Erw./Jugendl. (≥40 kg): 2x800 mg/d p.o. Kinder (<40 kg): 2x10 mg/kg/d p.o. oder 3x5 mg/kg/d i.v. (max. 2 g/d) mindestens bis d 100, in Risikosituationen ¹ bis ein Jahr	<u>Aciclovir</u> Erw./Jugendl.(≥40 kg): 1x400 mg/d p.o. für 1 Jahr oder nach Engraftment 1x200 mg/d für ≥1 Jahr bei persistierender Immunsuppression <u>Valaciclovir</u> Erw./Jugendl. (≥40 kg): 2x500 mg/d p.o. für 1 Jahr Kinder (<40 kg): 2x250 mg/d p.o. für 1 Jahr
------------------------------------	--	---

¹z.B. cGvHD oder systemische Immunsuppression.

Empfehlung:

SOT/antivirale Prophylaxe:

- (i) Es wird routinemäßig keine Prophylaxe empfohlen (↓).
- (ii) Patienten mit HZ in ihrer Vorgeschichte sollten eine antivirale Prophylaxe in den ersten 3-6 Monaten nach SOT bekommen (↑).
- (iii) Zum Vorgehen bei Verdacht auf Aciclovir-Resistenz siehe allo-SZT (ii).
- (iv) Seronegative Patienten sollten, wenn möglich, mindestens 4-6 Wochen vor geplanter Therapie mit Immunsuppressiva und vor SOT mit Varizellen-Lebendimpfstoff geimpft werden (↑) (Robert-Koch-Institut, 2015a; Tomblyn et al., 2009). Entsprechend sollten nach STIKO-Empfehlung seropositive Patienten vor geplanter immunsuppressiver Therapie oder SOT die Impfung mit dem HZ/su-Impfstoff erhalten.
- (v) Bei VZV-seronegativen Patienten sollte innerhalb von 96 Stunden (bis zu 10 Tagen) nach VZV-Exposition (Wild- oder Impfvirus) eine Postexpositionsprophylaxe mit VZIG erfolgen (↑). Ist diese nicht verfügbar, wird empfohlen, eine Behandlung mit Aciclovir oder Valaciclovir über 7 Tage innerhalb von 7-10 Tagen nach VZV-Exposition durchzuführen (Kidney Disease: Improving Global Outcomes Transplant Work, 2009) (↔).

Begründung der Empfehlung:

Zu (i) Es bestehen wirksame und gut verträgliche Therapieoptionen im Falle des Auftretens reaktiver VZV-Infektionen.

Zu (ii) Hier treten rezidivierende VZV-Infektionen mit höherer Wahrscheinlichkeit als bei Personen ohne HZ in der Vorgeschichte auf. Patienten, die eine CMV-Prophylaxe mit Ganciclovir erhalten, benötigen keine weitere Prophylaxe, da diese auch gegen VZV wirksam ist. Dennoch besteht das Risiko einer VZV-Reaktivierung nach Absetzen von Ganciclovir (Ko et al., 2013).

Zu (iii) Siehe allo-SZT (ii).

Zu (iv) Personen, die Immunsuppressiva erhalten, besitzen ein höheres Risiko für schwer verlaufende Varizellen. Der günstigste Zeitpunkt der Impfung nach SOT ist nicht geklärt. Sie wird i.d.R. nicht in den ersten 24 Monaten nach SOT durchgeführt. So wurde in einer pädiatrischen Lebertransplantationskohorte im Durchschnitt erst drei Jahre nach Transplantation mit adäquater Immunogenität und Sicherheit für die Patienten geimpft (Posfay-Barbe et al., 2012).

Zu (v) Diese Prophylaxe dient der Verhinderung bzw. Abmilderung des Krankheitsverlaufes einer VZV-Primärinfektion (Varizellen).

2.4. Diagnostik und Therapie bei Auftreten von Symptomen

Empfehlung:

Allo-SZT/SOT:

- (i) Bei allen herpetiformen Exanthenen soll eine Untersuchung auf VZV und HSV erfolgen (↑↑).
- (ii) allo-SZT-Empfänger sowie -Kandidaten unter Konditionierungstherapie, die Exantheme ähnlich einer VZV-Erkrankung entwickeln (nach Exposition mit Wildtyp-Varizellen oder HZ oder nach Exposition gegenüber einem VZV-Impfling, der Hautausschlag entwickelt hat), sollen eine kalkulierte intravenöse Aciclovir-Therapie erhalten (↑↑). Darüber hinaus soll ein VZV- und HSV-Nachweis mittels PCR durchgeführt werden (↑↑).

Begründung der Empfehlung:

Zu (i) Als Ursache kommen in erster Linie diese beiden Erreger in Frage.

Zu (ii) Es ist mit hoher Wahrscheinlichkeit anzunehmen, dass diese Therapie wirksam ist. Trotzdem sollte dies über eine gezielte Diagnostik mittels PCR abgesichert werden. Die Therapie wird bis ca. 2 Tage nach Verkrustung aller Hautläsionen fortgesetzt. Die Behandlung kann mit Valaciclovir oral komplettiert werden, falls eine orale Medikation toleriert wird und der Patient klinisch stabil ist.

Verfasser:

Luisa Durán Graeff (DGI)

Jörg Kalff (DGCH)

Andreas Sauerbrei (GfV)

Christof Stamm (DGTHG)

Jörg Janne Vehreschild (DGI)

Referenzen

- Adler, A.L., Casper, C., Boeckh, M., Heath, J., and Zerr, D.M. (2008). An outbreak of varicella with likely breakthrough disease in a population of pediatric cancer patients. *Infection control and hospital epidemiology* 29, 866-870.
- Balfour, H.H., Jr., Benson, C., Braun, J., Cassens, B., Erice, A., Friedman-Kien, A., Klein, T., Polsky, B., and Safrin, S. (1994). Management of acyclovir-resistant herpes simplex and varicella-zoster virus infections. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 7, 254-260.
- Baugh, K.A., Tzannou, I., and Leen, A.M. (2018). Infusion of cytotoxic T lymphocytes for the treatment of viral infections in hematopoietic stem cell transplant patients. *Current opinion in infectious diseases* 31, 292-300.
- Berkowitz, E.M., Moyle, G., Stellbrink, H.J., Schurmann, D., Kegg, S., Stoll, M., El Idrissi, M., Oostvogels, L., Heineman, T.C., and Zoster, H.Z.s.S.G. (2015). Safety and immunogenicity of an adjuvanted herpes zoster subunit candidate vaccine in HIV-infected adults: a phase 1/2a randomized, placebo-controlled study. *The Journal of infectious diseases* 211, 1279-1287.
- Blennow, O., Fjaertoft, G., Winiarski, J., Ljungman, P., Mattsson, J., and Remberger, M. (2014). Varicella-zoster reactivation after allogeneic stem cell transplantation without routine prophylaxis--the incidence remains high. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 20, 1646-1649.
- Boeckh, M. (2006). Prevention of VZV infection in immunosuppressed patients using antiviral agents. *Herpes : the journal of the IHMF* 13, 60-65.
- Boeckh, M., Kim, H.W., Flowers, M.E., Meyers, J.D., and Bowden, R.A. (2006). Long-term acyclovir for prevention of varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation--a randomized double-blind placebo-controlled study. *Blood* 107, 1800-1805.
- Breuer, J. (2001). Vaccination to prevent varicella and shingles. *Journal of clinical pathology* 54, 743-747.
- Brink, A.A., van Gelder, M., Wolffs, P.F., Bruggeman, C.A., and van Loo, I.H. (2011). Compartmentalization of acyclovir-resistant varicella zoster virus: implications for sampling in molecular diagnostics. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 52, 982-987.
- Brunnemann, A.K., Bohn-Wippert, K., Zell, R., Henke, A., Walther, M., Braum, O., Maschkowitz, G., Fickenscher, H., Sauerbrei, A., and Krumbholz, A. (2015). Drug resistance of clinical varicella-zoster virus strains confirmed by recombinant thymidine kinase expression and by targeted resistance mutagenesis of a cloned wild-type isolate. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 59, 2726-2734.
- Clark, N.M., Lynch, J.P., 3rd, Sayah, D., Belperio, J.A., Fishbein, M.C., and Weigt, S.S. (2013). DNA viral infections complicating lung transplantation. *Seminars in respiratory and critical care medicine* 34, 380-404.
- Cunningham, A.L., Lal, H., Kovac, M., Chlibek, R., Hwang, S.J., Diez-Domingo, J., Godeaux, O., Levin, M.J., McElhaney, J.E., Puig-Barbera, J., et al. (2016). Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. *The New England journal of medicine* 375, 1019-1032.
- Doki, N., Miyawaki, S., Tanaka, M., Kudo, D., Wake, A., Oshima, K., Fujita, H., Uehara, T., Hyo, R., Mori, T., et al. (2013). Visceral varicella zoster virus infection after allogeneic stem cell transplantation. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society* 15, 314-318.
- Erard, V., Guthrie, K.A., Varley, C., Heugel, J., Wald, A., Flowers, M.E., Corey, L., and Boeckh, M. (2007). One-year acyclovir prophylaxis for preventing varicella-zoster virus disease after hematopoietic cell transplantation: no evidence of rebound varicella-zoster virus disease after drug discontinuation. *Blood* 110, 3071-3077.
- Fillet, A.M., Visse, B., Caumes, E., Dumont, B., Gentilini, M., and Huriaux, J.M. (1995). Foscarnet-resistant multidermatomal zoster in a patient with AIDS. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 21, 1348-1349.
- Galea, S.A., Sweet, A., Beninger, P., Steinberg, S.P., Larussa, P.S., Gershon, A.A., and Sharrar, R.G. (2008). The safety profile of varicella vaccine: a 10-year review. *The Journal of infectious diseases* 197 Suppl 2, S165-169.
- Hata, A., Asanuma, H., Rinki, M., Sharp, M., Wong, R.M., Blume, K., and Arvin, A.M. (2002). Use of an inactivated varicella vaccine in recipients of hematopoietic-cell transplants. *The New England journal of medicine* 347, 26-34.
- Hatchette, T., Tipples, G.A., Peters, G., Alsuwaidi, A., Zhou, J., and Mailman, T.L. (2008). Foscarnet salvage therapy for acyclovir-resistant varicella zoster: report of a novel thymidine kinase mutation and review of the literature. *The Pediatric infectious disease journal* 27, 75-77.
- Hoffmann, A., Doring, K., Seeger, N.T., Buhler, M., Schacke, M., Krumbholz, A., and Sauerbrei, A. (2017). Genetic polymorphism of thymidine kinase (TK) and DNA polymerase (pol) of clinical varicella-zoster virus (VZV) isolates collected over three decades. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 95, 61-65.
- Inokuchi, R., Nakamura, K., Sato, H., Shinohara, K., Aoki, Y., Doi, K., Gunshin, M., Ishii, T., Matsubara, T., Hiruma, T., et al. (2013). Bronchial ulceration as a prognostic indicator for varicella pneumonia: case report and systematic literature review. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 56, 360-364.
- Jantsch, J., Schmidt, B., Bardutzky, J., Bogdan, C., Eckardt, K.U., and Raff, U. (2011). Lethal varicella-zoster virus reactivation without skin lesions following renal transplantation. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 26, 365-368.
- Josephson, A., and Gombert, M.E. (1988). Airborne transmission of nosocomial varicella from localized zoster. *The Journal of infectious diseases* 158, 238-241.
- Kawamura, K., Hayakawa, J., Akahoshi, Y., Harada, N., Nakano, H., Kameda, K., Ugai, T., Wada, H., Yamasaki, R., Ishihara, Y., et al. (2015). Low-dose acyclovir prophylaxis for the prevention of herpes simplex virus and varicella zoster virus diseases after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *International journal of hematology* 102, 230-237.

Kawamura, K., Wada, H., Yamasaki, R., Ishihara, Y., Sakamoto, K., Ashizawa, M., Sato, M., Machishima, T., Terasako, K., Kimura, S., *et al.* (2014). Prophylactic role of long-term ultra-low-dose acyclovir for varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases* 19, 26-32.

Khalafallah, A.A., Woodgate, M., Koshy, K., and Patrick, A. (2013). Ophthalmic manifestations of herpes zoster virus in patients with multiple myeloma following bone marrow transplantation. *BMJ case reports* 2013.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes Transplant Work, G. (2009). KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 9 Suppl 3, S1-155.

Kim, S.J., Moon, J.H., Kim, H., Kim, J.S., Hwang, Y.Y., Intragumtornchai, T., Issaragrisil, S., Kwak, J.Y., Lee, J.J., Won, J.H., *et al.* (2012). Non-bacterial infections in Asian patients treated with alemtuzumab: a retrospective study of the Asian Lymphoma Study Group. *Leukemia & lymphoma* 53, 1515-1524.

Kneitz, R.H., Schubert, J., Tollmann, F., Zens, W., Hedman, K., and Weissbrich, B. (2004). A new method for determination of varicella-zoster virus immunoglobulin G avidity in serum and cerebrospinal fluid. *BMC infectious diseases* 4, 33.

Ko, G.B., Kim, T., Kim, S.H., Choi, S.H., Kim, Y.S., Woo, J.H., Kim, Y.H., Park, J.B., Lee, S.K., Park, S.K., *et al.* (2013). Increased incidence of herpes zoster in the setting of cytomegalovirus preemptive therapy after kidney transplantation. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society* 15, 416-423.

Koc, Y., Miller, K.B., Schenkein, D.P., Griffith, J., Akhtar, M., DesJardin, J., and Snyderman, D.R. (2000). Varicella zoster virus infections following allogeneic bone marrow transplantation: frequency, risk factors, and clinical outcome. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 6, 44-49.

Koo, S., Gagne, L.S., Lee, P., Pratibhu, P.P., James, L.M., Givertz, M.M., and Marty, F.M. (2014). Incidence and risk factors for herpes zoster following heart transplantation. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society* 16, 17-25.

Lal, H., Cunningham, A.L., Godeaux, O., Chlibek, R., Diez-Domingo, J., Hwang, S.J., Levin, M.J., McElhaney, J.E., Poder, A., Puig-Barbera, J., *et al.* (2015). Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *The New England journal of medicine* 372, 2087-2096.

Ljungman, P., Lonnqvist, B., Ringden, O., Skinhoj, P., and Gahrton, G. (1989). A randomized trial of oral versus intravenous acyclovir for treatment of herpes zoster in bone marrow transplant recipients. *Nordic Bone Marrow Transplant Group. Bone marrow transplantation* 4, 613-615.

Ma, C.K., Blyth, E., Clancy, L., Simms, R., Burgess, J., Brown, R., Deo, S., Micklethwaite, K.P., and Gottlieb, D.J. (2015). Addition of varicella zoster virus-specific T cells to cytomegalovirus, Epstein-Barr virus and adenovirus tri-specific T cells as adoptive immunotherapy in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cytotherapy* 17, 1406-1420.

Marin, M., Guris, D., Chaves, S.S., Schmid, S., Seward, J.F., Advisory Committee on Immunization Practices, C.f.D.C., and Prevention (2007). Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports* 56, 1-40.

Merck (2014). Varivax® (Varicella Virus Vaccine Live). Accessed September 15, 2016. In https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/v/varivax/varivax_pi.pdf (pp.).

Merck (2016). Zostavax® (Zoster Vaccine Live). Accessed September 15, 2016. In https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/z/zostavax/zostavax_pi2.pdf (pp.).

Morfin, F., and Thouvenot, D. (2003). Herpes simplex virus resistance to antiviral drugs. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 26, 29-37.

Mullane, K.M., Winston, D.J., Wertheim, M.S., Betts, R.F., Poretz, D.M., Camacho, L.H., Pergam, S.A., Mullane, M.R., Stek, J.E., Sterling, T.M., *et al.* (2013). Safety and immunogenicity of heat-treated zoster vaccine (ZVHT) in immunocompromised adults. *The Journal of infectious diseases* 208, 1375-1385.

Nadal, D., Leverger, G., Sokal, E.M., Floret, D., Perel, Y., Leibundgut, K., and Weller, S. (2002). An investigation of the steady-state pharmacokinetics of oral valacyclovir in immunocompromised children. *The Journal of infectious diseases* 186 Suppl 1, S123-130.

Oshima, K., Takahashi, T., Mori, T., Matsuyama, T., Usuki, K., Asano-Mori, Y., Nakahara, F., Okamoto, S., Kurokawa, M., and Kanda, Y. (2010). One-year low-dose valacyclovir as prophylaxis for varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. A prospective study of the Japan Hematology and Oncology Clinical Study Group. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society* 12, 421-427.

Otsuki, K., Kenmochi, T., Maruyama, M., Akutsu, N., Iwashita, C., Ito, T., Matsumoto, I., and Asano, T. (2012). A case of Ramsay Hunt syndrome in living-kidney transplant recipient. *Transplantation proceedings* 44, 307-308.

Oxman, M.N., Levin, M.J., Johnson, G.R., Schmader, K.E., Straus, S.E., Gelb, L.D., Arbeit, R.D., Simberloff, M.S., Gershon, A.A., Davis, L.E., *et al.* (2005). A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *The New England journal of medicine* 352, 2271-2284.

Pahwa, S., Biron, K., Lim, W., Swenson, P., Kaplan, M.H., Sadick, N., and Pahwa, R. (1988). Continuous varicella-zoster infection associated with acyclovir resistance in a child with AIDS. *Jama* 260, 2879-2882.

Pavlopoulou, I.D., Pouloupoulou, S., Melexopoulou, C., Papazaharia, I., Zavos, G., and Boletis, I.N. (2015). Incidence and risk factors of herpes zoster among adult renal transplant recipients receiving universal antiviral prophylaxis. *BMC infectious diseases* 15, 285.

Peritz, D.C., Duncan, C., Kurek, K., Perez-Atayde, A.R., and Lehmann, L.E. (2008). Visceral varicella zoster virus (VZV) after allogeneic hematopoietic stem cell transplant (HSCT) in pediatric patients with chronic graft-versus-host disease (cGVHD). *Journal of pediatric hematology/oncology* 30, 931-934.

Posfay-Barbe, K.M., Pittet, L.F., Sottas, C., Grillet, S., Wildhaber, B.E., Rodriguez, M., Kaiser, L., Belli, D.C., McLin, V.A., and Siegrist, C.A. (2012). Varicella-zoster immunization in pediatric liver transplant recipients: safe and immunogenic. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* *12*, 2974-2985.

Robert-Koch-Institut (2012). Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut (Stand: Juli 2012). *Epidemiol Bull* *30*, 283-310.

Robert-Koch-Institut (2015a). Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut (Stand: August 2015). *Epidemiol Bull* *3*, 327-362.

Robert-Koch-Institut (2015b). Neuerungen in den aktuellen Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am RKI vom August 2015. *Epidemiol Bull* *35*, 363-368.

Robert-Koch-Institut (2018). Mitteilung der Ständigen Impfkommission (STIKO) beim RKI. Wissenschaftliche Begründung zur Empfehlung einer Impfung mit dem Herpes zoster-subunit-Totimpfstoff. *Epidemiol Bull* *50*, 525-551.

Rubin, L.G., Levin, M.J., Ljungman, P., Davies, E.G., Avery, R., Tomblyn, M., Bousvaros, A., Dhanireddy, S., Sung, L., Keyserling, H., *et al.* (2014). 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* *58*, e44-100.

Safrin, S., Berger, T.G., Gilson, I., Wolfe, P.R., Wofsy, C.B., Mills, J., and Biron, K.K. (1991). Foscarnet therapy in five patients with AIDS and acyclovir-resistant varicella-zoster virus infection. *Annals of internal medicine* *115*, 19-21.

Saint-Leger, E., Caumes, E., Breton, G., Douard, D., Saiag, P., Huraux, J.M., Bricaire, F., Agut, H., and Fillet, A.M. (2001). Clinical and virologic characterization of acyclovir-resistant varicella-zoster viruses isolated from 11 patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* *33*, 2061-2067.

Saitoh, H., Takahashi, N., Nanjo, H., Kawabata, Y., Hirokawa, M., and Sawada, K. (2013). Varicella-zoster virus-associated fulminant hepatitis following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Internal medicine* *52*, 1727-1730.

Sauerbrei, A. (2007). Varicella-zoster virus infections during pregnancy. In *Congenital and other related infectious diseases of the newborn*, I.K. Mushahwar, ed. (Amsterdam: Elsevier), pp. pp. 51-73).

Sauerbrei, A., and Bohn, K. (2014). Phenotypic and genotypic testing of HSV-1 resistance to antivirals. *Methods in molecular biology* *1144*, 149-165.

Sauerbrei, A., Bohn, K., Heim, A., Hofmann, J., Weissbrich, B., Schnitzler, P., Hoffmann, D., Zell, R., Jahn, G., Wutzler, P., *et al.* (2011a). Novel resistance-associated mutations of thymidine kinase and DNA polymerase genes of herpes simplex virus type 1 and type 2. *Antiviral therapy* *16*, 1297-1308.

Sauerbrei, A., Deinhardt, S., Zell, R., and Wutzler, P. (2010). Testing of herpes simplex virus for resistance to antiviral drugs. *Virulence* *1*, 555-557.

Sauerbrei, A., Eichhorn, U., Schacke, M., and Wutzler, P. (1999). Laboratory diagnosis of herpes zoster. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* *14*, 31-36.

Sauerbrei, A., Stefanski, J., Philipps, A., Krumbholz, A., Zell, R., and Wutzler, P. (2011b). Monitoring prevalence of varicella-zoster virus clades in Germany. *Medical microbiology and immunology* *200*, 99-107.

Sauerbrei, A., Taut, J., Zell, R., and Wutzler, P. (2011c). Resistance testing of clinical varicella-zoster virus strains. *Antiviral research* *90*, 242-247.

Sauerbrei, A., Uebe, B., and Wutzler, P. (2003). Molecular diagnosis of zoster post varicella vaccination. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* *27*, 190-199.

Sauerbrei, A., and Wutzler, P. (2002). Laboratory diagnosis of central nervous system infections caused by herpesviruses. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* *25 Suppl 1*, S45-51.

Sauerbrei, A., and Wutzler, P. (2006). Serological detection of varicella-zoster virus-specific immunoglobulin G by an enzyme-linked immunosorbent assay using glycoprotein antigen. *Journal of clinical microbiology* *44*, 3094-3097.

Shahani, L. (2014). Varicella zoster virus encephalomyelitis as a late complication following haematopoietic stem cell transplantation. *BMJ case reports* *2014*.

Siegel, J.D., Rhinehart, E., Jackson, M., Chiarello, L., and Health Care Infection Control Practices Advisory, C. (2007). 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Health Care Settings. *American journal of infection control* *35*, S65-164.

Sorensen, G.V., Rosthoj, S., Wurtz, M., Danielsen, T.K., and Schroder, H. (2011). The epidemiology of herpes zoster in 226 children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric blood & cancer* *57*, 993-997.

Stadtmauer, E.A., Sullivan, K.M., Marty, F.M., Dadwal, S.S., Papanicolaou, G.A., Shea, T.C., Mossad, S.B., Andreadis, C., Young, J.A., Buadi, F.K., *et al.* (2014). A phase 1/2 study of an adjuvanted varicella-zoster virus subunit vaccine in autologous hematopoietic cell transplant recipients. *Blood* *124*, 2921-2929.

Styczynski, J., Reusser, P., Einsele, H., de la Camara, R., Cordonnier, C., Ward, K.N., Ljungman, P., Engelhard, D., and Second European Conference on Infections in, L. (2009). Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia. *Bone marrow transplantation* *43*, 757-770.

Su, S.H., Martel-Laferriere, V., Labbe, A.C., Snyderman, D.R., Kent, D., Laverdiere, M., Beliveau, C., Logvinenko, T., Cohen, S., Lachance, S., *et al.* (2011). High incidence of herpes zoster in nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* *17*, 1012-1017.

Symoniak, M.R., Farrokh, P., Gandhi, M.A., and Slish, J.C. (2018). Herpes zoster subunit vaccine for the prevention of herpes zoster. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists* 75, 861-869.

Thomson, K.J., Hart, D.P., Banerjee, L., Ward, K.N., Peggs, K.S., and Mackinnon, S. (2005). The effect of low-dose aciclovir on reactivation of varicella zoster virus after allogeneic haemopoietic stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation* 35, 1065-1069.

Tomblyn, M., Chiller, T., Einsele, H., Gress, R., Sepkowitz, K., Storek, J., Wingard, J.R., Young, J.A., Boeckh, M.J., Center for International, B., *et al.* (2009). Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 15, 1143-1238.

Tyring, S., Belanger, R., Bezwoda, W., Ljungman, P., Boon, R., Saltzman, R.L., and Collaborative Famciclovir Immunocompromised Study, G. (2001). A randomized, double-blind trial of famciclovir versus acyclovir for the treatment of localized dermatomal herpes zoster in immunocompromised patients. *Cancer investigation* 19, 13-22.

Ullmann, A.J., Schmidt-Hieber, M., Bertz, H., Heinz, W.J., Kiehl, M., Kruger, W., Mousset, S., Neuburger, S., Neumann, S., Penack, O., *et al.* (2016). Infectious diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. *Annals of hematology* 95, 1435-1455.

Umezawa, Y., Kakihana, K., Oshikawa, G., Kobayashi, T., Doki, N., Sakamaki, H., and Ohashi, K. (2014). Clinical features and risk factors for developing varicella zoster virus dissemination following hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society* 16, 195-202.

van der Beek, M.T., Vermont, C.L., Bredius, R.G., Marijt, E.W., van der Blij-de Brouwer, C.S., Kroes, A.C., Claas, E.C., and Vossen, A.C. (2013). Persistence and antiviral resistance of varicella zoster virus in hematological patients. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 56, 335-343.

Weinstock, D.M., Boeckh, M., and Sepkowitz, K.A. (2006). Postexposure prophylaxis against varicella zoster virus infection among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 12, 1096-1097.

Wutzler, P., Farber, I., Wagenpfeil, S., Bisanz, H., and Tischer, A. (2001). Seroprevalence of varicella-zoster virus in the German population. *Vaccine* 20, 121-124.

Yamada, N., Sanada, Y., Okada, N., Wakiya, T., Ihara, Y., Urahashi, T., and Mizuta, K. (2015). Successful rescue of disseminated varicella infection with multiple organ failure in a pediatric living donor liver transplant recipient: a case report and literature review. *Virology journal* 12, 91.

H.3. Cytomegalovirus

1. Allgemeiner Teil

1.1. Virus

Bezeichnung/Abkürzung	Humanes Cytomegalovirus (CMV)
Taxonomisch	Humanes Herpesvirus 5/HHV-5
Familie/Unterfamilie/Gattung	<i>Herpesviridae/Betaherpesvirinae/Cytomegalovirus</i>
Umweltstabilität	Metall/Holz 1 h Glas/Plastik 3 h Gummi/Kleidung/Keks 6 h Stabilität (<i>in vitro</i>) 20°C ca. 1 d, 50°C ca. 10 min
Desinfektionsmittelwirkbereich	„begrenzt viruzide“, „begrenzt viruzide plus“ und „viruzide“ Desinfektionsmittel sind wirksam
Wirt	Mensch
Verbreitung	weltweit
Seroprävalenz	bei Erwachsenen: Mitteleuropa 40-60 %; Asien, Südamerika, Afrika: 95-100%; Infektionsrate in Deutschland ca. 1% pro Jahr (Hecker et al., 2004; Voigt et al., 2016)
Inkubationszeit	4-6 Wochen
Ausscheidung/Übertragung	Schmier- oder Tröpfcheninfektion (Urin>Speichel>Genitalsekret); diaplazentar; bei solider Organtransplantation (SOT) und allogener Stammzelltransplantation (allo-SZT) auch über das Transplantat
Erkrankung/Immungesunde	
(I) akute (Primär-)Infektion	EBV-negative infektiöse Mononukleose
Symptome	Fieber, Tonsillitis, Lymphadenopathie, Hepatosplenomegalie
Asymptomatische Verläufe	Asymptomatische Verläufe in 75%, vor allem im Kindesalter häufig
(II) Reaktivierung/Rezidiv	fast immer asymptomatisch, bei Immungesunden sind asymptomatische Verläufe die Regel
Erkrankung/Immunsupprimierte	
(I) Primärinfektion:	Mononukleose-ähnliches Syndrom: Fieber, Asthenie, Myalgie, Arthralgie, Rhinopharyngitis, Pneumonie, Colitis, Retinitis, Hepatitis, Nephritis, Lymphozytose, Transaminasenerhöhung
(II) Reaktivierung/Reinfektion	Symptome vielfältig (s.o.)
Infektiosität/Kontagiosität (Ausscheidungsrate im Speichel/Urin bei Seropositiven)	
Erwachsene:	allgemein 7%, mit Risikofaktoren 22% (sexuell übertragbare Erkrankung) (Cannon et al., 2011)
Therapeutische Maßnahmen	

Immunmodulation	Reduktion der Immunsuppression, adoptive Immuntherapie (T-Zellen, Immunglobuline)
Antivirale Therapie	Ganciclovir (GCV), Valganciclovir (VGCV), Foscarnet (FOS), Cidofovir (CDV)
Prophylaxe	Letemovir, GCV, VGCV
Impfung	nicht verfügbar, experimentell

1.2. Klinische Symptomatik

Solide Organ-Transplantation (SOT):

Die direkten Auswirkungen der CMV-Infektion sind durch lokale Virusreplikation sowie durch systemische Ausbreitung und Invasion von Geweben und Organen gekennzeichnet. Die CMV-Erkrankung kann unterteilt werden in das CMV-Syndrom und die gewebeinvasive CMV-Erkrankung (oder Endorgankrankheit). Das CMV-Syndrom manifestiert sich in der Regel als grippeähnliche Erkrankung, Fieber, Arthralgie, Myalgie und Unwohlsein, häufig im Zusammenhang mit Leuko- und/oder Thrombozytopenie. Die gewebeinvasive CMV-Erkrankung ist durch Organbeteiligungen (Hepatitis, Nephritis, Pneumonie, gastrointestinale Infektion, Myokarditis, Retinitis, usw.) gekennzeichnet. Unter diesen ist der Magen-Darm-Trakt am häufigsten betroffen. Eine CMV-Infektion wird mit weiteren (indirekten) Effekten wie chronischer Abstoßungsreaktion, Transplantat-Verlust, Leberarterien-Thrombose, Koronararterien-Vaskulopathie, Bronchiolitis obliterans sowie erhöhtem Risiko für opportunistische Infektionen assoziiert (Kotton et al., 2013). Bei CMV-Erkrankung ist Virus im Blut und/oder im Endorgan nachweisbar (durch Antigenämie, Virusisolierung, Immunhistologie oder Genomnachweis).

Vor Einführung der routinemäßig empfohlenen CMV-Präventionsstrategien traten nach solider Organtransplantation (SOT) CMV-assoziierte Erkrankungen meist in den ersten drei Monaten („*early onset*“) auf. Nach Beendigung der präventiven Maßnahmen in der Frühphase nach Transplantation treten Komplikationen eher als CMV-Späterkrankung („*late onset*“) vor allem in der Hochrisiko-Konstellation mit CMV-positivem Spender und CMV-negativem Empfänger (S+/E-) auf.

Die Inzidenz von CMV-Infektion/–Erkrankung variiert je nach Art der SOT, der Immunsuppression, des Serostatus von Spender und Empfänger und der verwendeten Präventionsstrategien. In einer klinischen Studie mit Valganciclovir (VGCV)-Prophylaxe bei Empfängern von Nieren- bzw. Lebertransplantaten lag die 1-Jahres-Inzidenz der CMV-Erkrankung in der S+/E- Gruppe bei 19,2% bzw. 31,3%, während sie in der S-/E- Gruppe nur bei 2,5% bzw. 3,2% lag (Harvala et al., 2013). In einer anderen Studie lag die Inzidenz einer CMV-Erkrankung bei VGCV-Prophylaxe in der Hochrisikogruppe 6 bzw. 12 Monate nach SOT bei 12,1% bzw. 17,2% (Paya et al., 2004). In einer multizentrischen Registerstudie bei pädiatrischen Nierentransplantatempfängern, von denen 26% die Hochrisikokonstellation S+/E- aufwiesen, zeigten 9,5% der Patienten im 1. Jahr nach Transplantation eine CMV-Replikation; nur 4,1% entwickelten eine CMV-Erkrankung, unabhängig davon, ob eine Prophylaxe mit VGCV oder eine präemptive Therapie durchgeführt wurde (Hocker et al., 2016b).

Bei Herztransplantat-Empfängern, die im ersten Monat eine antivirale Prophylaxe mit nachfolgender präemptiver Therapie erhielten, lag die kumulative Inzidenz von CMV-Infektion bzw. -Erkrankung im ersten Jahr bei 47% bzw. 7,5% (3,6% in der Gruppe mit geringem und 25% in der Gruppe mit hohem Risiko) (Mendez-Eirin et al., 2012). Die Inzidenz der CMV-Erkrankung bei Lungen-Transplantat-Empfängern, die eine antivirale Prophylaxe für 6 bis 12 Monate erhielten, betrug 14,9%, mit der höchsten Inzidenz (26,6%) in der S+/E- Gruppe (Hammond et al., 2013).

Die *late-onset* CMV-Erkrankung tritt vorwiegend bei CMV-negativen Empfängern eines positiven Transplantates (S+/E-) auf. Sie ist mit schlechterem Transplantat-*Outcome* im Langzeitverlauf und bei unzureichender Behandlung mit hoher Sterblichkeit verbunden. Im Vergleich zu Nieren- und Leber-Transplantatempfängern haben Empfänger von Lungen- und Dünndarm-Transplantaten ein höheres

Risiko, eine CMV-Erkrankung zu entwickeln. Dies erklärt sich durch die Intensität der Immunsuppression und die Menge von transplantiertem Gewebe.

CMV-negative Empfänger eines CMV-negativen Spenders (S-/E-) haben das geringste Risiko einer CMV-Krankheit. In dieser Konstellation liegt die Häufigkeit einer CMV-Erkrankung ein Jahr nach der Transplantation bei ca. 1%. Bei den Betroffenen kann die Erkrankung durch Fehlbestimmung des CMV-Infektionsstatus bedingt sein; zum anderen können die Patienten die Infektion durch natürliche Übertragung erwerben. Da CMV über Blut übertragen werden kann, sollten Leukozyten-depletierte Blutprodukte verwendet werden. Seit kurzem ist die Leukozytendepletion bei zellulären Blutprodukten (mit Ausnahme von Granulozyten-/Leukozytenkonzentraten und hämatopoetischen Stammzellzubereitungen) Bestandteil des Herstellungsverfahrens¹.

Allogene Stammzell-Transplantation (allo-SZT):

CMV-Positivität ist bezüglich der Entwicklung einer CMV-Erkrankung mit einer schlechteren Prognose verbunden, vor allem bei Empfängern von CMV-negativen oder T-Zell-depletierten Stammzelltransplantaten (Ljungman et al., 2014). In einer frühen Studie vor der Verfügbarkeit von Ganciclovir (GCV) entwickelten 69% der CMV-positiven (E+), aber nur 36% der negativen Empfänger (E-) eine CMV-Infektion nach allo-SZT (Meyers et al., 1986). Bei CMV-negativen Empfängern war die Rate an CMV-Infektionen bei CMV-positiven Spendern deutlich höher als bei CMV-negativen Spendern (57,1% vs. 27,9%), während bei seropositiven Empfängern der Serostatus des Spenders keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von CMV-Infektionen hatte (69,3% vs. 68,6%) (Meyers et al., 1986). In speziellen Konstellationen (*matched unrelated donor*) kann sich bei einem seropositiven Empfänger der positive Serostatus des Spenders günstig auswirken, wenn eine myeloablative Konditionierung durchgeführt wurde (Ljungman et al., 2014). Ein in der Vergangenheit in kleinen Fallserien publizierter protektiver Effekt einer CMV-Reaktivierung auf das Risiko eines Leukämieerzidivs (Behrendt et al., 2009) konnte in einer großen Datenbankanalyse des *Center for International Blood and Marrow Transplant Research* (CIBMTR) nicht bestätigt werden (Teira et al., 2016).

Auch ohne antivirale Therapie entwickelt nur ein Teil der Patienten mit Nachweis einer aktiven CMV-Replikation eine CMV-Erkrankung. Die Angaben zu den Anteilen der Patienten mit CMV-Infektion unterscheiden sich z.T. erheblich von denen, die eine CMV-Erkrankung entwickeln, zudem ist eine erhebliche Diskrepanz zwischen unabhängigen Untersuchungen zu vermerken: bei CMV-negativen Empfängern lag der Prozentsatz der Patienten mit CMV-Infektion bzw. Erkrankung bei 40% bzw. 15% (Bowden et al., 1986) oder bei 57% bzw. 46% (Winston et al., 1987). Bei CMV-positiven Empfängern lag der entsprechende Prozentsatz bei 75% bzw. 31% (Meyers et al., 1988) oder 50% bzw. 22% (Sullivan et al., 1990). Patienten in der S-/E- Konstellation haben bei Verwendung Leukozyten-depletierter Blutprodukte nur ein geringes Risiko für eine CMV-Primärinfektion.

Eine bedrohliche Manifestation bei Patienten nach allo-SZT ist die CMV-assoziierte Retinitis. Dies gilt besonders für pädiatrische Patienten und Patienten, die neben den üblichen Immunsuppressiva weitere (z.B. Bortezomib, Rituximab) erhalten. Eine Inzidenz von 23% wird bei pädiatrischen Patienten mit einer hohen CMV-DNA-Konzentration im Blut innerhalb von 199 Tagen nach Transplantation berichtet (Hiwarkar et al., 2014). Virämien vor der Transplantation, akute *graft-versus-host* Erkrankung (GvHD) und S-/E+ Konstellationen wurden als unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung von CMV-Retinitiden identifiziert. Daher wird daher empfohlen, bei diesen Hochrisikopatienten ophthalmologische Kontroll-Untersuchungen durchzuführen.

Magen-Darm-Erkrankungen sind die häufigste Form der CMV-Erkrankung. Problematisch ist hierbei, dass diese Erkrankungen nicht immer mit einem entsprechenden Nachweis aus Blut einhergehen. Bis zu 25% der betroffenen Patienten, die über die pp65-Antigenämie oder Nukleinsäure-Testung (NAT) aus Blut überwacht werden, werden nicht erkannt (Piiparinen et al., 2004; Poirier-Toulemonde

¹ Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie) der Bundesärztekammer, Gesamtnovelle 2017

et al., 2000). Daher sollte bei Patienten mit Verdacht auf Beteiligung des Magen-Darm-Trakts zusätzlich ein CMV-Direktnachweis aus Stuhl und ggf. eine endoskopische Diagnostik mit Biopsie erfolgen (Ganzenmueller et al., 2009; Ganzenmueller et al., 2014; Michel et al., 1995).

Lungenentzündungen treten relativ früh nach Transplantation auf (vor Tag 100). CMV-Pneumonien und Erkrankungen des Nervensystems sind die schwerwiegendsten Komplikationen einer CMV-Erkrankung unter Immunsuppression. Mit den aktuellen Präventionsstrategien sind sie aber seltener geworden, wodurch die Häufigkeit der CMV-Pneumonie auf ca. 4% der Hochrisikopatienten verringert werden konnte (Travi and Pergam, 2014). Die Prognose einer CMV-assoziierten Pneumonie ist weiterhin schlecht. Selbst bei Einsatz von potenten antiviralen Medikamenten und CMV-spezifischen Immunglobulinen liegt die Mortalität bei etwa 50% (Boeckh et al., 2003).

1.3. Diagnostische Methoden

Zur Bestimmung des CMV-Serostatus stehen indirekte Methoden wie z.B. der serologische Nachweis CMV-spezifischer IgM-/IgG-Antikörper zur Verfügung. Neuere Möglichkeiten bietet die Erfassung einer CMV-spezifischen zellulären Immunität (siehe 1.3.3.). Darüber hinaus existieren direkte Virusnachweisverfahren wie der Nachweis viraler Antigene (z.B. pp65-Antigenämie) und Genomnachweise (z.B. DNA-PCR) sowie die Histopathologie und die Virusisolierung.

1.3.1. Serologie

Die verfügbaren Methoden zur Bestimmung des Serostatus sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Bei immunsupprimierten Patienten kann die Serokonversion bei Primärinfektion verzögert ablaufen oder ganz ausbleiben, so dass sich der Antikörpernachweis nur zur Feststellung des Serostatus vor Transplantation, nicht aber zur Diagnose einer aktiven CMV-Infektion nach Transplantation eignet (Tabelle 2). Zudem sind in der Regel qualitative Bestimmungen ausreichend, da die Dynamik der Antikörper keine Rückschlüsse über die Aktivität der CMV-Vermehrung oder deren Kontrolle unter Behandlung liefert. Prinzipiell sind serologische Befunde bei immunsupprimierten Patienten, insbesondere auch bei Kindern mit schwerem kombiniertem Immundefekt (SCID), als nicht zuverlässig einzustufen und deshalb mit Vorbehalt zu interpretieren.

Tabelle 1: Serologische CMV-Diagnostik

Methoden	Anmerkungen
Ligandenassays (z.B. ELISA, CLIA)	Qualitative oder quantitative Bestimmung und Differenzierung der Immunglobulin-Klassen (IgG, IgM) in Serum oder Plasma
Aviditätstest (Ligandenassay)	Bestimmung der Avidität von spezifischen IgG-Antikörpern zur Differenzierung einer länger zurückliegenden von einer (relativ) frischen CMV-Infektion (hohe bzw. niedrige Avidität)
Immunoblot	Qualitative Bestimmung und Differenzierung der Immunglobulin-Klassen (IgG, IgM) in Serum oder Plasma, Bestimmung der CMV-IgG-Avidität, Qualitativer Nachweis spezifischer IgG-, IgM-Antikörper, z.B. anti-gB, anti-IE, anti-pp65, anti-pp150

Die Aussagekraft der serologischen CMV-Diagnostik kann durch passive Immunität bei Kindern unter 12 Monaten sowie durch die Verabreichung von Immunglobulinen und anderen Blutprodukten über längere Zeit eingeschränkt sein. Die terminale Halbwertszeit passiv übertragener Antikörper liegt bei ca. 21 Tagen (Thurmann et al., 2001), wobei die initiale Halbwertszeit für CMV-Antikörper mit 7-10 Tagen deutlich kürzer ist (DeRienzo et al., 2000; Hamprecht et al., 2014).

Tabelle 2: Aussagekraft der serologischen CMV-Diagnostik

Prinzip	Zeitbedarf für Bestimmung	Resultat und klinischer Nutzen	Vorteil	Nachteil
Nachweis von Antikörpern gegen CMV (IgG, IgM)	1,5-6 h	Serostatus: IgG zeigt abgelaufene (latente) Infektion; IgM zeigt akute oder kürzliche Infektion (unzuverlässig bei Immunsuppression, IgM kann auch bei Reaktivierung positiv werden; IgM ist evtl. unspezifisch)	Bestimmung bei Patienten und ihren Spendern vor Transplantation zur Risikoeinteilung (CMV S+/E-, S+/E+, S-/E+, oder S-/E-)	nicht geeignet für die Diagnose einer CMV-Erkrankung bei Transplant-Empfängern; nicht geeignet zur Therapiesteuerung während der Behandlung

Je nach CMV-Serostatus des Spenders/Empfängers ergeben sich für SOT und allo-SZT unterschiedliche Risikostratifizierungen (Tabelle 3), welche die Entscheidung für eine antivirale Prophylaxe bzw. präemptive Therapie sowie die Dauer und Frequenz des CMV-Monitorings beeinflussen.

Tabelle 3: Risikostratifizierung bei SOT und allo-SZT nach CMV-Serostatus

CMV-Serostatus		Risikostratifizierung	
Spender	Empfänger	SOT	allo-SZT
-	-	niedrig	niedrig
-	+	mäßig	hoch
+	+	mäßig	mäßig
+	-	hoch	mäßig

1.3.2. Direktnachweis(e)

Die Diagnose einer CMV-Primärinfektion oder -Reaktivierung bei SOT und allo-SZT erfolgt in der Regel durch quantitative Bestimmung der CMV-DNA (z.B. *realtime* PCR) aus EDTA-Vollblut, Plasma, Serum, BAL, Trachealsekret, Liquor, Biopsien usw. und/oder der semiquantitativen Bestimmung der pp65-Antigenämie, die bei Lymphopenie nur begrenzt aussagekräftig ist (Tabelle 4). V.a. bei gastrointestinalen oder retinalen Manifestationen schließt der negative Virusdirektnachweis im Blut eine stattgehabte Infektion und eine potentielle Reaktivierung im Transplantationsverlauf nicht aus.

Tabelle 4: CMV-Direktnachweise

Prinzip	Methode	Untersuchungsmaterial
Virus-DNA-Nachweis	z.B. quantitative NAT (z.B. quantitative <i>realtime</i> -PCR, qPCR); internationaler Standard verfügbar, Angabe in Genomäquivalenten (geq) oder Internationalen Einheiten (IU) pro ml bzw. pro Zahl untersuchter Zellen	EDTA-Blut, Plasma, Serum; Urin, Liquor, Rachenspülung, Gewebebiopsien, BAL, Stuhl
Virus-Antigen-Nachweis	Antigenämie (pp65)	EDTA-Blut
Virus-Antigen-Nachweis	Immunzytologie bzw. Nachweis von CMV-Proteinen in kryoder Formalin-konserviertem Gewebe über Immunhistochemie oder Immunfluoreszenz	z.B. BAL, Urin, Liquor, Rachenspülung, Gewebebiopsat
Virus-Isolierung	Kurzzeit-Zellkultur mit IE-Antigen-Färbung; Isolierung für phänotypische Resistenztestung und Virustypisierung	EDTA-Blut, Gewebebiopsat, BAL, Urin, Abstriche, Speichel

Der größte Nachteil der CMV-NAT war bis vor kurzem die hohe Variabilität der Ergebnisse zwischen verschiedenen Laboratorien durch unzureichende Standardisierung. In einer systematischen Studie mit verschiedenen Laboratorien wurden Unterschiede der CMV-Quantitäten von 1-3 \log_{10} -Stufen festgestellt (Haynes et al., 2013). Wegen fehlender Test-Standardisierung wird bislang empfohlen, die klinisch relevanten Schwellen der CMV-DNA-Konzentration für die präventive Überwachung, Prognose und Therapie-Kontrolle in enger Abstimmung zwischen der jeweiligen Klinik und dem kollaborierenden Labor zu entwickeln. Im Jahr 2010 hat die Weltgesundheitsorganisation (WHO) die erste internationale Referenz für die Quantifizierung der CMV-DNA veröffentlicht, was die Test-Kalibrierung und Standardisierung zwischen verschiedenen Laboratorien zukünftig verbessern sollte (Hayden et al., 2017).

Starke Schwankungen der CMV-DNA-Konzentrationen sind auch auf die Testung unterschiedlicher klinischer Materialien zurückzuführen. CMV-DNA-Nachweise in Vollblut-Proben sind sensitiver und liefern höhere Werte zu früheren Zeitpunkten im Vergleich zu Plasma-Proben. Eine Studie konnte zeigen, dass bei der Therapieüberwachung einer CMV-Erkrankung der Anteil an Patienten mit nachweisbarem Virus an Tag 21 in Vollblutproben höher war als in Plasma-Proben (70% vs. 52%) (Lisboa et al., 2011a). Dieser Unterschied hat starke klinische Implikationen für die Diagnose einer Infektion (v.a. bei niedrigen Konzentrationen) und bei der Beurteilung der Dauer der Behandlung (bei einem empfindlicheren Test treten vermutlich längere Therapiezeiten auf, wenn das Behandlungsziel die „Nichtmehr-Nachweisbarkeit“ der Virus-DNA ist). Vor diesem Hintergrund wird die Durchführung der CMV-NAT aus demselben Material im selben Labor empfohlen. Eine Umfrage europäischer SOT-Zentren zeigte eine große Heterogenität der NAT-Methoden bezüglich der Verwendung von Vollblut und Plasma sowie auch der verwendeten *realtime* PCR-Testformate (Navarro et al., 2017).

Zur externen Qualitätskontrolle wurde eine internationale Studie zum quantitativen Genomnachweis von CMV durchgeführt. Bei diesem Ringversuch, der von INSTAND e.V. (Deutschland), UKNEQAS (Großbritannien) und NRL (Australien) simultan durchgeführt wurde, untersuchten die Teilnehmer insgesamt vier CMV-positive und eine CMV-negative Probe. Für die einzelnen Proben wurden jeweils bis zu 147 Messergebnisse in Kopien/ml und bis zu 42 Ergebnisse in IU/ml mitgeteilt (Dimech et al., 2018). Unabhängig davon, ob die Laboratorien die Ergebnisse in Kopien/ml oder IU/ml meldeten, wurde für die vier CMV-positiven Proben eine beträchtliche Variation der quantitativen Ergebnisse beobachtet (Standardabweichung bis zu 0,51). Dies deckt sich mit Beobachtungen, die über die letzten Jahre in den Ringversuchen von INSTAND e.V. zum quantitativen CMV-Genomnachweis gemacht wurden, insbesondere wenn definierte Verdünnungsreihen von ein und demselben Virusisolat mit bis zu acht Proben eingesetzt wurden. Trotz der hohen Variation der Ergebnisse bei definierten Proben erkannte die Mehrzahl der einzelnen Laboratorien die Verdünnungsstufen der unterschiedlich konzentrierten Proben gut (<https://www.instand-ev.de/System/rv-files/368%20DE%20Cytomegalievirus%20Training%20Genom%20Maerz%202017%2020180208.pdf>) (Heinz Zeichhardt und Martin Kammel, 2018). Auch wenn eine bessere Standardisierung der verschiedenen Testformate dringend notwendig ist, detektierte die Mehrzahl der teilnehmenden Labore bei Anwendung ein und desselben Testformats eine Konzentrationsveränderung von CMV, die für ein Therapie-Monitoring erforderlich ist.

In einer multinationalen Studie zeigte ein von der FDA zugelassener CMV-NAT-Assay eine hohe Übereinstimmung der Untersuchungsergebnisse in fünf verschiedenen Laboratorien (Hirsch et al., 2013). Der gleiche Test wurde verwendet, um eine definierte Schwelle für Prognose und Therapie-Überwachung zu bestimmen. Patienten mit einer CMV-DNA-Konzentration von $<1,82 \times 10^4$ IU/ml vor antiviraler Therapie hatten eine 1,5-fach höhere Wahrscheinlichkeit, die CMV-Erkrankung zu überwinden (Razonable et al., 2013). Zusätzlich war eine Unterdrückung der Virusreplikation, definiert durch eine CMV-DNA von <137 IU/ml, prädiktiv für die Auflösung klinischer Symptome bei der antiviralen Behandlung der CMV-Krankheit.

Zukünftig sollten die Laboratorien ihre Nachweisverfahren an dem neuen WHO-Standard kalibrieren. In der Folge könnten besser definierte Schwellenwerte für Empfänger unterschiedlicher Organe und Risikogruppen ermittelt werden. Wahrscheinlich sind verschiedene Viruslast-Schwellen für CMV S+/E- und CMV E+ Patienten sowie für verschiedene SOT-Typen sinnvoll. Die Festlegung dieser Schwellen ist ebenfalls Zentren-spezifisch und bedarf multizentrischer Studien (Navarro et al., 2017). Individuelle Zentren sollten bis zur Harmonisierung eigene Schwellen etablieren. Als klinisch relevanter Anstieg der CMV-DNA-Viruslast wird ein mindestens 3-facher ($\geq 0,5 \log_{10}$ Kopien/ml) Anstieg der viralen DNAämie im wöchentlichen Intervall betrachtet (Kotton et al., 2018).

Tabelle 5: Aussagekraft der CMV-Direktnachweise

Prinzip	Dauer	Resultat und klinischer Nutzen	Vorteil	Nachteil
Nachweis von pp65-Antigen in Leukozyten	6 h	relative Anzahl pp65-positiver Zellen	schnelle Diagnose, Nachweis einer aktiven Infektion, Quantifizierung ermöglicht Therapie-Monitoring und Abschätzung der möglichen Erkrankungsschwere	Granulozyten-Halbwertszeit 6 h; Zellyse bei mechanischer Beanspruchung bei Blutentnahme; subjektive Interpretation der Ergebnisse; nicht geeignet für leukozytopenen Patienten; unzureichend standardisiert
NAT, Nachweis von CMV-DNA	2-4 h	standardisierte Testergebnisse als IU/ml; nicht standardisierte Testergebnisse als CMV-Genom-äquivalente/ml oder pro Zellen	hoch sensitiv und spezifisch; schnelle Diagnose; Quantifizierung erlaubt Therapie-Monitoring und Abschätzung der Erkrankungsschwere; schnelle Identifikation resistenter Viren, am ehesten nach signifikantem, also ≥ 3 -fachem Anstieg der Virus-DNA-Konzentration	kein allgemein gebräuchlicher Grenzwert für Therapiebeginn; bislang nicht ausreichende Standardisierung minimiert Ergebnisvergleich zwischen verschiedenen Laboratorien und Zentren

1.3.3. T-Zell-Diagnostik

Für die T-Zell-Diagnostik (Tabelle 6) stehen bisher wenige kommerzielle Tests zur Verfügung, weshalb diese Untersuchungen nur von speziellen Zentren und Laboratorien innerhalb und außerhalb von Studien angeboten werden. Der QuantiFERON-CMV-Test und der T-Track CMV-Test sind in Europa CE-zertifiziert, dazu existieren der kommerziell verfügbare T-SPOT.CMV-Test sowie verschiedene *in house* Testverfahren basierend auf dem ELISPOT und/oder der Durchflusszytometrie. Zum Nachweis CMV-spezifischer T-Zellen werden CMV-spezifische Peptide, überlappende Peptid-Pools, Proteine oder CMV-Zelllysate zur Stimulation von Vollblut oder peripheren mononukleären Blutzellen (PBMC) zum Nachweis der Interferon (IFN)- γ -Produktion mittels ELISA, ELISPOT oder Durchflusszytometrie verwendet. Darüber hinaus können CMV-spezifische zytotoxische T-Zellen (CTL) über MHC-Klasse I-Multimere mittels Durchflusszytometrie identifiziert werden (Sester et al., 2016). Beim Vergleich der Testverfahren mit der Serologie ist zu beachten, dass je nach verwendetem Antigen- oder Peptidgemisch und je nach HLA-Typ die CMV-spezifische Immunität nicht umfassend erfasst werden kann, weshalb gelegentlich falsch negative Ergebnisse auftreten können.

Studien zum Nachweis von CMV-CTLs mittels HLA-Multimeren zeigten unter anderem, dass die Frequenz dieser Zellen in Bezug auf die unterschiedlichen Antigene und HLA-Typen sehr variabel war (Giest et al., 2010; Gratama et al., 2008). Das Risiko der CMV-Reaktivierung stieg in Patienten mit weniger als 10 CMV-CTLs/ μ l (Koehl et al., 2008), und das Vorhandensein CMV-spezifischer T-Zellen vor Tag 50 und deren Expansion erwies sich als protektiv für weitere Reaktivierungen (Borchers et al., 2011; Lillieri et al., 2012). Weiterhin wurde beobachtet, dass die CMV-CTL-Rekonstitution in der S-/E+

Gruppe verzögert war und der Nachweis von 1 CMV-CTL/ μ l Blut zwischen Tag 50 und Tag 75 die beginnende Immunantwort gegen CMV in der S+/E+ Gruppe anzeigte (Borchers et al., 2012).

Studien mit durchflusszytometrischem Nachweis CMV-spezifischer T Zellen mittels intrazellulärer IFN- γ -Zytokinfärbung zeigten, dass bei fehlenden oder geringen Frequenzen dieser Zellen gehäuft CMV-Erkrankungen auftraten und die Virämie meist nicht kontrolliert werden konnte, während eine nachweisbare T-Zellimmunität mit einem geringeren Risiko der CMV-Replikation assoziiert war (Dirks et al., 2013; Egli et al., 2008; Gerna et al., 2011; Gerna et al., 2006; Radha et al., 2005; Sester et al., 2001; Sester et al., 2005; Sester et al., 2008; Shlobin et al., 2006; Widmann et al., 2008). Vergleichbare Daten sind für den QuantiFERON-Test (Cantisan et al., 2013; Kumar et al., 2009; Lisboa et al., 2012; Manuel et al., 2013; Weseslindtner et al., 2012; Westall et al., 2008), den T-SPOT.CMV-Test (Nesher et al., 2016) und *in house* ELISPOT-Tests verfügbar (Abate et al., 2012; Abate et al., 2010; Costa et al., 2011; Mattes et al., 2008). Für den kommerziellen T-Track sind Evaluierungsstudien bei Hämodialysepatienten und Kontrollen verfügbar (Banas et al., 2017; Barabas et al., 2017); Studien zu Patienten nach SOT sind abgeschlossen (Banas et al., 2018) bzw. für die allo-SZT im Gange.

Tabelle 6: Nachweismethoden der CMV-spezifischen zellulären Immunität

Prinzip	Dauer	Resultat und klinischer Nutzen	Vorteil	Nachteil
HLA-Multimer-Färbung oder intra-zelluläre Färbung von <i>in vitro</i> CMV-induziertem IFN- γ	8 h	Vorhersage der Virämie und CMV-Erkrankung	Unterscheidung von CD4+ und CD8+ T-Zellen, nicht standardisiert, nicht kommerziell verfügbar	benötigt Durchflusszytometer zur Analyse
Nachweis von <i>in vitro</i> CMV-induziertem IFN- γ durch ELISA	30-40 h	Vorhersage der Virämie und CMV-Erkrankung	standardisiert, kommerziell verfügbar (QuantiFERON-CMV), kann durch viele Labore angeboten werden	Aussage nur zu CD8+ T-Zellen (bei QuantiFERON-CMV), Sensitivität bei Lymphozytopenie eingeschränkt
Nachweis von <i>in vitro</i> CMV-induziertem IFN- γ durch ELISPOT	30-40 h	Vorhersage der Virämie und CMV-Erkrankung	Kommerziell verfügbar (T-Track CMV, T-SPOT.CMV), Aussage zur CD4+/CD8+ T-Zell-Immunität (keine Unterscheidung möglich)	benötigt ELISPOT-Reader zur Analyse, Sensitivität bei Lymphozytopenie eingeschränkt

1.4. Therapie

1.4.1. Antiinfektiva

1.4.1.1. Virostatika

Die verfügbaren Medikamente zur systemischen Therapie von CMV, GCV und sein orales Prodrug VGCV, Foscarnet (FOS) und Cidofovir (CDV), haben die virale DNA-Polymerase als Ansatzpunkt. Das Nukleosidanalogon GCV wird durch die viruskodierte Proteinkinase pUL97 monophosphoryliert (Michel et al., 1996; Michel et al., 1998) und anschließend durch zelluläre Enzyme zum Triphosphat umgewandelt. Das Triphosphat hemmt dann die virale DNA-Synthese. Der Einbau von GCV in die virale DNA führt nicht zu einem obligatorischen Kettenabbruch, wie es für Aciclovir gezeigt wurde, sondern verursacht eine Abnahme der DNA-Polymerisationsgeschwindigkeit (Biron, 2006). CDV, ein Cytosin-Analogon, liegt als Phosphonat vor. Die UL97-Funktion ist nicht erforderlich, weil es durch zelluläre Enzyme direkt in das aktive Triphosphat umgewandelt wird (De Clercq et al., 1987). Das Pyrophosphat-Analogon FOS (Phosphonoameisensäure) blockiert die Pyrophosphat-Bindungsstelle der viralen Polymerase. Da CDV und FOS nicht von einer pUL97-vermittelten Phosphorylierung abhängen, können beide gegen CMV-Varianten mit Mutationen im pUL97 eingesetzt werden.

Das 3,4-Dihydroquinazolin Letermovir interagiert mit der viralen UL56-Untereinheit (Terminase), die an der viralen DNA-Prozessierung und/oder -Verpackung beteiligt ist (Griffiths and Emery, 2014). Daher zeigt die Verbindung einen komplett anderen Wirkmechanismus als GCV, CDV oder FOS. Die Substanz wurde bei der Behandlung von multiresistenten CMV (Kaul et al., 2011) und in klinischen Phase II/III-Studien zur prophylaktischen Anwendung nach allo-SZT erfolgreich eingesetzt (Chemaly et al., 2014; Marty et al., 2017; Stoelben et al., 2014), worauf sie kürzlich von der FDA und EU zugelassen wurde. Bisher sind keine schwerwiegenden Arzneimittel-Nebenwirkungen bekannt.

Gegen alle Substanzen können Resistenzen selektioniert werden (Baldanti et al., 2002), im Extremfall können durch den gleichen Wirkmechanismus auch Kreuzresistenzen verursacht werden. Alle Substanzen sind mit therapielimitierenden Toxizitäten behaftet. Die wichtigste Nebenwirkung von GCV ist eine Myelotoxizität. Zu beobachten sind eine Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Anämie oder sogar eine Knochenmark-Hypoplasie. FOS und CDV zeigen relevante Nierentoxizität (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Virostatika

Substanz	Einsatz	Standarddosierung, Darreichung	Nebenwirkungen
Ganciclovir (GCV), Guaninanalogue	Therapie und Prophylaxe einer aktiven CMV-Infektion und -Erkrankung Präemptive Therapie einer aktiven CMV-Infektion	Therapie: 2x5 mg/kg/d i.v. (14 d), Erhaltung: 5 mg/kg /d i.v. Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion und bei Kindern und Jugendlichen ² Resistenz: UL97- und UL54-Mutationen	am auffälligsten und dosislimitierend sind reversible Neutrozytopenie (<1.000/μl) in 22% und Thrombozytopenie (<50.000/ μl) in 4% der Fälle; häufig: Diarrhoe, Übelkeit, Störung der Leberfunktion. GCV ist für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 12 Jahren wegen fehlenden klinischen Erfahrungen offiziell nicht zugelassen, darf diesen Patienten bei gegebener Indikation jedoch keinesfalls vorenthalten werden.
Valganciclovir (VGCV), Guaninanalogue, L-Valinester des GCV	Therapie (<i>off label</i>) und Prophylaxe einer aktiven CMV-Infektion	Therapie (<i>off label</i>): 2x900 mg/d oral (21 d), Erhaltung: 1x900 mg/d oral, Prophylaxe: 1x900 mg/d oral (100 d), Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion und bei Kindern/ Jugendlichen ² (7x Körperoberfläche (m ²) x eGFR (ml/min pro 1,73 m ² ; maximale eGFR 150 ml/min pro 1,73 m ²); maximale Dosis 900 mg/d Resistenz: UL97- und UL54-Mutationen	
Foscarnet (FOS), Pyrophosphat-analogue	Therapie einer CMV-Erkrankung besonders bei GCV-resistentem CMV (wegen UL97-Mutationen)	Therapie: 3x60 oder 2x90 mg Foscarnet-Natriumhexahydrat/kg/d i.v. (14 d), Erhaltung: 90 mg/kg/d i.v. Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion Resistenz: UL54-Mutationen	sehr häufig: Übelkeit (24-45%), Erbrechen (14-25%), Durchfall (5-32%), Anorexie (15%), Hypokaliämie (16-40%), Hypomagnesämie (15-22 %), Hypokalzämie (14-24%), Granulozytopenie (1-17%), vermindertes Hämoglobin, erhöhtes Serumkreatinin (6-19%), intraglomeruläre kristalline FOS-Präzipitationen (Vial et al., 2017). Häufig: Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Schleimhauttoxizität.

Cidofovir (CDV), Cytosin-analog	zugelassen für Therapie einer CMV-Retinitis, v.a. bei GCV-resistentem CMV (wegen UL97-Mutationen)	Therapie: 5 mg/kg i.v. 1x/ Woche für 2 Wochen, Erhaltung: 5 mg/kg i.v. 1x alle 14 d, Resistenz: UL54-Mutationen	sehr häufig: Nephrotoxizität. Häufig: toxische Wirkungen am Auge, Neutropenie. Gleichzeitige Probenacid-Gabe erforderlich. Unbedenklichkeit und Wirksamkeit bei anderen Erkrankungen als der CMV-Retinitis von Erwachsenen mit AIDS nicht belegt.
Letemovir (3,4-Dihydroquinazolin), Inhibitor der CMV-Terminase (UL56)	zugelassen für die Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern nach allo-SZT (bei Kindern <i>off label</i>)	Prophylaxe: 480 mg/d oral oder i.v. über 1 h (bei gleichzeitiger Gabe von Cyclosporin 240 mg/d) bis d 100; die Prophylaxe kann am Tag der Transplantation begonnen werden, Beginn nicht später als 28 d nach allo-SZT, Resistenz: UL56-Mutationen	häufig: Übelkeit, Durchfall, Erbrechen, periphere Ödeme, Husten, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Bauchschmerzen; Gabe nicht empfohlen bei schwerer Leber- und mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung

GCV und VGCV können bei SOT und allo-SZT präemptiv, d.h. erst bei nachgewiesener Virusreplikation, oder prophylaktisch, d.h. bereits mit Beginn der Transplantation, eingesetzt werden (siehe 2.3). Beide Strategien sind gleichermaßen zur Prävention einer CMV-Infektion und -Erkrankung geeignet; welche Strategie gewählt wird, muss von dem behandelnden Arzt im Einzelfall abgewogen werden. Der Erfolg der präemptiven Therapie hängt entscheidend von einem engmaschigen Monitoring der CMV-DNA ab. Die folgende Tabelle fasst die Charakteristika sowie die Vor- und Nachteile der jeweiligen Strategie bei SOT zusammen (Tabelle 8) (Kotton et al., 2013).

Tabelle 8: Charakteristika einer präemptiven oder prophylaktischen Strategie bei SOT

Parameter	Präemptive Strategie	Antivirale Prophylaxe
Indikation	CMV S+/E+ und CMV S-/E+ (Herz, Leber, Niere und Pankreas); CMV S+/E- (Herz, Leber, Niere und Pankreas); zu erwägen, aber weniger bevorzugt wegen hoher Replikationsdynamik in Phasen hoher Anfangsimmunsuppression	CMV S+/E- CMV S+/E+ und CMV S-/E+ (Herz, Leber, Niere und Pankreas) CMV S+/E- und E+ (Lunge, Darm und gemischte Gewebe)
Monitoring	sensitive Methoden für den Direktnachweis notwendig, Schwellenwerte in Abstimmung mit dem lokalen Zentrum definieren	Labormonitoring für Patienten unter Prophylaxe nicht empfohlen (nur bei klinischem Verdacht auf CMV-Vermehrung)
Implementierung	strikte Adhärenz der Patienten; bei Hochrisikopatienten kann extrem selten zwischen den wöchentlichen Testintervallen eine Durchbruchinfektion auftreten	einfach
Kosten	geringere Kosten für antivirale Medikation, aber Monitoring-Kosten	höhere Kosten für antivirale Medikation
Sicherheit	antivirale Therapie nur für Patienten mit Reaktivierung, d.h. toxische Effekte seltener	toxische Effekte häufiger; Patienten werden auch unnötig behandelt
frühe CMV-Infektion	häufig	sehr selten
späte CMV-Infektion	selten	häufig

indirekte CMV-Effekte	unbekannt	werden reduziert
andere Herpesviren	verhindert nicht HSV- und VZV-Reaktivierungen	verhindert HSV-/VZV-Reaktivierungen (Martin-Gandul et al., 2017)
andere opportunistische Infektionen	unbekannt	werden vermutlich reduziert
Resistenz	kann selten auftreten (v.a. in der Hochrisikokonstellation, bei hoher Viruslast, schwacher Immunsuppression und schneller Kinetik)	kann auftreten, da Selektionsdruck ausgeübt wird
Überleben des Transplantats	verbessert	verbessert

Nicht zugelassene Substanzen/*off-label use*

Brincidofovir (CMX-001, BCV) ist ein oral bioverfügbarer Ester von CDV, der im Dünndarm als Phospholipid resorbiert wird, leicht in die Zielzellen penetriert und eine lange intrazelluläre Halbwertszeit hat (Painter et al., 2012). Da der Wirkmechanismus mit dem des CDV identisch ist, bleibt die Problematik von Kreuzresistenzen erhalten. Von Vorteil ist, dass die orale Verabreichung nicht zur befürchteten Nierentoxizität führt, weil BCV – im Gegensatz zu CDV – kein Substrat des organischen Ionen-transporters 1 ist und damit nicht in den proximalen Tubuluszellen akkumuliert (Lanier et al., 2010). Jedoch gibt es auch Hinweise auf schwere Tubulusnekrosen durch BCV-Therapie bei SOT (Faure et al., 2016). In einer Phase II-Studie verringerte eine Gabe von 100 mg BCV zweimal wöchentlich das Auftreten von CMV-Erkrankungen signifikant von 37% (Placebogruppe) auf 10% (Marty et al., 2013). Bei 200 mg zweimal wöchentlich kam es allerdings zu dosislimitierenden Durchfällen, weswegen die orale Formulierung momentan nicht weiter verfolgt wird. Es ist ein Fall einer BCV-refraktären CMV-Infektion bei Vorliegen einer UL54-Mutation beschrieben, die bekanntermaßen Resistenz gegen CDV vermittelt (Vial et al., 2017).

Artesunat, ein Wirkstoff gegen Malaria, wirkt *in vitro* gegen CMV (Germi et al., 2014; Wolf et al., 2011). Allerdings ist die Studienlage divergent. Daher sind weitere Studien mit längeren Behandlungszyklen und/oder höheren Dosen erforderlich.

Leflunomid ist für die Behandlung von rheumatoider Arthritis zugelassen. Es wurde als Inhibitor von CMV beschrieben (Battiwalla et al., 2007; El Chaer et al., 2016), wahrscheinlich durch die Hemmung der Viruspartikelreifung oder -ausschleusung. Auch hier ist die Datenlage widersprüchlich. Die genaue Dosis für die Behandlung einer CMV-Infektion muss noch ermittelt werden.

Maribavir (MBV) ist ein oral verabreichbarer potenter UL97-Inhibitor. Wahrscheinlich führt die Substanz zu einer Blockade der Kernausschleusung viraler Kapside aus dem Zellkern durch die Hemmung der UL97-vermittelten Phosphorylierung des Lamin A/C. Mutationen, die mit einer MBV-Resistenz assoziiert sind, befinden sich an den Aminosäuren 353, 397, 409 und 411 des UL97-Proteins (Schubert et al., 2013). Alle liegen somit abseits der GCV-Resistenzmutationen. Bisher sind keine Kreuzresistenzen zu GCV, FOS oder CDV bekannt (Drew et al., 2006). Da MBV und GCV um die gleiche Nukleotid-Bindungsdomäne konkurrieren, ist eine Kombinationstherapie nicht sinnvoll. MBV hat in mehreren klinischen Phase I, II und III Studien eine gute Bioverfügbarkeit und Verträglichkeit gezeigt (Lalezari et al., 2002; Pescovitz et al., 2009; Winston et al., 2008). Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren dosisabhängige Geschmacksstörungen und Durchfall. Zwei Phase-III-Studien konnten allerdings für die prophylaktische Gabe, vermutlich wegen unzureichender Dosierung und ungünstiger Auswahl der Studienendpunkte (Painter et al., 2012), keinen eindeutigen Vorteil zeigen (Marty et al., 2011; Winston et al., 2012). Eine französische Studie konnte bei einer MBV-Dosis von 800 mg/d einen günstigen Effekt auch auf kreuzresistente CMV-Infektionen bei Patienten nach SOT und allo-SZT zeigen (Alain et al., 2013).

Mit der Verfügbarkeit besser verträglicher antiviraler Substanzen ist zukünftig eine Verschiebung zu Gunsten der prophylaktischen Gabe dieser Agentien zu erwarten (Goldner et al., 2011).

1.4.1.2. Immunsuppressiva

In neueren Studien wurde bei erwachsenen Patienten nach Nieren (NTX)- und Lungentransplantation (LuTX) eine signifikant geringere CMV-Virämie und –Erkrankung beobachtet, wenn mTOR- im Vergleich zu Proliferationsinhibitoren eingesetzt wurden (Brennan et al., 2011; Radtke et al., 2016; Strueber et al., 2016; Tedesco-Silva et al., 2015). Ähnliche Daten ergaben sich für den Einsatz von Everolimus in der pädiatrischen NTX, das in Komedikation mit niedrig-dosiertem Cyclosporin A mit einer signifikant geringeren CMV-Erkrankungsrate assoziiert war als die Vergleichsgruppe mit Mycophenolatmofetil (MMF) und einem Calcineurin-Inhibitor in Standarddosierung (Hocker et al., 2016b). Bei rezidivierender CMV-Virämie kann daher die Umstellung der immunsuppressiven Erhaltungstherapie auf ein mTOR-basiertes Regime erwogen werden.

1.4.2. Immuntherapie

1.4.2.1. Immunglobuline

CMV-spezifische Immunglobuline sind bei asymptomatischen Patienten für die Prophylaxe einer CMV-Infektion zugelassen. Darüber hinaus werden sie - zusätzlich zu antiviralen Substanzen – *off label* zur Therapie einer klinisch manifesten CMV-Infektion, v.a. im Bereich der allo-SZT oder bei Auftreten einer Resistenz, eingesetzt, auch wenn die Datenlage kontrovers ist (siehe auch 2.4) (Tabelle 9).

Tabelle 9. Immunglobuline bei CMV-Infektion

Substanz	Standarddosierung	Nebenwirkungen
CMV-Immunglobulin, Plasmaproteine vom Menschen, 50 mg, davon mindestens Immunglobulin G (IgG) ≥ 96 % (Gehalt an Antikörpern gegen CMV ≥100 E. ³)	1 ml/kg mindestens 6-mal	Gelegentlich Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Fieber, Erbrechen, allergische Reaktionen, Übelkeit, Gelenkschmerzen, Rückenschmerzen
Flüssige oder gefriergetrocknete Zubereitung von Immunglobulinen, die vorwiegend Immunglobulin G (IgG) enthält. Andere Proteine können vorhanden sein (Schampera et al., 2017)	1x/Woche 0,5 g/kg beginnend 7 d vor bis 3 Monate nach Transplantation	häufig (≥1% bis <10%): Überempfindlichkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Fieber, Fatigue, Reaktionen an der Einstichstelle. Gelegentlich (≥0,1% bis <1%): Ekzem, Rückenschmerzen, Schüttelfrost, Thoraxschmerzen

1.4.2.2. CMV-spezifische T-Zellen

Prophylaktisch und therapeutisch hat sich die (Wieder-)Herstellung der zellulären CMV-Immunität durch adoptiven T-Zelltransfer als vielversprechend erwiesen (siehe 1.3.3.). Dieses Verfahren wurde bei Patienten nach SOT bislang nur in Einzelfällen angewandt (Brestrich et al., 2009; Gupta et al., 2015; Holmes-Liew et al., 2015; Macesic et al., 2015; Pierucci et al., 2016), während es bei Patienten nach allo-SZT häufiger eingesetzt wurde. Dazu werden nach allo-SZT einerseits unselektierte Donor-Lymphozyten infundiert, was allerdings mit einem hohen GvHD-Risiko assoziiert ist. Andererseits können Donor-Lymphozyten *in vitro* mit autologen EBV-transformierten B-LCL (engl. *lymphoblastoid cell lines*) zusätzlich mit CMV-Antigenen transduziert (z.B. Ad5f35pp65Vektor) oder in Form von Peptiden/Peptidpools beladen, kultiviert und die daraus generierten CMV-spezifischen T-Zellen in Form eines multivirusspezifischen T-Zellproduktes (gegen CMV, EBV und weitere Erreger) infundiert werden (Koehne et al., 2015; Leen et al., 2013). Das Problem dieses Therapieansatzes ist die lange Gene-

rationszeit der LCL und spezifischen T-Zellen über mehrere Wochen und die Transduktion der entsprechenden Zielzellen mit rekombinanten Vektoren. In Washington und Houston wurden derartige virusspezifische Ziellinien aus ca. 150 gesunden Spendern hergestellt. Daraus können bei Bedarf Präparate mit geeignetem HLA-Typ (*best-match* CMV-spezifische T-Zellen) abgerufen werden (Leen et al., 2013; O'Reilly et al., 2016).

Als Spender CMV-spezifischer T-Zellen nach allo-SZT kommen CMV-seropositive Stammzell-, Familien- oder auch unverwandte HLA (teil-)passende (sog. *third party*) Spender in Frage. Erfolgversprechend zeigten sich auch CMV-spezifische T-Zellen, die mittels CMV-Lysat oder CMV-Peptid-basierter Kurzzeitstimulation von Leukozytenapheresaten generiert und nachfolgend Zytokin-basiert isoliert wurden (Feuchtinger et al., 2010; Peggs et al., 2011). Mithilfe erweiterter Peptidpools werden auch Multivirus-spezifische T-Zell-Präparate hergestellt (Geyeregger et al., 2013; Ma et al., 2015; Papadopoulou et al., 2014). Alternativ können virusspezifische CTL mit Hilfe der Multimer-Technologie direkt aus Leukozytenapheresaten für den adoptiven T-Zelltransfer isoliert werden (Neuenhahn et al., 2017; Schmitt et al., 2011; Uhlin et al., 2012).

Aktuell ist die Anwendung der CMV-T-Zelltherapie weltweit noch eingeschränkt, nimmt aber mit der Verfügbarkeit virusspezifischer T-Zellbanken zu (Bollard and Heslop, 2016; O'Reilly et al., 2016). Eine Alternative bietet ein Register in Hannover mit über 2.000 potentiellen T-Zell Spendern, die hinsichtlich ihres HLA-Typs und der Frequenz Virus-spezifischer T-Zellen charakterisiert sind (www.alloCELL.org) (Eiz-Vesper et al., 2012; Sukdolak et al., 2013). Im Bedarfsfall können HLA-(teil-)passende Spender rasch rekrutiert und CMV-mono- oder multivirusspezifische T-Zellen über magnetische Separation direkt aus dem Leukapheresat isoliert werden.

1.5. Virusresistenz

1.5.1. Methoden der Diagnostik

Die Sensitivität von CMV-Isolaten auf antivirale Medikamente kann phänotypisch in einem Medikamentenempfindlichkeitstest bestimmt werden, meist ein Focus- oder Plaque-Reduktions-Test. Das Testergebnis wird meist als inhibitorische Konzentration 50% (IC_{50}) angegeben. Für diese Tests ist eine Virusisolierung essenziell, die aber (i) nur zu ca. 20-30% erfolgreich ist und (ii) mehrere Wochen erfordern kann. Vergleiche der IC_{50} -Werte zwischen verschiedenen Laboren sind schwierig, da keine Standardisierung der Tests vorhanden ist und damit unterschiedliche laborabhängige Definitionen der Sensitivitäts- bzw. Resistenzgrenzen bestehen. Zusätzlich kann ein Selektionsbias durch das mehrfache Passagieren des Virusisolates *in vitro* auftreten, d.h. ein resistentes Virus kann während der zeitintensiven Zellkultur durch replikationsfähigere „Therapie-sensitive“ Viren verdrängt werden. Bereits die primäre Zellkulturpassage kann bei simultanem Vorliegen von UL97-Wildtyp und -Mutante zur Selektion einer Virusvariante führen (Hamprrecht et al., 2003). So kann das Verhältnis von UL97-Wildtypvirus zur UL97-Mutante Einfluss auf die Plaquereduktion bei der phänotypischen IC_{50} -Bestimmung haben (Eckle et al., 2004). Daher haben sich genotypische Resistenztests derzeit als die Methode der Wahl durchgesetzt. Resultate können innerhalb kurzer Zeit ohne zeitraubende Virusisolierung direkt aus dem Probenmaterial gewonnen werden.

Die für eine GCV-Resistenz relevanten Gene kodieren für die UL97-Phosphokinase (pUL97) und die virale Polymerase (UL54). Mutationen im UL97 sind auf einen relativ kleinen Bereich von etwa 700 bp beschränkt (AS 460, 520 und eine Region von AS 590 bis 607). Resistenzen gegenüber CDV und FOS sind nur durch Mutationen in der UL54-Polymerase begründet. Resistenzvermittelnde Mutationen können fast das ganze Protein betreffen. Daher ist die Sequenzierung einer Region von etwa 2,5 kb erforderlich. Die resistenzvermittelnden Mutationen in der viralen Polymerase sind meist in Clustern in den verschiedenen funktionellen Domänen verteilt. So führen z.B. Mutationen zwischen den AS 300 bis 550 (Exonuklease-Domänen) zu einer Resistenz gegenüber GCV und CDV. Mutationen zwischen den AS 495 und 715 führen meist zu einer Resistenz gegenüber FOS. Mutationen zwischen AS 750 und 1000 können zu Resistenzen gegenüber allen drei Medikamenten führen. Insgesamt sind über 200 Mutationen im pUL97 und der viralen Polymerase beschrieben, die einen Einfluss auf die

Medikamentensensitivität haben. Die Mindestviruslasten für die UL97- bzw. UL54-Resistenztestung liegen bei (500-)1.000 IU/ml bzw. 5.000-10.000 IU/ml.

Für Letermovir wurden CMV-Resistenzen im Bereich der UL56-Terminase beschrieben (AS 231-369). Diese wurden bei Passagierung des Virus in Zellkultur (Chou et al., 2018) sowie bei prophylaktischer und therapeutischer (*off-label*) Gabe bei behandelten Patienten beobachtet (Cherrier et al., 2018; Frietsch et al., 2019; Lischka et al., 2016) und können durch Sequenzierung nachgewiesen werden.

1.5.2. Geno-/phänotypische (Kreuz-)Resistenz gegenüber Virostatika

Das erste GCV-resistente Virus wurde 1986 beschrieben (Biron et al., 1986). Damals war die molekulare Ursache für den resistenten Phänotyp unbekannt. Einige Zeit später wurde gezeigt, dass ein von UL97 kodiertes Protein (pUL97, 80 kDa, 707 Aminosäuren) GCV monophosphoryliert und so initial aktiviert. In der Folge wurde eine wachsende Anzahl von Mutationen im pUL97 beschrieben, die zu einer GCV-Resistenz und einem Therapieversagen bei immunsupprimierten Patienten (meist HIV-Patienten) führten. Untersuchungen Ende der 1980er Jahre bei AIDS-Patienten zeigten eine Abhängigkeit der GCV-Resistenz von der Behandlungsdauer. Die Häufigkeit einer GCV-Resistenz lag bei ca. 8% nach 3 Monaten Therapie (Drew et al., 1991). Studien zeigten, dass der Prozentsatz an AIDS-Patienten mit GCV-resistentem CMV im Blut oder Urin nach 3, 6 und 9 Monaten GCV-Therapie signifikant anstieg (7%, 12% und 28%) (Boivin et al., 2001; Jabs et al., 1998a). Kurz nach der Beschreibung einer progressiven CMV-Erkrankung bei Vorliegen einer GCV-Resistenz (Erice et al., 1989) wurde FOS als *second line* Therapie bei GCV-Resistenz nach allo-SZT vorgestellt (Drobyski et al., 1991). Im gleichen Jahr wurde dann das erste CMV-Isolat, das sowohl gegen GCV als auch gegen FOS resistent war, publiziert (Knox et al., 1991).

Zu dieser Zeit standen nur Fallberichte zur Entstehung von GCV-Resistenz bei Empfängern von Lungen-, Leber-, Nieren- und Knochenmark-Transplantaten zur Verfügung. GCV-resistentes CMV konnte im Blut oder in der BAL bei 18 (5,2%) von 348 lungentransplantierten Patienten nach einer medianen GCV-Therapie von 79 (\pm 52) Tagen nachgewiesen werden (Kruger et al., 1999). Andere zeigten eine GCV-Resistenz in 4 (9%) von 45 lungentransplantierten Patienten im Mittel 4,4 Monate (3,1-6,6 Monate) nach der Transplantation (Limaye et al., 2002). Eine prospektive Studie fand eine geringere Inzidenz von GCV-Resistenz in SOT-Patienten, 0% in VGCV-behandelten Patienten und 6,1% in (oral) GCV-behandelten Patienten (Boivin et al., 2005; Boivin et al., 2004).

Mehr als 90% der resistenten CMV-Isolate aus behandelten Patienten tragen Mutationen im UL97-Protein, die restlichen Mutationen in der Polymerase oder in beiden Proteinen. Einige neuere Studien zeigen eine höhere Inzidenz von GCV-Resistenz bei Patienten mit präemptiver Therapie im Vergleich zu Patienten mit einer GCV-Prophylaxe (Myhre et al., 2011; van der Beek et al., 2010). Bei Kindern mit schweren Immundefekten kann eine GCV-Resistenz schnell auftreten (Eckle et al., 2000; Hantz et al., 2010; Wolf et al., 2001). Interessanterweise ist der Nachweis resistenter CMV-Stämme nicht immer mit nachteiligen klinischen Ergebnissen korreliert (Chmiel et al., 2008; Eckle et al., 2000).

FOS und CDV werden seltener zur Initialtherapie eingesetzt. Teilweise werden sie in aplastischen SZT-Empfängern als Einzelsubstanz oder als Kombinationstherapie verabreicht. Eine Studie berichtete über eine Ausgangshäufigkeit von <3% einer FOS- bzw. <7% einer CDV-Resistenz bei Retinitis-Patienten (Jabs et al., 1998b). Während der Studie erhielten 44 Patienten FOS; 37% derjenigen, die 9 Monate behandelt wurden, entwickelten eine FOS-Resistenz. 13 Patienten erhielten CDV; bei 29% derjenigen, die für 3 Monate behandelt wurden, konnte ein CDV-resistentes CMV isoliert werden.

GCV-resistente Isolate können Mutationen in der DNA-Polymerase und/oder dem pUL97-Gen tragen. Dieser Umstand kann eine Kreuzresistenz gegen GCV, CDV und/oder FOS nach sich ziehen. Multiresistenzen gegenüber GCV, FOS und CDV wurden initial im Jahr 1997 bei AIDS-Patienten beschrieben (Chou et al., 1997), nach pädiatrischer allo-SZT erstmals im Jahr 2000 (Eckle et al., 2000). Kreuzresistenzen gegen GCV und FOS nach allo-SZT können biphasische Viruslast-Verläufe haben und bereits zu Beginn des zweiten Gipfels bei niedriger CMV-DNA-Konzentration nachweisbar sein (Gohring et al.,

2013). Zusätzlich können bestimmte einzelne Mutationen in der Polymerase eine Multiresistenz verursachen. Meistens ist der Phänotyp eines GCV-resistenten Stammes mit Mutationen in der DNA-Polymerase durch eine höhere IC₅₀ erkennbar. Viren mit Resistenzen gegen GCV, FOS und CDV sind in aller Regel empfindlich gegenüber Leternovir (Cherrier et al., 2018; Chou et al., 2018; Lischka et al., 2016).

2. Spezieller Teil jeweils mit evidenzbasierten Empfehlungen

In Hinblick auf die immunologischen Veränderungen im Rahmen der Therapie und der Risikokonstellation von Spender und Empfänger bestehen grundsätzliche Unterschiede zwischen SOT und allo-SZT. Bei SOT kann es durch Einfluss der medikamentösen Immunsuppression zu einem quantitativen und qualitativen Verlust der spezifischen Immunantwort kommen. Bei allo-SZT wird mit dem Transplantat ein Immunsystem etabliert, das sich vom Spender ableitet, nachdem das Immunsystem des Empfängers durch die Konditionierung weitestgehend zerstört wurde. In dieser Übergangsphase kommt es zu einem weitgehenden Verlust der spezifischen Immunität. Genau in dieser Phase der Konditionierung sowie der frühen Immunzellrekonstitution nach allo-SZT auftretende CMV-Reaktivierungen können zu fatal endenden Verläufen mit GCV-Resistenz und Multiresistenz führen (Eckle et al., 2002; Prix et al., 1999).

Die Dauer dieser Immundefizienz hängt ab von der Intensität und Qualität der Konditionierung, der Transplantataufarbeitung, der Intensität der GvHD-Prophylaxe und dem Auftreten einer GvHD. Die Immunität gegen CMV ist abhängig von CMV-spezifischen T-Zellen, sowohl CD8+ CTL als auch CD4+ T-Helferzellen (Boeckh et al., 2003). Darüber hinaus ist die Funktion von NK-Zellen wichtig, um schwere Erkrankungen durch CMV zu verhindern (Ljungman et al., 2011).

Der Erfolg der allo-SZT und Infektionskomplikationen mit CMV beeinflussen sich gegenseitig. So kann neben der eigentlichen CMV-Erkrankung eine Infektion oder Reaktivierung das *engraftment* des Transplantats beeinträchtigen (Steffens et al., 1998) oder die Wahrscheinlichkeit einer GvHD beeinflussen (Broers et al., 2000). Eine GvHD oder eine verzögerte T-Zell-Rekonstitution wiederum erhöhen das Risiko für eine späte CMV-Reaktivierung nach Tag 100 (Boeckh et al., 2003). Bei einigen malignen Erkrankungen (z.B. AML) konnte ein positiver Effekt einer CMV-Reaktivierung auf die Rezidivrate gezeigt werden – dieser wirkt sich aber durch die höhere transplantationsassoziierte Mortalität nicht positiv auf das Gesamtüberleben aus (Green et al., 2013; Ljungman, 2013). In ähnlicher Weise können auch CMV-Reaktivierungsereignisse oder symptomatische CMV-Infektionen in der Frühphase nach SOT das Langzeittransplantatüberleben negativ beeinflussen (Kliem et al., 2008; Sagedal et al., 2004; Schnitzler et al., 2003).

2.1. Virologisches Screening vor Transplantation

Empfehlungen für SOT und allo-SZT:

(i) Alle Transplantatempfänger und deren Spender sollen serologisch (z.B. ELISA, CLIA) zeitnah vor Transplantation auf CMV-IgG getestet werden, um anhand der Infektionskonstellation von Empfänger und Spender das Risiko einer Primärinfektion oder Reaktivierung nach Transplantation abschätzen zu können und um die geeignete Präventionsstrategie festzulegen (↑↑).

(ii) Bei Nachweis von CMV-IgG kann für die weitere Abklärung einer möglichen passiven Immunität der CMV-DNA-Nachweis aus Urin/Wangenabstrich (↔) oder der Nachweis zellulärer Immunität gegen CMV (↔) nützlich sein.

(iii) Bei Kindern unter 12 Monaten soll bei unzureichender Bestimmung der Risikokonstellation der höchste Risikolevel angenommen werden (↑↑).

(i) Die Bestimmung des Empfängers als CMV-seropositiv (E+) oder CMV-seronegativ (E-) als indirektes Zeichen des CMV-Infektionsstatus gehört zur Standarddiagnostik in der Vorbereitung der SOT und allo-SZT und hat in Kombination mit dem Serostatus des Spenders weitreichende Konsequenzen auf die Spenderauswahl bei allo-SZT, Risikostratifizierung und letztendlich das *outcome* der Patienten bei SOT und allo-SZT (siehe Tabelle 3). Wegen unspezifischer bzw. falsch-positiver IgM-Bestimmungen sollte präferentiell auf CMV-IgG getestet werden (Lazarotto et al., 1997; Seed et al., 2009; Weber et al., 1999). CMV-IgM-Bestimmungen werden nicht empfohlen (Kotton et al., 2018).

(ii-iii) Die Interpretation serologischer Ergebnisse in Spendern und Empfängern kann bei kurzzeitig zurückliegenden Transfusionen von Blut oder Blutprodukten oder bei Kindern unter 12 Monaten schwierig sein, da passiv übertragene Antikörper vorübergehend zu falsch-positiven serologischen Ergebnissen führen können (Preiksaitis et al., 2002). Die Untersuchung der zellulären Immunität kann bei Patienten mit kurzzeitig zurückliegenden Transfusionen oder Kindern unter 12 Monaten zur Klärung des tatsächlichen CMV-Infektionsstatus beitragen (Ritter et al., 2013; Schmidt et al., 2012). Bleibt die Bestimmung der Risikokonstellation in diesen Kindern unzureichend, so soll das höchste Risiko angenommen werden (Kotton et al., 2013; Kotton et al., 2018).

Weitere Empfehlungen für allo-SZT:

(i) Bei der Transplantation eines CMV-seronegativen Empfängers (E-) ist im Falle mehrerer verfügbarer HLA-identischer Spender einem seronegativen Spender (S-) der Vorzug zu geben (↑↑).

(ii) Bei allo-SZT sollte einmalig vor Transplantation ein virologischer Direktnachweis mittels qPCR aus EDTA-Blut oder -Plasma erfolgen, um eine aktive Virusreplikation vor der weiteren Schwächung der Immunfunktionen im Rahmen der Therapie sicher zu erkennen (↑). Bei SCID soll ein direkter Virusnachweis durchgeführt werden (↑↑).

(i) Die Nachteile bei der Wahl eines CMV-seropositiven Spenders bei einem CMV-negativen Empfänger bestehen nicht nur in dem höheren Risiko einer CMV-Reaktivierung von 20-30% und (eher seltenen) CMV-Erkrankungen, sondern auch in einer erhöhten *non-relapse mortality*, wahrscheinlich durch die Beeinträchtigung der immunologischen Rekonstitution durch CMV (Eckle et al., 2002; Inagaki et al., 2016; Ljungman et al., 2011; Nichols et al., 2002; Schmidt-Hieber et al., 2013). Bei der Transplantation eines CMV-seropositiven Empfängers ist die Wahrscheinlichkeit einer CMV-Reaktivierung deutlich höher.

(ii) Bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten besteht vor Eintritt in das Therapieverfahren der allo-SZT bereits im Rahmen der Grundkrankheit eine primäre oder durch die Vortherapie verursachte sekundäre Immundefizienz. Die serologische CMV-Diagnostik kann hierdurch erschwert sein, weswegen einmalig ein direkter Virusnachweis aus EDTA-Blut/-Plasma unmittelbar vor allo-SZT empfohlen wird. Dies gilt insbesondere auch für SCID.

2.2. Virologisches Monitoring nach Transplantation

Empfehlungen für SOT und allo-SZT:

(i) Das Monitoring von Patienten nach SOT soll präferentiell über qPCR aus EDTA-Blut oder -Plasma (Beibehaltung des Probenmaterials und Testverfahrens während des Monitorings des einzelnen Patienten!) (↑↑), ggf. über die pp65-Antigenämie-Testung aus EDTA-Blut (↑) erfolgen.

(ii) Für die Vereinheitlichung der angegebenen Virusquantitäten sollen die Konzentrationsangaben auf den internationalen WHO-Standard bezogen und entsprechend als *International Units* (IU) auf dem Befund mitgeteilt werden (↑↑). Labor-Ergebnisse für direkte Virusnachweise sollten im Idealfall innerhalb von 24(-48)h vorliegen (↑).

(iii) Als Ergänzung zur CMV-DNA-Bestimmung kann die CMV-spezifische T-Zellantwort gemessen werden, um die individuelle spezifische Immunität besser abschätzen zu können (↔).

(i) Zur Anwendung sollen bevorzugt quantitative Nukleinsäure-Nachweisverfahren kommen (Caliendo et al., 2002; David-Neto et al., 2014; Emery et al., 2000; Humar et al., 1999; Humar et al., 2002; Kwon et al., 2015; Lao et al., 1997; Rayes et al., 2005; Razonable et al., 2003; Rollag et al., 2002). Diese können aus Vollblut oder Plasma erfolgen (Hamprecht et al., 1998; Koidl et al., 2008; Lisboa et al., 2011a; Razonable et al., 2002; Tang et al., 2008). Da die CMV-DNA-Konzentrationen zwischen Vollblut und Plasma differieren können, soll für das Monitoring eines Patienten konsistent entweder Vollblut oder Plasma verwendet werden.

Alternativ kommt die pp65-Antigenämie-Testung in Betracht, für die bei zunehmender Zahl der pp65-positiven Zellen eine Korrelation mit der CMV-Erkrankung gezeigt werden konnte (David-Neto et al., 2014; Gerna et al., 2003; Humar et al., 1999; Rayes et al., 2005; Schroeder et al., 2005; Villa et al., 2003). Die Methodik ist allerdings im Vergleich zur qPCR schlechter zu standardisieren, einer subjektiven Interpretation unterworfen, und weist bei <1.000 Neutrophilen/ μl sowie bei Blutproben, die älter als 6h sind, eine verringerte Sensitivität auf.

Die Ergebnisse einer Virusisolierung sind in der Regel zu spät und zu wenig sensitiv für eine schnelle Diagnostik. Die Kurzzeit-Viruskultur über 18h (Hamprecht et al., 2003) ist am besten geeignet für Biopsien, Urin und BAL. Allerdings können Viruskulturen aus Lunge, Gewebeproben und Urin als Folge der natürlichen persistierenden Infektion auch positive Ergebnisse liefern, ohne dass eine echte, invasive CMV-Erkrankung vorliegt. Serologische Tests spielen beim Monitoring der transplantierten Patienten nach SOT bzw. allo-SZT sowie für die Diagnose einer aktiven CMV-Erkrankung keine Rolle.

(ii) Um quantitative NAT-Ergebnisse zwischen den einzelnen Laboren vergleichen zu können, sollen die Nachweisverfahren mit Hilfe des aktuellen WHO-Standards kalibriert und als Internationale Einheiten (IU/ml) angegeben werden (Razonable et al., 2013).

(iii) Die Quantifizierung der CMV-spezifischen T-Zell-Antworten kann eine Identifizierung von Patienten mit einem erhöhten Risiko für CMV-Erkrankungen nach Transplantation ermöglichen. Anwendungsgebiete umfassen die Analyse der spezifischen Immunität als Alternative zur Serologie zur Bestimmung des CMV-Infektionsstatus bei Patienten mit fraglich passiver Immunität. Nach Absetzen der Prophylaxe kann die An- oder Abwesenheit spezifischer T-Zellen das Risiko einer nachfolgenden späten CMV-Infektion abschätzen helfen. Im Rahmen der präemptiven Therapie kann die zusätzliche Bestimmung der CMV-spezifischen Immunität zur Identifizierung von Patienten, die von einer antiviralen Therapie profitieren, beitragen. Schließlich können CMV-spezifische T-Zellen nach Absetzen einer antiviralen Therapie zur Abschätzung des Risikos eines CMV-Erkrankungs-Rückfalls beitragen.

Weitere Empfehlungen für SOT:

Die Notwendigkeit und der Zeitpunkt des Monitorings einer Virusvermehrung nach SOT richten sich nach der individuell gewählten Präventionsstrategie.

(i) Bei Wahl der **präemptiven Therapiestrategie** soll die CMV-DNA-Konzentration bei den Konstellationen S+/E- und E+ in den ersten drei bis vier Monaten mindestens wöchentlich (Erwachsene) bzw. zweimal wöchentlich (Kinder) bestimmt werden (↑↑). Für den Beginn der präemptiven Therapie sollten Schwellenwerte in Abstimmung mit dem lokalen Zentrum verwendet werden (↑). Ein Anstieg der CMV-DNA-Konzentration von mehr als $0,5 \log_{10}$ in zwei aufeinander folgenden Proben kann ebenfalls eine präemptive Therapie auslösen (↔).

(ii) Unter **Prophylaxe** ist ein Monitoring der CMV-DNA-Konzentration nicht notwendig und sollte lediglich bei klinischem Verdacht auf eine CMV-Vermehrung durchgeführt werden (↑). Nach Absetzen der Virostatika-Prophylaxe wird ein Monitoring 1-2x/Monat (Kinder häufiger als Erwachsene) für weitere sechs Monate empfohlen, um das Auftreten einer CMV-Späterkrankung zu verhin-

dern (↔).

(i) Für eine erfolgreiche präemptive Therapiestrategie muss die Virusvermehrung (Primärinfektion oder Reaktivierung) früh vor Einsetzen einer Symptomatik erkannt werden. Insbesondere in der Hochrisiko-Konstellation (S+/E-) kann es bei CMV-Primärinfektion zu einem sehr schnellen Anstieg der Viruslast kommen (Atabani et al., 2012; Sun et al., 2010). Daher soll das Monitoring mindestens wöchentlich für 3-4 Monate nach Transplantation mittels CMV-qPCR im peripheren Blut erfolgen. Das Monitoring bei Kindern soll noch häufiger erfolgen, weil sie eher als Erwachsene seronegativ sind und damit die Wahrscheinlichkeit einer CMV-Primärinfektion steigt. Zusätzlich erwerben sie häufiger eine CMV-Infektion aus der Umwelt.

Wegen fehlender Standardisierung der Testungen können bisher keine allgemeingültigen Schwellenwerte benannt werden. Da die Kinetik des Viruslast-Anstiegs mit dem Auftreten einer CMV-Erkrankung korreliert (Emery et al., 2000; Humar et al., 2002; Razonable et al., 2003) und ein Anstieg der CMV-DNA-Konzentrationen um den Faktor 3 (entsprechend $0,5 \log_{10}$) oberhalb der Messungenauigkeit liegt (Caliendo et al., 2001; Hirsch et al., 2013; Kotton et al., 2018; Lilleri et al., 2009), kann auch ein deutlicher Viruslast-Anstieg eine präemptive Therapie triggern. Bei Viruslast-Anstiegen unterhalb der Schwellenwerte sollte ein engmaschiges Monitoring erfolgen. Die Beurteilung eines Trends in den seriellen Messungen ist in der Regel nützlicher als Aussagen auf Basis einzelner Testergebnisse. Bei der Konstellation S-/E- wird kein Monitoring empfohlen.

(ii) Für die Hybridstrategie, also die Kombination von Prophylaxe mit nachgeschaltetem präemptiven Monitoring, gibt es keine verlässlichen Daten (Boillat Blanco et al., 2011; Florescu et al., 2014; Lisboa et al., 2011b; Montejo et al., 2009; van der Beek et al., 2010). Sie wird jedoch von vielen SOT-Zentren durchgeführt, um die Rate an schwer verlaufenden *late onset* CMV-Erkrankungen mit Organverlust zu reduzieren (Arthurs et al., 2008; Limaye et al., 2006). Auch im Kindesalter sind Daten zur Hybridstrategie verfügbar (Lin et al., 2012; Madan et al., 2009). Bei klinischem Verdacht auf eine CMV-Infektion sollte eine Diagnostik durchgeführt werden. Für das Monitoring jenseits des ersten Jahres nach SOT liegt keine Evidenz vor, weswegen hier keine Empfehlung abgegeben werden kann.

Weitere Empfehlungen für allo-SZT:

(i) Im präemptiven Setting soll die CMV-DNA-Konzentration in den ersten 100 Tagen nach allo-SZT mindestens wöchentlich bestimmt werden (↑↑). Bei Patienten, die in den ersten 100 Tagen nach allo-SZT wegen einer GvHD intensiv immunsuppressiv behandelt werden müssen, ist die Dauer des CMV-Monitorings je nach Verlauf um 6-12 Monate zu verlängern.

(ii) Für den Beginn der präemptiven Therapie sollten Schwellenwerte in Abstimmung mit dem lokalen Zentrum verwendet werden (↑). Ein CMV-DNA-Anstieg von mehr als $0,5 \log_{10}$ in zwei aufeinander folgenden Proben kann ebenfalls als Begründung für die Initiierung einer präemptiven Therapie herangezogen werden (↔).

(iii) Im prophylaktischen Setting mit Einsatz von Letemovir soll das unter (i) beschriebene Monitoring weiter durchgeführt werden (↑↑).

(i) Praktikabilität und Erfolg einer präemptiven Strategie sind abhängig von sensitiven und zeitnah verfügbaren Methoden zum Virusnachweis (Boeckh et al., 1996; Einsele et al., 1995). Der Virusdirektnachweis sollte regelmäßig und in zumindest wöchentlichen Abständen über die ersten 100 Tage nach allo-SZT erfolgen. Die erfolgreiche Therapie der CMV-Infektion in den ersten drei Monaten hat zu einer Verlagerung der Infektionskomplikationen in spätere Phasen geführt (*late infection*). Daher wird empfohlen, bei Hochrisikopatienten (GvHD, Lymphozytopenie $<100/\mu\text{l}$, CD4+ T-Zellen $<50/\mu\text{l}$) das Virusmonitoring fortzuführen, bis eine ausreichende Immunkompetenz eine Kontrolle des Virus erlaubt.

(ii) Die Schwelle, die eine therapeutische Intervention bedingt, ist der Literatur nicht einheitlich zu entnehmen (Lengerke et al., 2006). Zwar besteht für die Methodik der qPCR eine Standardisierung, wodurch die Ergebnisse unter den Laboratorien vergleichbar sein sollten, jedoch sind keine Studien verfügbar, die einen *cut-off* zum Therapiebeginn definieren und prospektiv überprüft haben. Im Kontext der angestrebten Harmonisierung der Verwendung des WHO CMV-DNA-Standards wird auch die Standardisierung der PCR aus Plasma und/oder Gesamt-EDTA-Blut angestrebt. Jedes Zentrum sollte seine eigenen Grenzwerte für die Therapieinitiation einrichten (Kotton et al., 2018). Ein nach wenigen Tagen wiederholt positiver Nachweis oder aber ein ≥ 3 -facher ($\geq 0,5 \log_{10}$) Anstieg der CMV-DNA-Konzentration sollte spätestens die Therapie initiieren (Kotton et al., 2018).

(iii) In der Phase III-Studie, die zur Zulassung von Letermovir für die CMV-Prophylaxe bei allo-SZT geführt hat, wurde ein Monitoring durchgeführt (Marty et al., 2017). Dabei traten im Letermovir-Arm Virämien auf, weswegen ein Monitoring unter Prophylaxe sinnvoll erscheint, bis weitergehende Erfahrungen vorliegen. Bislang ist die klinische Erfahrung mit Letermovir als Prophylaxe der CMV-Erkrankung bei allo-SZT begrenzt.

2.3.Strategien zur Vermeidung einer CMV-Erkrankung

Empfehlungen für SOT und allo-SZT:

(i) In der S-/E- Konstellation soll weder eine Prophylaxe noch eine präemptive Therapie durchgeführt werden (↓). Bei klinischem Verdacht auf eine CMV-Infektion sollen Diagnostik und Therapie allerdings zügig durchgeführt werden (↑↑).

(ii) Bei den übrigen Konstellationen (S+ und E+) sollen prophylaktische und präemptive Strategien eingesetzt werden, um CMV-Erkrankungen zu verhindern (↑↑).

(i) Bei Verwendung von Leukozyten-depletierten Blutprodukten ist in der S-/E- Konstellation bei SOT und allo-SZT das Risiko einer CMV-Infektion sehr niedrig (De Witte et al., 1990; Kekre et al., 2013; Ljungman et al., 2014; Sullivan et al., 1990).

(ii) Die CMV-Erkrankung, v.a. die interstielle Pneumonie, hat trotz moderner Therapieverfahren immer noch eine beträchtliche Mortalität im Bereich von 50%. Prinzip aller präventiven Konzepte ist somit die Vermeidung einer CMV-Erkrankung durch rechtzeitige Therapie einer CMV-Infektion. Mit Einführung prophylaktischer oder präemptiver Therapie-Strategien konnte die Inzidenz der CMV-Erkrankung nach allo-SZT deutlich auf 5-8% der Patienten reduziert werden (Einsele et al., 2014).

Bei nierentransplantierten Patienten konnten randomisierte prospektive Studien zeigen, dass prophylaktische und präemptive Strategien geeignet sind, CMV-Erkrankungen zu verhindern (Khoury et al., 2006; Kliem et al., 2008; Reischig et al., 2008; Witzke et al., 2012). Diese Daten werden durch Langzeitbeobachtungen gestützt (Asberg et al., 2009; Reischig et al., 2012; Spinner et al., 2010). Voraussetzung für eine präemptive Strategie ist eine engmaschige Bestimmung der Virusvermehrung (Greiner et al., 2012). Kann dies nicht gewährleistet werden, wird eine Prophylaxe empfohlen. Auch bei Kindern konnte die Effizienz einer antiviralen Prophylaxe mit VGCV gezeigt werden; hier war eine CMV-Prophylaxe im Vergleich zur präemptiven Therapie mit einer signifikant besseren geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) drei Jahre nach NTX assoziiert (Hocker et al., 2016a). Offensichtlich kann bei Kindern eine CMV-Prophylaxe im Gegensatz zur präemptiven Behandlung sogenannte indirekte Effekte einer CMV-Virämie, hier konkret eine Verschlechterung der Transplantatfunktion, besser vermeiden.

Welche Strategie zur Anwendung kommt, sollte abhängig von der jeweiligen serologischen Konstellation und Art der Transplantation entschieden werden (Kotton et al., 2018) (siehe Tabelle 8).

Empfehlungen für SOT:

(i) Nach NTX soll in der Hochrisikokonstellation (S+/E-) eine Prophylaxe für sechs Monate, ggf. eine präemptive Strategie (mit engmaschigem Monitoring), durchgeführt werden (↑↑). Bei CMV-positiven Empfängern (E+) soll eine Prophylaxe für 3 Monate oder eine präemptive Strategie eingesetzt werden (↑↑).

(ii) Bei Leber-, Herz- und Pankreastransplantation sollte in der Hochrisikokonstellation (S+/E-) eine Prophylaxe für 3-6 Monate bzw. in der E+ Konstellation eine Prophylaxe für 3 Monate, ggf. eine präemptive Strategie durchgeführt werden (↑).

(iii) Bei Lungentransplantation sollte bei S+/E- Patienten eine Prophylaxe für 6-12 Monate, bei der Konstellation E+ eine Prophylaxe für 6 Monate durchgeführt werden (↑).

(iv) Bei starker Immunsuppression (z.B. Gabe von Antilymphozytenglobulin) kann die Prophylaxe gegenüber der präemptiven Therapie favorisiert und evtl. verlängert gegeben werden (↔).

(v) Für die Prophylaxe werden VGCV oral 1x900 mg/d oder GCV i.v. 1x5 mg/kg/d, für die Therapie VGCV oral 2x900 mg/d oder GCV i.v. 2x5 mg/kg/d empfohlen (für Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz und Kindern und Jugendlichen siehe Tabelle 6) (↑↑). Ein Wechsel zwischen beiden Substanzen ist jederzeit möglich.

(i) Bei NTX und der Hochrisikokonstellation S+/E- wird die Prophylaxe bevorzugt, unterstützt durch eine Studie, die bei präemptiver Therapie eine höhere Rate an CMV-Resistenz beobachtet hat (Couzi et al., 2012). Die Rate an CMV-Erkrankungen bei NTX wurde durch Verlängerung der VGCV-Prophylaxe von 100 auf 200 Tage weiter verringert (Humar et al., 2010), weswegen in der Hochrisikosituation bei Erwachsenen eine Prophylaxe für sechs Monate bevorzugt empfohlen wird.

(ii) Außerhalb der NTX sind keine randomisierten Studien veröffentlicht, die prophylaktische und präemptive Strategien direkt miteinander vergleichen. Die vorhandenen Studien deuten bei Lebertransplantation auf äquivalente Ergebnisse beider Strategien hin (Bodro et al., 2012; Singh et al., 2005). Für die Transplantation anderer Organe sind keine Studien verfügbar. Wegen der Schwere der Erkrankung in der S+/E- Konstellation wird bei Transplantation nicht-renaler Organe die Prophylaxe gegenüber der präemptiven Strategie favorisiert.

(iii) Die längere Prophylaxe bei Lungentransplantation wird empfohlen, weil eine CMV-Pneumonie oft von einer chronischer Lungendysfunktion gefolgt ist (Paraskeva et al., 2011; Snyder et al., 2010).

(v) Nach NTX wurde Valaciclovir oral 4x500 mg/d erfolgreich zur Prophylaxe eingesetzt (Lowance et al., 1999; Reischig et al., 2010). Dieses war aber im direkten Vergleich bezüglich der langfristigen Nierenfunktion der Anwendung von GCV und VGCV unterlegen (Reischig et al., 2012; Rubin et al., 2000). Deshalb wird VGCV als bevorzugtes Medikament für die Prophylaxe und präemptive Therapie empfohlen, ist in Deutschland jedoch nicht für CMV-seropositive Empfänger zugelassen (*off label*). Alternativ ist eine GCV-Prophylaxe möglich. Regime mit Niedrigdosis-VGCV (1x450 mg/d) zeigen bei Konstellationen mit hohem und niedrigem Risiko eine äquivalente Wirkung bei reduzierter Leukozytopenie (Gabardi et al., 2015; Heldenbrand et al., 2016), führen aber möglicherweise in der Hochrisikosituation zu vermehrten Durchbruchinfektionen (Stevens et al., 2015).

Empfehlungen für allo-SZT:

(i) Der Standard für die präemptive Therapie der CMV-Infektion ist GCV 2x5 mg/kg/d i.v. bzw. VGCV oral 2x900 mg/d für 14 Tage (↑↑). Ist nach zweiwöchiger präemptiver Therapie kein eindeutiges Ansprechen oder eine Zunahme der CMV-DNA-Konzentration zu verzeichnen, sollte eine CMV-Resistenztestung durchgeführt werden (↑). Bei Vorliegen von UL97-Resistenzen wird FOS als therapeutisch gleichwertig effektives Virostatikum in einer Dosierung von 2x60 mg/kg/d i.v. als Alternative empfohlen (↑). Ebenso ist FOS bei Patienten mit bereits zu Therapiebeginn bestehender oder unter GCV aufgetretener Neutropenie die empfohlene Alternative (↑↑).

(ii) Bei Hochrisikopatienten (u.a. aktive CMV-Infektion vor allo-SZT, E+ oder S+ Patienten nach *in vivo* T-Zell-Depletion) sollte eine Prophylaxe mit Letemovir mit 480 mg/d (bzw. 240 mg/d bei gleichzeitiger Gabe von Cyclosporin A) bis Tag 100 durchgeführt werden (↑). Alternativ kann eine prophylaktische Strategie mit GCV bzw. VGCV durchgeführt werden (siehe oben) (↑). Nach Beendigung der Prophylaxe sollten die Patienten für 3-6 Wochen regelmäßig auf Symptome einer CMV-Erkrankung und CMV-Virämie untersucht werden (↑).

(i) In den ersten Therapietagen ist häufig ein weiterer Anstieg der CMV-DNA zu verzeichnen. Dies ist nicht als primäre Resistenz zu werten, es sei denn es treten unter Therapie klinisch progrediente Zeichen einer CMV-Erkrankung auf oder es ist nach 14 Therapietagen kein eindeutiges Ansprechen oder eine Zunahme der CMV-DNA-Konzentration zu verzeichnen. In zwei randomisierten Studien hat FOS vergleichbar wie GCV in der präemptiven Anwendung CMV-Erkrankungen verhindern können (Moretti et al., 1998; Reusser et al., 2002); die Rate an Neutropenien war signifikant geringer (Reusser et al., 2002). Wegen der Nephrotoxizität und aus praktischen Erwägungen heraus (z.B. Erfordernis einer Vorhydratation und Elektrolyt-Überwachung) wird es allerdings häufig als *second-line*-Medikament verwendet. Die Therapie sollte für mindestens zwei Wochen aufrechterhalten werden. Bei danach noch nachweisbarem CMV sollte eine Erhaltungstherapie in halber Dosierung erfolgen, bis CMV nicht mehr nachweisbar ist, oder bis Tag 100. Nach Absetzen der Therapie sollte mindestens bis Tag 100 eine wöchentliche CMV-Kontrolle erfolgen.

(ii) Gegenüber der präemptiven Therapie hat die prophylaktische Gabe von CMV-wirksamen Agentien den Nachteil, dass bei großzügigem Einsatz ein Teil der Patienten ohne Nutzen bezüglich der CMV-Infektion den Nebenwirkungen der Therapie ausgesetzt werden. Dennoch tritt bei einer Gruppe an Hochrisikopatienten (aktive CMV-Infektion vor allo-SZT oder E+ oder S+ Patienten nach *in vivo* T-Zell-Depletion (Kroger et al., 2001)) eine CMV-Infektion mit so hoher Wahrscheinlichkeit auf, dass eine prophylaktische Gabe gerechtfertigt erscheint.

Die prophylaktische Gabe von Letemovir hat in der Phase III-Zulassungsstudie im Vergleich zu Placebo bei sehr geringen Nebenwirkungen die CMV-bedingte Morbidität und –Mortalität signifikant reduziert: in Woche 24 lag der Prozentsatz an Patienten mit klinisch signifikanter CMV-Infektion unter Letemovir bzw. Placebo bei 37,5% bzw. 60,6% (Marty et al., 2017). Dies rechtfertigt die obige Empfehlung, auch wenn die Erfahrungen mit diesem neuen Medikament über die zitierte Studie hinaus bisher gering sind. Mit der Gabe von Letemovir kann am Tag der Transplantation begonnen werden, aber nicht später als 28 Tage nach allo-SZT. Manche Experten empfehlen, mit der Letemovir-Gabe möglichst frühzeitig nach Transplantation zu beginnen.

Alternativ kann eine prophylaktische Gabe von GCV bzw. VGCV erfolgen. Diese ist allerdings belastet durch das hohe Risiko der therapieinduzierten Neutropenie, die v.a. kurz nach Transplantation in der Phase der hämatologischen Rekonstitution eine erhebliche Problematik darstellt. Prophylaktische Therapiekonzepte sparen diese Phase daher in der Regel aus und wählen z.B. eine erste Episode mit GCV 2x5 mg/kg/d i.v. an d-8 bis d-1 vor allo-SZT und setzen die Gabe dann in reduzierter Dosierung ab einer Leukozytenzahl von 1000/μl mit 5 mg/kg 3x/Woche bis d+84 fort. Dieses Vorgehen konnte CMV-Pneumonien vermeiden (Atkinson et al., 1991). Eine placebokontrollierte Studie konnte für CMV-seropositive Patienten eine Reduktion der CMV-Infektionen (3% vs. 45%; p=0,0001) und CMV-Erkrankungen (10% vs. 29%; p=0,0008) unter GCV ab dem *Engraftment* (5 Tage 2x5 mg/kg/d i.v., dann weiter bis d+100 mit 1x5 mg/kg/d i.v.) zeigen (Goodrich et al., 1993). Hier wurde die Problematik der GCV-Prophylaxe deutlich, da nach Tag 100 bei 10% der behandelten Patienten eine CMV-Erkrankung auftrat und sich letztlich kein Vorteil bezüglich des Überlebens insgesamt für die Behandlungsgruppe ergab. Der Effekt der Prophylaxe konnte in einem systematischen Review mit Metaanalyse bestätigt werden (Yahav et al., 2009). Wegen der geringeren Toxizität wird in der klinischen Praxis Letemovir im Vergleich zur GCV für die Prophylaxe präferiert.

Die durch GCV verursachte Neutropenie tritt bei 30-60% der behandelten Patienten auf und hat im Median eine Dauer von 12 (4-20) Tagen (Salzberger et al., 1997). Kombinationen von GCV mit hoch-

dosiertem Aciclovir oder FOS wurden bei pädiatrischen Transplantationen oder solchen mit Nabelschnur-Restblut eingesetzt und zeigten einen positiven Effekt auf CMV-Infektion/-Erkrankung (Milano et al., 2011; Shereck et al., 2007). Eine generelle Empfehlung zur prophylaktischen Gabe von hochdosiertem Aciclovir oder GCV lässt sich aus den angeführten Studien nicht ableiten.

Die Untersuchungen zur prophylaktischen Gabe von Aciclovir zeigen bei intravenöser Gabe in der unmittelbaren Posttransplantationsphase und Fortsetzung mit oralem Valaciclovir einen positiven Effekt auf CMV-Infektionen und eine Reduktion der Patientenzahl mit präemptiver Therapie auf 50%, jedoch keine Verbesserung der Überlebenszeit insgesamt (Ljungman et al., 2002). Bei Patienten nach *in vitro* T-Zell-Depletion konnte die hohe Rate der CMV-Reaktivierungen von 83% durch diese hochdosierte Aciclovirgabe nicht reduziert werden (Nakamura et al., 2002).

2.4. Diagnostik und Therapie bei Auftreten von Symptomen

Empfehlungen für SOT und allo-SZT:

(i) Bei CMV-assoziierten Symptomen soll eine quantitative Nukleinsäure-Diagnostik aus EDTA-Blut, Plasma, Liquor, BAL, Stuhl etc. durchgeführt werden (↑↑). Gewebeinvasive CMV-Erkrankungen sollen durch eine Biopsie diagnostiziert werden; die bevorzugte Nachweismethode ist die Histologie, Immunhistochemie oder *in situ*-Hybridisierung (↑↑).

(ii) Lebensbedrohliche CMV-Infektionen sollen für mindestens zwei Wochen mit GCV 2x5 mg/kg/d i.v., leichtere Infektionen mit VGCV 2x900 mg/d oral behandelt werden (↑↑). Aciclovir oder Valaciclovir sollen nicht für die Therapie einer CMV-Infektion eingesetzt werden (↓).

(iii) Der Therapieerfolg soll durch wöchentliche Bestimmung der CMV-DNA überwacht werden (↑↑). Die Therapie soll so lange durchgeführt werden, bis die CMV-DNA in zwei aufeinander folgenden Proben unter der Nachweisgrenze liegt (↑↑). Danach kann eine Sekundärprophylaxe mit GCV 1x5 mg/kg/d i.v. oder VGCV 1x900 mg/d oral (*off-label*) für 1-3 Monate fortgeführt werden (↔).

(iv) Bei ausbleibendem Viruslast-Abfall unter kumulativer antiviraler Therapie über sechs Wochen, davon zwei Wochen in therapeutischer Dosierung, sollte schrittweise die Resistenz in der UL97-Kinase und dann der UL54-Polymerase untersucht werden (↑).

(v) Bei V.a. Resistenz sollte bei schwerer Infektion vor, bei leichter Infektion nach dem Ergebnis der Resistenztestung umgestellt werden. Bei UL97-Mutation(en) mit schwacher GCV-Resistenz kann die GCV-Dosis auf 2x10 mg/kg/d i.v. erhöht werden (↔). Bei UL97-Mutation(en) mit starker GCV-Resistenz oder schwerer CMV-Erkrankung sollte in erster Linie auf FOS (zweiwöchige Induktion mit 3x60 mg/kg/d oder 2x90 mg/kg/d i.v. und Erhaltung mit 1x90 mg/kg/d i.v.) (↑), in zweiter Linie auf CDV (5 mg/kg i.v., 1x/Woche für zwei Wochen, dann jede zweite Woche), zusammen mit Probenecid und Hydratation (↔) umgestellt werden.

(vi) Die Gabe von Immunglobulinen kann, insbesondere bei Hypogammaglobulinämie nach allo-SZT, als unterstützende Therapie in Erwägung gezogen werden (↔).

(vii) In der Salvage-Situation kann eine Kombination von GCV und FOS (in jeweils halber oder voller Dosierung), BCV, MBV oder Letermovir erwogen werden (↔). Weiterhin sollte in dieser Situation ein adoptiver T-Zell-Transfer erwogen werden (↑).

(i) Die häufigsten Organmanifestationen einer CMV-Erkrankung sind die interstitielle Pneumonie, Enterokolitis, Hepatitis und Retinitis. Die Diagnose einer interstitiellen Pneumonie wird unter folgenden Voraussetzungen gestellt: klinisch fassbare pulmonale Erkrankung mit dem entsprechenden radiologischen Bild, Nachweis von CMV in der Lunge oder respiratorischem Sekret und weitest gehender Ausschluss anderer Ursachen. Der Nachweis von CMV in respiratorischen Sekreten allein ist nicht ausreichend. Die CMV-Enterokolitis ist charakterisiert durch eine weitgehend unspezifische Sympto-

matik mit abdominellen Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe. Da bei CMV-Enterokolitis in ca. 25% der Fälle eine begleitende Virämie fehlt, sollte zusätzlich ein CMV-Direktnachweis aus Stuhl und ggf. eine endoskopische Diagnostik mit Biopsien aus Ulzerationen der betroffenen Darmschleimhaut erfolgen (Ganzenmueller et al., 2009; Ganzenmueller et al., 2014).

Bei einer CMV-Hepatitis oder -Enzephalitis ist zusätzlich zur Funktionsbeeinträchtigung des Organs ein Virusnachweis aus einer Leberbiopsie oder dem Liquor zu fordern. Einzig bei der CMV-Retinitis ist die Diagnose ohne organspezifischen Virusnachweis oder histologisches Präparat zu stellen. Gerade vor dem Hintergrund der klinisch nicht zuverlässig von einer GvHD abgrenzbaren Symptomatik (Lunge, Leber, Darm) ist der zuverlässige Erregernachweis vor therapeutischen Entscheidungen essentiell.

Eine nicht-nachweisbare CMV-DNA schließt das Vorliegen einer gewebeinvasiven CMV-Erkrankung nicht aus (Eid et al., 2010; Westall et al., 2004). Eine höhere CMV-DNA-Konzentration im Gewebe als im peripheren Blut deutet auf eine gewebsinvasive Erkrankung hin; die Diagnose kann insbesondere bei pulmonaler oder intestinaler Beteiligung durch eine histologische und immunhistochemische Diagnostik gesichert werden (Chemaly et al., 2004; Lautenschlager et al., 2006; Solans et al., 1997; Westall et al., 2004).

(ii) Die Daten der VICTOR-Studie zeigen bei SOT eine vergleichbar gute Wirksamkeit für GCV i.v. und VGCV oral bei der Behandlung einer CMV-Infektion (Asberg et al., 2007). VGCV ist in Deutschland nicht zur Therapie einer CMV-Infektion nach NTX zugelassen, wird von Experten jedoch empfohlen. VGCV vermeidet die Risiken einer intravenösen Therapie, bei möglichen Resorptionsstörungen sollte jedoch GCV i.v. eingesetzt werden. Die Dosierung von (V-)GCV soll auf die Nierenfunktion und bei Kindern adaptiert werden (siehe Tabelle 7). Obwohl FOS so wirksam wie GCV ist, wird es wegen der Nephrotoxizität und aus praktischen Erwägungen heraus (z.B. Erfordernis einer Vorhydratation und Elektrolyt-Überwachung) eher als *second-line*-Medikament verwendet.

(iii) Bei Vorliegen viraler DNAämie sollte die Therapie solange erfolgen, bis die CMV-DNA in zwei aufeinander folgenden Proben unter der Nachweisgrenze liegt. Bei kompartimentierter Infektion ohne Virämie soll die Therapie bis zur klinischen Ausheilung fortgeführt werden. Die Dauer der sekundären Prophylaxe sollte das Risiko einer schweren Rezidivierung und das Ausmaß der Immunsuppression reflektieren (Asberg et al., 2007).

(iv) Ein Anstieg der CMV-DNA-Konzentration in den ersten zwei Wochen der antiviralen Therapie spricht nicht für die Entwicklung einer CMV-Resistenz (Boivin et al., 2009). Da bei GCV-Therapie zu über 90% Mutationen im Bereich der UL97-Kinase entstehen, sollte zunächst das Gen für die UL97-Kinase (AS 400-670) und dann für die UL54-Polymerase (AS 300-1000) untersucht werden. Die Auswertung kann mittels eines öffentlich zugänglichen Programms durchgeführt werden (<http://www.informatik.uni-ulm.de/ni/staff/HKestler/HCMV/>).

(v) Für den Einsatz von CDV liegen lediglich Kasuistiken und kleinere Fallserien vor, die über wechselnden Erfolg berichten (Cesaro et al., 2005; Chakrabarti et al., 2001; Ljungman et al., 2001).

(vi) Bei SOT gibt es nur wenige Studien zur unterstützenden Anwendung von Immunglobulinen (Sarmiento et al., 2005a; Sarmiento et al., 2005b; Sarmiento et al., 2006). Im Bereich der allo-SZT ist bei CMV-bedingter interstitieller Pneumonie die Kombination von GCV und Immunglobulinen mit einem 3-Monats-Überleben von 31-85% (Emanuel et al., 1988; Ljungman et al., 1992; Reed et al., 1988; Schmidt et al., 1988) die in den meisten Zentren durchgeführte Therapie. Die Überlegenheit zur alleinigen Therapie mit GCV (3-Monats-Überleben 10-45%) (Erice et al., 1987; Reed et al., 1986; Shepp et al., 1985; Winston et al., 1988) wurde nicht prospektiv gezeigt. Verschiedene Protokolle für Dosierung und Dauer der GCV-Therapie als auch unterschiedliche Immunglobulin-Präparate wurden berichtet. Eine Überlegenheit von CMV-spezifischem Hyper-Immunglobulin gegenüber regulären Immunglobulin-Präparaten konnte nicht gezeigt werden. Eine mögliche Empfehlung zur Therapie ist GCV 2x5 mg/kg/d plus Immunglobuline 0,5 g/kg/d jeden zweiten Tag für insgesamt 21 Tage, gefolgt von einer Erhaltungstherapie bei anhaltender Immunsuppression mit GCV 5 mg/kg/d an 5 Tagen der Woche plus Immunglobuline 0,5 g/kg/d 1x/Woche.

(vii) GCV und FOS können in halber oder voller Dosierung kombiniert werden (Bacigalupo et al., 1996; Mattes et al., 2004). MBV wurde in Einzelfällen in hoher Dosierung (400 mg, 2x/d) bei resistentem CMV erfolgreich eingesetzt (Avery et al., 2010). MBV sollte nicht mit GCV kombiniert werden. Für den adoptiven Transfer CMV- oder multivirusspezifischer T-Zellen in der allo-SZT liegen mittlerweile eine Reihe kleinerer Wirksamkeitsstudien vor, die den Einsatz in der Salvage-Situation rechtfertigen (Bao et al., 2012; Cobbold et al., 2005; Einsele et al., 2002; Feuchtinger et al., 2010; Koehne et al., 2015; Meij et al., 2012; Micklethwaite et al., 2007; Micklethwaite et al., 2008; Peggs et al., 2011; Peggs et al., 2003; Perruccio et al., 2005; Schmitt et al., 2011; Uhlin et al., 2012; Walter et al., 1995) (Übersicht in: (Roddie and Peggs, 2017)). Bei vorbekannter GCV-Resistenz wird bei erneuter Symptomatik nach replikationsfreier Phase eine wiederholte Resistenztestung empfohlen; bei fehlenden Mutationen ist ein erneuter Einsatz von GCV möglich.

Verfasser²:

Hermann Einsele (DGHO)

Britta Eiz-Vesper (DGTI)

Lutz Fischer (DTG)

Klaus Hamprecht (GfV)

Britta Höcker (GPN)

Manfred Hönig (DGKJ)

Johannes Korth (DGIM)

Thomas Mertens (GfV)

Detlef Michel (GfV)

Barbara Schmidt (GfV)

Ansgar Schulz (API)

Martina Sester (DVV)

Christof Stamm (DGTHG)

Burkhard Tönshoff (DTG)

Jürgen Wenzel (GfV)

Oliver Witzke (DGfN)

² Herrn Prof. Dr. Zeichhardt (INSTAND) wird für hilfreiche Kommentare gedankt.

Referenzen

- Abate, D., Fiscono, M., Saldan, A., Cofano, S., Mengoli, C., Sgarabotto, D., d'Agostino, C., Barzon, L., Cusinato, R., Toscano, G., *et al.* (2012). Human cytomegalovirus-specific T-cell immune reconstitution in preemptively treated heart transplant recipients identifies subjects at critical risk for infection. *Journal of clinical microbiology* *50*, 1974-1980.
- Abate, D., Saldan, A., Fiscono, M., Cofano, S., Paciolla, A., Furian, L., Ekser, B., Biasolo, M.A., Cusinato, R., Mengoli, C., *et al.* (2010). Evaluation of cytomegalovirus (CMV)-specific T cell immune reconstitution revealed that baseline antiviral immunity, prophylaxis, or preemptive therapy but not antithymocyte globulin treatment contribute to CMV-specific T cell reconstitution in kidney transplant recipients. *The Journal of infectious diseases* *202*, 585-594.
- Alain, S., Revest, M., Veyer, D., Essig, M., Rerolles, J.P., Rawlinson, W., Mengelle, C., Huynh, A., Kamar, N., Garrigue, I., *et al.* (2013). Maribavir use in practice for cytomegalovirus infection in French transplantation centers. *Transplantation proceedings* *45*, 1603-1607.
- Arthurs, S.K., Eid, A.J., Pedersen, R.A., Kremers, W.K., Cosio, F.G., Patel, R., and Razonable, R.R. (2008). Delayed-onset primary cytomegalovirus disease and the risk of allograft failure and mortality after kidney transplantation. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* *46*, 840-846.
- Asberg, A., Humar, A., Jardine, A.G., Rollag, H., Pescovitz, M.D., Mouas, H., Bignamini, A., Toz, H., Dittmer, I., Montejo, M., *et al.* (2009). Long-term outcomes of CMV disease treatment with valganciclovir versus IV ganciclovir in solid organ transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* *9*, 1205-1213.
- Asberg, A., Humar, A., Rollag, H., Jardine, A.G., Mouas, H., Pescovitz, M.D., Sgarabotto, D., Tuncer, M., Noronha, I.L., Hartmann, A., *et al.* (2007). Oral valganciclovir is noninferior to intravenous ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* *7*, 2106-2113.
- Atabani, S.F., Smith, C., Atkinson, C., Aldridge, R.W., Rodriguez-Peralvarez, M., Rolando, N., Harber, M., Jones, G., O'Riordan, A., Burroughs, A.K., *et al.* (2012). Cytomegalovirus replication kinetics in solid organ transplant recipients managed by preemptive therapy. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* *12*, 2457-2464.
- Atkinson, K., Downs, K., Golenia, M., Biggs, J., Marshall, G., Dodds, A., and Concannon, A. (1991). Prophylactic use of ganciclovir in allogeneic bone marrow transplantation: absence of clinical cytomegalovirus infection. *British journal of haematology* *79*, 57-62.
- Avery, R.K., Marty, F.M., Strasfeld, L., Lee, I., Arrieta, A., Chou, S., Tatarowicz, W., and Villano, S. (2010). Oral maribavir for treatment of refractory or resistant cytomegalovirus infections in transplant recipients. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society* *12*, 489-496.
- Bacigalupo, A., Bregante, S., Tedone, E., Isaza, A., Van Lint, M.T., Moro, F., Trespi, G., Occhini, D., Gualandi, F., Lamparelli, T., *et al.* (1996). Combined foscarnet -ganciclovir treatment for cytomegalovirus infections after allogeneic hemopoietic stem cell transplantation (Hsct). *Bone marrow transplantation* *18 Suppl 2*, 110-114.
- Baldanti, F., Michel, D., Simoncini, L., Heuschmid, M., Zimmermann, A., Minisini, R., Schaarschmidt, P., Schmid, T., Gerna, G., and Mertens, T. (2002). Mutations in the UL97 ORF of ganciclovir-resistant clinical cytomegalovirus isolates differentially affect GCV phosphorylation as determined in a recombinant vaccinia virus system. *Antiviral research* *54*, 59-67.
- Banas, B., Boger, C.A., Luckhoff, G., Kruger, B., Barabas, S., Batzilla, J., Schemmerer, M., Kostler, J., Bendfeldt, H., Rascle, A., *et al.* (2017). Validation of T-Track(R) CMV to assess the functionality of cytomegalovirus-reactive cell-mediated immunity in hemodialysis patients. *BMC immunology* *18*, 15.
- Banas, B., Steubl, D., Renders, L., Chittka, D., Banas, M.C., Wekerle, T., Koch, M., Witzke, O., Muhlfeld, A., Sommerer, C., *et al.* (2018). Clinical validation of a novel enzyme-linked immunosorbent spot assay-based in vitro diagnostic assay to monitor cytomegalovirus-specific cell-mediated immunity in kidney transplant recipients: a multicenter, longitudinal, prospective, observational study. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* *31*, 436-450.
- Bao, L., Cowan, M.J., Dunham, K., Horn, B., McGuirk, J., Gilman, A., and Lucas, K.G. (2012). Adoptive immunotherapy with CMV-specific cytotoxic T lymphocytes for stem cell transplant patients with refractory CMV infections. *Journal of immunotherapy* *35*, 293-298.
- Barabas, S., Spindler, T., Kiener, R., Tonar, C., Lugner, T., Batzilla, J., Bendfeldt, H., Rascle, A., Asbach, B., Wagner, R., *et al.* (2017). An optimized IFN-gamma ELISpot assay for the sensitive and standardized monitoring of CMV protein-reactive effector cells of cell-mediated immunity. *BMC immunology* *18*, 14.
- Battiwalla, M., Papham, P., Almyroudis, N.G., McCarthy, A., Abdelhalim, A., Elefante, A., Smith, P., Becker, J., McCarthy, P.L., and Segal, B.H. (2007). Leflunomide failure to control recurrent cytomegalovirus infection in the setting of renal failure after allogeneic stem cell transplantation. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society* *9*, 28-32.
- Behrendt, C.E., Rosenthal, J., Bolotin, E., Nakamura, R., Zaia, J., and Forman, S.J. (2009). Donor and recipient CMV serostatus and outcome of pediatric allogeneic HSCT for acute leukemia in the era of CMV-preemptive therapy. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* *15*, 54-60.
- Biron, K.K. (2006). Antiviral drugs for cytomegalovirus diseases. *Antiviral research* *71*, 154-163.
- Biron, K.K., Fyfe, J.A., Stanat, S.C., Leslie, L.K., Sorrell, J.B., Lambe, C.U., and Coen, D.M. (1986). A human cytomegalovirus mutant resistant to the nucleoside analog 9-[(2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethoxy)methyl]guanine (BW B759U) induces

reduced levels of BW B759U triphosphate. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* *83*, 8769-8773.

Bodro, M., Sabe, N., Llado, L., Baliellas, C., Niubo, J., Castellote, J., Fabregat, J., Rafecas, A., and Carratala, J. (2012). Prophylaxis versus preemptive therapy for cytomegalovirus disease in high-risk liver transplant recipients. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* *18*, 1093-1099.

Boeckh, M., Gooley, T.A., Myerson, D., Cunningham, T., Schoch, G., and Bowden, R.A. (1996). Cytomegalovirus pp65 antigenemia-guided early treatment with ganciclovir versus ganciclovir at engraftment after allogeneic marrow transplantation: a randomized double-blind study. *Blood* *88*, 4063-4071.

Boeckh, M., Leisenring, W., Riddell, S.R., Bowden, R.A., Huang, M.L., Myerson, D., Stevens-Ayers, T., Flowers, M.E., Cunningham, T., and Corey, L. (2003). Late cytomegalovirus disease and mortality in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants: importance of viral load and T-cell immunity. *Blood* *101*, 407-414.

Boillat Blanco, N., Pascual, M., Venetz, J.P., Nseir, G., Meylan, P.R., and Manuel, O. (2011). Impact of a preemptive strategy after 3 months of valganciclovir cytomegalovirus prophylaxis in kidney transplant recipients. *Transplantation* *91*, 251-255.

Boivin, G., Gilbert, C., Gaudreau, A., Greenfield, I., Sudlow, R., and Roberts, N.A. (2001). Rate of emergence of cytomegalovirus (CMV) mutations in leukocytes of patients with acquired immunodeficiency syndrome who are receiving valganciclovir as induction and maintenance therapy for CMV retinitis. *The Journal of infectious diseases* *184*, 1598-1602.

Boivin, G., Goyette, N., Gilbert, C., Humar, A., and Covington, E. (2005). Clinical impact of ganciclovir-resistant cytomegalovirus infections in solid organ transplant patients. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society* *7*, 166-170.

Boivin, G., Goyette, N., Gilbert, C., Roberts, N., Macey, K., Paya, C., Pescovitz, M.D., Humar, A., Dominguez, E., Washburn, K., *et al.* (2004). Absence of cytomegalovirus-resistance mutations after valganciclovir prophylaxis, in a prospective multicenter study of solid-organ transplant recipients. *The Journal of infectious diseases* *189*, 1615-1618.

Boivin, G., Goyette, N., Rollag, H., Jardine, A.G., Pescovitz, M.D., Asberg, A., Ives, J., Hartmann, A., and Humar, A. (2009). Cytomegalovirus resistance in solid organ transplant recipients treated with intravenous ganciclovir or oral valganciclovir. *Antiviral therapy* *14*, 697-704.

Bollard, C.M., and Heslop, H.E. (2016). T cells for viral infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Blood* *127*, 3331-3340.

Borchers, S., Bremm, M., Lehrnbecher, T., Dammann, E., Pabst, B., Wolk, B., Esser, R., Yildiz, M., Eder, M., Stadler, M., *et al.* (2012). Sequential anti-cytomegalovirus response monitoring may allow prediction of cytomegalovirus reactivation after allogeneic stem cell transplantation. *PloS one* *7*, e50248.

Borchers, S., Luther, S., Lips, U., Hahn, N., Kontsendorn, J., Stadler, M., Buchholz, S., Diedrich, H., Eder, M., Koehl, U., *et al.* (2011). Tetramer monitoring to assess risk factors for recurrent cytomegalovirus reactivation and reconstitution of antiviral immunity post allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society* *13*, 222-236.

Bowden, R.A., Sayers, M., Flournoy, N., Newton, B., Banaji, M., Thomas, E.D., and Meyers, J.D. (1986). Cytomegalovirus immune globulin and seronegative blood products to prevent primary cytomegalovirus infection after marrow transplantation. *The New England journal of medicine* *314*, 1006-1010.

Brennan, D.C., Legendre, C., Patel, D., Mange, K., Wiland, A., McCague, K., and Shihab, F.S. (2011). Cytomegalovirus incidence between everolimus versus mycophenolate in de novo renal transplants: pooled analysis of three clinical trials. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* *11*, 2453-2462.

Brestrich, G., Zwinger, S., Fischer, A., Schmuck, M., Rohmild, A., Hammer, M.H., Kurtz, A., Uharek, L., Knosalla, C., Lehmkühl, H., *et al.* (2009). Adoptive T-cell therapy of a lung transplanted patient with severe CMV disease and resistance to antiviral therapy. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* *9*, 1679-1684.

Broers, A.E., van Der Holt, R., van Esser, J.W., Gratama, J.W., Henzen-Logmans, S., Kuenen-Boumeester, V., Lowenberg, B., and Cornelissen, J.J. (2000). Increased transplant-related morbidity and mortality in CMV-seropositive patients despite highly effective prevention of CMV disease after allogeneic T-cell-depleted stem cell transplantation. *Blood* *95*, 2240-2245.

Caliendo, A.M., Schuurman, R., Yen-Lieberman, B., Spector, S.A., Andersen, J., Manjiry, R., Crumpacker, C., Lurain, N.S., Erice, A., and Cmv Working Group of the Complications of Hiv Disease Rac, A.C.T.G. (2001). Comparison of quantitative and qualitative PCR assays for cytomegalovirus DNA in plasma. *Journal of clinical microbiology* *39*, 1334-1338.

Caliendo, A.M., St George, K., Allegra, J., Bullotta, A.C., Gilbane, L., and Rinaldo, C.R. (2002). Distinguishing cytomegalovirus (CMV) infection and disease with CMV nucleic acid assays. *Journal of clinical microbiology* *40*, 1581-1586.

Cannon, M.J., Hyde, T.B., and Schmid, D.S. (2011). Review of cytomegalovirus shedding in bodily fluids and relevance to congenital cytomegalovirus infection. *Reviews in medical virology* *21*, 240-255.

Cantisani, S., Lara, R., Montejo, M., Redel, J., Rodriguez-Benot, A., Gutierrez-Aroca, J., Gonzalez-Padilla, M., Bueno, L., Rivero, A., Solana, R., *et al.* (2013). Pretransplant interferon-gamma secretion by CMV-specific CD8+ T cells informs the risk of CMV replication after transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* *13*, 738-745.

Cesaro, S., Zhou, X., Manzardo, C., Buonfrate, D., Cusinato, R., Tridello, G., Mengoli, C., Palu, G., and Messina, C. (2005). Cidofovir for cytomegalovirus reactivation in pediatric patients after hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* *34*, 129-132.

Chakrabarti, S., Collingham, K.E., Osman, H., Fegan, C.D., and Milligan, D.W. (2001). Cidofovir as primary pre-emptive therapy for post-transplant cytomegalovirus infections. *Bone marrow transplantation* *28*, 879-881.

Chemaly, R.F., Ullmann, A.J., Stoelben, S., Richard, M.P., Bornhauser, M., Groth, C., Einsele, H., Silverman, M., Mullane, K.M., Brown, J., *et al.* (2014). Letermovir for cytomegalovirus prophylaxis in hematopoietic-cell transplantation. *The New England journal of medicine* 370, 1781-1789.

Chemaly, R.F., Yen-Lieberman, B., Castilla, E.A., Reilly, A., Arrigain, S., Farver, C., Avery, R.K., Gordon, S.M., and Procop, G.W. (2004). Correlation between viral loads of cytomegalovirus in blood and bronchoalveolar lavage specimens from lung transplant recipients determined by histology and immunohistochemistry. *Journal of clinical microbiology* 42, 2168-2172.

Cherrier, L., Nasar, A., Goodlet, K.J., Nailor, M.D., Tokman, S., and Chou, S. (2018). Emergence of letermovir resistance in a lung transplant recipient with ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 18, 3060-3064.

Chmiel, C., Speich, R., Hofer, M., Michel, D., Mertens, T., Weder, W., and Boehler, A. (2008). Ganciclovir/valganciclovir prophylaxis decreases cytomegalovirus-related events and bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 46, 831-839.

Chou, S., Marousek, G., Guentzel, S., Follansbee, S.E., Poscher, M.E., Lalezari, J.P., Miner, R.C., and Drew, W.L. (1997). Evolution of mutations conferring multidrug resistance during prophylaxis and therapy for cytomegalovirus disease. *The Journal of infectious diseases* 176, 786-789.

Chou, S., Satterwhite, L.E., and Ercolani, R.J. (2018). New Locus of Drug Resistance in the Human Cytomegalovirus UL56 Gene Revealed by In Vitro Exposure to Letermovir and Ganciclovir. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 62.

Cobbold, M., Khan, N., Pourgheysari, B., Tauro, S., McDonald, D., Osman, H., Assenmacher, M., Billingham, L., Steward, C., Crawley, C., *et al.* (2005). Adoptive transfer of cytomegalovirus-specific CTL to stem cell transplant patients after selection by HLA-peptide tetramers. *The Journal of experimental medicine* 202, 379-386.

Costa, C., Astegiano, S., Terlizzi, M.E., Sidoti, F., Curtoni, A., Solidoro, P., Baldi, S., Bergallo, M., and Cavallo, R. (2011). Evaluation and significance of cytomegalovirus-specific cellular immune response in lung transplant recipients. *Transplantation proceedings* 43, 1159-1161.

Couzi, L., Helou, S., Bachelet, T., Moreau, K., Martin, S., Morel, D., Lafon, M.E., Boyer, B., Alain, S., Garrigue, I., *et al.* (2012). High incidence of anticytomegalovirus drug resistance among D+R- kidney transplant recipients receiving preemptive therapy. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 12, 202-209.

David-Neto, E., Triboni, A.H., Paula, F.J., Vilas Boas, L.S., Machado, C.M., Agena, F., Latif, A.Z., Alencar, C.S., Pierrotti, L.C., Nahas, W.C., *et al.* (2014). A double-blinded, prospective study to define antigenemia and quantitative real-time polymerase chain reaction cutoffs to start preemptive therapy in low-risk, seropositive, renal transplanted recipients. *Transplantation* 98, 1077-1081.

De Clercq, E., Sakuma, T., Baba, M., Pauwels, R., Balzarini, J., Rosenberg, I., and Holy, A. (1987). Antiviral activity of phosphonylmethoxyalkyl derivatives of purine and pyrimidines. *Antiviral research* 8, 261-272.

De Witte, T., Schattenberg, A., Van Dijk, B.A., Galama, J., Olthuis, H., Van der Meer, J.W., and Kunst, V.A. (1990). Prevention of primary cytomegalovirus infection after allogeneic bone marrow transplantation by using leukocyte-poor random blood products from cytomegalovirus-unscreened blood-bank donors. *Transplantation* 50, 964-968.

DeRienzo, S.Y., Chiang, K.Y., O'Neal, W.M., Godder, K., Abhyankar, S., Christiansen, N.P., Bridges, K.D., and Henslee-Downey, P.J. (2000). Evaluation of the half-life of intravenous human cytomegalovirus immune globulin in patients receiving partially mismatched related donor bone marrow transplantation. *Pharmacotherapy* 20, 1175-1178.

Dimech, W., Cabuang, L.M., Grunert, H.P., Lindig, V., James, V., Senechal, B., Vincini, G.A., and Zeichhardt, H. (2018). Results of cytomegalovirus DNA viral loads expressed in copies per millilitre and international units per millilitre are equivalent. *Journal of virological methods* 252, 15-23.

Dirks, J., Tas, H., Schmidt, T., Kirsch, S., Gartner, B.C., Sester, U., and Sester, M. (2013). PD-1 analysis on CD28(-) CD27(-) CD4 T cells allows stimulation-independent assessment of CMV viremic episodes in transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 13, 3132-3141.

Drew, W.L., Miner, R.C., Busch, D.F., Follansbee, S.E., Gullett, J., Mehalko, S.G., Gordon, S.M., Owen, W.F., Jr., Matthews, T.R., Buhles, W.C., *et al.* (1991). Prevalence of resistance in patients receiving ganciclovir for serious cytomegalovirus infection. *The Journal of infectious diseases* 163, 716-719.

Drew, W.L., Miner, R.C., Marousek, G.I., and Chou, S. (2006). Maribavir sensitivity of cytomegalovirus isolates resistant to ganciclovir, cidofovir or foscarnet. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 37, 124-127.

Drobyski, W.R., Knox, K.K., Carrigan, D.R., and Ash, R.C. (1991). Foscarnet therapy of ganciclovir-resistant cytomegalovirus in marrow transplantation. *Transplantation* 52, 155-157.

Eckle, T., Jahn, G., and Hamprecht, K. (2004). The influence of mixed HCMV UL97 wildtype and mutant strains on ganciclovir susceptibility in a cell associated plaque reduction assay. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 30, 50-56.

Eckle, T., Lang, P., Prix, L., Jahn, G., Klingebiel, T., Handgretinger, R., Selle, B., Niethammer, D., and Hamprecht, K. (2002). Rapid development of ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection in children after allogeneic stem cell transplantation in the early phase of immune cell recovery. *Bone marrow transplantation* 30, 433-439.

Eckle, T., Prix, L., Jahn, G., Klingebiel, T., Handgretinger, R., Selle, B., and Hamprecht, K. (2000). Drug-resistant human cytomegalovirus infection in children after allogeneic stem cell transplantation may have different clinical outcomes. *Blood* 96, 3286-3289.

Egli, A., Binet, I., Binggeli, S., Jager, C., Dumoulin, A., Schaub, S., Steiger, J., Sester, U., Sester, M., and Hirsch, H.H. (2008). Cytomegalovirus-specific T-cell responses and viral replication in kidney transplant recipients. *Journal of translational medicine* 6, 29.

Eid, A.J., Arthurs, S.K., Deziel, P.J., Wilhelm, M.P., and Razonable, R.R. (2010). Clinical predictors of relapse after treatment of primary gastrointestinal cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 10, 157-161.

Einsele, H., Ehninger, G., Hebart, H., Wittkowski, K.M., Schuler, U., Jahn, G., Mackes, P., Herter, M., Klingebiel, T., Loffler, J., *et al.* (1995). Polymerase chain reaction monitoring reduces the incidence of cytomegalovirus disease and the duration and side effects of antiviral therapy after bone marrow transplantation. *Blood* 86, 2815-2820.

Einsele, H., Mielke, S., and Grigoleit, G.U. (2014). Diagnosis and treatment of cytomegalovirus 2013. *Current opinion in hematology* 21, 470-475.

Einsele, H., Roosnek, E., Rufer, N., Sinzger, C., Riegler, S., Loffler, J., Grigoleit, U., Moris, A., Rammensee, H.G., Kanz, L., *et al.* (2002). Infusion of cytomegalovirus (CMV)-specific T cells for the treatment of CMV infection not responding to antiviral chemotherapy. *Blood* 99, 3916-3922.

Eiz-Vesper, B., Maecker-Kolhoff, B., and Blasczyk, R. (2012). Adoptive T-cell immunotherapy from third-party donors: characterization of donors and set up of a T-cell donor registry. *Frontiers in immunology* 3, 410.

El Chaer, F., Mori, N., Shah, D., Oliver, N., Wang, E., Jan, A., Doan, V., Tverdek, F., Tayar, J., Ariza-Heredia, E., *et al.* (2016). Adjuvant and salvage therapy with leflunomide for recalcitrant cytomegalovirus infections in hematopoietic cell transplantation recipients: A case series. *Antiviral research* 135, 91-96.

Emanuel, D., Cunningham, I., Jules-Elysee, K., Brochstein, J.A., Kernan, N.A., Laver, J., Stover, D., White, D.A., Fels, A., Polsky, B., *et al.* (1988). Cytomegalovirus pneumonia after bone marrow transplantation successfully treated with the combination of ganciclovir and high-dose intravenous immune globulin. *Annals of internal medicine* 109, 777-782.

Emery, V.C., Sabin, C.A., Cope, A.V., Gor, D., Hassan-Walker, A.F., and Griffiths, P.D. (2000). Application of viral-load kinetics to identify patients who develop cytomegalovirus disease after transplantation. *Lancet* 355, 2032-2036.

Erice, A., Chou, S., Biron, K.K., Stanat, S.C., Balfour, H.H., Jr., and Jordan, M.C. (1989). Progressive disease due to ganciclovir-resistant cytomegalovirus in immunocompromised patients. *The New England journal of medicine* 320, 289-293.

Erice, A., Jordan, M.C., Chace, B.A., Fletcher, C., Chinnock, B.J., and Balfour, H.H., Jr. (1987). Ganciclovir treatment of cytomegalovirus disease in transplant recipients and other immunocompromised hosts. *Jama* 257, 3082-3087.

Faure, E., Galperine, T., Cannesson, O., Alain, S., Gnemmi, V., Goeminne, C., Dewilde, A., Bene, J., Lasri, M., Lessore de Sainte Foy, C., *et al.* (2016). Case report: Brincidofovir-induced reversible severe acute kidney injury in 2 solid-organ transplant for treatment of cytomegalovirus infection. *Medicine* 95, e5226.

Feuchtinger, T., Opher, K., Bethge, W.A., Topp, M.S., Schuster, F.R., Weissinger, E.M., Mohty, M., Or, R., Maschan, M., Schumm, M., *et al.* (2010). Adoptive transfer of pp65-specific T cells for the treatment of chemorefractory cytomegalovirus disease or reactivation after haploidentical and matched unrelated stem cell transplantation. *Blood* 116, 4360-4367.

Florescu, D.F., Abu-Elmagd, K., Mercer, D.F., Qiu, F., and Kalil, A.C. (2014). An international survey of cytomegalovirus prevention and treatment practices in intestinal transplantation. *Transplantation* 97, 78-82.

Frietsch, J.J., Michel, D., Stamminger, T., Hunstig, F., Birndt, S., Schnetzke, U., Scholl, S., Hochhaus, A., and Hilgendorf, I. (2019). In Vivo Emergence of UL56 C325Y Cytomegalovirus Resistance to Letermovir in a Patient with Acute Myeloid Leukemia after Hematopoietic Cell Transplantation. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases* 11, e2019001.

Gabardi, S., Asipenko, N., Fleming, J., Lor, K., McDevitt-Potter, L., Mohammed, A., Rogers, C., Tichy, E.M., Weng, R., and Lee, R.A. (2015). Evaluation of Low- Versus High-dose Valganciclovir for Prevention of Cytomegalovirus Disease in High-risk Renal Transplant Recipients. *Transplantation* 99, 1499-1505.

Ganzenmueller, T., Henke-Gendo, C., Schlue, J., Wedemeyer, J., Huebner, S., and Heim, A. (2009). Quantification of cytomegalovirus DNA levels in intestinal biopsies as a diagnostic tool for CMV intestinal disease. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 46, 254-258.

Ganzenmueller, T., Kluba, J., Becker, J.U., Bachmann, O., and Heim, A. (2014). Detection of cytomegalovirus (CMV) by real-time PCR in fecal samples for the non-invasive diagnosis of CMV intestinal disease. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 61, 517-522.

Germi, R., Mariette, C., Alain, S., Lupo, J., Thiebaut, A., Brion, J.P., Epaulard, O., Saint Raymond, C., Malvezzi, P., and Morand, P. (2014). Success and failure of artesunate treatment in five transplant recipients with disease caused by drug-resistant cytomegalovirus. *Antiviral research* 101, 57-61.

Gerna, G., Baldanti, F., Lilleri, D., Parea, M., Torsellini, M., Castiglioni, B., Vitulo, P., Pellegrini, C., Vigano, M., Grossi, P., *et al.* (2003). Human cytomegalovirus pp67 mRNAemia versus pp65 antigenemia for guiding preemptive therapy in heart and lung transplant recipients: a prospective, randomized, controlled, open-label trial. *Transplantation* 75, 1012-1019.

Gerna, G., Lilleri, D., Chiesa, A., Zelini, P., Furione, M., Comolli, G., Pellegrini, C., Sarchi, E., Migotto, C., Bonora, M.R., *et al.* (2011). Virologic and immunologic monitoring of cytomegalovirus to guide preemptive therapy in solid-organ transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 11, 2463-2471.

Gerna, G., Lilleri, D., Fornara, C., Comolli, G., Lozza, L., Campana, C., Pellegrini, C., Meloni, F., and Rampino, T. (2006). Monitoring of human cytomegalovirus-specific CD4 and CD8 T-cell immunity in patients receiving solid organ transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 6, 2356-2364.

Geyeregger, R., Freimuller, C., Stevanovic, S., Stemberger, J., Mester, G., Dmytrus, J., Lion, T., Rammensee, H.G., Fischer, G., Eiz-Vesper, B., *et al.* (2013). Short-term in-vitro expansion improves monitoring and allows affordable generation of virus-specific T-cells against several viruses for a broad clinical application. *PLoS one* *8*, e59592.

Giest, S., Grace, S., Senegaglia, A.C., Pasquini, R., Gonzalo-Daganzo, R.M., Fernandez, M.N., Mackinnon, S., Madrigal, J.A., and Travers, P.J. (2010). Cytomegalovirus-specific CD8(+) T cells targeting different HLA/peptide combinations correlate with protection but at different threshold frequencies. *British journal of haematology* *148*, 311-322.

Gohring, K., Wolf, D., Bethge, W., Mikeler, E., Faul, C., Vogel, W., Vohringer, M.C., Jahn, G., and Hamprecht, K. (2013). Dynamics of coexisting HCMV-UL97 and UL54 drug-resistance associated mutations in patients after haematopoietic cell transplantation. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* *57*, 43-49.

Goldner, T., Hewlett, G., Ettischer, N., Ruebsamen-Schaeff, H., Zimmermann, H., and Lischka, P. (2011). The novel anticytomegalovirus compound AIC246 (Letermovir) inhibits human cytomegalovirus replication through a specific antiviral mechanism that involves the viral terminase. *Journal of virology* *85*, 10884-10893.

Goodrich, J.M., Bowden, R.A., Fisher, L., Keller, C., Schoch, G., and Meyers, J.D. (1993). Ganciclovir prophylaxis to prevent cytomegalovirus disease after allogeneic marrow transplant. *Annals of internal medicine* *118*, 173-178.

Gratama, J.W., Brooimans, R.A., van der Holt, B., Sintnicolaas, K., van Doornum, G., Niesters, H.G., Lowenberg, B., and Cornelissen, J.J. (2008). Monitoring cytomegalovirus IE-1 and pp65-specific CD4+ and CD8+ T-cell responses after allogeneic stem cell transplantation may identify patients at risk for recurrent CMV reactivations. *Cytometry Part B, Clinical cytometry* *74*, 211-220.

Green, M.L., Leisenring, W.M., Xie, H., Walter, R.B., Mielcarek, M., Sandmaier, B.M., Riddell, S.R., and Boeckh, M. (2013). CMV reactivation after allogeneic HCT and relapse risk: evidence for early protection in acute myeloid leukemia. *Blood* *122*, 1316-1324.

Greiner, M., Cusini, A., Ruesch, M., Schiesser, M., Ledergerber, B., Fehr, T., and Mueller, N.J. (2012). A stringent preemptive protocol reduces cytomegalovirus disease in the first 6 months after kidney transplantation. *Infection* *40*, 669-675.

Griffiths, P.D., and Emery, V.C. (2014). Taming the transplantation troll by targeting terminase. *The New England journal of medicine* *370*, 1844-1846.

Gupta, M.P., Coombs, P., Prockop, S.E., Hasan, A.A., Doubrovina, E., O'Reilly, R.J., Cohen, S.H., Park, S.S., and Kiss, S. (2015). Treatment of cytomegalovirus retinitis with cytomegalovirus-specific T-lymphocyte infusion. *Ophthalmic surgery, lasers & imaging retina* *46*, 80-82.

Hammond, S.P., Martin, S.T., Roberts, K., Gabardi, S., Fuhlbrigge, A.L., Camp, P.C., Goldberg, H.J., Marty, F.M., and Baden, L.R. (2013). Cytomegalovirus disease in lung transplantation: impact of recipient seropositivity and duration of antiviral prophylaxis. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society* *15*, 163-170.

Hamprecht, K., Eckle, T., Prix, L., Faul, C., Einsele, H., and Jahn, G. (2003). Ganciclovir-resistant cytomegalovirus disease after allogeneic stem cell transplantation: pitfalls of phenotypic diagnosis by in vitro selection of an UL97 mutant strain. *The Journal of infectious diseases* *187*, 139-143.

Hamprecht, K., Kagan, K.O., and Goelz, R. (2014). Hyperimmune globulin to prevent congenital CMV infection. *The New England journal of medicine* *370*, 2543.

Hamprecht, K., Steinmassl, M., Einsele, H., and Jahn, G. (1998). Discordant detection of human cytomegalovirus DNA from peripheral blood mononuclear cells, granulocytes and plasma: correlation to viremia and HCMV infection. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* *11*, 125-136.

Hantz, S., Garnier-Geoffroy, F., Mazon, M.C., Garrigue, I., Merville, P., Mengelle, C., Rostaing, L., Saint Marcoux, F., Essig, M., Rerolle, J.P., *et al.* (2010). Drug-resistant cytomegalovirus in transplant recipients: a French cohort study. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* *65*, 2628-2640.

Harvala, H., Stewart, C., Muller, K., Burns, S., Marson, L., MacGilchrist, A., and Johannessen, I. (2013). High risk of cytomegalovirus infection following solid organ transplantation despite prophylactic therapy. *Journal of medical virology* *85*, 893-898.

Hayden, R.T., Sun, Y., Tang, L., Procop, G.W., Hillyard, D.R., Pinsky, B.A., Young, S.A., and Caliendo, A.M. (2017). Progress in Quantitative Viral Load Testing: Variability and Impact of the WHO Quantitative International Standards. *Journal of clinical microbiology* *55*, 423-430.

Haynes, R.J., Kline, M.C., Toman, B., Scott, C., Wallace, P., Butler, J.M., and Holden, M.J. (2013). Standard reference material 2366 for measurement of human cytomegalovirus DNA. *The Journal of molecular diagnostics : JMD* *15*, 177-185.

Hecker, M., Qiu, D., Marquardt, K., Bein, G., and Hackstein, H. (2004). Continuous cytomegalovirus seroconversion in a large group of healthy blood donors. *Vox sanguinis* *86*, 41-44.

Heldenbrand, S., Li, C., Cross, R.P., DePiero, K.A., Dick, T.B., Ferguson, K., Kim, M., Newkirk, E., Park, J.M., Sudaria-Kerr, J., *et al.* (2016). Multicenter evaluation of efficacy and safety of low-dose versus high-dose valganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in donor and recipient positive (D+/R+) renal transplant recipients. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society* *18*, 904-912.

Hirsch, H.H., Lautenschlager, I., Pinsky, B.A., Cardenoso, L., Aslam, S., Cobb, B., Vilchez, R.A., and Valsamakis, A. (2013). An international multicenter performance analysis of cytomegalovirus load tests. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* *56*, 367-373.

Hiwarkar, P., Gajdosova, E., Qasim, W., Worth, A., Breuer, J., Chiesa, R., Ridout, D., Edelsten, C., Moore, A., Amrolia, P., *et al.* (2014). Frequent occurrence of cytomegalovirus retinitis during immune reconstitution warrants regular ophthalmic screening in high-risk pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* *58*, 1700-1706.

Hocker, B., Zencke, S., Krupka, K., Fichtner, A., Pape, L., Dello Strologo, L., Guzzo, I., Topaloglu, R., Kranz, B., Konig, J., *et al.* (2016a). Cytomegalovirus Infection in Pediatric Renal Transplantation and the Impact of Chemoprophylaxis With (Val-)Ganciclovir. *Transplantation* *100*, 862-870.

Hocker, B., Zencke, S., Pape, L., Krupka, K., Koster, L., Fichtner, A., Dello Strologo, L., Guzzo, I., Topaloglu, R., Kranz, B., *et al.* (2016b). Impact of Everolimus and Low-Dose Cyclosporin on Cytomegalovirus Replication and Disease in Pediatric Renal Transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* *16*, 921-929.

Holmes-Liew, C.L., Holmes, M., Beagley, L., Hopkins, P., Chambers, D., Smith, C., and Khanna, R. (2015). Adoptive T-cell immunotherapy for ganciclovir-resistant CMV disease after lung transplantation. *Clinical & translational immunology* *4*, e35.

Humar, A., Gregson, D., Caliendo, A.M., McGeer, A., Malkan, G., Krajden, M., Corey, P., Greig, P., Walmsley, S., Levy, G., *et al.* (1999). Clinical utility of quantitative cytomegalovirus viral load determination for predicting cytomegalovirus disease in liver transplant recipients. *Transplantation* *68*, 1305-1311.

Humar, A., Kumar, D., Boivin, G., and Caliendo, A.M. (2002). Cytomegalovirus (CMV) virus load kinetics to predict recurrent disease in solid-organ transplant patients with CMV disease. *The Journal of infectious diseases* *186*, 829-833.

Humar, A., Lebranchu, Y., Vincenti, F., Blumberg, E.A., Punch, J.D., Limaye, A.P., Abramowicz, D., Jardine, A.G., Voulgari, A.T., Ives, J., *et al.* (2010). The efficacy and safety of 200 days valganciclovir cytomegalovirus prophylaxis in high-risk kidney transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* *10*, 1228-1237.

Inagaki, J., Noguchi, M., Kurauchi, K., Tanioka, S., Fukano, R., and Okamura, J. (2016). Effect of Cytomegalovirus Reactivation on Relapse after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Pediatric Acute Leukemia. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* *22*, 300-306.

Jabs, D.A., Enger, C., Dunn, J.P., and Forman, M. (1998a). Cytomegalovirus retinitis and viral resistance: ganciclovir resistance. CMV Retinitis and Viral Resistance Study Group. *The Journal of infectious diseases* *177*, 770-773.

Jabs, D.A., Enger, C., Forman, M., and Dunn, J.P. (1998b). Incidence of foscarnet resistance and cidofovir resistance in patients treated for cytomegalovirus retinitis. The Cytomegalovirus Retinitis and Viral Resistance Study Group. *Antimicrobial agents and chemotherapy* *42*, 2240-2244.

Kaul, D.R., Stoelben, S., Cober, E., Ojo, T., Sandusky, E., Lischka, P., Zimmermann, H., and Rubsamen-Schaeff, H. (2011). First report of successful treatment of multidrug-resistant cytomegalovirus disease with the novel anti-CMV compound AIC246. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* *11*, 1079-1084.

Kekre, N., Tokessy, M., Mallick, R., McDiarmid, S., Huebsch, L., Bredeson, C., Allan, D., Tay, J., Tinmouth, A., and Sheppard, D. (2013). Is cytomegalovirus testing of blood products still needed for hematopoietic stem cell transplant recipients in the era of universal leukoreduction? *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* *19*, 1719-1724.

Khoury, J.A., Storch, G.A., Bohl, D.L., Schuessler, R.M., Torrence, S.M., Lockwood, M., Gaudreault-Keener, M., Koch, M.J., Miller, B.W., Hardinger, K.L., *et al.* (2006). Prophylactic versus preemptive oral valganciclovir for the management of cytomegalovirus infection in adult renal transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* *6*, 2134-2143.

Kliem, V., Fricke, L., Wollbrink, T., Burg, M., Radermacher, J., and Rohde, F. (2008). Improvement in long-term renal graft survival due to CMV prophylaxis with oral ganciclovir: results of a randomized clinical trial. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* *8*, 975-983.

Knox, K.K., Drobyski, W.R., and Carrigan, D.R. (1991). Cytomegalovirus isolate resistant to ganciclovir and foscarnet from a marrow transplant patient. *Lancet* *337*, 1292-1293.

Koehl, U., Dirkwinkel, E., Koenig, M., Erben, S., Soerensen, J., Bader, P., Doerr, H.W., Preiser, W., Weissinger, E., Klingebiel, T., *et al.* (2008). Reconstitution of cytomegalovirus specific T cells after pediatric allogeneic stem cell transplantation: results from a pilot study using a multi-allele CMV tetramer group. *Klinische Padiatrie* *220*, 348-352.

Koehne, G., Hasan, A., Doubrovina, E., Prockop, S., Tyler, E., Wasilewski, G., and O'Reilly, R.J. (2015). Immunotherapy with Donor T Cells Sensitized with Overlapping Pentadecapeptides for Treatment of Persistent Cytomegalovirus Infection or Viremia. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* *21*, 1663-1678.

Koidl, C., Bozic, M., Marth, E., and Kessler, H.H. (2008). Detection of CMV DNA: is EDTA whole blood superior to EDTA plasma? *Journal of virological methods* *154*, 210-212.

Kotton, C.N., Kumar, D., Caliendo, A.M., Asberg, A., Chou, S., Danziger-Isakov, L., Humar, A., and Transplantation Society International, C.M.V.C.G. (2013). Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation* *96*, 333-360.

Kotton, C.N., Kumar, D., Caliendo, A.M., Huprikar, S., Chou, S., Danziger-Isakov, L., Humar, A., and The Transplantation Society International, C.M.V.C.G. (2018). The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation* *102*, 900-931.

Kroger, N., Zabelina, T., Kruger, W., Renges, H., Stute, N., Schrum, J., Kabisch, H., Schafhausen, P., Jaburg, N., Loliger, C., *et al.* (2001). Patient cytomegalovirus seropositivity with or without reactivation is the most important prognostic factor for survival and treatment-related mortality in stem cell transplantation from unrelated donors using pretransplant in vivo T-cell depletion with anti-thymocyte globulin. *British journal of haematology* *113*, 1060-1071.

Kruger, R.M., Shannon, W.D., Arens, M.Q., Lynch, J.P., Storch, G.A., and Trulock, E.P. (1999). The impact of ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection after lung transplantation. *Transplantation* *68*, 1272-1279.

Kumar, D., Chernenko, S., Moussa, G., Cobos, I., Manuel, O., Preiksaitis, J., Venkataraman, S., and Humar, A. (2009). Cell-mediated immunity to predict cytomegalovirus disease in high-risk solid organ transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 9, 1214-1222.

Kwon, S., Jung, B.K., Ko, S.Y., Lee, C.K., and Cho, Y. (2015). Comparison of quantitation of cytomegalovirus DNA by real-time PCR in whole blood with the cytomegalovirus antigenemia assay. *Annals of laboratory medicine* 35, 99-104.

Lalezari, J.P., Aberg, J.A., Wang, L.H., Wire, M.B., Miner, R., Snowden, W., Talarico, C.L., Shaw, S., Jacobson, M.A., and Drew, W.L. (2002). Phase I dose escalation trial evaluating the pharmacokinetics, anti-human cytomegalovirus (HCMV) activity, and safety of 1263W94 in human immunodeficiency virus-infected men with asymptomatic HCMV shedding. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 46, 2969-2976.

Lanier, R., Trost, L., Tippin, T., Lampert, B., Robertson, A., Foster, S., Rose, M., Painter, W., O'Mahony, R., Almond, M., *et al.* (2010). Development of CMX001 for the Treatment of Poxvirus Infections. *Viruses* 2, 2740-2762.

Lao, W.C., Lee, D., Burroughs, A.K., Lanzani, G., Rolles, K., Emery, V.C., and Griffiths, P.D. (1997). Use of polymerase chain reaction to provide prognostic information on human cytomegalovirus disease after liver transplantation. *Journal of medical virology* 51, 152-158.

Lautenschlager, I., Halme, L., Hockerstedt, K., Krogerus, L., and Taskinen, E. (2006). Cytomegalovirus infection of the liver transplant: virological, histological, immunological, and clinical observations. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society* 8, 21-30.

Lazzarotto, T., Brojanac, S., Maine, G.T., and Landini, M.P. (1997). Search for cytomegalovirus-specific immunoglobulin M: comparison between a new western blot, conventional western blot, and nine commercially available assays. *Clinical and diagnostic laboratory immunology* 4, 483-486.

Leen, A.M., Bollard, C.M., Mendizabal, A.M., Shpall, E.J., Szabolcs, P., Antin, J.H., Kapoor, N., Pai, S.Y., Rowley, S.D., Kebriaei, P., *et al.* (2013). Multicenter study of banked third-party virus-specific T cells to treat severe viral infections after hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 121, 5113-5123.

Lengerke, C., Ljubicic, T., Meisner, C., Loeffler, J., Sinzger, C., Einsele, H., and Hebart, H. (2006). Evaluation of the COBAS Amplicor HCMV Monitor for early detection and monitoring of human cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation* 38, 53-60.

Lilleri, D., Gerna, G., Zelini, P., Chiesa, A., Rognoni, V., Mastronuzzi, A., Giorgiani, G., Zecca, M., and Locatelli, F. (2012). Monitoring of human cytomegalovirus and virus-specific T-cell response in young patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *PLoS one* 7, e41648.

Lilleri, D., Lazzarotto, T., Ghisetti, V., Ravanini, P., Capobianchi, M.R., Baldanti, F., Gerna, G., and Group, S.-A.T.S. (2009). Multicenter quality control study for human cytomegalovirus DNAemia quantification. *The new microbiologica* 32, 245-253.

Limaye, A.P., Bakthavatsalam, R., Kim, H.W., Randolph, S.E., Halldorson, J.B., Healey, P.J., Kuhr, C.S., Levy, A.E., Perkins, J.D., Reyes, J.D., *et al.* (2006). Impact of cytomegalovirus in organ transplant recipients in the era of antiviral prophylaxis. *Transplantation* 81, 1645-1652.

Limaye, A.P., Raghu, G., Koelle, D.M., Ferrenberg, J., Huang, M.L., and Boeckh, M. (2002). High incidence of ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection among lung transplant recipients receiving preemptive therapy. *The Journal of infectious diseases* 185, 20-27.

Lin, A., Worley, S., Brubaker, J., Boyle, G., Nasman, C., Sabella, C., and Danziger-Isakov, L.A. (2012). Assessment of Cytomegalovirus Hybrid Preventative Strategy in Pediatric Heart Transplant Patients. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* 1, 278-283.

Lisboa, L.F., Asberg, A., Kumar, D., Pang, X., Hartmann, A., Preiksaitis, J.K., Pescovitz, M.D., Rollag, H., Jardine, A.G., and Humar, A. (2011a). The clinical utility of whole blood versus plasma cytomegalovirus viral load assays for monitoring therapeutic response. *Transplantation* 91, 231-236.

Lisboa, L.F., Kumar, D., Wilson, L.E., and Humar, A. (2012). Clinical utility of cytomegalovirus cell-mediated immunity in transplant recipients with cytomegalovirus viremia. *Transplantation* 93, 195-200.

Lisboa, L.F., Preiksaitis, J.K., Humar, A., and Kumar, D. (2011b). Clinical utility of molecular surveillance for cytomegalovirus after antiviral prophylaxis in high-risk solid organ transplant recipients. *Transplantation* 92, 1063-1068.

Lischka, P., Michel, D., and Zimmermann, H. (2016). Characterization of Cytomegalovirus Breakthrough Events in a Phase 2 Prophylaxis Trial of Letermovir (AIC246, MK 8228). *The Journal of infectious diseases* 213, 23-30.

Ljungman, P. (2013). CMV: a warrior against leukemia? *Blood* 122, 1101-1102.

Ljungman, P., Brand, R., Hoek, J., de la Camara, R., Cordonnier, C., Einsele, H., Styczynski, J., Ward, K.N., Cesaro, S., Infectious Diseases Working Party of the European Group for, B., *et al.* (2014). Donor cytomegalovirus status influences the outcome of allogeneic stem cell transplant: a study by the European group for blood and marrow transplantation. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 59, 473-481.

Ljungman, P., de La Camara, R., Milpied, N., Volin, L., Russell, C.A., Crisp, A., Webster, A., and Valacyclovir International Bone Marrow Transplant Study, G. (2002). Randomized study of valacyclovir as prophylaxis against cytomegalovirus reactivation in recipients of allogeneic bone marrow transplants. *Blood* 99, 3050-3056.

Ljungman, P., Delilliers, G.L., Platzbecker, U., Matthes-Martin, S., Bacigalupo, A., Einsele, H., Ullmann, J., Musso, M., Trenschele, R., Ribaud, P., *et al.* (2001). Cidofovir for cytomegalovirus infection and disease in allogeneic stem cell transplant recipients. *The Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Blood* 97, 388-392.

Ljungman, P., Engelhard, D., Link, H., Biron, P., Brandt, L., Brunet, S., Cordonnier, C., Debusscher, L., de Laurenti, A., Kolb, H.J., *et al.* (1992). Treatment of interstitial pneumonitis due to cytomegalovirus with ganciclovir and intravenous immune

globulin: experience of European Bone Marrow Transplant Group. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 14, 831-835.

Ljungman, P., Hakki, M., and Boeckh, M. (2011). Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Hematology/oncology clinics of North America* 25, 151-169.

Lowance, D., Neumayer, H.H., Legendre, C.M., Squifflet, J.P., Kovarik, J., Brennan, P.J., Norman, D., Mendez, R., Keating, M.R., Coggon, G.L., *et al.* (1999). Valacyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation. International Valacyclovir Cytomegalovirus Prophylaxis Transplantation Study Group. *The New England journal of medicine* 340, 1462-1470.

Ma, C.K., Blyth, E., Clancy, L., Simms, R., Burgess, J., Brown, R., Deo, S., Micklethwaite, K.P., and Gottlieb, D.J. (2015). Addition of varicella zoster virus-specific T cells to cytomegalovirus, Epstein-Barr virus and adenovirus tri-specific T cells as adoptive immunotherapy in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cytotherapy* 17, 1406-1420.

Macesic, N., Langsford, D., Nicholls, K., Hughes, P., Gottlieb, D.J., Clancy, L., Blyth, E., Micklethwaite, K., Withers, B., Majumdar, S., *et al.* (2015). Adoptive T cell immunotherapy for treatment of ganciclovir-resistant cytomegalovirus disease in a renal transplant recipient. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 15, 827-832.

Madan, R.P., Campbell, A.L., Shust, G.F., Kahn, A.R., Wistinghausen, B., Posada, R., Kerkar, N., Shneider, B.L., Emre, S., and Herold, B.C. (2009). A hybrid strategy for the prevention of cytomegalovirus-related complications in pediatric liver transplantation recipients. *Transplantation* 87, 1318-1324.

Manuel, O., Husain, S., Kumar, D., Zayas, C., Mawhorter, S., Levi, M.E., Kalpoe, J., Lisboa, L., Ely, L., Kaul, D.R., *et al.* (2013). Assessment of cytomegalovirus-specific cell-mediated immunity for the prediction of cytomegalovirus disease in high-risk solid-organ transplant recipients: a multicenter cohort study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 56, 817-824.

Marty, F.M., Ljungman, P., Chemaly, R.F., Maertens, J., Dadwal, S.S., Duarte, R.F., Haider, S., Ullmann, A.J., Katayama, Y., Brown, J., *et al.* (2017). Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *The New England journal of medicine*.

Marty, F.M., Ljungman, P., Papanicolaou, G.A., Winston, D.J., Chemaly, R.F., Strasfeld, L., Young, J.A., Rodriguez, T., Maertens, J., Schmitt, M., *et al.* (2011). Maribavir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus disease in recipients of allogeneic stem-cell transplants: a phase 3, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *The Lancet Infectious diseases* 11, 284-292.

Marty, F.M., Winston, D.J., Rowley, S.D., Vance, E., Papanicolaou, G.A., Mullane, K.M., Brundage, T.M., Robertson, A.T., Godkin, S., Mommeja-Marin, H., *et al.* (2013). CMX001 to prevent cytomegalovirus disease in hematopoietic-cell transplantation. *The New England journal of medicine* 369, 1227-1236.

Mattes, F.M., Hainsworth, E.G., Geretti, A.M., Nebbia, G., Prentice, G., Potter, M., Burroughs, A.K., Sweny, P., Hassan-Walker, A.F., Okwuadi, S., *et al.* (2004). A randomized, controlled trial comparing ganciclovir to ganciclovir plus foscarnet (each at half dose) for preemptive therapy of cytomegalovirus infection in transplant recipients. *The Journal of infectious diseases* 189, 1355-1361.

Mattes, F.M., Vargas, A., Kopycinski, J., Hainsworth, E.G., Sweny, P., Nebbia, G., Bazeos, A., Lowdell, M., Klenerman, P., Phillips, R.E., *et al.* (2008). Functional impairment of cytomegalovirus specific CD8 T cells predicts high-level replication after renal transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 8, 990-999.

Meij, P., Jedema, I., Zandvliet, M.L., van der Heiden, P.L., van de Meent, M., van Egmond, H.M., van Liempt, E., Hoogstraten, C., Kruithof, S., Veld, S., *et al.* (2012). Effective treatment of refractory CMV reactivation after allogeneic stem cell transplantation with in vitro-generated CMV pp65-specific CD8+ T-cell lines. *Journal of immunotherapy* 35, 621-628.

Mendez-Eirin, E., Paniagua-Martin, M.J., Marzoa-Rivas, R., Barge-Caballero, E., Grille-Cancela, Z., Canizares, A., Naya-Leira, C., Gargallo-Fernandez, P., Castro-Beiras, A., and Crespo-Leiro, M. (2012). Cumulative incidence of cytomegalovirus infection and disease after heart transplantation in the last decade: effect of preemptive therapy. *Transplantation proceedings* 44, 2660-2662.

Meyers, J.D., Flournoy, N., and Thomas, E.D. (1986). Risk factors for cytomegalovirus infection after human marrow transplantation. *The Journal of infectious diseases* 153, 478-488.

Meyers, J.D., Reed, E.C., Shepp, D.H., Thornquist, M., Dandliker, P.S., Vicary, C.A., Flournoy, N., Kirk, L.E., Kersey, J.H., Thomas, E.D., *et al.* (1988). Acyclovir for prevention of cytomegalovirus infection and disease after allogeneic marrow transplantation. *The New England journal of medicine* 318, 70-75.

Michel, D., Marre, E., Hampl, W., Roczkos, J., Muller, S., Hertenstein, B., Kern, P., Heymer, B., Salzberger, B., Arasteh, K., *et al.* (1995). Intestinal cytomegalovirus disease in immunocompromised patients may be ruled out by search for cytomegalovirus DNA in stool samples. *Journal of clinical microbiology* 33, 3064-3067.

Michel, D., Pavic, I., Zimmermann, A., Haupt, E., Wunderlich, K., Heuschmid, M., and Mertens, T. (1996). The UL97 gene product of human cytomegalovirus is an early-late protein with a nuclear localization but is not a nucleoside kinase. *Journal of virology* 70, 6340-6346.

Michel, D., Schaarschmidt, P., Wunderlich, K., Heuschmid, M., Simoncini, L., Muhlberger, D., Zimmermann, A., Pavic, I., and Mertens, T. (1998). Functional regions of the human cytomegalovirus protein pUL97 involved in nuclear localization and phosphorylation of ganciclovir and pUL97 itself. *The Journal of general virology* 79 (Pt 9), 2105-2112.

Micklethwaite, K., Hansen, A., Foster, A., Snape, E., Antonenas, V., Sartor, M., Shaw, P., Bradstock, K., and Gottlieb, D. (2007). Ex vivo expansion and prophylactic infusion of CMV-pp65 peptide-specific cytotoxic T-lymphocytes following

allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* **13**, 707-714.

Micklethwaite, K.P., Clancy, L., Sandher, U., Hansen, A.M., Blyth, E., Antonenas, V., Sartor, M.M., Bradstock, K.F., and Gottlieb, D.J. (2008). Prophylactic infusion of cytomegalovirus-specific cytotoxic T lymphocytes stimulated with Ad5f35pp65 gene-modified dendritic cells after allogeneic hemopoietic stem cell transplantation. *Blood* **112**, 3974-3981.

Milano, F., Pergam, S.A., Xie, H., Leisenring, W.M., Gutman, J.A., Riffkin, I., Chow, V., Boeckh, M.J., and Delaney, C. (2011). Intensive strategy to prevent CMV disease in seropositive umbilical cord blood transplant recipients. *Blood* **118**, 5689-5696.

Montejo, M., Montejo, E., Gastaca, M., Valdivieso, A., Fernandez, J.R., Testillano, M., Gonzalez, J., Bustamante, J., Ruiz, P., Suarez, M.J., *et al.* (2009). Prophylactic therapy with valgancyclovir in high-risk (cytomegalovirus D+/R-) liver transplant recipients: a single-center experience. *Transplantation proceedings* **41**, 2189-2191.

Moretti, S., Zikos, P., Van Lint, M.T., Tedone, E., Occhini, D., Gualandi, F., Lamparelli, T., Mordini, N., Berisso, G., Bregante, S., *et al.* (1998). Forscarnet vs ganciclovir for cytomegalovirus (CMV) antigenemia after allogeneic hemopoietic stem cell transplantation (HSCT): a randomised study. *Bone marrow transplantation* **22**, 175-180.

Myhre, H.A., Haug Dorenberg, D., Kristiansen, K.I., Rollag, H., Leivestad, T., Asberg, A., and Hartmann, A. (2011). Incidence and outcomes of ganciclovir-resistant cytomegalovirus infections in 1244 kidney transplant recipients. *Transplantation* **92**, 217-223.

Nakamura, R., Cortez, K., Solomon, S., Battiwalla, M., Gill, V.J., Hensel, N., Childs, R., and Barrett, A.J. (2002). High-dose acyclovir and pre-emptive ganciclovir to prevent cytomegalovirus disease in myeloablative and non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation* **30**, 235-242.

Navarro, D., San-Juan, R., Manuel, O., Gimenez, E., Fernandez-Ruiz, M., Hirsch, H.H., Grossi, P.A., Aguado, J.M., Esgich Cmv Survey Study Group, o.b.o.t.E.S.G.o.I.i.C.H.f.t.S.o.C.M., and Infectious, D. (2017). Cytomegalovirus infection management in solid organ transplant recipients across European centers in the time of molecular diagnostics: An ESGICH survey. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society* **19**.

Nesher, L., Shah, D.P., Ariza-Heredia, E.J., Azzi, J.M., Siddiqui, H.K., Ghantaji, S.S., Marsh, L.Y., Michailidis, L., Makedonas, G., Rezvani, K., *et al.* (2016). Utility of the Enzyme-Linked Immunospot Interferon-gamma-Release Assay to Predict the Risk of Cytomegalovirus Infection in Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *The Journal of infectious diseases* **213**, 1701-1707.

Neuenhahn, M., Albrecht, J., Odendahl, M., Schlott, F., Dossinger, G., Schiemann, M., Lakshmiopathi, S., Martin, K., Bunjes, D., Harsdorf, S., *et al.* (2017). Transfer of minimally manipulated CMV-specific T cells from stem cell or third-party donors to treat CMV infection after allo-HSCT. *Leukemia* **31**, 2161-2171.

Nichols, W.G., Corey, L., Gooley, T., Davis, C., and Boeckh, M. (2002). High risk of death due to bacterial and fungal infection among cytomegalovirus (CMV)-seronegative recipients of stem cell transplants from seropositive donors: evidence for indirect effects of primary CMV infection. *The Journal of infectious diseases* **185**, 273-282.

O'Reilly, R.J., Prockop, S., Hasan, A.N., Koehne, G., and Doubrovina, E. (2016). Virus-specific T-cell banks for 'off the shelf' adoptive therapy of refractory infections. *Bone marrow transplantation* **51**, 1163-1172.

Painter, W., Robertson, A., Trost, L.C., Godkin, S., Lampert, B., and Painter, G. (2012). First pharmacokinetic and safety study in humans of the novel lipid antiviral conjugate CMX001, a broad-spectrum oral drug active against double-stranded DNA viruses. *Antimicrobial agents and chemotherapy* **56**, 2726-2734.

Papadopoulou, A., Gerdemann, U., Katari, U.L., Tzannou, I., Liu, H., Martinez, C., Leung, K., Carrum, G., Gee, A.P., Vera, J.F., *et al.* (2014). Activity of broad-spectrum T cells as treatment for AdV, EBV, CMV, BKV, and HHV6 infections after HSCT. *Science translational medicine* **6**, 242ra283.

Paraskeva, M., Bailey, M., Levvey, B.J., Griffiths, A.P., Kotsimbos, T.C., Williams, T.P., Snell, G., and Westall, G. (2011). Cytomegalovirus replication within the lung allograft is associated with bronchiolitis obliterans syndrome. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* **11**, 2190-2196.

Paya, C., Humar, A., Dominguez, E., Washburn, K., Blumberg, E., Alexander, B., Freeman, R., Heaton, N., Pescovitz, M.D., and Valganciclovir Solid Organ Transplant Study, G. (2004). Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* **4**, 611-620.

Peggs, K.S., Thomson, K., Samuel, E., Dyer, G., Armoogum, J., Chakraverty, R., Pang, K., Mackinnon, S., and Lowdell, M.W. (2011). Directly selected cytomegalovirus-reactive donor T cells confer rapid and safe systemic reconstitution of virus-specific immunity following stem cell transplantation. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* **52**, 49-57.

Peggs, K.S., Verfuherth, S., Pizzey, A., Khan, N., Guiver, M., Moss, P.A., and Mackinnon, S. (2003). Adoptive cellular therapy for early cytomegalovirus infection after allogeneic stem-cell transplantation with virus-specific T-cell lines. *Lancet* **362**, 1375-1377.

Perruccio, K., Tosti, A., Burchielli, E., Topini, F., Ruggeri, L., Carotti, A., Capanni, M., Urbani, E., Mancusi, A., Aversa, F., *et al.* (2005). Transferring functional immune responses to pathogens after haploidentical hematopoietic transplantation. *Blood* **106**, 4397-4406.

Pescovitz, M.D., Bloom, R., Pirsch, J., Johnson, J., Gelone, S., and Villano, S.A. (2009). A randomized, double-blind, pharmacokinetic study of oral maribavir with tacrolimus in stable renal transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* **9**, 2324-2330.

Pierucci, P., Malouf, M., Glanville, A.R., Beagley, L., Smith, C., and Khanna, R. (2016). Novel autologous T-cell therapy for drug-resistant cytomegalovirus disease after lung transplantation. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* **35**, 685-687.

Piiparinen, H., Hockerstedt, K., Gronhagen-Riska, C., and Lautenschlager, I. (2004). Comparison of two quantitative CMV PCR tests, Cobas AmpliCor CMV Monitor and TaqMan assay, and pp65-antigenemia assay in the determination of viral loads from peripheral blood of organ transplant patients. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 30, 258-266.

Poirier-Toulemonde, A.S., Milpied, N., Cantarovich, D., Morcet, J.F., Billaudel, S., and Imbert-Marcille, B.M. (2000). Clinical relevance of direct quantification of pp65 antigenemia using flow cytometry in solid organ and stem cell transplant recipients. *Journal of clinical microbiology* 38, 3143-3149.

Preiksaitis, J.K., Sandhu, J., and Strautman, M. (2002). The risk of transfusion-acquired CMV infection in seronegative solid-organ transplant recipients receiving non-WBC-reduced blood components not screened for CMV antibody (1984 to 1996): experience at a single Canadian center. *Transfusion* 42, 396-402.

Prix, L., Hamprecht, K., Holzhueter, B., Handgretinger, R., Klingebiel, T., and Jahn, G. (1999). Comprehensive restriction analysis of the UL97 region allows early detection of ganciclovir-resistant human cytomegalovirus in an immunocompromised child. *The Journal of infectious diseases* 180, 491-495.

Radha, R., Jordan, S., Puliyaanda, D., Bunnapradist, S., Petrosyan, A., Amet, N., and Toyoda, M. (2005). Cellular immune responses to cytomegalovirus in renal transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 5, 110-117.

Radtke, J., Dietze, N., Spetzler, V.N., Fischer, L., Achilles, E.G., Li, J., Scheidat, S., Thaiss, F., Nashan, B., and Koch, M. (2016). Fewer cytomegalovirus complications after kidney transplantation by de novo use of mTOR inhibitors in comparison to mycophenolic acid. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society* 18, 79-88.

Rayes, N., Seehofer, D., Lullius, S.G., Stein, A., May, G., Kahl, A., Frei, U., Neuhaus, P., and Meisel, H. (2005). Monitoring of human cytomegalovirus, HHV-6 and HHV-7 infection in kidney transplant recipients by molecular methods to predict HCMV disease after transplantation: a prospective study. *Annals of transplantation* 10, 23-28.

Razonable, R.R., Asberg, A., Rollag, H., Duncan, J., Boisvert, D., Yao, J.D., Caliendo, A.M., Humar, A., and Do, T.D. (2013). Virologic suppression measured by a cytomegalovirus (CMV) DNA test calibrated to the World Health Organization international standard is predictive of CMV disease resolution in transplant recipients. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 56, 1546-1553.

Razonable, R.R., Brown, R.A., Wilson, J., Groettum, C., Kremers, W., Espy, M., Smith, T.F., and Paya, C.V. (2002). The clinical use of various blood compartments for cytomegalovirus (CMV) DNA quantitation in transplant recipients with CMV disease. *Transplantation* 73, 968-973.

Razonable, R.R., van Crujisen, H., Brown, R.A., Wilson, J.A., Harmsen, W.S., Wiesner, R.H., Smith, T.F., and Paya, C.V. (2003). Dynamics of cytomegalovirus replication during preemptive therapy with oral ganciclovir. *The Journal of infectious diseases* 187, 1801-1808.

Reed, E.C., Bowden, R.A., Dandliker, P.S., Lilleby, K.E., and Meyers, J.D. (1988). Treatment of cytomegalovirus pneumonia with ganciclovir and intravenous cytomegalovirus immunoglobulin in patients with bone marrow transplants. *Annals of internal medicine* 109, 783-788.

Reed, E.C., Dandliker, P.S., and Meyers, J.D. (1986). Treatment of cytomegalovirus pneumonia with 9-[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethoxymethyl]guanine and high-dose corticosteroids. *Annals of internal medicine* 105, 214-215.

Reischig, T., Hribova, P., Jindra, P., Hes, O., Bouda, M., Treska, V., and Viklicky, O. (2012). Long-term outcomes of preemptive valganciclovir compared with valacyclovir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus in renal transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 23, 1588-1597.

Reischig, T., Jindra, P., Hes, O., Svecova, M., Klaboch, J., and Treska, V. (2008). Valacyclovir prophylaxis versus preemptive valganciclovir therapy to prevent cytomegalovirus disease after renal transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 8, 69-77.

Reischig, T., Nemcova, J., Vanecek, T., Jindra, P., Hes, O., Bouda, M., and Treska, V. (2010). Intra-graft cytomegalovirus infection: a randomized trial of valacyclovir prophylaxis versus pre-emptive therapy in renal transplant recipients. *Antiviral therapy* 15, 23-30.

Reusser, P., Einsele, H., Lee, J., Volin, L., Rovira, M., Engelhard, D., Finke, J., Cordonnier, C., Link, H., Ljungman, P., *et al.* (2002). Randomized multicenter trial of foscarnet versus ganciclovir for preemptive therapy of cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 99, 1159-1164.

Ritter, M., Schmidt, T., Dirks, J., Hennes, P., Juhasz-Boss, I., Solomayer, E.F., Gortner, L., Gartner, B., Rohrer, T., Sester, U., *et al.* (2013). Cytomegalovirus-specific T cells are detectable in early childhood and allow assignment of the infection status in children with passive maternal antibodies. *European journal of immunology* 43, 1099-1108.

Roddie, C., and Peggs, K.S. (2017). Immunotherapy for transplantation-associated viral infections. *The Journal of clinical investigation* 127, 2513-2522.

Rollag, H., Sagedal, S., Kristiansen, K.I., Kvale, D., Holter, E., Degre, M., and Nordal, K.P. (2002). Cytomegalovirus DNA concentration in plasma predicts development of cytomegalovirus disease in kidney transplant recipients. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 8, 431-434.

Rubin, R.H., Kemmerly, S.A., Conti, D., Doran, M., Murray, B.M., Neylan, J.F., Pappas, C., Pitts, D., Avery, R., Pavlakis, M., *et al.* (2000). Prevention of primary cytomegalovirus disease in organ transplant recipients with oral ganciclovir or oral acyclovir prophylaxis. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society* 2, 112-117.

Sagedal, S., Hartmann, A., Nordal, K.P., Osnes, K., Leivestad, T., Foss, A., Degre, M., Fauchald, P., and Rollag, H. (2004). Impact of early cytomegalovirus infection and disease on long-term recipient and kidney graft survival. *Kidney international* 66, 329-337.

Salzberger, B., Bowden, R.A., Hackman, R.C., Davis, C., and Boeckh, M. (1997). Neutropenia in allogeneic marrow transplant recipients receiving ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease: risk factors and outcome. *Blood* *90*, 2502-2508.

Sarmiento, E., Fernandez-Yanez, J., Munoz, P., Palomo, J., Rodriguez-Molina, J.J., Bermejo, J., Catalan, P., Bouza, E., Fernandez-Cruz, E., and Carbone, J. (2005a). Hypogammaglobulinemia after heart transplantation: use of intravenous immunoglobulin replacement therapy in relapsing CMV disease. *International immunopharmacology* *5*, 97-101.

Sarmiento, E., Rodriguez-Molina, J., Munoz, P., Fernandez-Yanez, J., Palomo, J., Fogueta, M., Fernandez-Cruz, E., Bouza, E., and Carbone, J. (2005b). Decreased levels of serum immunoglobulins as a risk factor for infection after heart transplantation. *Transplantation proceedings* *37*, 4046-4049.

Sarmiento, E., Rodriguez-Molina, J.J., Fernandez-Yanez, J., Palomo, J., Urrea, R., Munoz, P., Bouza, E., Fernandez-Cruz, E., and Carbone, J. (2006). IgG monitoring to identify the risk for development of infection in heart transplant recipients. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society* *8*, 49-53.

Schampera, M.S., Schweinzer, K., Abele, H., Kagan, K.O., Klein, R., Rettig, I., Jahn, G., and Hamprecht, K. (2017). Comparison of cytomegalovirus (CMV)-specific neutralization capacity of hyperimmunoglobulin (HIG) versus standard intravenous immunoglobulin (IVIg) preparations: Impact of CMV IgG normalization. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* *90*, 40-45.

Schmidt-Hieber, M., Labopin, M., Beelen, D., Volin, L., Ehninger, G., Finke, J., Socie, G., Schwerdtfeger, R., Kroger, N., Ganser, A., *et al.* (2013). CMV serostatus still has an important prognostic impact in de novo acute leukemia patients after allogeneic stem cell transplantation: a report from the Acute Leukemia Working Party of EBMT. *Blood* *122*, 3359-3364.

Schmidt, G.M., Kovacs, A., Zaia, J.A., Horak, D.A., Blume, K.G., Nademanee, A.P., O'Donnell, M.R., Snyder, D.S., and Forman, S.J. (1988). Ganciclovir/immunoglobulin combination therapy for the treatment of human cytomegalovirus-associated interstitial pneumonia in bone marrow allograft recipients. *Transplantation* *46*, 905-907.

Schmidt, T., Ritter, M., Dirks, J., Gartner, B.C., Sester, U., and Sester, M. (2012). Cytomegalovirus-specific T-cell immunity to assign the infection status in individuals with passive immunity: a proof of principle. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* *54*, 272-275.

Schmitt, A., Tonn, T., Busch, D.H., Grigoleit, G.U., Einsele, H., Odendahl, M., Germeroth, L., Ringhoffer, M., Ringhoffer, S., Wiesneth, M., *et al.* (2011). Adoptive transfer and selective reconstitution of streptamer-selected cytomegalovirus-specific CD8+ T cells leads to virus clearance in patients after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Transfusion* *51*, 591-599.

Schnitzler, M.A., Lowell, J.A., Hmiel, S.P., Hardinger, K.L., Liapis, H., Ceriotti, C.S., and Brennan, D.C. (2003). Cytomegalovirus disease after prophylaxis with oral ganciclovir in renal transplantation: the importance of HLA-DR matching. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* *14*, 780-785.

Schroeder, R., Michelon, T., Fagundes, I., Bortolotto, A., Lammerhirt, E., Oliveira, J., Santos, A., Bittar, A., Keitel, E., Garcia, V., *et al.* (2005). Antigenemia for cytomegalovirus in renal transplantation: choosing a cutoff for the diagnosis criteria in cytomegalovirus disease. *Transplantation proceedings* *37*, 2781-2783.

Schubert, A., Ehlert, K., Schuler-Luettmann, S., Gentner, E., Mertens, T., and Michel, D. (2013). Fast selection of maribavir resistant cytomegalovirus in a bone marrow transplant recipient. *BMC infectious diseases* *13*, 330.

Seed, C.R., Piscitelli, L.M., Maine, G.T., Lazzarotto, T., Doherty, K., Stricker, R., Stricker, R., Iriarte, B., and Patel, C. (2009). Validation of an automated immunoglobulin G-only cytomegalovirus (CMV) antibody screening assay and an assessment of the risk of transfusion transmitted CMV from seronegative blood. *Transfusion* *49*, 134-145.

Sester, M., Leboeuf, C., Schmidt, T., and Hirsch, H.H. (2016). The "ABC" of Virus-Specific T Cell Immunity in Solid Organ Transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* *16*, 1697-1706.

Sester, M., Sester, U., Gartner, B., Heine, G., Girndt, M., Mueller-Lantzsch, N., Meyerhans, A., and Kohler, H. (2001). Levels of virus-specific CD4 T cells correlate with cytomegalovirus control and predict virus-induced disease after renal transplantation. *Transplantation* *71*, 1287-1294.

Sester, U., Gartner, B.C., Wilkens, H., Schwaab, B., Wossner, R., Kindermann, I., Girndt, M., Meyerhans, A., Mueller-Lantzsch, N., Schafers, H.J., *et al.* (2005). Differences in CMV-specific T-cell levels and long-term susceptibility to CMV infection after kidney, heart and lung transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* *5*, 1483-1489.

Sester, U., Presser, D., Dirks, J., Gartner, B.C., Kohler, H., and Sester, M. (2008). PD-1 expression and IL-2 loss of cytomegalovirus-specific T cells correlates with viremia and reversible functional anergy. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* *8*, 1486-1497.

Shepp, D.H., Dandliker, P.S., de Miranda, P., Burnette, T.C., Cederberg, D.M., Kirk, L.E., and Meyers, J.D. (1985). Activity of 9-[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethoxymethyl]guanine in the treatment of cytomegalovirus pneumonia. *Annals of internal medicine* *103*, 368-373.

Shereck, E.B., Cooney, E., van de Ven, C., Della-Lotta, P., and Cairo, M.S. (2007). A pilot phase II study of alternate day ganciclovir and foscarnet in preventing cytomegalovirus (CMV) infections in at-risk pediatric and adolescent allogeneic stem cell transplant recipients. *Pediatric blood & cancer* *49*, 306-312.

Shlobin, O.A., West, E.E., Lechtzin, N., Miller, S.M., Borja, M., Orens, J.B., Dropulic, L.K., and McDyer, J.F. (2006). Persistent cytomegalovirus-specific memory responses in the lung allograft and blood following primary infection in lung transplant recipients. *Journal of immunology* *176*, 2625-2634.

Singh, N., Wannstedt, C., Keyes, L., Wagener, M.M., Gayowski, T., and Cacciarelli, T.V. (2005). Indirect outcomes associated with cytomegalovirus (opportunistic infections, hepatitis C virus sequelae, and mortality) in liver-transplant recipients with the use of preemptive therapy for 13 years. *Transplantation* *79*, 1428-1434.

Snyder, L.D., Finlen-Copeland, C.A., Turbyfill, W.J., Howell, D., Willner, D.A., and Palmer, S.M. (2010). Cytomegalovirus pneumonitis is a risk for bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplantation. *American journal of respiratory and critical care medicine* 181, 1391-1396.

Solans, E.P., Yong, S., Husain, A.N., Eichorst, M., and Gattuso, P. (1997). Bronchioloalveolar lavage in the diagnosis of CMV pneumonitis in lung transplant recipients: an immunocytochemical study. *Diagnostic cytopathology* 16, 350-352.

Spinner, M.L., Saab, G., Casabar, E., Bowman, L.J., Storch, G.A., and Brennan, D.C. (2010). Impact of prophylactic versus preemptive valganciclovir on long-term renal allograft outcomes. *Transplantation* 90, 412-418.

Steffens, H.P., Podlech, J., Kurz, S., Angele, P., Dreis, D., and Reddehase, M.J. (1998). Cytomegalovirus inhibits the engraftment of donor bone marrow cells by downregulation of hemopoietin gene expression in recipient stroma. *Journal of virology* 72, 5006-5015.

Stevens, D.R., Sawinski, D., Blumberg, E., Galanakis, N., Bloom, R.D., and Trofe-Clark, J. (2015). Increased risk of breakthrough infection among cytomegalovirus donor-positive/recipient-negative kidney transplant recipients receiving lower-dose valganciclovir prophylaxis. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society* 17, 163-173.

Stoelben, S., Arns, W., Renders, L., Hummel, J., Muhlfeld, A., Stangl, M., Fischereder, M., Gwinner, W., Suwelack, B., Witzke, O., et al. (2014). Preemptive treatment of Cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients with letermovir: results of a Phase 2a study. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 27, 77-86.

Strueber, M., Warnecke, G., Fuge, J., Simon, A.R., Zhang, R., Welte, T., Haverich, A., and Gottlieb, J. (2016). Everolimus Versus Mycophenolate Mofetil De Novo After Lung Transplantation: A Prospective, Randomized, Open-Label Trial. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 16, 3171-3180.

Sukdolak, C., Tischer, S., Dieks, D., Figueiredo, C., Goudeva, L., Heuft, H.G., Verboom, M., Immenschuh, S., Heim, A., Borchers, S., et al. (2013). CMV-, EBV- and ADV-specific T cell immunity: screening and monitoring of potential third-party donors to improve post-transplantation outcome. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 19, 1480-1492.

Sullivan, K.M., Kopecky, K.J., Jocom, J., Fisher, L., Buckner, C.D., Meyers, J.D., Counts, G.W., Bowden, R.A., Peterson, F.B., Witherspoon, R.P., et al. (1990). Immunomodulatory and antimicrobial efficacy of intravenous immunoglobulin in bone marrow transplantation. *The New England journal of medicine* 323, 705-712.

Sun, H.Y., Cacciarelli, T.V., Wagener, M.M., and Singh, N. (2010). Preemptive therapy for cytomegalovirus based on real-time measurement of viral load in liver transplant recipients. *Transplant immunology* 23, 166-169.

Tang, W., Elmore, S.H., Fan, H., Thorne, L.B., and Gulley, M.L. (2008). Cytomegalovirus DNA measurement in blood and plasma using Roche LightCycler CMV quantification reagents. *Diagnostic molecular pathology : the American journal of surgical pathology, part B* 17, 166-173.

Tedesco-Silva, H., Felipe, C., Ferreira, A., Cristelli, M., Oliveira, N., Sandes-Freitas, T., Aguiar, W., Campos, E., Gerbase-DeLima, M., Franco, M., et al. (2015). Reduced Incidence of Cytomegalovirus Infection in Kidney Transplant Recipients Receiving Everolimus and Reduced Tacrolimus Doses. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 15, 2655-2664.

Teira, P., Battiwalla, M., Ramanathan, M., Barrett, A.J., Ahn, K.W., Chen, M., Green, J.S., Saad, A., Antin, J.H., Savani, B.N., et al. (2016). Early cytomegalovirus reactivation remains associated with increased transplant-related mortality in the current era: a CIBMTR analysis. *Blood* 127, 2427-2438.

Thurmann, P.A., Sonnenburg, C., Valentova, K., Gregora, E., Freischlager, F., and Lissner, R. (2001). Pharmacokinetics of viral antibodies after administration of intravenous immunoglobulin in patients with chronic lymphocytic leukaemia or multiple myeloma. *European journal of clinical pharmacology* 57, 235-241.

Travi, G., and Pergam, S.A. (2014). Cytomegalovirus pneumonia in hematopoietic stem cell recipients. *Journal of intensive care medicine* 29, 200-212.

Uhlin, M., Gertow, J., Uzunel, M., Okas, M., Berglund, S., Watz, E., Brune, M., Ljungman, P., Maeurer, M., and Mattsson, J. (2012). Rapid salvage treatment with virus-specific T cells for therapy-resistant disease. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 55, 1064-1073.

van der Beek, M.T., Berger, S.P., Vossen, A.C., van der Blij-de Brouwer, C.S., Press, R.R., de Fijter, J.W., Claas, E.C., and Kroes, A.C. (2010). Preemptive versus sequential prophylactic-preemptive treatment regimens for cytomegalovirus in renal transplantation: comparison of treatment failure and antiviral resistance. *Transplantation* 89, 320-326.

Vial, R., Zandotti, C., Alain, S., Decourt, A., Jourde-Chiche, N., Purgus, R., Bornet, C., Daniel, L., Moal, V., and Legris, T. (2017). Brincidofovir Use after Foscarnet Crystal Nephropathy in a Kidney Transplant Recipient with Multiresistant Cytomegalovirus Infection. *Case reports in transplantation* 2017, 3624146.

Villa, M., Lage, E., Ballesteros, S., Canas, E., Sanchez, M., Ordonez, A., Borrego, J.M., Hinojosa, R., and Cisneros, J.M. (2003). Preemptive therapy for the prevention of cytomegalovirus disease following heart transplantation directed by PP65 antigenemia. *Transplantation proceedings* 35, 732-734.

Voigt, S., Schaffrath Rosario, A., and Mankertz, A. (2016). Cytomegalovirus Seroprevalence Among Children and Adolescents in Germany: Data From the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS), 2003-2006. *Open forum infectious diseases* 3, ofv193.

Walter, E.A., Greenberg, P.D., Gilbert, M.J., Finch, R.J., Watanabe, K.S., Thomas, E.D., and Riddell, S.R. (1995). Reconstitution of cellular immunity against cytomegalovirus in recipients of allogeneic bone marrow by transfer of T-cell clones from the donor. *The New England journal of medicine* 333, 1038-1044.

Weber, B., Fall, E.M., Berger, A., and Doerr, H.W. (1999). Screening of blood donors for human cytomegalovirus (HCMV) IgG antibody with an enzyme immunoassay using recombinant antigens. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* *14*, 173-181.

Weselsindtner, L., Kerschner, H., Steinacher, D., Nachbagauer, R., Kundi, M., Jaksch, P., Simon, B., Hatos-Agyi, L., Scheed, A., Klepetko, W., *et al.* (2012). Prospective analysis of human cytomegalovirus DNAemia and specific CD8+ T cell responses in lung transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* *12*, 2172-2180.

Westall, G.P., Michaelides, A., Williams, T.J., Snell, G.I., and Kotsimbos, T.C. (2004). Human cytomegalovirus load in plasma and bronchoalveolar lavage fluid: a longitudinal study of lung transplant recipients. *The Journal of infectious diseases* *190*, 1076-1083.

Westall, G.P., Mifsud, N.A., and Kotsimbos, T. (2008). Linking CMV serostatus to episodes of CMV reactivation following lung transplantation by measuring CMV-specific CD8+ T-cell immunity. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* *8*, 1749-1754.

Widmann, T., Sester, U., Gartner, B.C., Schubert, J., Pfreundschuh, M., Kohler, H., and Sester, M. (2008). Levels of CMV specific CD4 T cells are dynamic and correlate with CMV viremia after allogeneic stem cell transplantation. *PloS one* *3*, e3634.

Winston, D.J., Ho, W.G., Bartoni, K., Holland, G.N., Mitsuyasu, R.T., Gale, R.P., Busuttill, R.W., and Champlin, R.E. (1988). Ganciclovir therapy for cytomegalovirus infections in recipients of bone marrow transplants and other immunosuppressed patients. *Reviews of infectious diseases* *10 Suppl 3*, S547-553.

Winston, D.J., Ho, W.G., Lin, C.H., Bartoni, K., Budinger, M.D., Gale, R.P., and Champlin, R.E. (1987). Intravenous immune globulin for prevention of cytomegalovirus infection and interstitial pneumonia after bone marrow transplantation. *Annals of internal medicine* *106*, 12-18.

Winston, D.J., Saliba, F., Blumberg, E., Abouljoud, M., Garcia-Diaz, J.B., Goss, J.A., Clough, L., Avery, R., Limaye, A.P., Ericzon, B.G., *et al.* (2012). Efficacy and safety of maribavir dosed at 100 mg orally twice daily for the prevention of cytomegalovirus disease in liver transplant recipients: a randomized, double-blind, multicenter controlled trial. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* *12*, 3021-3030.

Winston, D.J., Young, J.A., Pullarkat, V., Papanicolaou, G.A., Vij, R., Vance, E., Alangaden, G.J., Chemaly, R.F., Petersen, F., Chao, N., *et al.* (2008). Maribavir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus infection in allogeneic stem cell transplant recipients: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Blood* *111*, 5403-5410.

Witzke, O., Hauser, I.A., Bartels, M., Wolf, G., Wolters, H., Nitschke, M., and Group, V.S. (2012). Valganciclovir prophylaxis versus preemptive therapy in cytomegalovirus-positive renal allograft recipients: 1-year results of a randomized clinical trial. *Transplantation* *93*, 61-68.

Wolf, D.G., Shimoni, A., Resnick, I.B., Stamminger, T., Neumann, A.U., Chou, S., Efferth, T., Caplan, O., Rose, J., Nagler, A., *et al.* (2011). Human cytomegalovirus kinetics following institution of artesunate after hematopoietic stem cell transplantation. *Antiviral research* *90*, 183-186.

Wolf, D.G., Yaniv, I., Ashkenazi, S., and Honigman, A. (2001). Emergence of multiple human cytomegalovirus ganciclovir-resistant mutants with deletions and substitutions within the UL97 gene in a patient with severe combined immunodeficiency. *Antimicrobial agents and chemotherapy* *45*, 593-595.

Yahav, D., Gafter-Gvili, A., Muchtar, E., Skalsky, K., Kariv, G., Yeshurun, M., Leibovici, L., and Paul, M. (2009). Antiviral prophylaxis in haematological patients: systematic review and meta-analysis. *European journal of cancer* *45*, 3131-3148.

H.4. Epstein-Barr-Virus

1. Allgemeiner Teil

1.1. Virus

Bezeichnung/Abkürzung	Epstein-Barr-Virus/EBV								
Taxonomisch	Humanes Herpesvirus 4/HHV-4								
Familie/Unterfamilie/Gattung	<i>Herpesviridae/Gammaherpesvirinae/ Lymphocryptovirus</i>								
Umweltstabilität	nicht bekannt, vermutlich gering								
Desinfektionsmittelwirkbereich	„begrenzt viruzide (plus)“ und „viruzide“ Desinfektionsmittel sind wirksam (Kac et al., 2010)								
Durchseuchung	weltweit								
Seroprävalenz	bei Erwachsenen 90-95% (Cohen, 2000), bei Kindern und Jugendlichen in den USA (Condon et al., 2014): <table><tr><td>Kinder (1-5 Jahre)</td><td>31% (22-42%)</td></tr><tr><td>Kinder (6-9 Jahre)</td><td>44% (32-57%)</td></tr><tr><td>Pubertät (10-14 Jahre)</td><td>58% (48-69%)</td></tr><tr><td>Jugendliche (15-19 Jahre)</td><td>71% (60-79%)</td></tr></table>	Kinder (1-5 Jahre)	31% (22-42%)	Kinder (6-9 Jahre)	44% (32-57%)	Pubertät (10-14 Jahre)	58% (48-69%)	Jugendliche (15-19 Jahre)	71% (60-79%)
Kinder (1-5 Jahre)	31% (22-42%)								
Kinder (6-9 Jahre)	44% (32-57%)								
Pubertät (10-14 Jahre)	58% (48-69%)								
Jugendliche (15-19 Jahre)	71% (60-79%)								
Inkubationszeit	infektiöse Mononukleose: 4-6 Wochen: lymphoproliferative Erkrankung: bevorzugt im ersten Jahr nach Transplantation, bis zu 10 Jahre oder länger vor allem nach SOT								
Ausscheidung/Übertragung	Virusausscheidung über Speichel, Übertragung als Tröpfchen- oder Schmierinfektion; bei allo-SZT/SOT auch über Immunzellen im Transplantat								
Infektiosität/Kontagiosität	bei Primärinfektion oder Reaktivierung; Virusausscheidung auch in symptomfreier Phase möglich; häufig auch bei Gesunden								
Phasen der Infektion									
EBV-Naivität	Weder serologisch noch über direkten Virusnachweis Hinweis auf eine EBV-Infektion								
Primärinfektion	Nachweis von VCA-IgM (cave: evtl. negativ oder unspezifisch), steigendem VCA IgG und/oder Nachweis von EBV-DNA in vormalig EBV-naiver Person; bei jungen immungesunden Kindern häufig asymptomatisch								
Latente Infektion	Serologische Zeichen einer länger zurückliegenden Primärinfektion ohne Hinweis auf Reaktivierung (VCA-IgG, EBNA-1-IgG, cave: EBNA-1-IgG negativ bei wenigen Gesunden, dann Immunoblot: Nachweis von p18)								
Reaktivierung	Direkter Virusnachweis in Blut und/oder anderen Körpersekreten bei nachweislich länger zurückliegender Primärinfektion; oft asymptomatisch								
Virämie	Nachweis von viraler DNA im Blut								

EBV-assoziierte Erkrankungen

Akute Infektiöse Mononukleose (AIM)	Symptomatische Primärinfektion bei Immungesunden
- Synonym	Pfeiffersches Drüsenfieber, Kußkrankheit
- Klassisches Bild	Fieber, Abgeschlagenheit, Tonsillopharyngitis, Lymphadenopathie, (Exanthem) und/oder (Hepato)splenomegalie
- Komplikationen	Protrahierter Verlauf, Obstruktion der oberen Luftwege, Milzriß, Enzephalitis/Meningitis/Myelitis, Pneumonie, Hepatitis/Hepatopathie, gastrointestinale Symptome, Myokarditis, Blutungen, Zytopenie u.a.
Malignome	Nasopharynxkarzinom, Burkitt-Lymphom, Hodgkin-Lymphom, NK-Zell-Leukämie, NK/T-Zell-Lymphom, Magenkarzinom, Glattmuskelzelltumoren (cave: z.T. nur Subgruppen der genannten Entitäten)
Autoimmunerkrankungen	Immunzytopenien, Multiple Sklerose, evtl. auch Rheumatoide Arthritis, syst. Lupus erythematodes, Subgruppe des Chronischen Müdigkeitssyndroms (Sotzny et al., 2018)
Autoinflammatorische Erkrankungen	Chronisch-aktive EBV-Infektion, Hämophagozytische Lymphohistiozytose
Lymphoproliferative Erkrankung	Weites Spektrum hyper- und neoplastischer lymphoproliferativer Krankheitsbilder bei Patienten mit EBV-sensiblen primären (angeborenen) Immundefekt (z.B. X-gekoppelte lymphoproliferative Erkrankung), AIDS oder medikamentöser Immunsuppression
<i>Post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD)</i>	nach SOT oder allo-SZT
- Lokalisation	außerhalb oder innerhalb des Transplantats oder disseminiert
- Histologie	vier Subtypen nach WHO-Klassifikation
- EBV-assoziiert	EBV-Nachweis im PTLD-Gewebe; auch ohne Virämie
- AIM-ähnlich	Symptome wie bei Primärinfektion Immungesunder; evtl. mit ausgeprägter Hämophagozytose
- persistierend	anhaltend trotz Intervention
- progredient	Zunahme bekannter und/oder Nachweis neuer Symptome/Raumforderungen
- fulminant	Fieber, Hypotonie und multiple Organbeteiligung
- therapieresistent	fehlende Reduktion der Viruslast bzw. der Tumormasse auf Intervention

Prävention und Therapie

EBV-Screening	Analyse des EBV-Serostatus
EBV-Monitoring	Longitudinale Analyse der Viruslast im Blut
Prophylaxe	Prävention der Infektion und/oder Erkrankung bei EBV-Naivität
Präemptive Therapie	Behandlung bei nachweislicher Viruslast ohne EBV-assoziierte Symptome

Empirische Therapie	Behandlung bei PTLD-Symptomen ohne bioptische Sicherung der PTLD-Diagnose
Kurative Therapie	Behandlung bei gesicherter PTLD
Virostatika	hemmen produktive Virusinfektion; haben keinen Effekt auf transformierte B-Zellen ohne lytische EBV-Replikation
Andere medikamentöse Optionen: (zum Teil experimentell)	Reduktion der Immunsuppression, Rituximab, Immunglobuline, CMV-Hyperimmunglobulin, zyto-reduktive Chemotherapie, Radiatio, Operation, Donorlymphozyteninfusion (DLI), EBV-spezifischer adoptiver T-Zelltransfer (EBV-ACT)
Impfung	nicht kommerziell verfügbar; mit EBVgp350-basierten Impfstoffen bislang keine sichere Prävention der Infektion (Cohen, 2018; Rees et al., 2009)

1.2. Infektion, Immunkontrolle, klinische Symptomatik

Die **EBV-Infektion** erfolgt typischerweise nach Übertragung durch Speichel („kissing disease“), mit einer Häufung im Kleinkindesalter und in der Pubertät. Im Kontext einer allogenen SZT (allo-SZT) oder solider Organtransplantation (SOT) kann EBV auch über Immunzellen im Transplantat übertragen werden. Nach oraler **Übertragung** kommt es zunächst zu einer produktiven Infektion von Epithelzellen und B-Zellen des Oropharynx (Chesnokova et al., 2015). Davon ausgehend werden naive zirkulierende B-Zellen infiziert, die über das Stadium der latent infizierten, proliferierenden Blasten in langlebige Gedächtnis-B-Zellen übergehen (Babcock et al., 1999; Thorley-Lawson and Gross, 2004). Aus letzteren können sich nach Virusreaktivierung wieder proliferierende Blasten oder virusproduzierende Zellen entwickeln.

Abhängig vom Immunstatus des Wirts können Primärinfektion und Virusreaktivierungen während der anschließenden latenten Viruspersistenz asymptomatisch, oligosymptomatisch oder als schwere systemische Erkrankung verlaufen (s.u.). Die Infektion wird normalerweise durch natürliche Killerzellen und zytotoxische T-Zellen (CTL) limitiert (Taylor et al., 2015). EBV-spezifische CD8+ und CD4+ T-Zellen erkennen Virusepitop-präsentierende Zellen und lassen sich auch bei transplantierten Patienten nachweisen (Falco et al., 2002; Macedo et al., 2005).

Zu den **EBV-assoziierten Erkrankungen** zählen neben der Akuten Infektiösen Mononukleose (AIM) bestimmte Malignome, Autoimmunerkrankungen und autoinflammatorische Krankheitsbilder (siehe 1.1). Bei angeborenem/primärem oder erworbenem/sekundärem Immundefekt (z.B. medikamentöse Immunsuppression, HIV) kann es zur unkontrollierten polyklonalen oder monoklonalen Proliferation latent infizierter Zellen kommen, die sich als lymphoproliferative Erkrankung manifestiert und im Kontext der Transplantation als *post-transplant lymphoproliferative disease* (PTLD) bezeichnet wird (Babcock et al., 1999). Etwa 85% der PTLD-Fälle gehen von B-Zellen aus, wovon bei Kindern mehr als 80% (Allen et al., 2002) und bei Erwachsenen mehr als 50% mit EBV assoziiert sind (Trappe et al., 2012). Dabei stammen die malignen Zellen bei SOT in aller Regel vom Empfänger, gelegentlich bei Transplantation parenchymatöser Organe auch vom Spender (Capello et al., 2009). Bei allo-SZT entspringt die PTLD dagegen meist vom Spender, selten vom Empfänger (Carden et al., 2016).

Die **PTLD** kann sich als schnell vergrößernde Raumforderung im transplantierten Organ, in sonstigen extranodalen Geweben (z.B. obere Luftwege, Intestinum) oder auch als diffuse, teilweise fulminant verlaufende Sepsis-ähnliche Erkrankung zeigen (Parker et al., 2010a; Taylor et al., 2005). Die Symptome können denen einer klassischen AIM ähneln, aber auch alle anderen Organe (Lunge, ZNS, hämatopoetisches System, Gastrointestinaltrakt, Haut, Niere, Sexualorgane) und das Transplantat betreffen (siehe 1.1.). Lebensbedrohliche Komplikationen sind u.a. die Allograft-Dysfunktion und die

Hämophagozytische Lymphohistiozytose (EBV Work Group, 2011b; Green and Michaels, 2013). Überwiegend zeigen sich isolierte Lymphadenopathien, seltener zusätzlich extranodale (ca. 20%) und sehr selten isoliert extranodale Manifestationen (EBV Work Group, 2011b).

Die PTLD tritt gehäuft im ersten Jahr nach Transplantation auf; mittlerer Beginn ist zwei Monate nach allo-SZT oder sechs Monate nach SOT (Opelz and Dohler, 2004). Fälle im ersten Jahr nach SOT machen insgesamt nur ein Fünftel aller PTLD-Fälle im 10-Jahres-Zeitraum aus; die PTLD kann sich bis zu 10 Jahre nach Tx manifestieren, bei SOT auch darüber hinaus (Opelz and Dohler, 2004). Die *late onset*-Fälle sind häufig monomorph, NK- bzw. T-Zell-Ursprungs, EBV-negativ, und haben einen aggressiven klinischen Verlauf (Dotti et al., 2000; Parker et al., 2010a; Swerdlow, 2007).

Die **Häufigkeit der PTLD** hängt neben dem Zeitpunkt nach Transplantation auch von der Art des Transplantats bzw. der Immunsuppression und von Patienten-spezifischen Risikofaktoren wie dem Alter ab. Im Mittel liegt die 5-Jahres-Inzidenz einer PTLD bei Erwachsenen (Erw.) und Kindern nach Transplantation der Niere (NTX) bei 0,5-1% (Erw.) bzw. 1-10% (Kinder), von allogenen Stammzellen bei 0,5-1% (Erw.) bzw. 13% (Kinder), der Leber (LTX) bei 1,5-5% (Erw.) bzw. 4-15% (Kinder), von Herz (HTX) und/oder Lunge (LuTX) bei 1-10% (Erw.) bzw. 6-20% (Kinder), und von intestinalen Organen bei 20% (Erw.) bzw. 30% (Kinder) (Bichari et al., 2009; Dierickx et al., 2013; Fernandez et al., 2009; Green and Michaels, 2013; Jang et al., 2008; Knight et al., 2009; Kremers et al., 2006; Landgren et al., 2009; Lynch et al., 2003; Navarro et al., 2008; Ocheni et al., 2008; Parker et al., 2010a; Quinlan et al., 2011; Quintini et al., 2006; Schober et al., 2013; Schubert et al., 2009; Styczynski et al., 2009b; Taylor et al., 2005; Wu et al., 2009; Xuan et al., 2013). Damit tritt die PTLD bei Kindern häufiger als bei Erwachsenen (Ho et al., 1988) und vor allem nach Transplantation von Organen wie Darm und Lunge auf, die reich an lymphatischem Gewebe sind und einer besonders intensiven immunsuppressiven Therapie bedürfen. Bis zu 25% der PTLD-Patienten sind allerdings bereits vor Transplantation EBV-seropositiv (Allen et al., 2005).

Als **Risikofaktoren für die Entwicklung einer PTLD** gelten EBV-Seronegativität des Empfängers vor SOT (Dharnidharka et al., 2012; Opelz et al., 2009; Walker et al., 1995) und EBV-Seromismatch vor allo-SZT (Uhlin et al., 2014), aktive EBV-Primärinfektion (Anonymous, 2002), CMV-Seronegativität zum Zeitpunkt der Transplantation (Katz et al., 2007), niedriges oder hohes Lebensalter (Allen et al., 2001), Art und Intensität der Immunsuppression, Einsatz von T-Zell-Antikörpern (z.B. ATG), Splenektomie, Zweittransplantation, CMV-Koinfektion, HLA-Mismatch (v.a. haploidente allo-SZT) sowie akute oder chronische *graft versus host disease* (GvHD) (Abu-Elmagd et al., 2009; Allen et al., 2001; Bakker et al., 2007a; Birkeland and Hamilton-Dutoit, 2003; Dharnidharka et al., 2002; Gulley and Tang, 2010; Issa et al., 2009; Opelz and Dohler, 2004; Swinnen et al., 1990; Taylor et al., 2005). Mit der Zahl der Risikofaktoren steigt die PTLD-Inzidenz (Landgren et al., 2009).

Die **PTLD-bedingte Sterblichkeit** lag 1999 bei einer Analyse von über 18.000 Patienten aus 234 Transplantationszentren bei 84,6% (Curtis et al., 1999). Mittlerweile ist die Mortalität auf ca. 50% der PTLD-Fälle abgefallen (Green and Michaels, 2013). Bei Kindern liegt die Sterblichkeit nach zwei Jahren sogar noch niedriger (ca. 20%) (Gross et al., 2012). Weiterhin ist die PTLD ein Hauptrisikofaktor für Morbidität und Mortalität nach SOT (EBV Work Group, 2011b). Risikofaktoren für einen ungünstigen Verlauf sind extranodale Manifestation und späte Diagnose bzw. Therapie sowie schlechter klinischer Zustand des Patienten, monomorphe Histopathologie, Beteiligung des transplantierten Organs, Befall des zentralen Nervensystems, Erhöhung der LDH und fortgeschrittenes Alter (EBV Work Group, 2011b; Evens et al., 2013; Maecker et al., 2007; Parker et al., 2010b). Die PTLD ist die häufigste Ursache für die Sterblichkeit an einem Malignom nach SOT (Parker et al., 2010b).

1.3. Diagnostische Methoden

1.3.1. Serologie

Eine EBV-Primärinfektion kann bei ausreichender Immunkompetenz durch den Nachweis EBV-spezifischer IgM-Antikörper (cave: evtl. fehlend oder unspezifisch) und einer EBV-spezifischen IgG-Serokonversion diagnostiziert werden. Unter Immunsuppression (aber auch bei Immungesunden)

kann bei einer Primärinfektion die Bildung von EBV-Antikörpern, insbesondere gegen EBV-nukleäre Antigene (EBNA), deutlich verzögert ablaufen oder ausbleiben. Daher sollte zur Erhebung des EBV-Serostatus vor Transplantation bevorzugt der Nachweis von Antikörpern gegen virale Kapsidantigene (VCA) gewählt werden.

Tabelle 1: Serologische EBV-Diagnostik

Methoden	Anmerkungen
Agglutinationsteste	Nachweis heterophiler Antikörper (Paul-Bunnell bzw. Monospot-Test) bei Primärinfektion; eventuell unspezifisch und bei Kindern häufig falsch negativ*
Ligandenassays (z.B. EIA, CLIA, IFT)	Qualitative Bestimmung und Differenzierung der Immunglobulin (Ig)-Klassen (IgG, IgM, ggf. IgA) in Serum oder Plasma, Nachweis der Reagibilität gegen verschiedene virale Antigene: Virus-Kapsid-Antigene (VCA); frühe Antigene (<i>early antigens</i> , EA); EBV nukleäre Antigene (EBNA)
Immunoblot	Qualitative Bestimmung und Differenzierung der Ig-Klassen (IgG, IgM) in Serum oder Plasma Nachweis der Reagibilität gegen verschiedene virale Antigene: Virus-Kapsid-Antigene (VCA, z.B. p18, p23); sehr frühe Antigene (<i>very early antigens</i> , z.B. BZLF1), frühe Antigene (<i>early antigens</i> , EA, z.B. p138, p54); EBV nukleäres Antigen 1 (EBNA-1) und weitere
Aviditätstestung	Differenzierung einer länger zurückliegenden (Avidität hoch) von einer (relativ) frischen EBV-Infektion (Avidität niedrig)

*) wegen ungenügender Spezifität vom *Center of Disease Control* (CDC), USA, nicht empfohlen (<https://www.cdc.gov/epstein-barr/laboratory-testing.html>). Die Gemeinsame Diagnostikkommission der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV) und Gesellschaft für Virologie (GfV) empfiehlt, Tests zum Nachweis von heterophilen Antikörpern wegen häufig falsch-negativer Ergebnisse nicht als „Stand-alone-Teste“ einzusetzen, sondern eine ergänzende Diagnostik durchzuführen (Mikrobiologisch-infektiologische Qualitätsstandards; MIQ; Heft: 35b, Infektionsimmunologische Methoden Teil 2; A. Podbielski et al. (Herausgeber), Kapitel 7.2.7; S. 142 (2016)).

Tabelle 2: EBV-Serokonstellationen bei Immungesunden (nach: (EBV Work Group, 2011b))

	VCA-IgG	VCA-IgM	EA*-IgG	EBNA-IgG
EBV-Naivität	-	-	-	-
Primärinfektion	+/-	+	+	-
Latente Infektion	+	-	-	+ / (-)
Reaktivierung	+	+	+/-	+

*) Nach einer Empfehlung der Gemeinsamen Diagnostikkommission der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV) und Gesellschaft für Virologie (GfV) (05.03.2004) sollte zur serologischen Differenzierung zwischen "Erstinfektion" und "abgelaufener" EBV-Infektion bzw. negativem Status primär auf EBNA-1-IgG, VCA-IgG und VCA-IgM untersucht werden. Cave: VCA-IgM kann fehlen oder unspezifisch sein, EBNA-Antikörper können fehlen.

1.3.2. Direktnachweis(e)

Die Diagnose einer frischen oder reaktivierten EBV-Infektion nach SOT oder allo-SZT erfolgt in der Regel durch die Bestimmung der Viruskonzentration aus EDTA-Vollblut, Plasma oder Serum mittels quantitativer Polymerase-Ketten-Reaktion (qPCR). Der Nachweis aus isolierten peripheren mononukleären Blutzellen (PBMC) hat sich wegen des höheren Arbeitsaufwandes in der Routinediagnostik nicht durchgesetzt. Die Viruslast in zellhaltigem Material reflektiert die Häufigkeit virusinfizierter Zellen, die Viruslast in Plasma oder Serum dagegen freie virale Nukleinsäure von produktiv infizierten oder toten Zellen (Gulley and Tang, 2010). Dazu passend korrelieren Viruslasten im Vollblut und PBMC gut, schlechter jedoch mit Plasma (Ruf et al., 2012; Wada et al., 2007; Wadowsky et al., 2003). Die Sensitivität des Nachweises in Vollblut und PBMC ist im Kontext der PTLD signifikant besser als bei Verwendung von Plasma (Bakker et al., 2008; Hakim et al., 2007; Kullberg-Lindh et al., 2008),

während die Spezifität im Plasma höher ist. So hat eine negative Viruslast im Vollblut einen hohen negativen prädiktiven Wert, eine messbare Viruslast im Plasma dagegen einen hohen positiven prädiktiven Wert für die Entwicklung einer PTLD (Tsai et al., 2008).

Die Viruslast-Bestimmungen variieren zwischen den Zentren (Hayden et al., 2008; Preiksaitis et al., 2009) und auch bei Verwendung kommerzieller Testsysteme (Ruiz et al., 2005). Zur Vereinheitlichung der angegebenen Viruskonzentrationen wurde 2011 von der WHO der erste Internationale EBV-Standard durch das *National Institute for Biological Standards and Control* (NIBSC) freigegeben (www.nibsc.org/documents/ifu/09-260.pdf), der die Umrechnung von Genomkopien/ml auf Internationale Einheiten (IU)/ml erlaubt. Er soll von allen diagnostischen Laboren eingesetzt werden. Quantitative EBV-DNA-Untersuchungen sind auch aus Liquor, Biopsiematerial, bronchoalveolärer Lavage (BAL), o.ä. möglich, wobei bei allen nicht-flüssigen Materialien die Viruslast auf ein zelluläres Gen bezogen werden sollte. Einzelne Labore bieten die Färbung von PBMC auf EBV-Antigene an. Nachweise von EBV-Transkripten (EBERs, engl. *EBV-encoded small RNAs*) und/oder viralen Antigenen in Biopsiematerialien werden üblicherweise von pathologischen Instituten mittels *in-situ*-Hybridisierung (ISH) bzw. Immunhistologie durchgeführt (s.u.).

Bei der EBV-Reaktivierung seropositiver Patienten liegen die Viruslasten signifikant niedriger als bei der EBV-Primärinfektion seronegativer Patienten (D'Antiga et al., 2007; Sato et al., 2008; Savoie et al., 1994; Wheless et al., 2008). Bei EBV-PTLD steigt die Viruslast in den meisten Fällen insbesondere im ersten Jahr nach Transplantation signifikant an (Aalto et al., 2007; Allen et al., 2005; Baudouin et al., 2004; Bingler et al., 2008; Cho et al., 2014; Frias et al., 2001; Gartner et al., 2002; Greenfield et al., 2006; Holman et al., 2012; Ishihara et al., 2011; Kinch et al., 2007; Lei et al., 2000; Meerbach et al., 2008; Orentas et al., 2003; Orii et al., 2000; Rogers et al., 1998; Rowe et al., 1997; Smets et al., 2002; Stevens et al., 2001; Toyoda et al., 2008). Allerdings ist unklar, welche Viruslast in welchem Ausgangsmaterial den höchsten prädiktiven Wert für die Entwicklung einer PTLD hat.

Je nach Studie, Zentrum und Material werden unterschiedliche Schwellenwerte für die PTLD-Vorhersage angegeben: 1×10^3 Kopien/ml Plasma (van Esser et al., 2002), 2×10^3 Kopien/ml Vollblut (Stevens et al., 2001), $2-5 \times 10^3$ Kopien/ μ g DNA (Schubert et al., 2008), 5×10^3 Kopien/ μ g DNA (Wagner et al., 2001), 1×10^4 Kopien/ml Serum (Omar et al., 2009), 5×10^4 Kopien/ml Serum (Aalto et al., 2007), ein Wert $>4 \times 10^4$ oder zwei Werte $>10^4$ Kopien/ml Vollblut (Ahmad et al., 2009), 1×10^3 Kopien/ml Plasma bzw. 2×10^4 Kopien/ml Vollblut (Ruf et al., 2012), 1×10^5 Kopien/ μ g DNA (Gartner et al., 2002) sowie 1×10^5 Kopien/ml Vollblut (Holman et al., 2012). In einer Studie an 740 transplantierten Patienten, die nach SOT bzw. allo-SZT in 8.6% bzw. 5.5% eine PTLD entwickelten, korrelierten mit der PTLD-Entwicklung in der univariaten Analyse Viruslast-Anstieg und EBV-DNA-Spitzenpiegel, in der multivariaten Auswertung hingegen nur noch der Spitzenpiegel (Cho et al., 2014). In dieser Studie konnte für Patienten nach allo-SZT eine Viruslast $>10^5$ Kopien/ml Vollblut bzw. ein Viruslastanstieg um $>3 \times 10^4$ Kopien/ml Vollblut als prädiktive Schwellenwerte identifiziert werden (Cho et al., 2014).

Ein longitudinales Monitoring hilft, Patienten mit ansteigender Viruslast von solchen mit erhöhter, aber stabiler Viruslast zu unterscheiden. Transplantierte Patienten können länger hohe Viruslasten aufweisen, ohne eine PTLD zu entwickeln (Gotoh et al., 2010; Green et al., 2009; Moran et al., 2011; Tanaka et al., 2011). Dagegen schließt eine nicht nachweisbare oder niedrige Viruslast die Entstehung einer PTLD, einschließlich der EBV-assoziierten PTLD, nicht aus (Axelrod et al., 2003; Fox et al., 2014; Hocker et al., 2013). Während eine nachweisbare Viruslast eine hohe Sensitivität für die Entwicklung einer PTLD hat, liegt die Spezifität nur bei ca. 50% (Parker et al., 2010a, b). Eine EBV-Reaktivierung kann – auch bei subklinischen Viruslasten – mit einer akuten Abstoßungsreaktion, einer Funktionsminderung und dem Verlust des transplantierten Organs assoziiert sein (Bamoulid et al., 2013; Jabs et al., 2004; Li et al., 2007). Daher sollte eine ansteigende Viruslast eine körperliche Untersuchung, ggf. mit Bildgebung, Gewebebiopsie, Immunphänotypisierung, und präemptiver Therapie nach sich ziehen (Heslop, 2009). In Zukunft könnten auch EBV-mRNA-Analysen im Blut zur Entwicklung von Risikoprofilen beitragen (Greijer et al., 2012).

Tabelle 3: EBV-Direktnachweise.

Prinzip	Methode	Untersuchungsmaterial
Virus-DNA-Nachweis	Quantitative Polymerasekettenreaktion (qPCR); Internationaler Standard verfügbar. Angabe in internationalen Einheiten (IU) oder Genomäquivalenten (geq) bzw. Kopien pro ml bzw. pro Zahl untersuchter Zellen oder pro µg DNA	EDTA-Blut (ggf. PBMC, Plasma, Serum), Liquor, Gewebebiopsien, BAL
Virus-RNA-Nachweis	EBER-Transkripte über <i>in-situ</i> -Hybridisierung (ISH) in kryo- oder Formalin-konserviertem Gewebe bzw. weitergehend in Blutzellen (experimentell, EBV-mRNA- Profile)	Biopsien aus PTLD-verdächtigen Läsionen, EDTA-Blut
Virus-Antigen-Nachweis	Nachweis von lytischen und latenten EBV-Proteinen in PBMC, kryo- oder Formalin-konserviertem Gewebe über Immunhistochemie oder Immunfluoreszenz	PBMC, Biopsiematerial aus PTLD-verdächtigen Läsionen

1.3.3. T-Zell-Diagnostik

Die verfügbaren Daten zur T-Zell-Diagnostik deuten darauf hin, dass fehlende EBV-spezifische zytotoxische oder EBV-spezifische CD4+ T-Helferzellen mit der Entwicklung einer PTLD korrelieren. In einer prospektiven Studie an 10 Patienten mit PTLD nach SOT wurden neben niedrigen CD4+ T-Zellzahlen auch geringe EBV-spezifische T-Zell-Antworten beobachtet (Sebelin-Wulf et al., 2007). Eine wirksame Therapie führte dagegen zur T-Zell-Rekonstitution mit Expansion EBV-spezifischer T-Zellen (Annels et al., 2006; Wilsdorf et al., 2013). Die Kombination von Viruslastbestimmung und T-Zell-Diagnostik könnte den positiven prädiktiven Wert für die Entwicklung einer PTLD verbessern (Smets et al., 2002; Meij et al., 2003) und Patienten, die eine EBV-Reaktivierung selbst kontrollieren, von solchen differenzieren, die eine weitergehende Prophylaxe oder präemptive Therapie benötigen (Clave et al., 2004). Die T-Zell-Diagnostik wird nur von speziellen Zentren angeboten, weil keine kommerziellen Tests zur Verfügung stehen. Der Nachweis EBV-spezifischer T-Zellen erfolgt mittels Multimerfärbung oder nach Stimulation von PBMC bzw. Vollblut mit EBV-Peptiden, überlappenden Peptidpools, rekombinanten EBV-Proteinen, Lysaten infizierter Zellen oder EBV-Partikeln mittels Detektion ihrer Interferon gamma-Produktion durch ELISPOT oder Durchflusszytometrie.

1.3.4 Klinische Diagnostik

Für die PTLD ist kein Symptom pathognomonisch, weshalb bei steigender Viruslast oder möglichen PTLD-Symptomen nach allo-SZT oder SOT umgehend eine breite klinische Diagnostik empfohlen wird. Zur Primärdiagnostik sowie zur Verlaufskontrolle und Nachsorge werden symptomabhängig schnittbildgebende, nuklearmedizinische und endoskopische Verfahren eingesetzt (siehe 2.1.3).

1.3.5 Histo- und Molekularpathologie

Bei Verdacht auf PTLD ist die bioptische Diagnosesicherung Goldstandard. Nach dem aktuellen WHO-Subklassifizierungsschema (Swerdlow, 2017) wird die PTLD in vier histopathologische Subtypen eingeteilt: nicht-destruktive PTLD (plasmazytische Hyperplasie, infektiöse Mononukleose, floride folliculäre Hyperplasie), polymorphe PTLD, monomorphe PTLD (darunter B- und T-Zell-Malignome) sowie klassische Hodgkin-Lymphom-ähnliche PTLD. Eine EBV-assoziierte PTLD liegt nur dann vor, wenn immunhistologisch latente EBV-Proteine und/oder molekulargenetisch EBV-Transkripte nachgewiesen werden können. Abhängig vom histologischen Typ zeigt die EBV-assoziierte PTLD in der Regel eine Infektion vom Latenztyp 3 mit Expression aller bekannten EBV-Latenzantigene (EBNA-1-6, LMP1-2), selten vom Latenztyp 2 (EBNA-1, LMP1-2) (Hodgkin-Lymphom-ähnlich) oder vom Latenztyp 1 (nur EBNA-1) (Burkitt-Lymphom-ähnlich). Der Latenztyp 0, bei dem kein EBV-Protein exprimiert wird, wird nur in ruhenden Gedächtnis-B-Zellen beobachtet. In latent EBV-infizierten Zellen finden sich auch

verschiedene kleine, nicht-kodierende EBV-RNAs (z.B. EBERs, BARTs) (Skalsky and Cullen, 2015). Zudem wird die Mono-/Polyklonalität der Zielzellen und des EBV untersucht. In PTLD-Gewebe finden sich weitere Veränderungen (z.B. DNA-Hypermethylierung, Veränderungen der Gene *c-myc*, *bcl-6* und *p53*, aberrante somatische Hypermutationen) (Kamdar et al., 2011).

1.4. Prophylaxe- und Therapie-Möglichkeiten der PTLD

1.4.1. Virostatika

Aciclovir und Ganciclovir (GCV) hemmen die lytische EBV-Replikation *in vitro* und *in vivo*, wobei GCV *in vitro* eine deutlich höhere Potenz als Aciclovir hat (Lin et al., 1984). Jedoch finden sich in der PTLD-Läsion hauptsächlich latent infizierte, transformierte B-Zellen ohne lytische EBV-Replikation, die einer antiviralen Therapie nicht zugänglich sind (Cohen, 2000). Aciclovir, GCV und andere Virostatika wurden in Studien und Fallberichten zur Prophylaxe oder Therapie der PTLD eingesetzt. In einem aktuellen systematischen Review mit Metaanalyse konnte ihr Nutzen nicht nachgewiesen werden, allerdings wird die Datenbasis als nicht ausreichend angesehen, um den Einsatz abzulehnen (AIDabbagh et al., 2017) (siehe 2.3). Zu Dosierung und Nebenwirkungen bei experimentellem Einsatz wird auf entsprechende Kapitel zu Herpes-simplex-Virus (HSV) (Aciclovir) bzw. Cytomegalovirus (CMV) verwiesen. Eine Behandlung mit Argininbutyrat zur Induktion des lytischen Zyklus ist derzeit spezifischen Studien vorbehalten (Petrara et al., 2015).

1.4.2. Reduktion der Immunsuppression

Durch präemptive oder therapeutische Reduktion der Immunsuppression kann versucht werden, die protektive zelluläre Immunität wiederherzustellen, um eine drohende PTLD zu verhindern bzw. eine manifeste PTLD zu behandeln. Die Risiken einer Transplantat-Abstoßung bzw. einer GvHD limitieren den Einsatz dieser Strategie (siehe 2.2.3).

1.4.3. Immuntherapie

1.4.3.1. Monoklonale Antikörper, Immunglobuline, Interferon

Für die gezielte Depletion transformierter B-Zellen steht mit Rituximab ein chimärer monoklonaler Antikörper zur Verfügung (EU-Zulassung 1998). Der variable Teil des Antikörpers richtet sich gegen das CD20-Antigen der B-Zelle; entsprechend ist eine Wirkung nur bei Expression von CD20 zu erwarten. Die empfohlene Dosis bei Non-Hodgkin-Lymphomen liegt pro Zyklus bei 375 mg/m² Körperoberfläche. An Nebenwirkungen können infusionsbedingte („Zytokin-Freisetzungssyndrom“ mit Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen) und echte Überempfindlichkeitsreaktionen (Anaphylaxie) sowie kardiovaskuläre Ereignisse (Hyper-/Hypotonie, Herzrhythmusstörungen) auftreten, in der Folge auch schwere Hautreaktionen (Lyell-/Stevens-Johnson-Syndrom) und Anfälligkeit gegenüber bakteriellen und viralen Erregern (u.a. Herpes Zoster, Pilzinfektionen, Bronchitis, Sinusitis, Reaktivierung einer Hepatitis B). Wegen häufiger Nebenwirkungen wird eine antiinflammatorische Begleitmedikation empfohlen (EBV Work Group, 2011b). Durch eine langanhaltende B-Zelldepletion kann Rituximab zur substitutionspflichtigen Hypogammaglobulinämie führen (Christou et al., 2017; Sacco and Abraham, 2018). Für weitere Details wird auf die Fachinformation verwiesen.

Daneben gibt es im Kontext der PTLD Hinweise auf eine protektive Rolle unselektierter, gepoolter Immunglobulin-Präparate und von CMV-Hyper-Immunglobulin (siehe 2.2.2). Die Behandlung mit Interferon-alpha hat experimentellen Charakter und wird nicht allgemein empfohlen (Zimmermann and Trappe, 2011).

1.4.3.2. EBV-spezifische T-Zellen

Im Kontext der EBV-assoziierten PTLD hat sich die zelluläre Immuntherapie prophylaktisch und therapeutisch als vielversprechend erwiesen (siehe 2.2.6). Um die EBV-spezifische T-Zell-Immunität zu rekonstituieren, können nach allo-SZT unselektierte Donor-Lymphozyten infundiert werden (*donor lymphocyte infusion*, DLI), was allerdings mit einem hohen GvHD-Risiko assoziiert ist, oder Donor-Lymphozyten *in vitro* mit autologen EBV-transformierten B-LCLs (engl. *lymphoblastoid cell lines*) kultiviert und die daraus generierten EBV-spezifischen T-Zellen infundiert werden (Bollard et al., 2012; Heslop et al., 1994). Das Problem dieses Ansatzes ist die lange Generationszeit der LCL und EBV-spezifischen T-Zellen über mehrere Wochen. Nach SOT steht außerdem primär kein immungesunder T-Zell-Spender zu Verfügung, und autologe T-Zellen sind unter Immunsuppression und/oder aktiver Infektion schwer zu generieren.

Alternativ wurde deshalb in Edinburgh mit Hilfe autologer LCL eine Bank EBV-spezifischer T-Zellen aus ca. 100 gesunden Spendern generiert, aus der bei Bedarf Präparate mit geeignetem HLA-Typ (*best-matched* EBV-spezifische T-Zellen) abgerufen werden können (Haque et al., 2010; Haque et al., 2007). Erfolgversprechend sind auch EBV-spezifische T-Zellen, die mittels EBV-Peptid-basierter Kurzzeitstimulation von Leukapheresaten generiert und nachfolgend Zytokin-basiert isoliert wurden (Icheva et al., 2013; Moosmann et al., 2010). Mithilfe erweiterter Peptidpools können auch Multivirus-spezifische T-Zell-Präparate hergestellt werden (Geyeregger et al., 2013; Ma et al., 2015; Papadopoulou et al., 2014). Alternativ können virus-spezifische T-Zellen mit Hilfe der Multimerttechnologie direkt aus Leukapheresaten für den adoptiven T-Zelltransfer (ACT) isoliert werden (Freimuller et al., 2015; Uhlin et al., 2012). Inwieweit die Heterogenität der verschiedenen EBV-Stämme bei der Herstellung therapeutischer T-Zellpräparaten beachtet werden muss, ist noch unklar (Cirac et al., 2018). Aktuell nimmt die Anwendung der EBV-ACT weltweit mit der Verfügbarkeit virus-spezifischer T-Zellbanken zu (Bollard and Heslop, 2016; O'Reilly et al., 2016). Eine Alternative bietet ein Register in Hannover mit über 2.000 potentiellen T-Zellspendern, die hinsichtlich ihres HLA-Typs und der Frequenz virus-spezifischer T-Zellen charakterisiert sind (www.alloCELL.org) (Eiz-Vesper et al., 2012; Sukdolak et al., 2013). Im Bedarfsfall können HLA (teil-)passende Spender rasch rekrutiert und EBV-spezifische T-Zellen über magnetische Separation direkt aus dem Leukapheresat isoliert werden.

1.4.4. Chemotherapie, Operation, Strahlentherapie

Bei gesicherter PTLD kann abhängig von der Lokalisation und Histologie primär oder bei Versagen anderer Therapieoptionen eine Chemotherapie, Operation und/oder Radiatio sinnvoll sein (siehe 2.2.5).

1.5. Virusresistenz

1.5.1. Methoden der Diagnostik

Trifft nicht zu

1.5.2. Geno-/phänotypische (Kreuz-)Resistenz gegenüber Virostatika

Trifft nicht zu

2. Spezieller Teil jeweils mit evidenzbasierten Empfehlungen

2.1. Diagnostik

2.1.1. Virologisches Screening vor Transplantation

Empfehlungen:

- (i)** Spender und Empfänger sollen vor Transplantation auf EBV-VCA-IgG getestet werden (EBV Work Group, 2011b; Styczynski et al., 2009b; Tomblyn et al., 2009) (↑↑).
- (ii)** Kinder unter einem Jahr sollten wegen der Übertragung mütterlicher Antikörper unabhängig vom Ergebnis der Serologie als potentiell EBV-naiv eingestuft werden (Parker et al., 2010a) (↑).
- (iii)** Bei SOT sollte für einen seronegativen Empfänger präferentiell das Organ eines EBV-seronegativen Spenders ausgewählt werden (EBV Work Group, 2011b) (↑).

Begründung:

- (i) Das PTLD-Risiko ist bei Transplantation eines seropositiven soliden Organs auf einen seronegativen Empfänger bzw. bei Sero-Mismatch von Stammzellspender und -empfänger erhöht (Aris et al., 1996; Dharnidharka et al., 2012; Ho et al., 1988; Walker et al., 1995). Da bei immunsupprimierten Patienten EBNA-IgG deutlich verzögert gebildet werden können, sollte auf EBV-VCA-IgG getestet werden. Insgesamt sollte berücksichtigt werden, dass serologische Ergebnisse bei immunsupprimierten Patienten unzuverlässig sein können (Allen et al., 2013; Hocker et al., 2013).
- (ii) Mütterliche EBV-IgG-Antikörper werden auf das Ungeborene übertragen. Zur Risikominimierung sollten Kinder im ersten Lebensjahr als EBV-seronegativ eingestuft werden.
- (iii) Um eine EBV-Primärinfektion zu verhindern, die mit einem hohen PTLD-Risiko assoziiert ist, sollte bei einem EBV-seronegativen Empfänger, falls verfügbar, das Organ eines ebenfalls seronegativen Spenders ausgewählt werden.

2.1.2. Virologisches Monitoring nach Transplantation

Empfehlungen:

- (i)** Nach allo-SZT soll bei Kindern und Erwachsenen in den ersten drei Monaten wöchentlich, und zusätzlich bei Manifestation möglicher PTLD-Symptome ein Monitoring der EBV-DNA erfolgen (McDiarmid et al., 1998) (↑↑).
- (ii)** Die Testung sollte je nach Erfahrungen des lokalen Zentrums aus EDTA-Blut, ggf. aus Plasma oder Serum, erfolgen (Bakker et al., 2008; Hakim et al., 2007; Kullberg-Lindh et al., 2008) (↑).
- (iii)** Ein Anstieg der Viruslast um mehr als $0,5 \log_{10}$ in zwei aufeinander folgenden Proben sollte eine engmaschigere Überwachung triggern (Styczynski et al., 2009b) (↑). Ein Abfall der Viruslast um mehr als $0,5 \log_{10}$ innerhalb einer Woche sollte als Ansprechen auf die Intervention gewertet werden (Styczynski et al., 2009b) (↑).
- (iv)** Ein länger andauerndes Monitoring soll bei Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren (z.B. GvHD, haploidente SZT, frühere EBV-Reaktivierung) erfolgen (Styczynski et al., 2009b) (↑↑).
- (v)** Nach SOT soll ein EBV-DNA-Monitoring bei seronegativen Empfängern erfolgen, die Organe seropositiver Spender erhalten haben (Allen et al., 2013; McDiarmid et al., 1998) (↑↑). Nach Transplantation von Niere, Leber, Herz und/oder Lunge sollte im ersten Halbjahr monatlich, danach zu Monat 9 und 12 getestet werden, während nach Transplantation intestinaler Organe wegen der hohen PTLD-Frequenz im ersten Jahr nach Transplantation monatlich getestet werden sollte (↑).
- (vi)** Bei seropositiven SOT-Empfängern wird ein EBV-DNA-Monitoring nicht routinemäßig empfohlen, kann aber bei Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren (z.B. T-Zelldepletion) ratsam sein (↔). Bei SOT steigt das Risiko für eine PTLD jenseits des ersten Jahres nach Transplantation weiter an; wegen fehlender Evidenz kann allerdings ein über das erste Jahr hinausgehendes engmaschiges Monitoring der Viruslast nicht routinemäßig empfohlen werden (↓).

Begründung:

(i) Die abnehmende PTLD-bedingte Sterblichkeit wird darauf zurückgeführt, dass die EBV-assoziierte PTLD durch das Monitoring der EBV-DNA zu einem früheren Zeitpunkt diagnostiziert und therapiert wird (Kerker et al., 2010). Daher erscheint ein risikoadaptiertes EBV-DNA-Monitoring mit daraus abgeleiteter präemptiver Therapie (siehe unten) sinnvoll. Bei allo-SZT sollte das Monitoring in der Zeit erfolgen, in der das Risiko einer EBV-assoziierten PTLD am größten ist.

(ii) Bislang besteht kein Consensus bezüglich des einzusetzenden Materials. Im Kontext einer PTLD ist die Sensitivität des EBV-DNA-Nachweises im Vollblut signifikant besser als im Plasma (siehe oben), weswegen präferentiell EDTA-Blut untersucht werden sollte. Allerdings sollten die Erfahrungen des lokalen Zentrums berücksichtigt werden.

(iii) Veränderungen der Viruslast um mehr als $0,5 \log_{10}$ sollten als relevant eingestuft werden, da dieser Bereich oberhalb der Messungenaugigkeit liegt.

(iv) Das PTLD-Risiko steigt mit dem Ausmaß der Immunsuppression. Daher kann individuell ein über die 100 Tage hinausgehendes Monitoring bei Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren sinnvoll sein.

(v-vi) Bei der SOT ist das Risiko für eine EBV-assoziierte PTLD am größten, wenn ein seronegativer Empfänger das Organ eines seropositiven Spenders erhält, weswegen ein auf das transplantierte Organ angepasstes Risikomonitoring erfolgen sollte. Dagegen wird bei seropositiven Empfängern nur bei weiteren Risikofaktoren ein Monitoring empfohlen. Bei der SOT steigt (im Gegensatz zur allo-SZT) das PTLD-Risiko jenseits des ersten Jahres weiter kontinuierlich an. Bisher fehlen allerdings Langzeitdaten, die ein Monitoring jenseits dieses Zeitraums unterstützen.

2.1.3. Klinische Diagnostik

Empfehlung:

(i) Bei neu aufgetretenem Virusnachweis und/oder möglichen PTLD-Symptomen soll umgehend ein Staging durch klinische Untersuchung, funktionelle Labordiagnostik, Schnittbildgebung, nuklearmedizinische Diagnostik und/oder endoskopische Verfahren sowie bei Nachweis einer erreichbaren Raumforderung eine Gewebebiopsie erfolgen (**↑↑**). Zusätzlich soll eine mögliche Transplantatabstoßung bzw. GvHD abgeklärt werden (**↑↑**).

(ii) Bei anhaltender oder zunehmender Viruslast/Symptomatik soll das Staging regelmäßig wiederholt werden (**↑↑**).

(iii) Das Nicht-Ansprechen auf die Therapie soll definiert werden als fehlender Abfall der Viruslast bzw. fehlende Reduktion der Tumormasse (**↑↑**).

(iv) Nach erfolgreicher Behandlung einer PTLD wird eine individualisierte Nachbeobachtung zur Erfassung von Rezidiven und Therapiekomplikationen empfohlen (**↑↑**); eine Surveillance-Bildgebung kann bei fehlendem Virusnachweis und Abwesenheit von Symptomen wegen fehlender Evidenzen zur Sensitivität bei PTLD nicht generell empfohlen werden (**↓**) (EBV Work Group, 2011b).

Begründung:

(i-ii) Das häufigste Symptom der PTLD ist Fieber (alleine oder in Kombination). Darüber hinaus finden sich häufig Lymphadenopathie und/oder Splenomegalie (ca. 33% nach SOT) sowie gastrointestinale Symptome (Diarrhoe, Bauchschmerzen, Blutung, Erbrechen, Anorexie, Eiweißverlust-Enteropathie, Gewichtsverlust, Ulcera, Ileus, Perforation, Aszites) (ca. 29% nach SOT), Transplantatdysfunktion (ca. 11% nach SOT) (cave: Differenzialdiagnose Transplantatabstoßung) und ZNS-Symptome (ca. 11% nach SOT) (EBV Work Group, 2011b). Darüber hinaus werden Tonsillenhypertrophie, adenoide Vegetationen, Obstruktion der oberen Atemwege/Schlafapnoe, Dyspnoe, Husten, AIM-ähnliches Bild, Hepatitis/Hepatomegalie, urogenitale Symptome (Raumforderung, Dysfunktion, Blutung), Exanthem,

Arthritis, Zytopenien (mit/ohne Hämophagozytose, aregenerativ oder Antikörper-vermittelt) sowie arterieller Hypotonus bzw. ein Sepsis-ähnliches Bild beobachtet. Eine vergleichbare Symptomatik wird nach SZT berichtet (Rasche et al., 2014).

Bei geringstem Verdacht auf PTLD wird eine breite klinische Diagnostik zur Fokussuche empfohlen (EBV Work Group, 2011b). Das diagnostische Vorgehen ergibt sich aus Lokalisation und Schwere der Symptomatik. Zu den schnittbildgebenden Verfahren zählen Sonographie, konventionelles Röntgen, Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) (bei Kindern wegen fehlender Strahlenbelastung gegenüber CT favorisiert). Zusätzlich kann eine Fluorodesoxyglukose (FDG)-Positronenemissionstomographie (PET) für okkulte Läsionen sinnvoll sein (McCormack et al., 2006; von Falck et al., 2007), um über den SUVmax (engl. *maximum standardized uptake value*) die Aggressivität der PTLD einschätzen zu können (Takehana et al., 2014). Bei gesicherter PTLD wird ein systematisches Staging empfohlen, das bei Blutbild-Veränderungen eine Knochenmarkspunktion, bei ZNS-Symptomen eine Liquorpunktion sowie bei gastrointestinalen und/oder pulmonalen Symptomen eine Endoskopie, ggf. mit BAL, beinhaltet (EBV Work Group, 2011b).

(iii) Ein Abfall der EBV-DNA $\geq 0,5 \log_{10}$ wird als relevant eingestuft.

(iv) Nach erfolgreicher Behandlung einer PTLD wird eine Nachbeobachtung zur Erfassung von Rezidiven (EBV-Monitoring, Bildgebung symptomabhängig oder im Rahmen von Surveillance-Protokollen) und von Therapiekomplicationen empfohlen (Hypogammaglobulinämie, Infektionen, Graftdysfunktion, Blasenkarzinom) (EBV Work Group, 2011b). Ausreichende Evidenzen zur Indikation einer bildgebenden Screening-Diagnostik bei Virämie liegen nicht vor (EBV Work Group, 2011b).

2.1.4. Histo- und molekularpathologische Diagnostik bei Verdacht auf PTLD

Empfehlung:

(i) Bei Verdacht auf PTLD soll umgehend eine Biopsie aus dem verdächtigen Gewebe entnommen und (mit Angabe von Verdachtsdiagnose und Zeitpunkt nach Transplantation) histopathologisch und molekulargenetisch untersucht werden (↑↑). Eine referenzhistologische Untersuchung soll in einem ausgewiesenen Labor erfolgen (Adressen bei den Autoren verfügbar¹) (↑↑).

(ii) Bei der Immunphänotypisierung des Gewebes soll eine CD20-Färbung erfolgen (Parker et al., 2010a) (↑↑). Zusätzlich soll die Expression von drei EBV-Latenzantigenen (EBNA-1, EBNA-2, LMP-1), einem lytischen EBV-Antigen (BZLF1) und EBERs (ISH) untersucht werden (Allen et al., 2013). Die Diagnose einer EBV-assoziierten PTLD soll gestellt werden, wenn zusätzlich zur histologischen Diagnose der PTLD mindestens ein EBV-Antigen oder EBERs nachweisbar sind (Styczynski et al., 2009b) (↑↑).

(iii) Ein ergänzende molekulargenetische Analyse der Klonalität EBV-positiver Wirtszellen (IgH, TCR) und EBV-Genome sollte ebenfalls erfolgen (Parker et al., 2010a) (↑). Neben der formalinfixierten Probe sollte Nativmaterial für die erweiterte Molekulargenetik asserviert werden (↑).

(iv) In Notfallsituationen kann eine durchflusszytometrische Analyse von frischem Tumorgewebe erfolgen, um die Diagnose und Untersuchung auf CD20-Expression zu beschleunigen (↔).

(v) Bei möglicher Gefährdung des Patienten durch den operativen Eingriff kann die Therapie ohne vorangehende histologische Sicherung der PTLD-Diagnose eingeleitet werden (EBV Work Group, 2011b) (↔).

Begründung:

¹ Als Kontakt stehen U. Behrends und B. Maecker-Kolhoff zur Verfügung.

(i-iii) Goldstandard ist die Durchführung einer Biopsie aus einem PTLD-verdächtigen Areal mit Standardhistologie einschließlich Immunhistochemie, *in situ*-Hybridisierung für EBV-RNA (EBER-ISH) und dem immunhistologischen Nachweis latenter und lytischer EBV-Proteine (EBNA-1, EBNA-2, LMP-1, BZLF1) (Allen et al., 2013). Begleitend wird die Immunphänotypisierung mit Untersuchung des B-Zell-Oberflächenantigens CD20 sowie eine molekulare Analyse der Poly- oder Oligoklonalität von Immunglobulinketten (IgH), T-Zellrezeptoren (TCR) und EBV-Genom empfohlen (Parker et al., 2010a). Zu beachten ist, dass die PTLD an verschiedenen Lokalisationen ggf. eine unterschiedliche Histologie und Klonalität aufweisen kann (Chadburn et al., 1995). Ein höheres Risiko besteht für einen ungünstigen Verlauf bei monomorpher Histopathologie und PTLD im transplantierten Organ (Parker et al., 2010a).

Die PTLD-Patienten sollten in die entsprechenden nationalen Therapieregister für Kinder (pädiatrisches PTLD-Register, PED-PTLD; Ansprechpartnerin: B. Maecker-Kolhoff) bzw. Erwachsene (Deutsche Studiengruppe Posttransplantationslymphome des Kompetenznetzes Maligne Lymphome, DPTLDSG, <http://www.lymphome.de/Gruppen/DPTLDSG/Protokolle/PTLD-D-2006-2012/index.jsp>; Ansprechpartner: U. Trappe) eingeschlossen werden.

(iv) Der präemptive oder therapeutische Einsatz von Rituximab setzt die Expression von CD20 auf den Tumorzellen voraus.

(v) Eine histologische Sicherung der Diagnose ist wünschenswert, aber bei vitaler Gefährdung des Patienten nicht immer vor Therapiebeginn möglich.

2.2. Prophylaxe und Therapie

2.2.1 Virostatika

Empfehlung:

(i) Der Einsatz von (Val-)Aciclovir oder (Val-)Ganciclovir zur Prophylaxe oder präemptiven Therapie der PTLD kann wegen des Fehlens eindeutiger Evidenzen außerhalb von klinischen Studien nicht generell empfohlen werden (Aldabbagh et al., 2017; EBV Work Group, 2011b; Styczynski et al., 2009b; Tomblyn et al., 2009) (↓).

(ii) Bei nachweislicher Viruslast kann unabhängig von der klinischen Symptomatik eine virostatistische Therapie erfolgen (EBV Work Group, 2011b) (↔).

(iii) Bei nicht nachweisbarer Viruslast sollte bei gesicherter EBV-assoziiertes PTLD auf den Einsatz von Virostatika verzichtet werden (EBV Work Group, 2011a; Styczynski et al., 2009b) (↓).

Begründung:

(i) Einige Studien adressierten den Nutzen einer antiviralen Prophylaxe bei initial seronegativen, transplantierten Patienten. In einer frühen Untersuchung an 40 Kindern nach LTX unter Tacrolimus wurde knapp die Hälfte in der Hochrisikokonstellation (S+/E-) für 100 Tage prophylaktisch mit GCV i.v. behandelt, während die anderen im Rahmen des stationären Aufenthalts i.v. GCV und danach orales Aciclovir erhielten (McDiarmid et al., 1998). Darunter reduzierte sich die PTLD-Rate im Vergleich mit einer historischen Kontrollgruppe von 10% auf 5%. In einer Folgestudie an 149 Empfängern von Herz und/oder Lunge, in der 15 von 18 EBV-seronegativen Patienten prophylaktisch mit (Val)Aciclovir oder GCV behandelt wurden, entwickelte einer der drei unbehandelten, aber keiner der behandelten Patienten eine PTLD (Malouf et al., 2002).

Eine nachfolgende multizentrische Fall-Kontroll-Studie mit 100 Biopsie-bestätigten PTLD-Fällen nach NTX und 375 Kontrollen ergab eine Reduktion des PTLD-Risikos um bis zu 83% bei prophylaktischem Einsatz von GCV (OR 0.62, CI: 0.38-1.0) (Funch et al., 2005). Dies war allerdings nur bei EBV-seronegativen Patienten signifikant und unterstreicht damit den Effekt von GCV in der EBV-Primärinfektion. Eine große retrospektive Studie an über 44.000 Patienten nach NTX zeigte dagegen

keinen Unterschied in der PTLD-Inzidenz in Abhängigkeit von der antiviralen Prophylaxe mit Aciclovir oder GCV (Opelz et al., 2007).

(ii-iii) In einer jüngeren prospektiven multizentrischen Studie mit 114 pädiatrischen NTX-Empfängern erhielten 20 Patienten (Konstellation für EBV: S+/E-) im Rahmen der CMV-Prophylaxe (Val-)GCV, während 8 Kontrollpatienten unbehandelt blieben (Hocker et al., 2012). Eine EBV-Primärinfektion wurde in 9/20 (45%) der prophylaktisch behandelten versus 8/8 (100%) der unbehandelten Patienten beobachtet ($p < 0.0001$); zudem war die Chemoprophylaxe mit einer signifikant niedrigeren EBV-DNA-Konzentration assoziiert. In einer Studie an 47 Kindern mit langandauernder Virämie nach LTX fiel unter einer im Mittel 30 Tage bzw. 8 Monate dauernden präemptiven Behandlung mit Valganciclovir die EBV-DNA-Konzentration bei 34,2% bzw. 47,6% der Patienten unter die Nachweisgrenze; bei 82% bzw. 40% kam es nach Absetzen des Virostatikums zum Wiederanstieg der Viruslast (Hierro et al., 2008). In einer großen Metaanalyse bei insgesamt 2.366 SOT-Empfängern hatte die Virostatika-Prophylaxe dagegen keinen Einfluss auf die Rate an EBV-assoziiertes PTLD (AIDabbagh et al., 2017).

2.2.2. Immunglobuline, CMV-Hyperimmunglobulin, alpha-Interferon

Empfehlung:

(i) Intravenöses Immunglobulin (IVIG), CMV-Hyper-Ig und/oder Interferon-alpha sollen wegen ungenügender oder widersprüchlicher Evidenzen zur Wirksamkeit derzeit nicht außerhalb von Studien zur Prophylaxe oder Therapie einer PTLD eingesetzt werden (↓).

(ii) Bei Hypogammaglobulinämie (IgG < 500 mg/dl) (z.B. nach Rituximabtherapie) soll bei pathologischer Infektanfälligkeit eine Immunglobulinsubstitution als Supportivmaßnahme zur Infektionsprophylaxe erfolgen (EBV Work Group, 2011b) (↑↑).

Begründung:

(i) In einer randomisierten Studie wurde der zusätzliche prophylaktische Effekt von IVIG (n=18) oder Placebo (n=16) auf die Inzidenz einer EBV-Infektion bei mit GCV prophylaktisch behandelten Hochrisikopatienten nach SOT (S+/E-) untersucht: die Frequenz der EBV-Virämie war in beiden Gruppen gleich, wobei drei PTLD-Fälle in der Gruppe der mit IVIG behandelten Patienten auftraten (Humar et al., 2006). Dagegen war in der oben erwähnten retrospektiven Studie an über 40.000 Patienten die prophylaktische Gabe von CMV-Hyperimmunglobulin mit einer signifikanten Reduktion der PTLD-Inzidenz im ersten Jahr nach NTX assoziiert (Opelz et al., 2007). Aussagekräftige Daten zum Einsatz von IVIG in der Therapie der PTLD liegen nicht vor (Allen et al., 2013; EBV Work Group, 2011b; Green and Michaels, 2013; Parker et al., 2010b; Styczynski et al., 2009b). Der Stellenwert von Interferon-alpha kann noch nicht abschließend beurteilt werden; seine relativ hohe Toxizität gebietet allerdings einen zurückhaltenden Einsatz (EBV Work Group, 2011b).

(ii) Eine intravenöse oder subkutane Substitutionstherapie von Immunglobulinen (IVIG, SCIG) wird in der schweren Immunsuppression nach SOT bzw. SZT als sinnvoll erachtet, wenn ein nachgewiesener Immunglobulinmangel mit pathologischer Infektanfälligkeit vorliegt.

2.2.3 Reduktion der Immunsuppression

Empfehlung:

(i) Bei konstanter Virämie ohne PTLD-Symptome nach NTX („chronic high“) kann die Immunsuppression auf dem protokollgemäßen Niveau gehalten werden (↔), während bei LTX und insbesondere HTX die Frequenz des EBV-DNA-Monitorings erhöht werden sollte (↑) (Dharnidharka, 2017; EBV Work Group, 2011b).

(ii) Bei ansteigender Viruslast und/oder (Verdacht auf) PTLD nach allo-SZT bzw. SOT sollte die Im-

munsuppression auf 25-50% des Ausgangsniveaus reduziert werden, wenn es vor dem Risiko einer GvHD bzw. Transplantatabstoßung vertretbar erscheint (Kamdar et al., 2011; Parker et al., 2010b; Taylor et al., 2005) (↑).

(iii) Calcineurininhibitoren (CNI) sollten bei Verdacht auf oder gesicherter PTLD möglichst dosisreduziert und bei Nicht-Ansprechen auf die Dosisreduktion möglichst abgesetzt werden (Cao et al., 1999; Opelz and Dohler, 2004; Younes et al., 2000) (↑).

(iv) Bei Vorliegen einer nicht-destruktiven PTLD (Swerdlow, 2017) sollte eine alleinige Reduktion der Immunsuppression erwogen werden (↑). Wenn möglich, sollte der Einsatz von anti-T-Zell-Antikörpern bei Patienten mit PTLD bzw. Zustand nach PTLD vermieden werden (EBV Work Group, 2011b) (↑).

(v) Eine Behandlung mit einem mTOR-Inhibitor zur Immunsuppression nach erfolgreicher PTLD-Therapie kann erwogen werden (EBV Work Group, 2011b) (↔).

Begründung:

(i) Das Risiko der Entwicklung einer PTLD bei EBV-DNA-Nachweis im Blut ist nach LTX und HTX bzw. HTX/LuTX höher als nach NTX (siehe 1.2).

(ii) Bei SOT führt eine Reduktion der Immunsuppression auf 25-50% des Ausgangsniveaus bei 45-63% der Patienten innerhalb von 2-4 Wochen zur partiellen oder kompletten Remission der Virämie bzw. PTLD (Reduktion der EBV-DNA-Konzentration, Abfall der LDH, Tumorverkleinerung), birgt jedoch das Risiko einer Transplantatabstoßung (Bakker et al., 2007b; Lee et al., 2005; Reshef et al., 2011; Shroff et al., 2002; Starzl et al., 1984; Tsai et al., 2001).

(iii) Bei PTLD-Symptomen sollte, soweit möglich, die Dosis von CNI reduziert oder abgesetzt (EBV Work Group, 2011b) und nach erfolgreicher Behandlung ggf. in reduzierter Dosis wieder angesetzt werden. Allerdings ist das Absetzen der CNI ein unabhängiger Risikofaktor für den Transplantatverlust nach NTX (Rabot et al., 2014).

(iv) Bei nicht-destruktiver PTLD kann die alleinige Reduktion der Immunsuppression zur Remission führen. Der Einsatz von anti-T-Zell-Antikörpern verstärkt die Immunsuppression.

(v) Wegen des antiproliferativen Effekts von Sirolimus wurde sein Einsatz bei der Immunsuppression nach erfolgreich behandelter PTLD empfohlen (EBV Work Group, 2011b; Mathew et al., 2004).

2.2.4 Rituximab

Empfehlung:

(i) Bei CD20-positiver PTLD nach SOT soll der therapeutische Einsatz von Rituximab (375 mg/m² Einzeldosis pro Woche) anstelle von oder zusätzlich zur Reduktion der Immunsuppression erwogen werden (Choquet et al., 2014; EBV Work Group, 2011b; Evens et al., 2010; Martin et al., 2011) (↑↑). Bei Nicht-Ansprechen auf eine Reduktion der Immunsuppression sollte ebenfalls Rituximab eingesetzt werden (↑).

(ii) Die Zahl der Rituximab-Gaben soll auf das Therapieansprechen abgestimmt werden (i.d.R. vier Gaben über vier Wochen, bei Teilremission evtl. 4 weitere Gaben) (EBV Work Group, 2011b) (↑↑).

(iii) Bei monomorpher Histologie, insbesondere bei Burkitt-PTLD, sollte Rituximab nicht alleine gegeben werden (EBV Work Group, 2011b) (↓).

(iv) Bei progredienter ZNS-PTLD kann eine intrathekale Gabe von Rituximab erwogen werden (↔).

(v) Nach allo-SZT soll Rituximab frühzeitig präemptiv eingesetzt werden, wenn die Viruslast über den in den einzelnen Zentren festgelegten Schwellenwerten liegt (Styczynski et al., 2009a; van Esser et al., 2002; Worth et al., 2011) (↑↑).

Begründung:

(i) Bei SOT verringerte die präemptive Gabe von Rituximab mit und ohne begleitende Reduktion der Immunsuppression das PTLD-Risiko signifikant (Choquet et al., 2014; Martin et al., 2011). So wurden durch die Gabe von Rituximab bei CD20-exprimierenden B-Zell-Tumoren nach SOT Remissionsraten von 44-65% beobachtet (Blaes et al., 2005; Choquet et al., 2006; Evens et al., 2010; Issa et al., 2009; Jain et al., 2005; Milpied et al., 2000; Oertel et al., 2000; Oertel et al., 2005). Ca. 20% der mit Rituximab behandelten Patienten erlitten jedoch ein PTLD-Rezidiv (Choquet et al., 2006; Choquet et al., 2007).

(ii) Meist sind 4-8 Einzeldosen Rituximab für eine Tumorreduktion notwendig (Styczynski et al., 2009a). Bei initialem Versagen dieser Therapie kann die verlängerte Gabe des Antikörpers bei etwa der Hälfte der Patienten nach SOT bzw. allo-SZT doch noch zur Remission führen (Gonzalez-Barca et al., 2007; Trappe et al., 2007). Erwachsene SOT-Patienten, die nach vier Rituximab-Gaben eine komplette Remission erreichen, haben eine gute Chance, diese durch weitere vier Gaben von Rituximab ohne den Zusatz von Chemotherapie zu erhalten (Trappe et al., 2016). Problematisch ist eine mögliche Herunterregulation von CD20 auf PTLD-Zellen nach wiederholter Therapie mit Rituximab (Styczynski et al., 2009b).

(iii) Der Erfolg der alleinigen Rituximab-Therapie ist bei hohem Risiko für PTLD-Sterblichkeit (siehe oben) und bei T-Zell-, Burkitt- oder Hodgkin-Lymphomen begrenzt (Trappe et al., 2012). Je mehr Risikofaktoren für die Entwicklung einer PTLD vorliegen, desto unwahrscheinlicher ist es, dass Rituximab alleine zur kompletten Remission führt (Trappe et al., 2007).

(iv) In Einzelfällen wurde Rituximab erfolgreich bei ZNS-PTLD eingesetzt (Bonney et al., 2012; Czyzewski et al., 2013).

(v) Bei allo-SZT ist eine präemptive Reduktion der Immunsuppression nur für Patienten mit niedrigem Risiko für die Entwicklung einer PTLD zu empfehlen (Cesaro et al., 2005), während bei hohem Risiko frühzeitig Rituximab (375 mg/m^2 i.v., 1x/Woche für 4 Wochen) eingesetzt werden sollte (Liu et al., 2013), wodurch das Risiko einer PTLD signifikant reduziert werden konnte (Faraci et al., 2010; van Esser et al., 2002; Worth et al., 2011). Bei manifester PTLD sind die durch Rituximab erzielten Remissionsraten mit denen bei SOT vergleichbar (Faye et al., 2001; Milpied et al., 2000).

2.2.5 Chemotherapie, Operation, Strahlentherapie

Empfehlung:

(i) Bei Patienten, die auf eine Reduktion der Immunsuppression und Rituximab-Monotherapie nicht ansprechen, soll eine Chemotherapie erfolgen (**↑↑**). Bei Kindern soll in dieser Situation eine niedrig dosierte Chemotherapie durchgeführt werden (**↑↑**). Eine primäre Chemotherapie mit/ohne Rituximab soll bei Patienten mit fulminanter PTLD dringend erwogen werden (**↑↑**). Eine konventionell dosierte Polychemotherapie soll verabreicht werden bei fehlendem Ansprechen auf niedrig dosierte Chemotherapie und primär bei Burkitt-/Hodgkin-Lymphom (**↑↑**).

(ii) Eine chirurgische Entfernung sollte angestrebt werden, wenn eine komplette Resektion mit niedrigem Morbiditätsrisiko möglich erscheint (Buadi et al., 2007) (**↑**). Eine Strahlentherapie kann in Ausnahmefällen erwogen werden (**↔**).

(iii) Die konventionelle Chemotherapie soll analog der entitätsspezifischen Therapie-Optimierungsstudien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) bzw. der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) erfolgen (**↑↑**).

Begründung:

(i) Die Ansprechraten bei zytoreduktiver Chemotherapie liegen bei 65-100%, mit allerdings deutlich höherer Toxizität und auch Inzidenz sekundärer Infektionen als bei Rituximab alleine (Buadi et al., 2007; Elstrom et al., 2006; Taylor et al., 2006; Trappe et al., 2012). Bei hohem Risiko für PTLD-Sterblichkeit (siehe oben) und bei T-Zell-, Burkitt- oder Hodgkin-Lymphomen sollte primär eine Chemotherapie eingesetzt werden, da hier der Erfolg der alleinigen Rituximab-Therapie begrenzt ist (Trappe et al., 2012). Das bevorzugte konventionelle Chemotherapie-Schema bei erwachsenen Patienten richtet sich nach der Histologie: bei diffus-großzelligen B-Zell-Lymphomen kommt CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison) zur Anwendung; alternativ stehen ACVBP (Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vindesine, Bleomycin, Prednison), und ProMACE CytaBOM (Methotrexat, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison, Procarbazin, Methotrexat, Cytoarabin, Bleomycin) zur Verfügung, die ebenfalls beim Hodgkin-Lymphom eingesetzt werden können (Swinnen et al., 1995).

Bei Kindern mit PTLD nach SOT führte eine Niedrigdosis-Chemotherapie (Cyclophosphamid und Prednison) ohne oder mit Rituximab zu hohen Ansprechraten (75% bzw. 69% CR); bei fulminanter Erkrankung sollte mit Rituximab kombiniert werden (Gross et al., 2005; Gross et al., 2012; Orjuela et al., 2003). Kinder mit Hodgkin-PTLD erreichten mit konventioneller Chemotherapie nach Hodgkin-Protokollen eine gute Heilung bei vertretbarer Toxizität (Kampers et al., 2017).

(ii) In Einzelfällen kann bei lokalisierter PTLD eine operative Entfernung oder Radiatio sinnvoll sein (Parker et al., 2010b). Der Befall des Zentralnervensystems stellt einen ungünstigen prognostischen Faktor dar und erfordert eine individuelle Therapie (Evens et al., 2013).

2.2.6 Adoptive T-Zell-Therapie

Empfehlungen:

(i) In der Salvage-Situation soll die Gabe von EBV-spezifischen T-Zellen im Einzelfall und im Rahmen von Studien angestrebt werden (↑↑).

(ii) Die prophylaktische oder präemptive Anwendung kann bei Risikopatienten (z.B. SZT mit T-Zelldepletion oder HLA-Mismatch) im Rahmen von Studien erwogen werden (↔). Aktuelle Studien in Deutschland können bei den Autoren erfragt werden.

Begründung:

(i) In der Salvage-Situation und als präemptive Maßnahme ist die DLI bzw. der EBV-ACT vielversprechend (siehe 1.4.3.2). Bei 49 Patienten mit manifester PTLD nach allo-SZT konnte dadurch ein Viruslastabfall mit Remission der PTLD in 73% bzw. 68% der Patienten erzielt werden (Dobrovina et al., 2012). Allerdings kam es nach DLI bei 17% zu einer reversiblen GvHD, die bei EBV-ACT nicht beobachtet wurde. Vergleichbare Erfolge wurden auch in anderen Studien berichtet (Bollard et al., 2012; Comoli et al., 2007; Heslop et al., 2010; Liu et al., 2002; Rooney et al., 1995). Ein Versagen der T-Zelltherapie ließ sich zum Teil auf ungenügende Expression relevanter EBV-Antigene oder HLA-Allele zurückführen (Gustafsson et al., 2000). Pilotstudien mit peptidstimulierten T-Zellisolaten aus Spender-Leukapheresaten zeigten ebenfalls erste positive Effekte bei der Behandlung der PTLD (s.o.).

Alternativ zu T-Zellpräparaten der individuellen Stammzellspender wurden T-Zellpräparate aus einer Biobank (Edinburgh) getestet. In einer multizentrischen prospektiven Studie mit 33 PTLD-Patienten, bei denen eine konventionelle Therapie nicht wirkte, lag die initiale Ansprechrate bei 64%, und zwar umso höher, je besser der HLA-Typ übereinstimmte (Haque et al., 2010; Haque et al., 2007). Inzwischen berichteten auch andere Zellbanken eine Erfolgsquote von 50-70 % (Bollard and Heslop, 2016; O'Reilly et al., 2016; Vickers et al., 2014). Alternativ können EBV-spezifische T-Zellen aus dem Blut gesunder Spender nach Stimulation mit EBV-Antigenen über Zytokinsekretion und magnetische Separation isoliert und transferiert werden. In der Anwendung haben 8 von 10 Patienten nach SZT ihre Erkrankung überwunden (Icheva et al., 2013). Solche EBV-spezifischen T-Zellen können auch von

Drittspendern mit teilweise überlappendem HLA-Typ hergestellt werden, wofür haploidente Familienspenders oder Register mit vortypisierten Spendern zur Verfügung stehen (Li Pira et al., 2014; Sukdolak et al., 2013).

(ii) Inzwischen zeigten mehrere Studien auch für die prophylaktische und präemptive Anwendung einen positiven Effekt. Der Transfer allogener EBV-spezifischer T-Zellen führte nach allo-SZT zu einem Abfall der EBV-Viruslast (Rooney et al., 1998), und bei 60 Patienten nach T-Zell-depletierter SZT wurde im Vergleich zur Kontrollgruppe keine PTLD beobachtet (0 vs. 11.5%) (Liu et al., 2002). Bei 13 Kindern nach haploidenter SZT oder partiellem Match trat nach Infusion von EBV-spezifischen T-Zellen keine PTLD auf (Leen et al., 2009). In einer multizentrischen prospektiven Studie an 101 Patienten nach allo-SZT entwickelte sich nach prophylaktischer Gabe von EBV-spezifischen T-Zellen keine EBV-assoziierte Erkrankung (Heslop et al., 2010). Die Infusion autologer EBV-spezifischer T-Zellen bei 12 Patienten mit hohem PTLD-Risiko nach SOT führte dagegen nicht zu einem konsistenten Viruslastabfall; es trat jedoch keine PTLD auf (Savoldo et al., 2006). In einer vergleichbaren Studie wurde zumindest bei einem Teil der Patienten ein Abfall der EBV-DNA-Konzentration im Blut beobachtet (Comoli et al., 2002).

Verfasser²:

Uta Behrends (DGPI)

Hermann Einsele (DGHO)

Britta Eiz-Vesper (DGTI)

Christa Flechtenmacher (DGP, BDP)

Britta Höcker (GPN)

Ernst Holler (DAGKBT)

Britta Maecker-Kolhoff (GPOH)

Andreas Rosenwald (DGP, BDP)

Barbara Schmidt (GfV)

Martina Sester (DVV)

Burkhard Tönshoff (DTG)

Jürgen Wenzel (GfV)

² Herrn Prof. Dr. Zeichhardt (INSTAND) wird für hilfreiche Kommentare gedankt.

Referenzen

- Aalto, S.M., Juvonen, E., Tarkkanen, J., Volin, L., Haario, H., Ruutu, T., and Hedman, K. (2007). Epstein-Barr viral load and disease prediction in a large cohort of allogeneic stem cell transplant recipients. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 45, 1305-1309.
- Abu-Elmagd, K.M., Mazariegos, G., Costa, G., Soltys, K., Bond, G., Sindhi, R., Green, M., Jaffe, R., Wu, T., Koritsky, D., *et al.* (2009). Lymphoproliferative disorders and de novo malignancies in intestinal and multivisceral recipients: improved outcomes with new outlooks. *Transplantation* 88, 926-934.
- Ahmad, I., Cau, N.V., Kwan, J., Maaroufi, Y., Meuleman, N., Aoun, M., Lewalle, P., Martiat, P., Crokaert, F., and Bron, D. (2009). Preemptive management of Epstein-Barr virus reactivation after hematopoietic stem-cell transplantation. *Transplantation* 87, 1240-1245.
- AlDabbagh, M.A., Gitman, M.R., Kumar, D., Humar, A., Rotstein, C., and Husain, S. (2017). The Role of Antiviral Prophylaxis for the Prevention of Epstein-Barr Virus-Associated Posttransplant Lymphoproliferative Disease in Solid Organ Transplant Recipients: A Systematic Review. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 17, 770-781.
- Allen, U., Alfieri, C., Preiksaitis, J., Humar, A., Moore, D., Tapiero, B., Tellier, R., Green, M., Davies, D., Hebert, D., *et al.* (2002). Epstein-Barr virus infection in transplant recipients: Summary of a workshop on surveillance, prevention and treatment. *The Canadian journal of infectious diseases = Journal canadien des maladies infectieuses* 13, 89-99.
- Allen, U., Hebert, D., Moore, D., Dror, Y., Wasfy, S., and Canadian, P.S.G. (2001). Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disease in solid organ transplant recipients, 1988-97: a Canadian multi-centre experience. *Pediatric transplantation* 5, 198-203.
- Allen, U.D., Farkas, G., Hebert, D., Weitzman, S., Stephens, D., Petric, M., Tellier, R., Ngan, B., Fecteau, A., West, L., *et al.* (2005). Risk factors for post-transplant lymphoproliferative disorder in pediatric patients: a case-control study. *Pediatric transplantation* 9, 450-455.
- Allen, U.D., Preiksaitis, J.K., and Practice, A.S.T.I.D.C.o. (2013). Epstein-Barr virus and posttransplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 13 Suppl 4, 107-120.
- Annels, N.E., Kalpoe, J.S., Bredius, R.G., Claas, E.C., Kroes, A.C., Hislop, A.D., van Baarle, D., Egeler, R.M., van Tol, M.J., and Lankester, A.C. (2006). Management of Epstein-Barr virus (EBV) reactivation after allogeneic stem cell transplantation by simultaneous analysis of EBV DNA load and EBV-specific T cell reconstitution. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 42, 1743-1748.
- Anonymous (2002). European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.6.1. Cancer risk after renal transplantation. Post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD): prevention and treatment. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 17 Suppl 4, 31-33, 35-36.
- Aris, R.M., Maia, D.M., Neuringer, I.P., Gott, K., Kiley, S., Gertis, K., and Handy, J. (1996). Post-transplantation lymphoproliferative disorder in the Epstein-Barr virus-naïve lung transplant recipient. *American journal of respiratory and critical care medicine* 154, 1712-1717.
- Axelrod, D.A., Holmes, R., Thomas, S.E., and Magee, J.C. (2003). Limitations of EBV-PCR monitoring to detect EBV associated post-transplant lymphoproliferative disorder. *Pediatric transplantation* 7, 223-227.
- Babcock, G.J., Decker, L.L., Freeman, R.B., and Thorley-Lawson, D.A. (1999). Epstein-barr virus-infected resting memory B cells, not proliferating lymphoblasts, accumulate in the peripheral blood of immunosuppressed patients. *The Journal of experimental medicine* 190, 567-576.
- Bakker, N.A., van Imhoff, G.W., Verschuuren, E.A., and van Son, W.J. (2007a). Presentation and early detection of post-transplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 20, 207-218.
- Bakker, N.A., Verschuuren, E.A., Erasmus, M.E., Hepkema, B.G., Veeger, N.J., Kallenberg, C.G., and van der Bij, W. (2007b). Epstein-Barr virus-DNA load monitoring late after lung transplantation: a surrogate marker of the degree of immunosuppression and a safe guide to reduce immunosuppression. *Transplantation* 83, 433-438.
- Bakker, N.A., Verschuuren, E.A., Veeger, N.J., van der Bij, W., van Imhoff, G.W., Kallenberg, C.G., and Hepkema, B.G. (2008). Quantification of Epstein-Barr virus-DNA load in lung transplant recipients: a comparison of plasma versus whole blood. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 27, 7-10.
- Bamoulid, J., Courivaud, C., Coaquette, A., Chalopin, J.M., Gaiffe, E., Saas, P., and Ducloux, D. (2013). Subclinical Epstein-Barr virus viremia among adult renal transplant recipients: incidence and consequences. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 13, 656-662.
- Baudouin, V., Dehee, A., Pedron-Grossetete, B., Ansart-Pirenne, H., Haddad, E., Maisin, A., Loirat, C., and Sterkers, G. (2004). Relationship between CD8+ T-cell phenotype and function, Epstein-Barr virus load, and clinical outcome in pediatric renal transplant recipients: a prospective study. *Transplantation* 77, 1706-1713.
- Bichari, W., Bartiromo, M., Mohey, H., Afiani, A., Burnot, A., Maillard, N., Sauron, C., Thibaudin, D., Mehdi, M., Mariat, C., *et al.* (2009). Significant risk factors for occurrence of cancer after renal transplantation: a single center cohort study of 1265 cases. *Transplantation proceedings* 41, 672-673.

Bingler, M.A., Feingold, B., Miller, S.A., Quivers, E., Michaels, M.G., Green, M., Wadowsky, R.M., Rowe, D.T., and Webber, S.A. (2008). Chronic high Epstein-Barr viral load state and risk for late-onset posttransplant lymphoproliferative disease/lymphoma in children. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 8, 442-445.

Birkeland, S.A., and Hamilton-Dutoit, S. (2003). Is posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) caused by any specific immunosuppressive drug or by the transplantation per se? *Transplantation* 76, 984-988.

Blaes, A.H., Peterson, B.A., Bartlett, N., Dunn, D.L., and Morrison, V.A. (2005). Rituximab therapy is effective for posttransplant lymphoproliferative disorders after solid organ transplantation: results of a phase II trial. *Cancer* 104, 1661-1667.

Bollard, C.M., and Heslop, H.E. (2016). T cells for viral infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Blood* 127, 3331-3340.

Bollard, C.M., Rooney, C.M., and Heslop, H.E. (2012). T-cell therapy in the treatment of post-transplant lymphoproliferative disease. *Nature reviews Clinical oncology* 9, 510-519.

Bonney, D.K., Htwe, E.E., Turner, A., Kelsey, A., Shabani, A., Hughes, S., Hughes, I., and Wynn, R.F. (2012). Sustained response to intrathecal rituximab in EBV associated Post-transplant lymphoproliferative disease confined to the central nervous system following haematopoietic stem cell transplant. *Pediatric blood & cancer* 58, 459-461.

Buadi, F.K., Heyman, M.R., Gocke, C.D., Rapoport, A.P., Hakimian, R., Bartlett, S.T., and Sarkodee-Adoo, C. (2007). Treatment and outcomes of post-transplant lymphoproliferative disease: a single institution study. *American journal of hematology* 82, 208-214.

Cao, S., Cox, K.L., Berquist, W., Hayashi, M., Concepcion, W., Hammes, G.B., Ojogho, O.K., So, S.K., Frerker, M., Castillo, R.O., et al. (1999). Long-term outcomes in pediatric liver recipients: comparison between cyclosporin A and tacrolimus. *Pediatric transplantation* 3, 22-26.

Capello, D., Rasi, S., Oreste, P., Veronese, S., Cerri, M., Ravelli, E., Rossi, D., Minola, E., Colosimo, A., Gambacorta, M., et al. (2009). Molecular characterization of post-transplant lymphoproliferative disorders of donor origin occurring in liver transplant recipients. *The Journal of pathology* 218, 478-486.

Carden, M.A., Caltharp, S., Yee, M.E., Haight, A.E., Westblade, L.F., and Park, S. (2016). Recipient-derived EBV-positive Monomorphic Plasmacytoma Type Posttransplant Lymphoproliferative Disorder After Allogeneic Stem Cell Transplant for Severe Aplastic Anemia: A Case Report. *Journal of pediatric hematology/oncology* 38, e310-e314.

Cesaro, S., Murrone, A., Mengoli, C., Pillon, M., Biasolo, M.A., Calore, E., Tridello, G., Varotto, S., Alaggio, R., Zanesco, L., et al. (2005). The real-time polymerase chain reaction-guided modulation of immunosuppression enables the pre-emptive management of Epstein-Barr virus reactivation after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *British journal of haematology* 128, 224-233.

Chadburn, A., Cesarman, E., Liu, Y.F., Addonizio, L., Hsu, D., Michler, R.E., and Knowles, D.M. (1995). Molecular genetic analysis demonstrates that multiple posttransplantation lymphoproliferative disorders occurring in one anatomic site in a single patient represent distinct primary lymphoid neoplasms. *Cancer* 75, 2747-2756.

Chesnokova, L.S., Jiang, R., and Hutt-Fletcher, L.M. (2015). Viral Entry. *Current topics in microbiology and immunology* 391, 221-235.

Cho, Y.U., Chi, H.S., Jang, S., Park, S.H., and Park, C.J. (2014). Pattern analysis of Epstein-Barr virus viremia and its significance in the evaluation of organ transplant patients suspected of having posttransplant lymphoproliferative disorders. *American journal of clinical pathology* 141, 268-274.

Choquet, S., Leblond, V., Herbrecht, R., Socie, G., Stoppa, A.M., Vandenberghe, P., Fischer, A., Morschhauser, F., Salles, G., Feremans, W., et al. (2006). Efficacy and safety of rituximab in B-cell post-transplantation lymphoproliferative disorders: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood* 107, 3053-3057.

Choquet, S., Oertel, S., LeBlond, V., Riess, H., Varoquaux, N., Dorken, B., and Trappe, R. (2007). Rituximab in the management of post-transplantation lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation: proceed with caution. *Annals of hematology* 86, 599-607.

Choquet, S., Varnous, S., Deback, C., Golmard, J.L., and Leblond, V. (2014). Adapted treatment of Epstein-Barr virus infection to prevent posttransplant lymphoproliferative disorder after heart transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 14, 857-866.

Christou, E.A.A., Giardino, G., Worth, A., and Ladomenou, F. (2017). Risk factors predisposing to the development of hypogammaglobulinemia and infections post-Rituximab. *International reviews of immunology* 36, 352-359.

Cirac, A., Stutzle, S., Dieckmeyer, M., Adhikary, D., Moosmann, A., Korber, N., Bauer, T., Witter, K., Delecluse, H.J., Behrends, U., et al. (2018). Epstein-Barr virus strain heterogeneity impairs human T-cell immunity. *Cancer immunology, immunotherapy* : CII 67, 663-674.

Cohen, J.I. (2000). Epstein-Barr virus infection. *The New England journal of medicine* 343, 481-492.

Cohen, J.I. (2018). Vaccine Development for Epstein-Barr Virus. *Advances in experimental medicine and biology* 1045, 477-493.

Comoli, P., Basso, S., Zecca, M., Pagliara, D., Baldanti, F., Bernardo, M.E., Barberi, W., Moretta, A., Labirio, M., Paulli, M., et al. (2007). Preemptive therapy of EBV-related lymphoproliferative disease after pediatric haploidentical stem cell transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 7, 1648-1655.

Comoli, P., Labirio, M., Basso, S., Baldanti, F., Grossi, P., Furione, M., Vigano, M., Fiocchi, R., Rossi, G., Ginevri, F., et al. (2002). Infusion of autologous Epstein-Barr virus (EBV)-specific cytotoxic T cells for prevention of EBV-related

lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients with evidence of active virus replication. *Blood* 99, 2592-2598.

Condon, L.M., Cederberg, L.E., Rabinovitch, M.D., Liebo, R.V., Go, J.C., Delaney, A.S., Schmeling, D.O., Thomas, W., and Balfour, H.H., Jr. (2014). Age-specific prevalence of Epstein-Barr virus infection among Minnesota children: effects of race/ethnicity and family environment. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 59, 501-508.

Curtis, R.E., Travis, L.B., Rowlings, P.A., Socie, G., Kingma, D.W., Banks, P.M., Jaffe, E.S., Sale, G.E., Horowitz, M.M., Witherspoon, R.P., *et al.* (1999). Risk of lymphoproliferative disorders after bone marrow transplantation: a multi-institutional study. *Blood* 94, 2208-2216.

Czyzewski, K., Styczynski, J., Krenska, A., Debski, R., Zajac-Spychala, O., Wachowiak, J., and Wysocki, M. (2013). Intrathecal therapy with rituximab in central nervous system involvement of post-transplant lymphoproliferative disorder. *Leukemia & lymphoma* 54, 503-506.

D'Antiga, L., Del Rizzo, M., Mengoli, C., Cillo, U., Guariso, G., and Zancan, L. (2007). Sustained Epstein-Barr virus detection in paediatric liver transplantation. Insights into the occurrence of late PTLD. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 13, 343-348.

Dharnidharka, V.R. (2017). Peripheral Blood Epstein-Barr Viral Nucleic Acid Surveillance as a Marker for Posttransplant Cancer Risk. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 17, 611-616.

Dharnidharka, V.R., Lamb, K.E., Gregg, J.A., and Meier-Kriesche, H.U. (2012). Associations between EBV serostatus and organ transplant type in PTLD risk: an analysis of the SRTR National Registry Data in the United States. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 12, 976-983.

Dharnidharka, V.R., Tejani, A.H., Ho, P.L., and Harmon, W.E. (2002). Post-transplant lymphoproliferative disorder in the United States: young Caucasian males are at highest risk. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2, 993-998.

Dierickx, D., Tousseyn, T., Sagaert, X., Fieuws, S., Wlodarska, I., Morscio, J., Brepoels, L., Kuypers, D., Vanhaecke, J., Nevens, F., *et al.* (2013). Single-center analysis of biopsy-confirmed posttransplant lymphoproliferative disorder: incidence, clinicopathological characteristics and prognostic factors. *Leukemia & lymphoma* 54, 2433-2440.

Dotti, G., Fiocchi, R., Motta, T., Gamba, A., Gotti, E., Gridelli, B., Borleri, G., Manzoni, C., Viero, P., Remuzzi, G., *et al.* (2000). Epstein-Barr virus-negative lymphoproliferate disorders in long-term survivors after heart, kidney, and liver transplant. *Transplantation* 69, 827-833.

Dobrovina, E., Ofiaz-Sozmen, B., Prockop, S.E., Kernan, N.A., Abramson, S., Teruya-Feldstein, J., Hedvat, C., Chou, J.F., Heller, G., Barker, J.N., *et al.* (2012). Adoptive immunotherapy with unselected or EBV-specific T cells for biopsy-proven EBV+ lymphomas after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 119, 2644-2656.

EBV Work Group, C.C.s.H.M.C. (2011a). Evidence-based clinical care guideline for Management of EBV-Associated Post-Transplant Lymphoproliferative Disease in Solid Organ Transplant, <http://www.cincinnatichildrens.org/svc/alpha/h/health-policy/guidelines.htm>. Guideline 18, 1-18.

EBV Work Group, C.C.s.H.M.C. (2011b). Evidence based clinical practice guideline for management of EBV-associated post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD) in solid organ transplant (NGC-9317), N.G.C. Agency for Healthcare Research and Quality, US Department of Health & Human Services (<http://www.guideline.gov/content.aspx?id=38418&search=ebv>), ed.

Eiz-Vesper, B., Maecker-Kolhoff, B., and Blasczyk, R. (2012). Adoptive T-cell immunotherapy from third-party donors: characterization of donors and set up of a T-cell donor registry. *Frontiers in immunology* 3, 410.

Elstrom, R.L., Andreadis, C., Aqui, N.A., Ahya, V.N., Bloom, R.D., Brozena, S.C., Olthoff, K.M., Schuster, S.J., Nasta, S.D., Stadtmauer, E.A., *et al.* (2006). Treatment of PTLD with rituximab or chemotherapy. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 6, 569-576.

Evens, A.M., Choquet, S., Kroll-Desrosiers, A.R., Jagadeesh, D., Smith, S.M., Morschhauser, F., Leblond, V., Roy, R., Barton, B., Gordon, L.I., *et al.* (2013). Primary CNS posttransplant lymphoproliferative disease (PTLD): an international report of 84 cases in the modern era. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 13, 1512-1522.

Evens, A.M., David, K.A., Helenowski, I., Nelson, B., Kaufman, D., Kircher, S.M., Gimelfarb, A., Hattersley, E., Mauro, L.A., Jovanovic, B., *et al.* (2010). Multicenter analysis of 80 solid organ transplantation recipients with post-transplantation lymphoproliferative disease: outcomes and prognostic factors in the modern era. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 28, 1038-1046.

Falco, D.A., Nepomuceno, R.R., Krams, S.M., Lee, P.P., Davis, M.M., Salvatierra, O., Alexander, S.R., Esquivel, C.O., Cox, K.L., Frankel, L.R., *et al.* (2002). Identification of Epstein-Barr virus-specific CD8+ T lymphocytes in the circulation of pediatric transplant recipients. *Transplantation* 74, 501-510.

Faraci, M., Caviglia, I., Morreale, G., Lanino, E., Cuzzubbo, D., Giardino, S., Di Marco, E., Cirillo, C., Scuderi, F., Dallorso, S., *et al.* (2010). Viral-load and B-lymphocyte monitoring of EBV reactivation after allogeneic hemopoietic SCT in children. *Bone marrow transplantation* 45, 1052-1055.

Faye, A., Quartier, P., Reguerre, Y., Lutz, P., Carret, A.S., Dehee, A., Rohrlch, P., Peuchmaur, M., Matthieu-Boue, A., Fischer, A., *et al.* (2001). Chimaeric anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) in post-transplant B-lymphoproliferative disorder following stem cell transplantation in children. *British journal of haematology* 115, 112-118.

Fernandez, M.C., Bes, D., De Davila, M., Lopez, S., Cambaceres, C., Dip, M., and Imventarza, O. (2009). Post-transplant lymphoproliferative disorder after pediatric liver transplantation: characteristics and outcome. *Pediatric transplantation* *13*, 307-310.

Fox, C.P., Burns, D., Parker, A.N., Peggs, K.S., Harvey, C.M., Natarajan, S., Marks, D.I., Jackson, B., Chakupurakal, G., Dennis, M., *et al.* (2014). EBV-associated post-transplant lymphoproliferative disorder following in vivo T-cell-depleted allogeneic transplantation: clinical features, viral load correlates and prognostic factors in the rituximab era. *Bone marrow transplantation* *49*, 280-286.

Freimuller, C., Stemberger, J., Artwohl, M., Germeroth, L., Witt, V., Fischer, G., Tischer, S., Eiz-Vesper, B., Knippertz, I., Dorrie, J., *et al.* (2015). Selection of adenovirus-specific and Epstein-Barr virus-specific T cells with major histocompatibility class I streptamers under Good Manufacturing Practice (GMP)-compliant conditions. *Cytotherapy* *17*, 989-1007.

Frias, C., Lauzurica, R., Bayes, B., and Ausina, V. (2001). Prospective follow-up of Epstein-Barr virus load in adult kidney transplant recipients by semiquantitative polymerase chain reaction in blood and saliva samples. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology *20*, 892-895.

Funch, D.P., Walker, A.M., Schneider, G., Ziyadeh, N.J., and Pescovitz, M.D. (2005). Ganciclovir and acyclovir reduce the risk of post-transplant lymphoproliferative disorder in renal transplant recipients. *American journal of transplantation* : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons *5*, 2894-2900.

Gartner, B.C., Schafer, H., Marggraff, K., Eisele, G., Schafer, M., Dilloo, D., Roemer, K., Laws, H.J., Sester, M., Sester, U., *et al.* (2002). Evaluation of use of Epstein-Barr viral load in patients after allogeneic stem cell transplantation to diagnose and monitor posttransplant lymphoproliferative disease. *Journal of clinical microbiology* *40*, 351-358.

Geyeregger, R., Freimuller, C., Stevanovic, S., Stemberger, J., Mester, G., Dmytrus, J., Lion, T., Rammensee, H.G., Fischer, G., Eiz-Vesper, B., *et al.* (2013). Short-term in-vitro expansion improves monitoring and allows affordable generation of virus-specific T-cells against several viruses for a broad clinical application. *PLoS one* *8*, e59592.

Gonzalez-Barca, E., Domingo-Domenech, E., Capote, F.J., Gomez-Codina, J., Salar, A., Bailen, A., Ribera, J.M., Lopez, A., Briones, J., Munoz, A., *et al.* (2007). Prospective phase II trial of extended treatment with rituximab in patients with B-cell post-transplant lymphoproliferative disease. *Haematologica* *92*, 1489-1494.

Gotoh, K., Ito, Y., Ohta, R., Iwata, S., Nishiyama, Y., Nakamura, T., Kaneko, K., Kiuchi, T., Ando, H., and Kimura, H. (2010). Immunologic and virologic analyses in pediatric liver transplant recipients with chronic high Epstein-Barr virus loads. *The Journal of infectious diseases* *202*, 461-469.

Green, M., and Michaels, M.G. (2013). Epstein-Barr virus infection and posttransplant lymphoproliferative disorder. *American journal of transplantation* : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons *13 Suppl 3*, 41-54; quiz 54.

Green, M., Soltys, K., Rowe, D.T., Webber, S.A., and Mazareigos, G. (2009). Chronic high Epstein-Barr viral load carriage in pediatric liver transplant recipients. *Pediatric transplantation* *13*, 319-323.

Greenfield, H.M., Gharib, M.I., Turner, A.J., Guiver, M., Carr, T., Will, A.M., and Wynn, R.F. (2006). The impact of monitoring Epstein-Barr virus PCR in paediatric bone marrow transplant patients: can it successfully predict outcome and guide intervention? *Pediatric blood & cancer* *47*, 200-205.

Greijer, A.E., Stevens, S.J., Verkuijlen, S.A., Juwana, H., Fleig, S.C., Verschuuren, E.A., Hepkema, B.G., Cornelissen, J.J., Brooimans, R.A., Verdonck, L.F., *et al.* (2012). Variable EBV DNA load distributions and heterogeneous EBV mRNA expression patterns in the circulation of solid organ versus stem cell transplant recipients. *Clinical & developmental immunology* *2012*, 543085.

Gross, T.G., Bucuvalas, J.C., Park, J.R., Greiner, T.C., Hinrich, S.H., Kaufman, S.S., Langnas, A.N., McDonald, R.A., Ryckman, F.C., Shaw, B.W., *et al.* (2005). Low-dose chemotherapy for Epstein-Barr virus-positive post-transplantation lymphoproliferative disease in children after solid organ transplantation. *Journal of clinical oncology* : official journal of the American Society of Clinical Oncology *23*, 6481-6488.

Gross, T.G., Orjuela, M.A., Perkins, S.L., Park, J.R., Lynch, J.C., Cairo, M.S., Smith, L.M., and Hayashi, R.J. (2012). Low-dose chemotherapy and rituximab for posttransplant lymphoproliferative disease (PTLD): a Children's Oncology Group Report. *American journal of transplantation* : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons *12*, 3069-3075.

Gulley, M.L., and Tang, W. (2010). Using Epstein-Barr viral load assays to diagnose, monitor, and prevent posttransplant lymphoproliferative disorder. *Clinical microbiology reviews* *23*, 350-366.

Gustafsson, A., Levitsky, V., Zou, J.Z., Frisan, T., Dalianis, T., Ljungman, P., Ringden, O., Winiarski, J., Ernberg, I., and Masucci, M.G. (2000). Epstein-Barr virus (EBV) load in bone marrow transplant recipients at risk to develop posttransplant lymphoproliferative disease: prophylactic infusion of EBV-specific cytotoxic T cells. *Blood* *95*, 807-814.

Hakim, H., Gibson, C., Pan, J., Srivastava, K., Gu, Z., Bankowski, M.J., and Hayden, R.T. (2007). Comparison of various blood compartments and reporting units for the detection and quantification of Epstein-Barr virus in peripheral blood. *Journal of clinical microbiology* *45*, 2151-2155.

Haque, T., McAulay, K.A., Kelly, D., and Crawford, D.H. (2010). Allogeneic T-cell therapy for Epstein-Barr virus-positive posttransplant lymphoproliferative disease: long-term follow-up. *Transplantation* *90*, 93-94.

Haque, T., Wilkie, G.M., Jones, M.M., Higgins, C.D., Urquhart, G., Wingate, P., Burns, D., McAulay, K., Turner, M., Bellamy, C., *et al.* (2007). Allogeneic cytotoxic T-cell therapy for EBV-positive posttransplantation lymphoproliferative disease: results of a phase 2 multicenter clinical trial. *Blood* *110*, 1123-1131.

Hayden, R.T., Hokanson, K.M., Pounds, S.B., Bankowski, M.J., Belzer, S.W., Carr, J., Diorio, D., Forman, M.S., Joshi, Y., Hillyard, D., *et al.* (2008). Multicenter comparison of different real-time PCR assays for quantitative detection of Epstein-Barr virus. *Journal of clinical microbiology* *46*, 157-163.

Heslop, H.E. (2009). How I treat EBV lymphoproliferation. *Blood* *114*, 4002-4008.

Heslop, H.E., Brenner, M.K., and Rooney, C.M. (1994). Donor T cells to treat EBV-associated lymphoma. *The New England journal of medicine* *331*, 679-680.

Heslop, H.E., Slobod, K.S., Pule, M.A., Hale, G.A., Rousseau, A., Smith, C.A., Bollard, C.M., Liu, H., Wu, M.F., Rochester, R.J., *et al.* (2010). Long-term outcome of EBV-specific T-cell infusions to prevent or treat EBV-related lymphoproliferative disease in transplant recipients. *Blood* *115*, 925-935.

Hierro, L., Diez-Dorado, R., Diaz, C., De la Vega, A., Frauca, E., Camarena, C., Munoz-Bartolo, G., Gonzalez de Zarate, A., Lopez Santamaria, M., and Jara, P. (2008). Efficacy and safety of valganciclovir in liver-transplanted children infected with Epstein-Barr virus. Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society *14*, 1185-1193.

Ho, M., Jaffe, R., Miller, G., Breinig, M.K., Dummer, J.S., Makowka, L., Atchison, R.W., Karrer, F., Nalesnik, M.A., and Starzl, T.E. (1988). The frequency of Epstein-Barr virus infection and associated lymphoproliferative syndrome after transplantation and its manifestations in children. *Transplantation* *45*, 719-727.

Hocker, B., Bohm, S., Fickenscher, H., Kusters, U., Schnitzler, P., Pohl, M., John, U., Kemper, M.J., Fehrenbach, H., Wigger, M., *et al.* (2012). (Val-)Ganciclovir prophylaxis reduces Epstein-Barr virus primary infection in pediatric renal transplantation. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* *25*, 723-731.

Hocker, B., Fickenscher, H., Delecluse, H.J., Bohm, S., Kusters, U., Schnitzler, P., Pohl, M., John, U., Kemper, M.J., Fehrenbach, H., *et al.* (2013). Epidemiology and morbidity of Epstein-Barr virus infection in pediatric renal transplant recipients: a multicenter, prospective study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* *56*, 84-92.

Holman, C.J., Karger, A.B., Mullan, B.D., Brundage, R.C., and Balfour, H.H., Jr. (2012). Quantitative Epstein-Barr virus shedding and its correlation with the risk of post-transplant lymphoproliferative disorder. *Clinical transplantation* *26*, 741-747.

Humar, A., Hebert, D., Davies, H.D., Humar, A., Stephens, D., O'Doherty, B., and Allen, U. (2006). A randomized trial of ganciclovir versus ganciclovir plus immune globulin for prophylaxis against Epstein-Barr virus related posttransplant lymphoproliferative disorder. *Transplantation* *81*, 856-861.

Icheva, V., Kayser, S., Wolff, D., Tuve, S., Kyzirakos, C., Bethge, W., Greil, J., Albert, M.H., Schwinger, W., Nathrath, M., *et al.* (2013). Adoptive transfer of Epstein-Barr virus (EBV) nuclear antigen 1-specific T cells as treatment for EBV reactivation and lymphoproliferative disorders after allogeneic stem-cell transplantation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* *31*, 39-48.

Ishihara, M., Tanaka, E., Sato, T., Chikamoto, H., Hisano, M., Akioka, Y., Dohno, S., Maeda, A., Hattori, M., Wakiguchi, H., *et al.* (2011). Epstein-Barr virus load for early detection of lymphoproliferative disorder in pediatric renal transplant recipients. *Clinical nephrology* *76*, 40-48.

Issa, N., Amer, H., Dean, P.G., Kremers, W.K., Kudva, Y.C., Rostambeigi, N., Cosio, F.G., Larson, T.S., Habermann, T.M., Stegall, M.D., *et al.* (2009). Posttransplant lymphoproliferative disorder following pancreas transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* *9*, 1894-1902.

Jabs, W.J., Maurmann, S., Wagner, H.J., Muller-Steinhardt, M., Steinhoff, J., and Fricke, L. (2004). Time course and frequency of Epstein-Barr virus reactivation after kidney transplantation: linkage to renal allograft rejection. *The Journal of infectious diseases* *190*, 1600-1604.

Jain, A.B., Marcos, A., Pokharna, R., Shapiro, R., Fontes, P.A., Marsh, W., Mohanka, R., and Fung, J.J. (2005). Rituximab (chimeric anti-CD20 antibody) for posttransplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation in adults: long-term experience from a single center. *Transplantation* *80*, 1692-1698.

Jang, J.Y., Kim, K.M., Lee, Y.J., Lee, S.G., and Chi, H.S. (2008). Quantitative Epstein-Barr virus viral load monitoring in pediatric liver transplantation. *Transplantation proceedings* *40*, 2546-2548.

Kac, G., Podglajen, I., Si-Mohamed, A., Rodi, A., Grataloup, C., and Meyer, G. (2010). Evaluation of ultraviolet C for disinfection of endocavitary ultrasound transducers persistently contaminated despite probe covers. *Infection control and hospital epidemiology* *31*, 165-170.

Kamdar, K.Y., Rooney, C.M., and Heslop, H.E. (2011). Posttransplant lymphoproliferative disease following liver transplantation. *Current opinion in organ transplantation* *16*, 274-280.

Kampers, J., Orjuela-Grimm, M., Schober, T., Schulz, T.F., Stiefel, M., Klein, C., Korholz, D., Mauz-Korholz, C., Kreipe, H., Beier, R., *et al.* (2017). Classical Hodgkin lymphoma-type PTLN after solid organ transplantation in children: a report on 17 patients treated according to subsequent GPOH-HD treatment schedules. *Leukemia & lymphoma* *58*, 633-638.

Katz, B.Z., Pahl, E., Crawford, S.E., Kostyk, M.C., Rodgers, S., Seshadri, R., Proytcheva, M., and Pophal, S. (2007). Case-control study of risk factors for the development of post-transplant lymphoproliferative disease in a pediatric heart transplant cohort. *Pediatric transplantation* *11*, 58-65.

Kerkar, N., Morotti, R.A., Madan, R.P., Shneider, B., Herold, B.C., Dugan, C., Miloh, T., Karabicak, I., Strauchen, J.A., and Emre, S. (2010). The changing face of post-transplant lymphoproliferative disease in the era of molecular EBV monitoring. *Pediatric transplantation* *14*, 504-511.

Kinch, A., Oberg, G., Arvidson, J., Falk, K.I., Linde, A., and Pauksens, K. (2007). Post-transplant lymphoproliferative disease and other Epstein-Barr virus diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation after introduction of monitoring of viral load by polymerase chain reaction. *Scandinavian journal of infectious diseases* *39*, 235-244.

Knight, J.S., Tsodikov, A., Cibrik, D.M., Ross, C.W., Kaminski, M.S., and Blayney, D.W. (2009). Lymphoma after solid organ transplantation: risk, response to therapy, and survival at a transplantation center. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* *27*, 3354-3362.

Kremers, W.K., Devarbhavi, H.C., Wiesner, R.H., Krom, R.A., Macon, W.R., and Habermann, T.M. (2006). Post-transplant lymphoproliferative disorders following liver transplantation: incidence, risk factors and survival. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 6, 1017-1024.

Kullberg-Lindh, C., Olofsson, S., Brune, M., and Lindh, M. (2008). Comparison of serum and whole blood levels of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus DNA. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society* 10, 308-315.

Landgren, O., Gilbert, E.S., Rizzo, J.D., Socie, G., Banks, P.M., Sobocinski, K.A., Horowitz, M.M., Jaffe, E.S., Kingma, D.W., Travis, L.B., *et al.* (2009). Risk factors for lymphoproliferative disorders after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 113, 4992-5001.

Lee, T.C., Savoldo, B., Rooney, C.M., Heslop, H.E., Gee, A.P., Caldwell, Y., Barshes, N.R., Scott, J.D., Bristow, L.J., O'Mahony, C.A., *et al.* (2005). Quantitative EBV viral loads and immunosuppression alterations can decrease PTLN incidence in pediatric liver transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 5, 2222-2228.

Leen, A.M., Christin, A., Myers, G.D., Liu, H., Cruz, C.R., Hanley, P.J., Kennedy-Nasser, A.A., Leung, K.S., Gee, A.P., Krance, R.A., *et al.* (2009). Cytotoxic T lymphocyte therapy with donor T cells prevents and treats adenovirus and Epstein-Barr virus infections after haploidentical and matched unrelated stem cell transplantation. *Blood* 114, 4283-4292.

Lei, K.I., Chan, L.Y., Chan, W.Y., Johnson, P.J., and Lo, Y.M. (2000). Quantitative analysis of circulating cell-free Epstein-Barr virus (EBV) DNA levels in patients with EBV-associated lymphoid malignancies. *British journal of haematology* 111, 239-246.

Li, L., Chaudhuri, A., Weintraub, L.A., Hsieh, F., Shah, S., Alexander, S., Salvatierra, O., Jr., and Sarwal, M.M. (2007). Subclinical cytomegalovirus and Epstein-Barr virus viremia are associated with adverse outcomes in pediatric renal transplantation. *Pediatric transplantation* 11, 187-195.

Li Pira, G., Ivaldi, F., Starc, N., Landi, F., Rutella, S., Locatelli, F., Sacchi, N., Tripodi, G., and Manca, F. (2014). A registry of HLA-typed donors for production of virus-specific CD4 and CD8 T lymphocytes for adoptive reconstitution of immune-compromised patients. *Transfusion* 54, 3145-3154.

Lin, J.C., Smith, M.C., and Pagano, J.S. (1984). Prolonged inhibitory effect of 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl)guanine against replication of Epstein-Barr virus. *Journal of virology* 50, 50-55.

Liu, Q., Xuan, L., Liu, H., Huang, F., Zhou, H., Fan, Z., Zhao, K., Wu, M., Xu, L., Zhai, X., *et al.* (2013). Molecular monitoring and stepwise preemptive therapy for Epstein-Barr virus viremia after allogeneic stem cell transplantation. *American journal of hematology* 88, 550-555.

Liu, Z., Savoldo, B., Huls, H., Lopez, T., Gee, A., Wilson, J., Brenner, M.K., Heslop, H.E., and Rooney, C.M. (2002). Epstein-Barr virus (EBV)-specific cytotoxic T lymphocytes for the prevention and treatment of EBV-associated post-transplant lymphomas. *Recent results in cancer research Fortschritte der Krebsforschung Progres dans les recherches sur le cancer* 159, 123-133.

Lynch, B.A., Vasef, M.A., Comito, M., Gilman, A.L., Lee, N., Ritchie, J., Rumelhart, S., Holidia, M., and Goldman, F. (2003). Effect of in vivo lymphocyte-depleting strategies on development of lymphoproliferative disorders in children post allogeneic bone marrow transplantation. *Bone marrow transplantation* 32, 527-533.

Ma, C.K., Blyth, E., Clancy, L., Simms, R., Burgess, J., Brown, R., Deo, S., Micklethwaite, K.P., and Gottlieb, D.J. (2015). Addition of varicella zoster virus-specific T cells to cytomegalovirus, Epstein-Barr virus and adenovirus tri-specific T cells as adoptive immunotherapy in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cytotherapy* 17, 1406-1420.

Macedo, C., Donnenberg, A., Popescu, I., Reyes, J., Abu-Elmagd, K., Shapiro, R., Zeevi, A., Fung, J.J., Storkus, W.J., and Metes, D. (2005). EBV-specific memory CD8+ T cell phenotype and function in stable solid organ transplant patients. *Transplant immunology* 14, 109-116.

Maecker, B., Jack, T., Zimmermann, M., Abdul-Khaliq, H., Burdelski, M., Fuchs, A., Hoyer, P., Koepf, S., Kraemer, U., Laube, G.F., *et al.* (2007). CNS or bone marrow involvement as risk factors for poor survival in post-transplantation lymphoproliferative disorders in children after solid organ transplantation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 25, 4902-4908.

Malouf, M.A., Chhajed, P.N., Hopkins, P., Plit, M., Turner, J., and Glanville, A.R. (2002). Anti-viral prophylaxis reduces the incidence of lymphoproliferative disease in lung transplant recipients. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 21, 547-554.

Martin, S.I., Dodson, B., Wheeler, C., Davis, J., Pesavento, T., and Bumgardner, G.L. (2011). Monitoring infection with Epstein-Barr virus among seromismatch adult renal transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 11, 1058-1063.

Mathew, T., Kreis, H., and Friend, P. (2004). Two-year incidence of malignancy in sirolimus-treated renal transplant recipients: results from five multicenter studies. *Clinical transplantation* 18, 446-449.

McCormack, L., Hany, T.I., Hubner, M., Petrowsky, H., Mullhaupt, B., Knuth, A., Stenner, F., and Clavien, P.A. (2006). How useful is PET/CT imaging in the management of post-transplant lymphoproliferative disease after liver transplantation? *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 6, 1731-1736.

McDiarmid, S.V., Jordan, S., Kim, G.S., Toyoda, M., Goss, J.A., Vargas, J.H., Martin, M.G., Bahar, R., Maxfield, A.L., Ament, M.E., *et al.* (1998). Prevention and preemptive therapy of postransplant lymphoproliferative disease in pediatric liver recipients. *Transplantation* 66, 1604-1611.

Meerbach, A., Wutzler, P., Hafer, R., Zintl, F., and Gruhn, B. (2008). Monitoring of Epstein-Barr virus load after hematopoietic stem cell transplantation for early intervention in post-transplant lymphoproliferative disease. *Journal of medical virology* *80*, 441-454.

Milpied, N., Vasseur, B., Parquet, N., Garnier, J.L., Antoine, C., Quartier, P., Carret, A.S., Bouscary, D., Faye, A., Bourbigot, B., *et al.* (2000). Humanized anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) in post transplant B-lymphoproliferative disorder: a retrospective analysis on 32 patients. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO 11 Suppl 1*, 113-116.

Moosmann, A., Bigalke, I., Tischer, J., Schirrmann, L., Kasten, J., Tippmer, S., Leeping, M., Prevalsek, D., Jaeger, G., Ledderose, G., *et al.* (2010). Effective and long-term control of EBV PTLD after transfer of peptide-selected T cells. *Blood* *115*, 2960-2970.

Moran, J., Carr, M., Waters, A., Boyle, S., Riordan, M., Connell, J., Awan, A., Hall, W., and Hassan, J. (2011). Epstein-barr virus gene expression, human leukocyte antigen alleles and chronic high viral loads in pediatric renal transplant patients. *Transplantation* *92*, 328-333.

Navarro, M.D., Lopez-Andreu, M., Rodriguez-Benot, A., Aguera, M.L., Del Castillo, D., and Aljama, P. (2008). Cancer incidence and survival in kidney transplant patients. *Transplantation proceedings* *40*, 2936-2940.

O'Reilly, R.J., Prockop, S., Hasan, A.N., Koehne, G., and Doubrovina, E. (2016). Virus-specific T-cell banks for 'off the shelf' adoptive therapy of refractory infections. *Bone marrow transplantation* *51*, 1163-1172.

Ocheni, S., Kroeger, N., Zabelina, T., Sobottka, I., Ayuk, F., Wolschke, C., Muth, A., Lellek, H., Petersen, L., Erttmann, R., *et al.* (2008). EBV reactivation and post transplant lymphoproliferative disorders following allogeneic SCT. *Bone marrow transplantation* *42*, 181-186.

Oertel, S.H., Anagnostopoulos, I., Bechstein, W.O., Liehr, H., and Riess, H.B. (2000). Treatment of posttransplant lymphoproliferative disorder with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab alone in an adult after liver transplantation: a new drug in therapy of patients with posttransplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation? *Transplantation* *69*, 430-432.

Oertel, S.H., Verschuuren, E., Reinke, P., Zeidler, K., Papp-Vary, M., Babel, N., Trappe, R.U., Jonas, S., Hummel, M., Anagnostopoulos, I., *et al.* (2005). Effect of anti-CD 20 antibody rituximab in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD). *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* *5*, 2901-2906.

Omar, H., Hagglund, H., Gustafsson-Jernberg, A., LeBlanc, K., Mattsson, J., Remberger, M., Ringden, O., Sparrelid, E., Sundin, M., Winiarski, J., *et al.* (2009). Targeted monitoring of patients at high risk of post-transplant lymphoproliferative disease by quantitative Epstein-Barr virus polymerase chain reaction. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society* *11*, 393-399.

Opelz, G., Daniel, V., Naujokat, C., and Dohler, B. (2009). Epidemiology of pretransplant EBV and CMV serostatus in relation to posttransplant non-Hodgkin lymphoma. *Transplantation* *88*, 962-967.

Opelz, G., Daniel, V., Naujokat, C., Fickenscher, H., and Dohler, B. (2007). Effect of cytomegalovirus prophylaxis with immunoglobulin or with antiviral drugs on post-transplant non-Hodgkin lymphoma: a multicentre retrospective analysis. *The Lancet Oncology* *8*, 212-218.

Opelz, G., and Dohler, B. (2004). Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* *4*, 222-230.

Orentas, R.J., Schauer, D.W., Jr., Ellis, F.W., Walczak, J., Casper, J.T., and Margolis, D.A. (2003). Monitoring and modulation of Epstein-Barr virus loads in pediatric transplant patients. *Pediatric transplantation* *7*, 305-314.

Orii, T., Ohkohchi, N., Kikuchi, H., Koyamada, N., Chubachi, S., Satomi, S., Kimura, H., Hoshino, Y., and Morita, M. (2000). Usefulness of quantitative real-time polymerase chain reaction in following up patients with Epstein-Barr virus infection after liver transplantation. *Clinical transplantation* *14*, 308-317.

Orjuela, M., Gross, T.G., Cheung, Y.K., Alobeid, B., Morris, E., and Cairo, M.S. (2003). A pilot study of chemoimmunotherapy (cyclophosphamide, prednisone, and rituximab) in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder following solid organ transplantation. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* *9*, 3945S-3952S.

Papadopoulou, A., Gerdemann, U., Katari, U.L., Tzannou, I., Liu, H., Martinez, C., Leung, K., Carrum, G., Gee, A.P., Vera, J.F., *et al.* (2014). Activity of broad-spectrum T cells as treatment for AdV, EBV, CMV, BKV, and HHV6 infections after HSCT. *Science translational medicine* *6*, 242ra283.

Parker, A., Bowles, K., Bradley, J.A., Emery, V., Featherstone, C., Gupte, G., Marcus, R., Parameshwar, J., Ramsay, A., Newstead, C., *et al.* (2010a). Diagnosis of post-transplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients - BCSH and BTS Guidelines. *British journal of haematology* *149*, 675-692.

Parker, A., Bowles, K., Bradley, J.A., Emery, V., Featherstone, C., Gupte, G., Marcus, R., Parameshwar, J., Ramsay, A., Newstead, C., *et al.* (2010b). Management of post-transplant lymphoproliferative disorder in adult solid organ transplant recipients - BCSH and BTS Guidelines. *British journal of haematology* *149*, 693-705.

Petrara, M.R., Giunco, S., Serraino, D., Dolcetti, R., and De Rossi, A. (2015). Post-transplant lymphoproliferative disorders: from epidemiology to pathogenesis-driven treatment. *Cancer letters* *369*, 37-44.

Preiksaitis, J.K., Pang, X.L., Fox, J.D., Fenton, J.M., Caliendo, A.M., Miller, G.G., and American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of, P. (2009). Interlaboratory comparison of Epstein-Barr virus viral load assays. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* *9*, 269-279.

Quinlan, S.C., Pfeiffer, R.M., Morton, L.M., and Engels, E.A. (2011). Risk factors for early-onset and late-onset post-transplant lymphoproliferative disorder in kidney recipients in the United States. *American journal of hematology* 86, 206-209.

Quintini, C., Kato, T., Gaynor, J.J., Ueno, T., Selvaggi, G., Gordon, P., McLaughlin, G., Tompson, J., Ruiz, P., and Tzakis, A. (2006). Analysis of risk factors for the development of posttransplant lymphoproliferative disorder among 119 children who received primary intestinal transplants at a single center. *Transplantation proceedings* 38, 1755-1758.

Rabot, N., Buchler, M., Foucher, Y., Moreau, A., Debais, C., Machet, M.C., Kessler, M., Morelon, E., Thierry, A., Legendre, C., *et al.* (2014). CNI withdrawal for post-transplant lymphoproliferative disorders in kidney transplant is an independent risk factor for graft failure and mortality. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 27, 956-965.

Rasche, L., Kapp, M., Einsele, H., and Mielke, S. (2014). EBV-induced post transplant lymphoproliferative disorders: a persisting challenge in allogeneic hematopoietic SCT. *Bone marrow transplantation* 49, 163-167.

Rees, L., Tizard, E.J., Morgan, A.J., Cubitt, W.D., Finerty, S., Oyewole-Eletu, T.A., Owen, K., Royed, C., Stevens, S.J., Shroff, R.C., *et al.* (2009). A phase I trial of Epstein-Barr virus gp350 vaccine for children with chronic kidney disease awaiting transplantation. *Transplantation* 88, 1025-1029.

Reshef, R., Vardhanabhuti, S., Luskin, M.R., Heitjan, D.F., Hadjiliadis, D., Goral, S., Krok, K.L., Goldberg, L.R., Porter, D.L., Stadtmayer, E.A., *et al.* (2011). Reduction of immunosuppression as initial therapy for posttransplantation lymphoproliferative disorder (bigstar). *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 11, 336-347.

Rogers, B.B., Sommerauer, J., Quan, A., Timmons, C.F., Dawson, D.B., Scheuermann, R.H., Krisher, K., and Atkins, C. (1998). Epstein-Barr virus polymerase chain reaction and serology in pediatric post-transplant lymphoproliferative disorder: three-year experience. *Pediatric and developmental pathology : the official journal of the Society for Pediatric Pathology and the Paediatric Pathology Society* 1, 480-486.

Rooney, C.M., Smith, C.A., Ng, C.Y., Loftin, S., Li, C., Krance, R.A., Brenner, M.K., and Heslop, H.E. (1995). Use of gene-modified virus-specific T lymphocytes to control Epstein-Barr-virus-related lymphoproliferation. *Lancet* 345, 9-13.

Rooney, C.M., Smith, C.A., Ng, C.Y., Loftin, S.K., Sixbey, J.W., Gan, Y., Srivastava, D.K., Bowman, L.C., Krance, R.A., Brenner, M.K., *et al.* (1998). Infusion of cytotoxic T cells for the prevention and treatment of Epstein-Barr virus-induced lymphoma in allogeneic transplant recipients. *Blood* 92, 1549-1555.

Rowe, D.T., Qu, L., Reyes, J., Jabbour, N., Yunis, E., Putnam, P., Todo, S., and Green, M. (1997). Use of quantitative competitive PCR to measure Epstein-Barr virus genome load in the peripheral blood of pediatric transplant patients with lymphoproliferative disorders. *Journal of clinical microbiology* 35, 1612-1615.

Ruf, S., Behnke-Hall, K., Gruhn, B., Bauer, J., Horn, M., Beck, J., Reiter, A., and Wagner, H.J. (2012). Comparison of six different specimen types for Epstein-Barr viral load quantification in peripheral blood of pediatric patients after heart transplantation or after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 53, 186-194.

Ruiz, G., Pena, P., de Ory, F., and Echevarria, J.E. (2005). Comparison of commercial real-time PCR assays for quantification of Epstein-Barr virus DNA. *Journal of clinical microbiology* 43, 2053-2057.

Sacco, K.A., and Abraham, R.S. (2018). Consequences of B-cell-depleting therapy: hypogammaglobulinemia and impaired B-cell reconstitution. *Immunotherapy* 10, 713-728.

Sato, T., Fujieda, M., Tanaka, E., Miyamura, M., Chikamoto, H., Hisano, M., Akioka, Y., Ishiura, Y., Dohno, S., Maeda, A., *et al.* (2008). Monitoring of Epstein-Barr virus load and antibody in pediatric renal transplant patients. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society* 50, 454-458.

Savoie, A., Perpete, C., Carpentier, L., Joncas, J., and Alfieri, C. (1994). Direct correlation between the load of Epstein-Barr virus-infected lymphocytes in the peripheral blood of pediatric transplant patients and risk of lymphoproliferative disease. *Blood* 83, 2715-2722.

Savoldo, B., Goss, J.A., Hammer, M.M., Zhang, L., Lopez, T., Gee, A.P., Lin, Y.F., Quiros-Tejiera, R.E., Reinke, P., Schubert, S., *et al.* (2006). Treatment of solid organ transplant recipients with autologous Epstein Barr virus-specific cytotoxic T lymphocytes (CTLs). *Blood* 108, 2942-2949.

Schober, T., Framke, T., Kreipe, H., Schulz, T.F., Grosshennig, A., Hussein, K., Baumann, U., Pape, L., Schubert, S., Wingen, A.M., *et al.* (2013). Characteristics of early and late PTLD development in pediatric solid organ transplant recipients. *Transplantation* 95, 240-246.

Schubert, S., Abdul-Khalik, H., Lehmkuhl, H.B., Yegitbasi, M., Reinke, P., Kebelmann-Betzig, C., Hauptmann, K., Gross-Wieltsch, U., Hetzer, R., and Berger, F. (2009). Diagnosis and treatment of post-transplantation lymphoproliferative disorder in pediatric heart transplant patients. *Pediatric transplantation* 13, 54-62.

Schubert, S., Renner, C., Hammer, M., Abdul-Khalik, H., Lehmkuhl, H.B., Berger, F., Hetzer, R., and Reinke, P. (2008). Relationship of immunosuppression to Epstein-Barr viral load and lymphoproliferative disease in pediatric heart transplant patients. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 27, 100-105.

Shroff, R., Trompeter, R., Cubitt, D., Thaker, U., and Rees, L. (2002). Epstein-Barr virus monitoring in paediatric renal transplant recipients. *Pediatric nephrology* 17, 770-775.

Skalsky, R.L., and Cullen, B.R. (2015). EBV Noncoding RNAs. *Current topics in microbiology and immunology* 391, 181-217.

Smets, F., Latinne, D., Bazin, H., Reding, R., Otte, J.B., Buts, J.P., and Sokal, E.M. (2002). Ratio between Epstein-Barr viral load and anti-Epstein-Barr virus specific T-cell response as a predictive marker of posttransplant lymphoproliferative disease. *Transplantation* 73, 1603-1610.

Sotzny, F., Blanco, J., Capelli, E., Castro-Marrero, J., Steiner, S., Murovska, M., Scheibenbogen, C., and European Network on, M.C. (2018). Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome - Evidence for an autoimmune disease. *Autoimmunity reviews* 17, 601-609.

Starzl, T.E., Nalesnik, M.A., Porter, K.A., Ho, M., Iwatsuki, S., Griffith, B.P., Rosenthal, J.T., Hakala, T.R., Shaw, B.W., Jr., Hardesty, R.L., *et al.* (1984). Reversibility of lymphomas and lymphoproliferative lesions developing under cyclosporin-steroid therapy. *Lancet* 1, 583-587.

Stevens, S.J., Verschuuren, E.A., Pronk, I., van Der Bij, W., Harmsen, M.C., The, T.H., Meijer, C.J., van Den Brule, A.J., and Middeldorp, J.M. (2001). Frequent monitoring of Epstein-Barr virus DNA load in unfractionated whole blood is essential for early detection of posttransplant lymphoproliferative disease in high-risk patients. *Blood* 97, 1165-1171.

Styczynski, J., Einsele, H., Gil, L., and Ljungman, P. (2009a). Outcome of treatment of Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disorder in hematopoietic stem cell recipients: a comprehensive review of reported cases. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society* 11, 383-392.

Styczynski, J., Reusser, P., Einsele, H., de la Camara, R., Cordonnier, C., Ward, K.N., Ljungman, P., Engelhard, D., and Second European Conference on Infections in, L. (2009b). Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia. *Bone marrow transplantation* 43, 757-770.

Sukdolak, C., Tischer, S., Dieks, D., Figueiredo, C., Goudeva, L., Heuft, H.G., Verboom, M., Immenschuh, S., Heim, A., Borchers, S., *et al.* (2013). CMV-, EBV- and ADV-specific T cell immunity: screening and monitoring of potential third-party donors to improve post-transplantation outcome. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 19, 1480-1492.

Swerdlow, S.H. (2007). T-cell and NK-cell posttransplantation lymphoproliferative disorders. *American journal of clinical pathology* 127, 887-895.

Swerdlow, S.H., Campo, E., Harris, N. L., Jaffe, E. S., Pileri, S. A., Stein, H., Thiele J, *et al.* (Eds.) (2017). Immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders. In *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues* (Lyon, France: International Agency for Research on Cancer), pp. 443-465.

Swinnen, L.J., Costanzo-Nordin, M.R., Fisher, S.G., O'Sullivan, E.J., Johnson, M.R., Heroux, A.L., Dizikes, G.J., Pifarre, R., and Fisher, R.I. (1990). Increased incidence of lymphoproliferative disorder after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac-transplant recipients. *The New England journal of medicine* 323, 1723-1728.

Swinnen, L.J., Mullen, G.M., Carr, T.J., Costanzo, M.R., and Fisher, R.I. (1995). Aggressive treatment for postcardiac transplant lymphoproliferation. *Blood* 86, 3333-3340.

Takehana, C.S., Twist, C.J., Mosci, C., Quon, A., Mitra, E., and Igaru, A. (2014). (18)F-FDG PET/CT in the management of patients with post-transplant lymphoproliferative disorder. *Nuclear medicine communications* 35, 276-281.

Tanaka, E., Sato, T., Ishihara, M., Tsutsumi, Y., Hisano, M., Chikamoto, H., Akioka, Y., Dohno, S., Maeda, A., Hattori, M., *et al.* (2011). Asymptomatic high Epstein-Barr viral load carriage in pediatric renal transplant recipients. *Pediatric transplantation* 15, 306-313.

Taylor, A.L., Bowles, K.M., Callaghan, C.J., Wimperis, J.Z., Grant, J.W., Marcus, R.E., and Bradley, J.A. (2006). Anthracycline-based chemotherapy as first-line treatment in adults with malignant posttransplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation. *Transplantation* 82, 375-381.

Taylor, A.L., Marcus, R., and Bradley, J.A. (2005). Post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) after solid organ transplantation. *Critical reviews in oncology/hematology* 56, 155-167.

Taylor, G.S., Long, H.M., Brooks, J.M., Rickinson, A.B., and Hislop, A.D. (2015). The immunology of Epstein-Barr virus-induced disease. *Annual review of immunology* 33, 787-821.

Thorley-Lawson, D.A., and Gross, A. (2004). Persistence of the Epstein-Barr virus and the origins of associated lymphomas. *The New England journal of medicine* 350, 1328-1337.

Tomblyn, M., Chiller, T., Einsele, H., Gress, R., Sepkowitz, K., Storek, J., Wingard, J.R., Young, J.A., Boeckh, M.J., Center for International, B., *et al.* (2009). Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 15, 1143-1238.

Toyoda, M., Moudgil, A., Warady, B.A., Puliyananda, D.P., and Jordan, S.C. (2008). Clinical significance of peripheral blood Epstein-Barr viral load monitoring using polymerase chain reaction in renal transplant recipients. *Pediatric transplantation* 12, 778-784.

Trappe, R., Oertel, S., Leblond, V., Mollee, P., Sender, M., Reinke, P., Neuhaus, R., Lehmkuhl, H., Horst, H.A., Salles, G., *et al.* (2012). Sequential treatment with rituximab followed by CHOP chemotherapy in adult B-cell post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD): the prospective international multicentre phase 2 PTLD-1 trial. *The Lancet Oncology* 13, 196-206.

Trappe, R.U., Choquet, S., Reinke, P., Dreyling, M., Mergenthaler, H.G., Jager, U., Kebelmann-Betzing, C., Jonas, S., Lehmkuhl, H., Anagnostopoulos, I., *et al.* (2007). Salvage therapy for relapsed posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLD) with a second progression of PTLD after Upfront chemotherapy: the role of single-agent rituximab. *Transplantation* 84, 1708-1712.

Trappe, R.U., Dierickx, D., Zimmermann, H., Morschhauser, F., Mollee, P., Zaucha, J.M., Dreyling, M.H., Duhrsen, U., Reinke, P., Verhoef, G., *et al.* (2016). Response to Rituximab Induction Is a Predictive Marker in B-Cell Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder and Allows Successful Stratification Into Rituximab or R-CHOP Consolidation in an International, Prospective, Multicenter Phase II Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, JCO2016693564.

Tsai, D.E., Douglas, L., Andreadis, C., Vogl, D.T., Arnoldi, S., Kotloff, R., Svoboda, J., Bloom, R.D., Olthoff, K.M., Brozena, S.C., *et al.* (2008). EBV PCR in the diagnosis and monitoring of posttransplant lymphoproliferative disorder: results of a two-arm prospective trial. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 8, 1016-1024.

Tsai, D.E., Hardy, C.L., Tomaszewski, J.E., Kotloff, R.M., Oltoff, K.M., Somer, B.G., Schuster, S.J., Porter, D.L., Montone, K.T., and Stadtmauer, E.A. (2001). Reduction in immunosuppression as initial therapy for posttransplant lymphoproliferative disorder: analysis of prognostic variables and long-term follow-up of 42 adult patients. *Transplantation* 71, 1076-1088.

Uhlen, M., Gertow, J., Uzunel, M., Okas, M., Berglund, S., Watz, E., Brune, M., Ljungman, P., Maeurer, M., and Mattsson, J. (2012). Rapid salvage treatment with virus-specific T cells for therapy-resistant disease. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 55, 1064-1073.

Uhlen, M., Wikell, H., Sundin, M., Blennow, O., Maeurer, M., Ringden, O., Winiarski, J., Ljungman, P., Remberger, M., and Mattsson, J. (2014). Risk factors for Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 99, 346-352.

van Esser, J.W., Niesters, H.G., van der Holt, B., Meijer, E., Osterhaus, A.D., Gratama, J.W., Verdonck, L.F., Lowenberg, B., and Cornelissen, J.J. (2002). Prevention of Epstein-Barr virus-lymphoproliferative disease by molecular monitoring and preemptive rituximab in high-risk patients after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 99, 4364-4369.

Vickers, M.A., Wilkie, G.M., Robinson, N., Rivera, N., Haque, T., Crawford, D.H., Barry, J., Fraser, N., Turner, D.M., Robertson, V., *et al.* (2014). Establishment and operation of a Good Manufacturing Practice-compliant allogeneic Epstein-Barr virus (EBV)-specific cytotoxic cell bank for the treatment of EBV-associated lymphoproliferative disease. *British journal of haematology* 167, 402-410.

von Falck, C., Maecker, B., Schirg, E., Boerner, A.R., Knapp, W.H., Klein, C., and Galanski, M. (2007). Post transplant lymphoproliferative disease in pediatric solid organ transplant patients: a possible role for [18F]-FDG-PET(/CT) in initial staging and therapy monitoring. *European journal of radiology* 63, 427-435.

Wada, K., Kubota, N., Ito, Y., Yagasaki, H., Kato, K., Yoshikawa, T., Ono, Y., Ando, H., Fujimoto, Y., Kiuchi, T., *et al.* (2007). Simultaneous quantification of Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and human herpesvirus 6 DNA in samples from transplant recipients by multiplex real-time PCR assay. *Journal of clinical microbiology* 45, 1426-1432.

Wadowsky, R.M., Laus, S., Green, M., Webber, S.A., and Rowe, D. (2003). Measurement of Epstein-Barr virus DNA loads in whole blood and plasma by TaqMan PCR and in peripheral blood lymphocytes by competitive PCR. *Journal of clinical microbiology* 41, 5245-5249.

Wagner, H.J., Wessel, M., Jabs, W., Smets, F., Fischer, L., Offner, G., and Bucszy, P. (2001). Patients at risk for development of posttransplant lymphoproliferative disorder: plasma versus peripheral blood mononuclear cells as material for quantification of Epstein-Barr viral load by using real-time quantitative polymerase chain reaction. *Transplantation* 72, 1012-1019.

Walker, R.C., Paya, C.V., Marshall, W.F., Strickler, J.G., Wiesner, R.H., Velosa, J.A., Habermann, T.M., Daly, R.C., and McGregor, C.G. (1995). Pretransplantation seronegative Epstein-Barr virus status is the primary risk factor for posttransplantation lymphoproliferative disorder in adult heart, lung, and other solid organ transplantations. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 14, 214-221.

Wheless, S.A., Gulley, M.L., Raab-Traub, N., McNeillie, P., Neuringer, I.P., Ford, H.J., and Aris, R.M. (2008). Post-transplantation lymphoproliferative disease: Epstein-Barr virus DNA levels, HLA-A3, and survival. *American journal of respiratory and critical care medicine* 178, 1060-1065.

Wilsdorf, N., Eiz-Vesper, B., Henke-Gendo, C., Diestelhorst, J., Oschlies, I., Hussein, K., Pape, L., Baumann, U., Tonshoff, B., Pohl, M., *et al.* (2013). EBV-specific T-cell immunity in pediatric solid organ graft recipients with posttransplantation lymphoproliferative disease. *Transplantation* 95, 247-255.

Worth, A., Conyers, R., Cohen, J., Jagani, M., Chiesa, R., Rao, K., Goulden, N., Veys, P., and Amrolia, P.J. (2011). Pre-emptive rituximab based on viraemia and T cell reconstitution: a highly effective strategy for the prevention of Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease following stem cell transplantation. *British journal of haematology* 155, 377-385.

Wu, J.F., Ho, M.C., Ni, Y.H., Chen, H.L., Lu, C.Y., Hsu, H.Y., Lee, P.H., and Chang, M.H. (2009). Timing of Epstein-Barr virus acquisition and the course of posttransplantation lymphoproliferative disorder in children. *Transplantation* 87, 758-762.

Xuan, L., Jiang, X., Sun, J., Zhang, Y., Huang, F., Fan, Z., Guo, X., Dai, M., Liu, C., Yu, G., *et al.* (2013). Spectrum of Epstein-Barr virus-associated diseases in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation* 96, 560-566.

Younes, B.S., McDiarmid, S.V., Martin, M.G., Vargas, J.H., Goss, J.A., Busuttill, R.W., and Ament, M.E. (2000). The effect of immunosuppression on posttransplant lymphoproliferative disease in pediatric liver transplant patients. *Transplantation* 70, 94-99.

Zimmermann, H., and Trappe, R.U. (2011). Therapeutic options in post-transplant lymphoproliferative disorders. *Therapeutic advances in hematology* 2, 393-407.

H.5. Humanes Herpesvirus 6

1. Allgemeiner Teil

1.1. Virus

Bezeichnung	Humanes Herpesvirus 6
Abkürzung	HHV-6A, HHV-6B
Taxonomisch	Humanes Herpesvirus 6A, Humanes Herpesvirus 6B
Familie/Unterfamilie/Gattung	<i>Herpesviridae/Betaherpesvirinae/Roseolovirus</i>
Umweltstabilität	Unklar
Desinfektionsmittelwirkbereich	„viruzide“, „begrenzt viruzide plus“ und „begrenzt viruzide“ Desinfektionsmittel sind wirksam
Wirt	Mensch
Verbreitung	weltweit
Seroprävalenz (HHV-6A und HHV-6B kombiniert)	Kinder 2 Jahre: 77-85% (Levy et al., 1990; Zerr et al., 2005) Kinder 3-5 Jahre: 95% (Levy et al., 1990) Erwachsene: 80-100% (Humar et al., 2002; Nielsen and Vestergaard, 1996; Wiersbitzky et al., 1991)
Inkubationszeit	5-15 d
Ausscheidung/Übertragung	HHV-6 Ausscheidung im Speichel im Rahmen der akuten Infektion und intermittierend nach Primärinfektion (Agut et al., 2015; Suga et al., 1998; Zerr et al., 2005) chromosomal integriertes HHV-6 (ciHHV-6) kann über Keimbahn, aber auch durch Stammzell-/Organ-Transplantate übertragen werden (Agut et al., 2015)
Erkrankung	
(I) akute (Primär-)Infektion	Immungesunde: HHV-6B: bei Kleinkindern Dreitagefieber (Exanthema subitum, Roseola infantum), bei älteren Kindern und Erwachsenen evtl. Mononukleose-artiges Krankheitsbild HHV-6A: wohl in der Regel asymptomatisch (Agut et al., 2015; Hill et al., 2015; Schirmer et al., 1991; Zerr et al., 2005)
(II) Reaktivierung	Bei Immungesunden asymptomatisch (Agut et al., 2015) Bei Immunsupprimierten sehr selten Enzephalitis, eventuell Symptome wie Fieber, Exanthem, Myelodysplasia, Transplantatdysfunktion oder Hepatitis (Kausalität von HHV-6 unklar)
Infektiosität/Kontagiosität	HHV-6-Ausscheidung im Speichel im Rahmen der akuten Infektion und intermittierend nach Primär-

	infektion unabhängig von klinischer Symptomatik
Antivirale Therapie	Ganciclovir (GCV), Foscarnet (FOS), Cidofovir (CDV) (kein Wirksamkeitsnachweis durch kontrollierte klinische Studien, „Off-Label-Use“) (siehe allgemeiner Teil: Therapie)
Prophylaxe	
Impfung	nicht verfügbar
Passive Immunisierung	nicht verfügbar

1.2. Klinische Symptomatik

Die Erstinfektion mit HHV-6 findet in der Regel bereits im frühen Kindesalter statt, danach etabliert das Virus eine lebenslange Latenz u.a. in Monozyten/Makrophagen und in hämatopoetischen Vorläuferzellen (Agut et al., 2015). Während die Infektion mit HHV-6A nach bisherigem Kenntnisstand wohl meist asymptomatisch verläuft, ist die Erstinfektion mit HHV-6B bei immungesunden Kindern zumeist symptomatisch: im Vordergrund steht hohes Fieber mit z.T. respiratorischer und/oder gastrointestinaler Begleitsymptomatik, Fieberkrämpfe werden gelegentlich beobachtet, sehr selten wird eine Enzephalitis im Rahmen der Primärinfektion beobachtet. Das typische Bild eines Exanthema subitum/Roseola infantum mit 3-5tägigem hohem Fieber und makulopapulösem Exanthem nach Entfieberung zeigen ca. 20% der Infizierten. Bei älteren Kindern und Erwachsenen wurden selten Mononukleose-artige Krankheitsbilder beschrieben (Agut et al., 2015; Tesini et al., 2014; Ward, 2014; Zerr et al., 2005). Aufgrund der hohen Seroprävalenzraten sind Erstinfektionen mit HHV-6 bei Kindern >2 Jahre und erwachsenen Patienten nach solider Organtransplantation (SOT) und allogener Stammzelltransplantation (allo-SZT) eine Rarität. HHV-6B-Reaktivierungen sind dagegen sowohl nach SOT als auch nach allo-SZT sehr häufig (abhängig von Patientenkollektiv und Nachweismethode zwischen 20% und 90% der Transplantierten) mit einem Häufigkeitsgipfel in den ersten 2-4 Wochen nach Transplantation (Lautenschlager and Razonable, 2014; Scheurer et al., 2013; Zerr and Ogata, 2014). Bei der Mehrheit der Patienten nach SOT geht die HHV-6-Reaktivierung nicht mit klinischen Symptomen einher, obwohl HHV-6B-DNA im Blut nachgewiesen werden kann. In seltenen Fällen (ca. 1%) wurden in Zusammenhang mit einer Reaktivierung Symptome wie Fieber, Exanthem, Myelosuppression, Transplantatdysfunktion, Hepatitis oder Enzephalitis beschrieben. Die Kausalität von HHV-6 ist jedoch nicht in allen Fällen abschließend geklärt (Lautenschlager and Razonable, 2014; Pischke et al., 2012).

Ähnliche Symptome wurden auch bei Patienten nach allo-SZT einer HHV-6B Reaktivierung zugeschrieben. Ein kausaler Zusammenhang mit HHV-6 kann jedoch nach aktuellem Kenntnisstand nur für die Enzephalitis als erwiesen angesehen werden (Ogata et al., 2015; Zerr and Ogata, 2014). Angaben zur Inzidenz der HHV-6-Enzephalitis nach allo-SZT variieren im Mittel je nach Studie zwischen 0-11,6%. Nach Transplantation von Stammzellen aus Nabelschnurblut ist die Inzidenz höher (4,9%-21,4%) (Chevallier et al., 2010; Ogata et al., 2015; Scheurer et al., 2013). Typisch ist ein Krankheitsbeginn mit Gedächtnisstörungen bis hin zur Bewusstseinsveränderung, Krampfanfälle werden in 40-70% der Patienten beobachtet. MRT-Veränderungen betreffen häufig das limbische System, so dass einige Autoren von „*post-transplant acute limbic encephalitis*“ (PALE) sprechen (Ogata et al., 2015). Ein zeitlicher Zusammenhang zwischen HHV-6B-Reaktivierung und Myelosuppression bzw. sekundärem Transplantatversagen nach allo-SZT wurde immer wieder beobachtet, die Kausalität ist jedoch hier nicht abschließend geklärt (Zerr and Ogata, 2014). Ebenso wurde eine Assoziation der HHV-6B-Reaktivierung mit *graft versus host disease* (GvHD), schlechterem Outcome bzw. höherer Nicht-Rezidiv-Mortalität (NRM) beobachtet (Aoki et al., 2015; de Pagter et al., 2013; Fule Robles et al., 2014; Le Bourgeois et al., 2014; Pichereau et al., 2012; Quintela et al.,

2016; Verhoeven et al., 2015; Zerr et al., 2012). In anderen Studien konnte keine entsprechende Assoziation gezeigt werden (Mousset et al., 2012; Olson et al., 2014; Violago et al., 2015).

HHV-6A-Reaktivierungen scheinen sehr viel seltener als HHV-6B-Reaktivierungen zu sein, die klinische Bedeutung ist unklar.

1.3. Allgemeiner Teil: Diagnostische Methoden

1.3.1. Serologie

Die Hauptindikation für den Nachweis von Antikörpern gegen HHV-6 ist die Frage nach dem Vorliegen einer frischen HHV-6-Infektion, wobei die verfügbaren serologischen Tests keine Unterscheidung zwischen Antikörpern gegen HHV-6A und HHV-6B erlauben. Beweisend für die frische Infektion ist allein der Nachweis einer HHV-6-IgG-Serokonversion in einem Serumpaare (Cave: Leihititer!). Die erste Serumprobe muss dabei HHV-6-IgG negativ sein. Der gleichzeitige Nachweis von HHV-6-IgM ist zwar ein zusätzlicher Hinweis auf eine frische Infektion, als alleiniger Parameter aber zum Beweis nicht ausreichend, da IgM auch bei einer HHV-6-Reaktivierung vorübergehend wieder positiv werden kann. Außerdem können kreuzreagierende IgM-Antikörper bei Infektionen mit anderen Betaherpesviren (CMV, HHV-7) eine frische HHV-6-Infektion vortäuschen.

Eine weitere Indikation für die serologische Diagnostik ist die Bestimmung des HHV-6-Serostatus. Ein positives HHV-6-IgG zeigt die stattgehabte Infektion mit dem Virus an, wobei eine Aussage über den Infektionszeitpunkt nicht getroffen werden kann. Der Infektionszeitpunkt kann nur über Zusatztests wie Aviditätsbestimmung weiter eingrenzt werden. Diese sind aber in der Regel in der Routine nicht verfügbar. Bei Immunsupprimierten, insbesondere auch bei Kindern mit schwerem kombiniertem Immundefekt (SCID), haben Antikörpernachweise in der Regel keine Bedeutung (Agut et al., 2015; Gautheret-Dejean and Agut, 2014; Hill et al., 2014b). Dies gilt auch für den Nachweis von intrathekalen HHV-6-Antikörpern bei V.a. HHV-6-assoziiertes Enzephalitis.

Tabelle 1. Übersicht der Methoden zum Nachweis HHV-6-spezifischer Antikörper

Methode	Anmerkungen
Ligandenassays (z.B. ELISA), Indirekter Immunfluoreszenztest (IFT)	Differenzierung der Ig-Klassen (IgG, IgM) in Serum und Plasma, keine Unterscheidung zwischen Antikörpern gegen HHV-6A und HHV-6B, Routinemethoden
Aviditätstest (z.B. ELISA, IFT)	Bestimmung der Avidität von HHV-6-IgG-Antikörpern zur Unterscheidung zwischen frischer und zurückliegender Infektion, selten verfügbar
Immunoblot	Nachweis von Antikörpern gegen spezifische virale Proteine, höhere Spezifität als ELISA/IFT, selten verfügbar
Neutralisationstest	Nachweis neutralisierender Antikörper in der Zellkultur, hohe Spezifität, sehr aufwendig, selten verfügbar

1.3.2. Direktnachweis(e)

Methode der Wahl zum Nachweis einer bestehenden Infektion mit HHV-6 ist der Nachweis viraler DNA mittels Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) aus Blut oder anderen Materialien. Eine Unterscheidung zwischen Viruslatenz und aktiver Infektion im Rahmen einer Primärinfektion oder Reaktivierung ist jedoch schwierig. Nur eine quantitative PCR kann über die Höhe der gemessenen Viruslast hierauf einen Hinweis geben. Jedoch ist kein Schwellenwert für die

Höhe der HHV-6-DNA-Konzentration definiert, bei dem man zwischen Viruslatenz und aktiver Infektion unterscheiden könnte. Da bisher ein internationaler Standard für die Eichung der quantitativen HHV-6-DNA-Nachweise fehlt, ist außerdem die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zwischen Laboren nur schwer möglich.

Probleme bei der Befundinterpretation von HHV-6-DNA-Nachweisen entstehen häufig bei Vorliegen eines sogenannten „chromosomal integrierten HHV-6“ (ciHHV-6). Bei ca. 1% der Bevölkerung liegt die HHV-6-DNA in einer in das Wirtschromosom integrierten Form vor. CiHHV-6 wird vertikal über die Keimbahn übertragen und liegt entsprechend in allen Körperzellen vor. Bei Quantifizierung der HHV-6-DNA pro Zelle findet man bei Vorliegen eines ciHHV-6 typischerweise im Mittel 1 Genomäquivalent HHV-6 pro Zelle. Viruslasten in der Größenordnung von 1 Million Genomkopien/ml Blut oder höher sind verdächtig für das Vorliegen eines ciHHV-6 (diagnostisches Vorgehen siehe 2.4.). Bei Übertragung von ciHHV-6 über ein Transplantat beschränkt sich der Nachweis auf das transplantierte Organ bzw. Knochenmark/Blutstammzellen. Ob dem Nachweis eines ciHHV-6 im Einzelfall eine klinische Bedeutung zukommen kann, ist nicht abschließend geklärt (Agut et al., 2015; Arbuckle et al., 2010; Gautheret-Dejean and Agut, 2014; Hill et al., 2014b; Luppi et al., 2014).

Tabelle 2. Übersicht der Methoden zum direkten Nachweis von HHV-6

Prinzip	Methode	Untersuchungs-material	Anmerkungen
Virus-DNA-Nachweis	quantitative PCR, qualitative PCR	EDTA-Vollblut, Plasma, Liquor, Biopsien	Routinemethode, Unterscheidung HHV-6A und HHV-6B möglich
Nachweis von mRNA-Transkripten (lytische/latente Transkripte)	RT-PCR	EDTA-Vollblut u.a.	Unterscheidung aktiver von latenter Infektion, sehr aufwändig, selten verfügbar
Virusantigen-Nachweis	Nachweis von HHV-6-Antigenen in PBMCs mittels spezifischer Antikörper	EDTA-Vollblut u.a.	zeigt aktive Infektion an, Semiquantifizierung möglich, eingeschränkte Sensitivität, selten verfügbar
Virusisolierung	Nachweis infektiöser Viruspartikel in Zellkultur	EDTA-Vollblut u.a.	sehr aufwändig, niedrige Sensitivität, selten verfügbar

1.3.3. T-Zell-Diagnostik

HHV-6-spezifische T-Zell-Diagnostik ist nur im Rahmen von Studien etabliert.

1.4. Therapie

1.4.1. Antiinfektiva

1.4.1.1. Virostatika

Es gibt keine für die spezifische Behandlung von HHV-6-Infektionen zugelassenen antivirale Medikamente. Die für die Therapie der CMV-Infektion etablierten Substanzen Ganciclovir (GCV), Foscarnet (FOS) und Cidofovir (CDV) zeigen jedoch eine *in vitro* Wirksamkeit gegen HHV-6 und wurden in Einzelfallberichten und Fallserien zur Behandlung von HHV-6-Infektionen eingesetzt. Kontrollierte Studien zur Wirksamkeit der Substanzen bei HHV-6-Infektionen fehlen.

Weitere in der Entwicklung befindliche antivirale Substanzen wie z.B. Brincidofovir (CMX001, BCV), Valomaciclovir und Cyclopropavir (MBX-400) ebenso wie das in einigen Ländern bereits für die Malariatherapie zugelassene Artesunat zeigen ebenfalls eine *in vitro* Wirksamkeit gegen HHV-6 (Agut et al., 2015; Prichard and Whitley, 2014; Pritchett et al., 2014).

Tabelle 3. Virostatika zur antiviralen Therapie von HHV-6-Infektionen („Off-Label-Use“) bei Erwachsenen und Kindern

Substanz	Applikationsform	Standarddosierung	wesentliche Nebenwirkungen
Ganciclovir	i.v.	2x5 mg/kg/d	Myelosuppression
Valganciclovir	p.o.	2x900 mg/d Kinder: 2x 12,75 mg/kg, max. 2x900 mg	Myelosuppression
Foscarnet	i.v.	2x90 (3x60) mg/kg/d	Nephrotoxizität
Cidofovir	i.v.	1x5 mg/kg/Wo, Dosis nach 2 Wochen anpassen auf einmal pro zwei Wochen	Nephrotoxizität

1.4.1.2. Immunsuppressiva

Bisher gibt es keine Evidenz für antivirale Wirksamkeit gängiger Immunsuppressiva bei HHV-6-Infektionen (Brennan et al., 2013).

1.4.2. Immuntherapie

Adoptiver Transfer virusspezifischer T-Zellen ist experimentell möglich, größere kontrollierte Studien zur Wirksamkeit fehlen jedoch bisher (Gerdemann et al., 2013; Papadopoulou et al., 2014; Tischer et al., 2014).

1.5. Virusresistenz

1.5.1. Methoden der Diagnostik

In Analogie zu CMV wurden sowohl geno- als auch phänotypische Methoden der Resistenztestung von HHV-6 beschrieben. Diese Methoden sind für HHV-6 allerdings nicht standardisiert und in der Routinediagnostik in der Regel nicht verfügbar (Gautheret-Dejean and Agut, 2014; Piret and Boivin, 2014).

1.5.2. Geno-/phänotypische (Kreuz-)Resistenz gegenüber Virostatika

Resistenz gegenüber GCV, FOS und CDV vermittelnde Mutationen konnten im Gen der viralen DNA-Polymerase U38 definiert werden. Ebenso wurden Mutationen im Gen der viralen Proteinkinase U69 beschrieben, die zu einer GCV-Resistenz führen (Piret and Boivin, 2014).

2. Spezieller Teil jeweils mit evidenzbasierten Empfehlungen

Die folgenden Empfehlungen gelten für Standardkonstellationen. Bei Konstellationen, die möglicherweise mit einem höheren Risiko für HHV-6-Reaktivierungen und -Erkrankungen einhergehen, ist prinzipiell ein patientenindividuelles Vorgehen angemessen.

2.1. Virologisches Screening vor Transplantation

Empfehlung:

(i) Auf eine routinemäßige HHV-6-Diagnostik kann sowohl vor SOT als auch vor allo-SZT beim Empfänger und Spender verzichtet werden (↓).

(ii) Die Asservierung einer Blutprobe des Empfängers vor Transplantation und ggf. des Spenders kann erwogen werden, um später ein ciHHV-6 diagnostizieren zu können (↔).

Begründung der Empfehlung:

Zu (i) Aus den Testergebnissen ergeben sich keine Handlungskonsequenzen.

Zu (ii) Eine vor Transplantation entnommene Blutprobe kann im Bedarfsfall (z.B. bei Verdacht auf eine frische HHV-6-Infektion oder zum Ausschluss eines ciHHV-6 nach Transplantation) analysiert werden (Deconinck et al., 2013).

2.2. Virologisches Monitoring nach Transplantation und präemptive Therapie

Empfehlung:

(i) Ein Monitoring der HHV-6-Viruslast im peripheren Blut nach SOT sollte nicht routinemäßig durchgeführt werden (↓). Eine präemptive Therapie sollte nicht durchgeführt werden (↓).

(ii) Ein Monitoring der HHV-6-Viruslast im peripheren Blut nach allo-SZT sollte nicht routinemäßig durchgeführt werden (↓). Eine präemptive Therapie sollte nicht durchgeführt werden (↓).

Begründung der Empfehlung:

Zu (i) Nach SOT findet man eine hohe Rate asymptomatischer HHV-6-Reaktivierungen (20-82% der Transplantierten abhängig vom untersuchten Patientenkollektiv, vom untersuchten Material und von der angewandten Testmethode) mit einem zeitlichen Höhepunkt ca. 2-4 Wochen nach Transplantation. Klinische Symptome, die einer HHV-6-Reaktivierung zugeordnet wurden wie z.B. Fieber, Exanthem, Hepatitis, interstitielle Pneumonie, gastrointestinale Symptomatik, Transplantatdysfunktion und Enzephalitis finden sich dagegen in weniger als 1% der HHV-6-Reaktivierungen nach SOT und sind häufig transienter Natur. Der kausale Zusammenhang zur HHV-6-Reaktivierung ist hierbei nicht immer eindeutig geklärt (Al Fawaz et al., 2014; Caiola et al., 2012; Fernandez-Ruiz et al., 2015; Humar et al., 2009; Lautenschlager and Razonable, 2014; Le et al., 2013; Ohashi et al., 2008; Pascher et al., 2004; Zerr, 2012). Größere Studien zum Nutzen eines HHV-6-Monitorings und einer präemptiven HHV-6-Therapie nach SOT fehlen daher weitgehend.

In einer randomisierten Studie mit 129 Patienten nach Lebertransplantation brachte das Routinemonitoring von HHV-6 in den ersten 12 Wochen nach Transplantation keinen Vorteil bezüglich Transplantat- und Patienten-Outcome zum Zeitpunkt 1 Jahr und 5 Jahre nach Transplantation im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne HHV-6-Monitoring. Weder der Zeitpunkt des Beginns noch die Art und Weise der Durchführung einer präemptiven Therapie in der Monitoring-Gruppe war in dieser Studie jedoch standardisiert, sondern lag allein im Er-

messen des behandelnden Arztes (Fernandez-Ruiz et al., 2015). In einer „Substudy“ einer internationalen randomisierten Studie zum Vergleich der Gabe von oralem Valganciclovir (VGCV) versus intravenösem GCV zur Therapie der CMV-Erkrankung bei Patienten nach SOT („VICTOR trial“) konnte zwar bei Patienten mit Nachweis einer HHV-6-Virämie zum Zeitpunkt des Beginns der CMV-Therapie in der Mehrheit der Fälle ein Rückgang bzw. Verschwinden der HHV-6-Virämie unter Therapie beobachtet werden. Da es jedoch keine Kontrollgruppe ohne Therapie gab, bleibt unklar, ob der beobachtete Effekt tatsächlich auf die Therapie zurückzuführen oder aber in der transienten Natur der HHV-6-Virämie zu suchen ist (Humar et al., 2009). Auch eine prospektive Studie an 22 Lungen- bzw. Herz-Lungen-transplantierten Patienten zeigte einen Rückgang der HHV-6-Antigenämie in 75% der Patienten nach Beginn einer CMV-Therapie mit GCV (mit oder ohne Foscarnet) oder VGCV. Ebenso wie in der Studie von Humar *et al.* ist aufgrund des Fehlens einer Kontrollgruppe ohne Therapie eine Bewertung dieser Beobachtung nicht möglich (Lehto et al., 2007).

Zu (ii) Es gibt keine Evidenz für den Nutzen eines routinemäßigen HHV-6-Monitorings mit präemptiver Therapie nach allo-SZT (Agut et al., 2015; Deconinck et al., 2013; Gautheret-Dejean and Agut, 2014; Hill and Zerr, 2014; Ogata et al., 2015; Tomblyn et al., 2009; Zerr and Ogata, 2014). Zunächst ist unklar, ob über eine regelmäßige Bestimmung der HHV-6-Viruslast diejenigen Patienten mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Enzephalitis identifiziert werden können. In einigen Studien konnte ein Zusammenhang zwischen einer hohen HHV-6-Viruslast im Blut mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer HHV-6-Enzephalitis gezeigt werden (Hill et al., 2015; Hill et al., 2012; Ogata et al., 2013b; Ogata et al., 2010; Olson et al., 2014). Jedoch gibt es auch Studien, die keinen Zusammenhang zwischen Höhe der HHV-6-Viruslast im Blut und Risiko für das Auftreten einer Enzephalitis zeigen konnten (Hill et al., 2014a; Shimazu et al., 2013).

Widersprüchlich ist die Datenlage auch bezüglich der Frage, ob eine präemptive Therapie die HHV-6-Virämie beeinflussen kann. In einer prospektiven Studie an 82 allo-SZT-Patienten erhielten 20 Patienten mit HHV-6-Nachweis im Vollblut unabhängig von der Höhe der Viruslast eine Therapie mit FOS, GCV oder CDV. Die Therapie wurde begonnen nach Ermessen des Behandlers entweder bei einer der HHV-6-Reaktivierung zugeschriebenen Symptomatik oder bei CMV-Reaktivierung. Die HHV-6-Virämie verschwand häufiger bei den therapierten Patienten als bei den nicht therapierten Patienten (65% versus 31%, $p=0,02$) innerhalb von 2 Wochen, das Überleben nach 3 Monaten war jedoch nicht signifikant verschieden zwischen den Gruppen (Betts et al., 2011).

Olson *et al.* fand jedoch in einer retrospektiven Analyse von erwachsenen und pädiatrischen allo-SZT-Patienten keinen signifikanten Unterschied in der Dauer der HHV-6-Virämie zwischen einer Gruppe mit FOS-Therapie ($n=31$) und einer Gruppe ohne Therapie ($n=79$) (Olson et al., 2014). Ebenso fand Ogata *et al.* keinen signifikanten Unterschied in der Kinetik der Plasma-HHV-6-Viruslast zwischen allo-SZT-Patienten mit und ohne präemptiver bzw. therapeutischer GCV-Gabe (Ogata et al., 2008).

Kaum Studien existieren zu der Frage, inwieweit eine präemptive Therapie das Risiko für die Entwicklung einer HHV-6-Enzephalitis senken kann.

Ogata *et al.* untersuchten in einer prospektiven Studie an 29 allo-SZT-Empfängern die Wirksamkeit eines wöchentlichen Monitorings der Plasma-HHV-6-Konzentration (im Median von Tag 4 bis Tag 72) in Verbindung mit Beginn einer präemptiven GCV-Therapie (5-10 mg/kg/d) bei Überschreiten eines Schwellenwertes von 10^4 Kopien/ml bezüglich der Verhinderung einer HHV-6-Enzephalitis. Eine Kontrollgruppe fehlte. Zwei Patienten entwickelten trotz des Monitoring-Programms eine HHV-6-Enzephalitis, da der Anstieg der Viruslast so schnell erfolgte, dass er mit dem wöchentlichen Monitoring nicht erfasst werden konnte und entsprechend beide Patienten keine präemptive GCV-Gabe erhalten hatten. Aus einer retrospektiven Analyse der Viruslast-Kinetik der beiden Patienten folgern die Autoren, dass das Virus-

last-Monitoring häufiger als 3x/Woche erfolgen müsste, um mit einer präemptiven Therapie der Entwicklung einer Enzephalitis theoretisch zuvorkommen zu können (Ogata et al., 2008).

Ähnliche Ergebnisse zeigte eine prospektive Multicenter-Studie an 21 Patienten nach Transplantation von peripheren Stammzellen oder aus Nabelschnurblut. Hier wurde die Sicherheit und Wirksamkeit der präemptiven Gabe von FOS (90 mg/kg/d) untersucht. Die HHV-6-Viruslast im Plasma wurde 3x/Woche von Tag 7 bis Tag 36 nach Transplantation bestimmt. Die präemptive Therapie mit FOS wurde begonnen sobald die Viruslast 500 Kopien/ml überschritten hatte. Auch in dieser Studie fehlte eine Kontrollgruppe ohne FOS. Trotz Monitorings 3x pro Woche trat ein Fall von limbischer Enzephalitis auf, der drei Stunden nach der ersten präemptiven FOS-Gabe symptomatisch wurde. Es wurden nur milde und transiente Nebenwirkungen der präemptiven Therapie mit FOS beobachtet (Ishiyama et al., 2011).

2.3. Antivirale Prophylaxe

Empfehlung:

(i) Eine antivirale Prophylaxe der HHV-6-Infektion bzw. -Reaktivierung nach SOT sollte nicht routinemäßig durchgeführt werden (↓).

(ii) Eine antivirale Prophylaxe der HHV-6-Infektion bzw. -Reaktivierung nach allo-SZT sollte nicht routinemäßig durchgeführt werden (↓).

Begründung der Empfehlung:

Zu (i) Es gibt keine Evidenz für den Nutzen einer HHV-6-Prophylaxe nach SOT (Lautenschlager and Razonable, 2014; Le et al., 2013; Zerr, 2012). In der unter 2.2. bereits erwähnten „*Substudy*“ des „VICTOR trial“ (Humar et al., 2009) entwickelten viele Patienten, die zu Beginn der CMV-Therapie keine HHV-6-Viruslast im Blut zeigten, eine HHV-6-Virämie trotz therapeutischer Gabe von GCV i.v. oder VGCV. Aufgrund des Fehlens einer Kontrollgruppe ohne Virostatikum bleibt ein möglicher prophylaktischer Effekt der GCV- bzw. VGCV-Gabe jedoch unklar. Auch in einer prospektiven Studie an 22 Lungen- bzw. Herz-Lungen-transplantierten Patienten, ebenfalls ohne Kontrollgruppe, wurde bei 79% der Transplantierten die Entwicklung einer HHV-6-Antigenämie trotz Gabe von GCV oder VGCV (in diesem Fall zur CMV-Prophylaxe) beobachtet (Lehto et al., 2007). Eine Studie an 134 Nierentransplantierten zeigte weder einen Effekt einer Kurzzeit (<30 Tage)- noch einer Langzeit (>60 Tage)-GCV-Prophylaxe auf die Prävalenz einer HHV-6-Virämie im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne Prophylaxe. In der Gruppe mit Langzeit-Prophylaxe erschien die Virämie jedoch später und war von kürzerer Dauer (Galarraga et al., 2005). In einer Studie an 263 Patienten nach Nieren-, Pankreas-, Leber- und Herztransplantation aus dem „PV16000 trial“ (VGCV versus orales GCV zur Prophylaxe der CMV-Erkrankung) entwickelten nur 36/263 (13,7%) eine HHV-6-Virämie vor (n=9), während (n=15) oder nach (n=12) CMV-Prophylaxe mit VGCV oder oralem GCV. Eine Kontrollgruppe ohne Prophylaxe fehlt auch in dieser Studie. Aus der im Vergleich zu anderen Studien niedrigen HHV-6-Virämie-Rate schließen die Autoren auf eine mögliche Wirksamkeit der Prophylaxe (Razonable et al., 2005).

Zu (ii) Es gibt keine Evidenz für den Nutzen einer HHV-6-Prophylaxe nach allo-SZT (Agut et al., 2015; Deconinck et al., 2013; Ljungman et al., 2008; Ogata et al., 2015; Tomblyn et al., 2009; Zerr and Ogata, 2014). Einige kleinere Studien zeigen zwar einen möglichen Nutzen einer frühzeitigen Prophylaxe bezüglich des Verhinderns einer HHV-6-Reaktivierung bzw. des Auftretens einer HHV-6-Enzephalitis. Größere randomisierte kontrollierte Studien fehlen jedoch.

In einer retrospektiven Analyse der Daten von 49 pädiatrischen allo-SZT-Patienten zeigte sich in der Gruppe (n=13) mit GCV-Prophylaxe (2x5 mg/kg/d über 7 Tage bis zur Transplantation und 1x5 mg/kg/d ab dem Zeitpunkt des Engraftments bis zu d120) eine signifikant niedrigere

Rate an HHV-6-Reaktivierungen zum Zeitpunkt 3 Wochen nach Transplantation im Vergleich zu einer Gruppe ohne Prophylaxe (n=36) (Tokimasa et al., 2002).

In einer weiteren kleinen Studie an 14 allo-SZT-Patienten zeigte sich ebenfalls eine niedrigere Rate an HHV-6-Reaktivierungen in der Gruppe (n=6) mit GCV-Prophylaxe (10 mg/kg/d von d-6 bis d-1 gefolgt von i.v. Aciclovir (1.500 mg/m²/d) bis zum Engraftment, danach i.v. GCV 10 mg/kg/d für 5 Tage, danach i.v. GCV 5 mg/kg 3x/Woche bis d100) im Vergleich zu einer Gruppe (n=8) mit i.v. Aciclovir (1.500 mg/m²/d von d-5 bis mindestens d28, danach orale Gabe von Valaciclovir) (Rapaport et al., 2002).

In einer prospektiven Studie aus Japan an insgesamt 20 Patienten nach allo-SZT trat in der Gruppe (n=10) mit FOS-Prophylaxe (90 mg/kg/d) von d7 bis d21 bzw. bei Transplantation von Stammzellen aus Nabelschnurblut bis d28 keine HHV-6-Enzephalitis auf, während in der Gruppe ohne Prophylaxe (n=10) 2 Patienten an einer HHV-6-Enzephalitis erkrankten, weitere 2 Patienten zeigten neurologische Symptome (Ishiyama et al., 2012).

Asano-Mori *et al.* konnten in einer retrospektiven Analyse der Krankenakten von insgesamt 496 Patienten nach Transplantation hämatopoetischer Stammzellpräparate aus Nabelschnurblut einen signifikanten Nutzen einer prophylaktischen Gabe von FOS (>60 mg/kg/d) ab d11 (Median) bezüglich Reduktion des Auftretens einer HHV-6-Enzephalitis zeigen (Asano-Mori Y, 2012), die Daten wurden allerdings nie publiziert.

In einer prospektiven Analyse von Patienten nach Transplantation hämatopoetischer Stammzellpräparate aus Nabelschnurblut zeigte sich nach multivariater Analyse eine signifikante Reduktion des Risikos für das Auftreten einer HHV-6-Viruslast im Median in der Kohorte, die eine intensivierete CMV-Prophylaxe erhalten hatten (GCV 5 mg/kg/d von d-8 bis d-2 während der Konditionierung gefolgt von Valaciclovir 2g alle 8h bis Tag 100 nach Transplantation) im Vergleich zu der Kohorte mit Standardprophylaxe (Valaciclovir 2x500 mg/d). Inwieweit auch das Risiko für das Auftreten HHV-6-assoziiertes Komplikationen reduziert wird, wurde in dieser Studie nicht untersucht (Hill et al., 2015).

Zwei neuere Studien konnten dagegen keinen signifikanten Effekt einer Prophylaxe bezüglich des Verhinderns einer HHV-6-Reaktivierung bzw. des Auftretens einer HHV-6-Enzephalitis zeigen. In einer konsekutiven Kohortenstudie von Ogata *et al.* wurde der Effekt einer Prophylaxe mit niedrig dosiertem FOS 50 mg/kg/d für 10 Tage ab dem Tag des Engraftments oder spätestens ab d18 (n=67) im Vergleich zu einer historischen Kontrollgruppe ohne Prophylaxe (n=51) untersucht. Die Plasma-HHV-6-Viruslast wurde wöchentlich bestimmt. Eine signifikante Reduktion der Häufigkeit des Auftretens einer hohen HHV-6-Viruslast (definiert als >10⁴ Kopien/ml) bis d70 konnte in der Kohorte mit Prophylaxe (19,4%) im Vergleich zu der Kohorte ohne Prophylaxe (33,8%; *p*=0,095) nicht erreicht werden. Die Inzidenz der HHV-6-Enzephalitis unterschied sich ebenfalls nicht signifikant zwischen der Kohorte mit (4,5%) und ohne Prophylaxe (9,9%; *p*=0,24) (Ogata et al., 2013a). In einer retrospektiven Analyse pädiatrischer Patienten nach allo-SZT wurde die HHV-6-Enzephalitis-Rate in einem Zeitraum ohne Prophylaxe mit einem Zeitraum mit Prophylaxe mit GCV 2x5 mg/kg/d während der Konditionierungsphase von d-7 bis d-1 vor Transplantation verglichen. Im Zeitraum ohne Prophylaxe trat eine HHV-6-Enzephalitis bei 2/16 (12,5%) Patienten auf, im Zeitraum mit Prophylaxe bei 2/38 (5,3%) Patienten. Alle 4 Patienten hatten Stammzellpräparate aus Nabelschnurblut erhalten (Cheng et al., 2010).

2.4. Diagnostik und Therapie bei Auftreten von Symptomen

Wann soll bei Patienten nach SOT bzw. allo-SZT eine HHV-6-Diagnostik durchgeführt werden?

Empfehlung:

(i) Eine HHV-6-Diagnostik soll durchgeführt werden bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen einer HHV-6-Enzephalitis (↑↑).

(ii) Bei Symptomen, bei denen ein kausaler Zusammenhang mit einer HHV-6-Infektion bzw. – Reaktivierung noch nicht abschließend geklärt werden konnte wie z.B. verzögertem Engraftment, Myelosuppression und Transplantatdysfunktion kann nach Ausschluss anderer Ursachen eine HHV-6-Diagnostik erwogen werden (↔).

(iii) Bei unerklärtem Fieber und/oder makulopapulösem Exanthem nach allo-SZT kann zur Abklärung der Differentialdiagnosen der (Steroid-refraktären) Haut-GvHD eine HHV-6-Diagnostik erwogen werden (↔).

Begründung der Empfehlung:

Zu (i) Eine HHV-6-Enzephalitis stellt eine schwerwiegende Komplikation nach SZT, sehr selten auch nach SOT dar (Hill and Zerr, 2014; Lautenschlager and Razonable, 2014). Die HHV-6-Diagnostik trägt zusammen mit klinischer Symptomatik und Bildgebung einen wichtigen Beitrag zur Diagnosestellung (Ljungman et al., 2008; Schmidt-Hieber et al., 2016; Zerr and Ogata, 2014).

Zu (i-iii) Insbesondere bei Patienten nach allo-SZT mit folgenden Risikofaktoren sollte an die Möglichkeit des Auftretens einer symptomatischen HHV-6-Infektion/-Reaktivierung gedacht werden: Nabelschnurblut als Stammzell-Quelle, GvHD-Prophylaxe mit Mycophenolatmofetil (MMF), zweite allo-SZT und Auftreten eines Engraftment-Syndroms (Miyashita et al., 2017). Auch bei Patienten, die eine haploidente SZT erhalten, besteht ein erhöhtes Risiko dafür (Baker et al., 2016).

Wie sollte die HHV-6-Diagnostik bei klinischem Verdacht auf eine HHV-6-Enzephalitis nach allo-SZT bzw. SOT aussehen? Wie sind die Befunde zu interpretieren?

Empfehlung:

(i) Bei Verdacht auf eine HHV-6-Enzephalitis soll eine quantitative PCR aus Liquor und Blut (EDTA-Vollblut oder Plasma) durchgeführt werden (↑↑).

(ii) Nach Ausschluss anderer Ursachen ist der Nachweis von HHV-6-DNA im Liquor bei entsprechender klinischer Symptomatik, passender Bildgebung und Ausschluss eines ciHHV-6 (s.u.) hinweisend auf das Vorliegen einer HHV-6-Enzephalitis (Hill and Zerr, 2014; Zerr and Ogata, 2014). Bisher konnte kein Schwellenwert der Viruslast in Liquor oder Blut definiert werden, der eine sichere Unterscheidung zwischen aktiver und latenter Infektion bzw. klinisch relevanter Infektion und asymptomatischer Reaktivierung erlauben würde (Agut et al., 2015; Gautheret-Dejean and Agut, 2014; Lautenschlager and Razonable, 2014; Yoshikawa, 2004). Bei HHV-6-Enzephalitis wurden sowohl hohe als auch niedrige Viruslasten in Liquor und Blut beschrieben (Zerr and Ogata, 2014).

Begründung der Empfehlung:

Zu (i) Qualitative PCRs haben aufgrund der HHV-6-Latenz in verschiedenen Körperzellen nur eine geringe Aussagekraft bezüglich des Vorliegens einer aktiven Infektion. Eine Abschätzung der Höhe der viralen Replikation und eine Verlaufsbeurteilung ist nur über quantitative PCRs möglich (Gautheret-Dejean and Agut, 2014). Auch der Nachweis von HHV-6-DNA im zellfreien Plasma ist nicht gleichbedeutend mit dem Nachweis einer aktiven Infektion, da HHV-6-DNA auch durch Lyse infizierter PBMCs im Plasma nachweisbar wird (Achour et al., 2007). Der verwendete Test soll die pathogene Variante HHV-6B sicher erkennen können.

Zu (ii) Der alleinige Nachweis von HHV-6-DNA im Liquor nach SZT ist nicht ausreichend für die Diagnosestellung einer HHV-6-Enzephalitis, da HHV-6-DNA im Liquor auch ohne entsprechende Symptomatik im Rahmen einer HHV-6-Reaktivierung nach SZT nachgewiesen werden kann (Hill et al., 2014a). Für SOT liegen keine vergleichbaren Daten vor.

Wann/wie muss ein ciHHV-6 ausgeschlossen werden?

Empfehlung:

(i) Im Allgemeinen soll bei Vorliegen hoher HHV-6-Viruslasten im Vollblut im Bereich $\geq 5,5 \log_{10}$ (Pellett et al., 2012) bzw. $\geq 6 \log_{10}$ (Agut et al., 2015) Genomäquivalente/ml das Vorliegen eines ciHHV-6 ausgeschlossen werden (**↑↑**). Eine im Verlauf konsekutiver Vollblutproben konstant hohe Viruslast und ein Verhältnis viraler Genomäquivalente pro Zelle von ca. 1:1 sind hierbei beweisend für das Vorliegen eines ciHHV-6. Bei Patienten in der Leukozytopenie können jedoch im Vollblut niedrige Viruslasten trotz Vorliegen eines ciHHV-6 auftreten. Daher sollte bei Patienten in der Leukozytopenie auch bei Viruslasten $< 5,5 \log_{10}$ Genomäquivalente/ml im Vollblut zum Ausschluss eines ciHHV-6 die Quantifizierung der HHV-6-DNA pro Zelle erfolgen (**↑**).

In zellärmeren bzw. zellfreien Materialien wie z.B. Plasma, Serum und Liquor können ebenso auch bei Vorliegen eines ciHHV-6 niedrige Viruslasten auftreten. Vor Diagnosestellung einer klinisch relevanten HHV-6-Infektion sollte daher immer die HHV-6-Viruslast zusätzlich im Vollblut bestimmt werden oder die Viruslast in Genomäquivalenten pro Zelle bestimmt werden (Ljungman et al., 2008; Ljungman et al., 2011) (**↑**).

Falls keine Vollblutproben getestet werden können, kann zum Ausschluss eines ciHHV-6 auch die HHV-6-DNA in Haarfollikeln oder Nägeln bestimmt werden (**↔**). Nur bei Vorliegen eines ciHHV-6 findet man auch in diesem Gewebe HHV-6-DNA (Pellett et al., 2012).

(ii) Nach allo-SZT, ggf. auch nach SOT, kann der Ausschluss des Vorliegens eines ciHHV-6 besondere Schwierigkeiten bereiten. Falls Rückstellproben des Spenders und Empfängers von einem Zeitpunkt vor Transplantation vorhanden sind, können diese ggf. auf ciHHV-6 untersucht werden (**↔**).

Begründung der Empfehlung:

Zu (i) Personen mit ciHHV-6 haben im Allgemeinen signifikant höhere HHV-6-Viruslasten im Vollblut als sie Individuen ohne ciHHV-6, selbst während der Primärinfektion oder während einer Reaktivierung unter Immunsuppression, zeigen. Nach allo-SZT sind zwar in Einzelfällen Viruslasten im Bereich $\geq 6 \log_{10}$ beschrieben, diese sind bei Individuen ohne ciHHV-6 jedoch in der Regel transienter Natur und/oder fallen unter Therapie ab (Agut et al., 2015; Gautheret-Dejean and Agut, 2014; Pellett et al., 2012).

Zu (ii) Falls ein ciHHV-6 vorliegt, ist das HHV-6-Genom entweder in jeder kernhaltigen Zelle des Spenders oder des Empfängers vorhanden. Falls beim Spender ein ciHHV-6 vorliegt, findet man nach allo-SZT typischerweise einen Anstieg der Viruslast im Blut mit dem Engraftment und erst daran anschließend konstant hohe Viruslasten bei ansonsten HHV-6-negativem Gewebe inklusive Haarfollikel. Falls beim allo-SZT-Empfänger ein ciHHV-6 vorliegt, verhält es sich genau umgekehrt (Clark et al., 2006; Ljungman et al., 2008; Ljungman et al., 2011).

Nach SOT eines Organs eines Spenders mit ciHHV-6 findet sich entsprechend die hohe HHV-6-Viruslast mit 1 Genomäquivalent pro Zelle nur im transplantierten Organ.

Wie sollte die HHV-6-Diagnostik bei klinischem Verdacht auf andere HHV-6-assoziierte Krankheitsbilder (außer Enzephalitis) nach allo-SZT bzw. SOT aussehen? Wie sind die Befunde zu interpretieren?

Empfehlung:

(i) Bei Verdacht auf eine HHV-6-assoziierte Myelosuppression nach allo-SZT kann die Durchführung einer quantitativen HHV-6-PCR aus Blut (EDTA-Vollblut oder Plasma) erwogen werden (\leftrightarrow). Zum Ausschluss eines ciHHV-6 sollte eine Quantifizierung in Genomäquivalente pro Zelle erfolgen (s.o.) (\uparrow). Nach Ausschluss anderer Ursachen kann der Nachweis von HHV-6-DNA im Kontext eines verzögerten Engraftments als ein möglicher Hinweis auf das Vorliegen einer HHV-6-assoziierten Myelosuppression gesehen werden (Ljungman et al., 2008; Ljungman et al., 2011).

(ii) Bei anderen Krankheitsbildern (außer Enzephalitis und Myelosuppression) kann nach SOT bzw. SZT in Einzelfällen und nach Ausschluss anderer Ursachen eine HHV-6-Diagnostik durchgeführt werden (\leftrightarrow). Eine negative HHV-6-PCR aus Blut und zugleich aus Biopsiematerial des symptomatischen Organs schließt eine klinisch relevante HHV-6-Replikation nahezu aus. Die Interpretation eines positiven Virusnachweises ist jedoch schwierig (Gautheret-Dejean and Agut, 2014).

(iii) Bei Verdacht auf eine HHV-6-Primärinfektion bei Kindern unter 2 Jahren oder seronegativen älteren Kindern und Erwachsenen beweist der Nachweis einer HHV-6-IgG-Serokonversion (mit oder ohne positives HHV-6-IgM) die HHV-6-Primärinfektion, falls Leichter durch Gabe von Blutprodukten ausgeschlossen werden können.

Begründung der Empfehlung:

Zu (ii) Der positiv prädiktive Wert einer HHV-6-PCR aus Organbiopsien ist niedrig (Ljungman et al., 2008). Gerade bei niedrigen Viruslasten kann eine aktive Infektion nicht von einem inflammatorischen Prozess mit Anwesenheit von Lymphozyten/Makrophagen mit latentem HHV-6-Genom unterschieden werden (Gautheret-Dejean and Agut, 2014). Bei hohen Viruslasten in der Organbiopsie muss ein ciHHV-6 ausgeschlossen werden (Gautheret-Dejean and Agut, 2014). Ein immunhistochemischer Antigennachweis kann hier evtl., falls verfügbar, zusätzliche Information liefern (Le et al., 2013; Ljungman et al., 2008). Allerdings konnte HHV-6-Antigen in Organbiopsien auch bei Abwesenheit klinischer Symptome nachgewiesen werden (Le et al., 2013).

Wann sollte eine HHV-6-Infektion therapiert werden und wie sollte die Therapie aussehen (welche Medikamente, welche Dosierung, welche Therapiedauer?)?

Empfehlung:

(i) Bei Verdacht auf das Vorliegen einer HHV-6-Enzephalitis sollte eine Therapie mit FOS (2x90 mg/kg/d bzw. 3x60 mg/kg/d) oder GCV (2x5 mg/kg/d) begonnen werden (Deconinck et al., 2013; Le et al., 2013; Ljungman et al., 2008; Ljungman et al., 2011; Razonable et al., 2009; Schmidt-Hieber et al., 2016; Tunkel et al., 2008) (\uparrow). Bei Vorliegen von Kontraindikationen gegen eines der beiden Medikamente kann eine Therapie mit CDV durchgeführt werden (Deconinck et al., 2013; Ljungman et al., 2008) (\leftrightarrow). Die erforderliche Therapiedauer ist unklar (Agut et al., 2015; Zerr and Ogata, 2014).

(ii) Bei anderen Krankheitsbildern, die möglicherweise mit einer HHV-6-Infektion assoziiert sein können, kann nach Ausschluss anderer Ursachen eine Therapie mit FOS, GCV oder CDV erwogen werden (Le et al., 2013) (\leftrightarrow).

Begründung der Empfehlung:

Zu (i) Kontrollierte Studien zur Wirksamkeit von Virostatika bei Vorliegen einer HHV-6-Enzephalitis oder anderer möglicherweise mit HHV-6-assoziierten Krankheitsbildern fehlen (Ogata et al., 2015). Kein Medikament ist für die Behandlung von HHV-6-Infektionen zugelassen. Therapieempfehlungen beruhen lediglich auf *in vitro* Daten und Fallberichten bzw. kleineren Fallserien.

Wie soll/kann der Therapieerfolg überprüft werden?

Empfehlung:

(i) Der Therapieerfolg kann über ein Monitoring der HHV-6-Viruslast im Blut bzw. im betroffenen Gewebe überprüft werden (\leftrightarrow). Die HHV-6-Viruslast sollte im Verlauf abfallen, zusätzlich sollten sich die klinischen Symptome bessern (Agut et al., 2015). Falls kein Abfall der Viruslast bzw. keine klinische Besserung unter Therapie eintritt, sollte eine andere Ursache für das Krankheitsbild ausgeschlossen werden. Falls nicht bereits erfolgt, sollte ein ciHHV-6 ausgeschlossen werden (s.o.) (\uparrow). Eine phänotypische oder genotypische Resistenztestung kann in Einzelfällen erwogen werden (Agut et al., 2015) (\leftrightarrow), ist aber nur selten verfügbar.

Gibt es eine Therapieempfehlung beim Vorliegen eines ciHHV-6?

Empfehlung:

(i) Eine generelle Therapieempfehlung bei Vorliegen eines ciHHV-6 kann nach derzeitigem Kenntnisstand nicht gegeben werden (Pellett et al., 2012).

Begründung der Empfehlung:

Zu (i) Das Vorliegen eines ciHHV-6 hat nach derzeitigem Kenntnisstand in der Regel keinen Krankheitswert. Jedoch gibt es Hinweise in der Literatur, die in Einzelfällen die Möglichkeit einer aktiven Virusreplikation auch bei ciHHV-6 nahelegen (Luppi et al., 2014; Pellett et al., 2012; Strenger et al., 2014).

Verfasser:

Corinna Schmitt (GfV)

Joachim Hahn (DGHO)

Britta Maecker-Kolhoff (GPOH)

Referenzen

- Achour, A., Boutolleau, D., Slim, A., Agut, H., and Gautheret-Dejean, A. (2007). Human herpesvirus-6 (HHV-6) DNA in plasma reflects the presence of infected blood cells rather than circulating viral particles. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 38, 280-285.
- Agut, H., Bonnafous, P., and Gautheret-Dejean, A. (2015). Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections. *Clin Microbiol Rev* 28, 313-335.
- Al Fawaz, T., Ng, V., Richardson, S.E., Barton, M., and Allen, U. (2014). Clinical consequences of human herpesvirus-6 DNAemia in peripheral blood in pediatric liver transplant recipients. *Pediatric transplantation* 18, 47-51.
- Aoki, J., Numata, A., Yamamoto, E., Fujii, E., Tanaka, M., and Kanamori, H. (2015). Impact of Human Herpesvirus-6 Reactivation on Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 21, 2017-2022.
- Arbuckle, J.H., Medveczky, M.M., Luka, J., Hadley, S.H., Luegmayr, A., Ablashi, D., Lund, T.C., Tolar, J., De Meirleir, K., Montoya, J.G., *et al.* (2010). The latent human herpesvirus-6A genome specifically integrates in telomeres of human chromosomes in vivo and in vitro. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 107, 5563-5568.
- Asano-Mori Y (2012). Prophylactic Foscarnet and Suppression of Pre-Engraftment Immune Reaction Are Essential to Overcome the Development of HHV-6 Encephalitis From the Experience of 496 Adult Cord Blood Transplants in Toranomon Hospital
- Baker, M., Wang, H., Rowley, S.D., Cai, L., Pecora, A.L., Skarbnik, A., Vesole, D.H., Adler-Brecher, B., Kim, D., and Donato, M.L. (2016). Comparative Outcomes after Haploidentical or Unrelated Donor Bone Marrow or Blood Stem Cell Transplantation in Adult Patients with Hematological Malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant* 22, 2047-2055.
- Betts, B.C., Young, J.A., Ustun, C., Cao, Q., and Weisdorf, D.J. (2011). Human herpesvirus 6 infection after hematopoietic cell transplantation: is routine surveillance necessary? *Biol Blood Marrow Transplant* 17, 1562-1568.
- Brennan, D.C., Aguado, J.M., Potena, L., Jardine, A.G., Legendre, C., Saemann, M.D., Mueller, N.J., Merville, P., Emery, V., and Nashan, B. (2013). Effect of maintenance immunosuppressive drugs on virus pathobiology: evidence and potential mechanisms. *Rev Med Virol* 23, 97-125.
- Caiola, D., Karras, A., Flandre, P., Boutolleau, D., Scieux, C., Agut, H., Legendre, C., and Gautheret-Dejean, A. (2012). Confirmation of the low clinical effect of human herpesvirus-6 and -7 infections after renal transplantation. *Journal of medical virology* 84, 450-456.
- Cheng, F.W., Lee, V., Leung, W.K., Chan, P.K., Leung, T.F., Shing, M.K., and Li, C.K. (2010). HHV-6 encephalitis in pediatric unrelated umbilical cord transplantation: a role for ganciclovir prophylaxis? *Pediatric transplantation* 14, 483-487.
- Chevallier, P., Hebia-Fellah, I., Planche, L., Guillaume, T., Bressolette-Bodin, C., Coste-Burel, M., Rialland, F., Mohty, M., and Imbert-Marcille, B.M. (2010). Human herpes virus 6 infection is a hallmark of cord blood transplant in adults and may participate to delayed engraftment: a comparison with matched unrelated donors as stem cell source. *Bone Marrow Transplant* 45, 1204-1211.
- Clark, D.A., Nacheva, E.P., Leong, H.N., Brazma, D., Li, Y.T., Tsao, E.H., Buyck, H.C., Atkinson, C.E., Lawson, H.M., Potter, M.N., *et al.* (2006). Transmission of integrated human herpesvirus 6 through stem cell transplantation: implications for laboratory diagnosis. *The Journal of infectious diseases* 193, 912-916.
- de Pagter, P.J., Schuurman, R., Keukens, L., Schutten, M., Cornelissen, J.J., van Baarle, D., Fries, E., Sanders, E.A., Minnema, M.C., van der Holt, B.R., *et al.* (2013). Human herpes virus 6 reactivation: important predictor for poor outcome after myeloablative, but not non-myeloablative allo-SCT. *Bone Marrow Transplant* 48, 1460-1464.
- Deconinck, E., Dalle, J.H., Berceau, A., Chevallier, P., Dulery, R., Garnier, A., Huynh, A., Labussiere-Wallet, H., Nguyen Quoc, S., Dewilde, A., *et al.* (2013). [How I manage respiratory syncytial virus, human herpesvirus 6 and adenovirus reactivation or infection after allogeneic stem cell transplantation: a report of the SFGM-TC]. *Pathologie-biologie* 61, 149-151.
- Fernandez-Ruiz, M., Kumar, D., Husain, S., Lilly, L., Renner, E., Mazzulli, T., Moussa, G., and Humar, A. (2015). Utility of a monitoring strategy for human herpesviruses 6 and 7 viremia after liver transplantation: a randomized clinical trial. *Transplantation* 99, 106-113.
- Fule Robles, J.D., Cheuk, D.K., Ha, S.Y., Chiang, A.K., and Chan, G.C. (2014). Human herpesvirus types 6 and 7 infection in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients. *Annals of transplantation* 19, 269-276.
- Galarraga, M.C., Gomez, E., de Ona, M., Rodriguez, A., Laures, A., Boga, J.A., and Melon, S. (2005). Influence of ganciclovir prophylaxis on cytomegalovirus, human herpesvirus 6, and human herpesvirus 7 viremia in renal transplant recipients. *Transplantation proceedings* 37, 2124-2126.
- Gautheret-Dejean, A., and Agut, H. (2014). Practical Diagnostic Procedures for HHV-6A, HHV-6B and HHV-7. In *Human Herpesvirus HHV-6A, HHV-6B & HHV-7*, L. Flamand, I. Lautenschlager, G. Krueger, and D. Ablashi, eds. (Amsterdam, Netherlands: Elsevier).
- Gerdemann, U., Keukens, L., Keirnan, J.M., Katari, U.L., Nguyen, C.T., de Pagter, A.P., Ramos, C.A., Kennedy-Nasser, A., Gottschalk, S.M., Heslop, H.E., *et al.* (2013). Immunotherapeutic strategies to prevent and treat human herpesvirus 6 reactivation after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 121, 207-218.
- Hill, J.A., Boeckh, M., Leisenring, W.M., Xie, H., Adler, A.L., Huang, M.L., Fann, J.R., Delaney, C., and Zerr, D.M. (2015). Human herpesvirus 6B reactivation and delirium are frequent and associated events after cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant* 50, 1348-1351.

Hill, J.A., Boeckh, M.J., Sedlak, R.H., Jerome, K.R., and Zerr, D.M. (2014a). Human herpesvirus 6 can be detected in cerebrospinal fluid without associated symptoms after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 61, 289-292.

Hill, J.A., Koo, S., Guzman Suarez, B.B., Ho, V.T., Cutler, C., Koreth, J., Armand, P., Alyea, E.P., 3rd, Baden, L.R., Antin, J.H., et al. (2012). Cord-blood hematopoietic stem cell transplant confers an increased risk for human herpesvirus-6-associated acute limbic encephalitis: a cohort analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 18, 1638-1648.

Hill, J.A., Sedlak, R.H., and Jerome, K.R. (2014b). Past, present, and future perspectives on the diagnosis of Roseolovirus infections. *Curr Opin Virol* 9, 84-90.

Hill, J.A., and Zerr, D.M. (2014). Roseoloviruses in transplant recipients: clinical consequences and prospects for treatment and prevention trials. *Curr Opin Virol* 9, 53-60.

Humar, A., Asberg, A., Kumar, D., Hartmann, A., Moussa, G., Jardine, A., Rollag, H., Mouas, H., Gahlemann, C.G., Pescovitz, M.D., et al. (2009). An assessment of herpesvirus co-infections in patients with CMV disease: correlation with clinical and virologic outcomes. *Am J Transplant* 9, 374-381.

Humar, A., Kumar, D., Caliendo, A.M., Moussa, G., Ashi-Sulaiman, A., Levy, G., and Mazzulli, T. (2002). Clinical impact of human herpesvirus 6 infection after liver transplantation. *Transplantation* 73, 599-604.

Ishiyama, K., Katagiri, T., Hoshino, T., Yoshida, T., Yamaguchi, M., and Nakao, S. (2011). Preemptive therapy of human herpesvirus-6 encephalitis with foscarnet sodium for high-risk patients after hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 46, 863-869.

Ishiyama, K., Katagiri, T., Ohata, K., Hosokawa, K., Kondo, Y., Yamazaki, H., Takami, A., and Nakao, S. (2012). Safety of pre-engraftment prophylactic foscarnet administration after allogeneic stem cell transplantation. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society* 14, 33-39.

Lautenschlager, I., and Razonable, R.R. (2014). HHV-6A and HHV-6B in Solid Organ Transplantation. In *Human Herpesviruses HHV-6A, HHV-6B & HHV-7*, L. Flamand, I. Lautenschlager, G. Krueger, and D. Ablashi, eds. (Amsterdam, Netherlands: Elsevier), pp. 201-215.

Le Bourgeois, A., Labopin, M., Guillaume, T., Delaunay, J., Foucher, Y., Tessoulin, B., Malard, F., Ayari, S., Peterlin, P., Derenne, S., et al. (2014). Human herpesvirus 6 reactivation before engraftment is strongly predictive of graft failure after double umbilical cord blood allogeneic stem cell transplantation in adults. *Experimental hematology* 42, 945-954.

Le, J., Gantt, S., and Practice, A.S.T.I.D.C.o. (2013). Human herpesvirus 6, 7 and 8 in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 13 Suppl 4, 128-137.

Lehto, J.T., Halme, M., Tukiainen, P., Harjula, A., Sipponen, J., and Lautenschlager, I. (2007). Human herpesvirus-6 and -7 after lung and heart-lung transplantation. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 26, 41-47.

Levy, J.A., Ferro, F., Greenspan, D., and Lennette, E.T. (1990). Frequent isolation of HHV-6 from saliva and high seroprevalence of the virus in the population. *Lancet* 335, 1047-1050.

Ljungman, P., de la Camara, R., Cordonnier, C., Einsele, H., Engelhard, D., Reusser, P., Styczynski, J., Ward, K., and European Conference on Infections in, L. (2008). Management of CMV, HHV-6, HHV-7 and Kaposi-sarcoma herpesvirus (HHV-8) infections in patients with hematological malignancies and after SCT. *Bone Marrow Transplant* 42, 227-240.

Ljungman, P., de la Camara, R., Einsele, H., Engelhard, D., Reusser, P., Styczynski, J., and Ward, K. (2011). Recommendations for CMV and HHV-6 management in patients with hematological diseases.

Luppi, M., Potenza, L., Morissette, G., and Flamand, L. (2014). Chromosomally Integrated HHV-6. In *Human Herpesviruses HHV-6A, HHV-6B & HHV-7*, L. Flamand, I. Lautenschlager, G. Krueger, and D. Ablashi, eds. (Amsterdam, Netherlands: elsevier).

Miyashita, N., Endo, T., Onozawa, M., Hashimoto, D., Kondo, T., Fujimoto, K., Kahata, K., Sugita, J., Goto, H., Matsukawa, T., et al. (2017). Risk factors of human herpesvirus 6 encephalitis/myelitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society*.

Mousset, S., Martin, H., Berger, A., Hess, S., Bug, G., Kriener, S., Engels, K., Hoelzer, D., and Klein, S.A. (2012). Human herpesvirus 6 in biopsies from patients with gastrointestinal symptoms after allogeneic stem cell transplantation. *Annals of hematology* 91, 737-742.

Nielsen, L., and Vestergaard, B.F. (1996). Competitive ELISA for detection of HHV-6 antibody: seroprevalence in a danish population. *Journal of virological methods* 56, 221-230.

Ogata, M., Fukuda, T., and Teshima, T. (2015). Human herpesvirus-6 encephalitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: What we do and do not know. *Bone Marrow Transplant*.

Ogata, M., Satou, T., Inoue, Y., Takano, K., Ikebe, T., Ando, T., Ikewaki, J., Kohno, K., Nishida, A., Saburi, M., et al. (2013a). Foscarnet against human herpesvirus (HHV)-6 reactivation after allo-SCT: breakthrough HHV-6 encephalitis following antiviral prophylaxis. *Bone Marrow Transplant* 48, 257-264.

Ogata, M., Satou, T., Kadota, J., Saito, N., Yoshida, T., Okumura, H., Ueki, T., Nagafuji, K., Kako, S., Uoshima, N., et al. (2013b). Human herpesvirus 6 (HHV-6) reactivation and HHV-6 encephalitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a multicenter, prospective study. *Clin Infect Dis* 57, 671-681.

Ogata, M., Satou, T., Kawano, R., Goto, K., Ikewaki, J., Kohno, K., Ando, T., Miyazaki, Y., Ohtsuka, E., Saburi, Y., et al. (2008). Plasma HHV-6 viral load-guided preemptive therapy against HHV-6 encephalopathy after allogeneic stem cell transplantation: a prospective evaluation. *Bone Marrow Transplant* 41, 279-285.

Ogata, M., Satou, T., Kawano, R., Takakura, S., Goto, K., Ikewaki, J., Kohno, K., Ikebe, T., Ando, T., Miyazaki, Y., et al. (2010). Correlations of HHV-6 viral load and plasma IL-6 concentration with HHV-6 encephalitis in allogeneic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 45, 129-136.

Ohashi, M., Sugata, K., Ihira, M., Asano, Y., Egawa, H., Takada, Y., Uemoto, S., and Yoshikawa, T. (2008). Human herpesvirus 6 infection in adult living related liver transplant recipients. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 14, 100-109.

Olson, A.L., Dahi, P.B., Zheng, J., Devlin, S.M., Lubin, M., Gonzales, A.M., Giralt, S.A., Perales, M.A., Papadopoulos, E.B., Ponce, D.M., *et al.* (2014). Frequent human herpesvirus-6 viremia but low incidence of encephalitis in double-unit cord blood recipients transplanted without antithymocyte globulin. *Biol Blood Marrow Transplant* 20, 787-793.

Papadopoulou, A., Gerdemann, U., Katari, U.L., Tzannou, I., Liu, H., Martinez, C., Leung, K., Carrum, G., Gee, A.P., Vera, J.F., *et al.* (2014). Activity of broad-spectrum T cells as treatment for AdV, EBV, CMV, BKV, and HHV6 infections after HSCT. *Science translational medicine* 6, 242ra283.

Pascher, A., Klupp, J., Schulz, R.J., Dignass, A., and Neuhaus, P. (2004). CMV, EBV, HHV6, and HHV7 infections after intestinal transplantation without specific antiviral prophylaxis. *Transplantation proceedings* 36, 381-382.

Pellett, P.E., Ablashi, D.V., Ambros, P.F., Agut, H., Caserta, M.T., Descamps, V., Flamand, L., Gautheret-Dejean, A., Hall, C.B., Kamble, R.T., *et al.* (2012). Chromosomally integrated human herpesvirus 6: questions and answers. *Rev Med Virol* 22, 144-155.

Pichereau, C., Desseaux, K., Janin, A., Scieux, C., Peffault de Latour, R., Xhaard, A., Robin, M., Ribaud, P., Agbalika, F., Chevret, S., *et al.* (2012). The complex relationship between human herpesvirus 6 and acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 18, 141-144.

Piret, J., and Boivin, G. (2014). Antiviral drug resistance in herpesviruses other than cytomegalovirus. *Rev Med Virol* 24, 186-218.

Pischke, S., Gosling, J., Engelmann, I., Schlue, J., Wolk, B., Jackel, E., Meyer-Heithuis, C., Lehmann, U., Strassburg, C.P., Barg-Hock, H., *et al.* (2012). High intrahepatic HHV-6 virus loads but neither CMV nor EBV are associated with decreased graft survival after diagnosis of graft hepatitis. *Journal of hepatology* 56, 1063-1069.

Prichard, M.N., and Whitley, R.J. (2014). The development of new therapies for human herpesvirus 6. *Curr Opin Virol* 9, 148-153.

Pritchett, J.C., Naesens, L., and Montoya, J.G. (2014). Treating HHV-6 Infections. In Human Herpesviruses HHV-6A, HHV-6B & HHV-7, L. Flamand, I. Lautenschlager, G. Krueger, and D. Ablashi, eds. (Amsterdam, Netherlands: elsevier).

Quintela, A., Escuret, V., Roux, S., Bonnafous, P., Gilis, L., Barraco, F., Labussiere-Wallet, H., Duscastelle-Lepretre, S., Nicolini, F.E., Thomas, X., *et al.* (2016). HHV-6 infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: From chromosomal integration to viral co-infections and T-cell reconstitution patterns. *The Journal of infection* 72, 214-222.

Rapaport, D., Engelhard, D., Tagger, G., Or, R., and Frenkel, N. (2002). Antiviral prophylaxis may prevent human herpesvirus-6 reactivation in bone marrow transplant recipients. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society* 4, 10-16.

Razonable, R.R., Brown, R.A., Humar, A., Covington, E., Alecock, E., Paya, C.V., and Group, P.V.S. (2005). Herpesvirus infections in solid organ transplant patients at high risk of primary cytomegalovirus disease. *The Journal of infectious diseases* 192, 1331-1339.

Razonable, R.R., Zerr, D.M., and Practice, A.S.T.I.D.C.o. (2009). HHV-6, HHV-7 and HHV-8 in Solid Organ Transplant Recipients. *Am J Transplant* 9, 97-103.

Scheurer, M.E., Pritchett, J.C., Amirian, E.S., Zemke, N.R., Lusso, P., and Ljungman, P. (2013). HHV-6 encephalitis in umbilical cord blood transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant* 48, 574-580.

Schirmer, E.C., Wyatt, L.S., Yamanishi, K., Rodriguez, W.J., and Frenkel, N. (1991). Differentiation between two distinct classes of viruses now classified as human herpesvirus 6. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 88, 5922-5926.

Schmidt-Hieber, M., Silling, G., Schalk, E., Heinz, W., Panse, J., Penack, O., Christopeit, M., Buchheidt, D., Meyding-Lamade, U., Hahnel, S., *et al.* (2016). CNS infections in patients with hematological disorders (including allogeneic stem-cell transplantation)-Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 27, 1207-1225.

Shimazu, Y., Kondo, T., Ishikawa, T., Yamashita, K., and Takaori-Kondo, A. (2013). Human herpesvirus-6 encephalitis during hematopoietic stem cell transplantation leads to poor prognosis. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society* 15, 195-201.

Strenger, V., Caselli, E., Lautenschlager, I., Schwinger, W., Aberle, S.W., Loginov, R., Gentili, V., Nacheva, E., DiLuca, D., and Urban, C. (2014). Detection of HHV-6-specific mRNA and antigens in PBMCs of individuals with chromosomally integrated HHV-6 (ciHHV-6). *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 20, 1027-1032.

Suga, S., Yoshikawa, T., Kajita, Y., Ozaki, T., and Asano, Y. (1998). Prospective study of persistence and excretion of human herpesvirus-6 in patients with exanthem subitum and their parents. *Pediatrics* 102, 900-904.

Tesini, B.L., Epstein, L.G., and Caserta, M.T. (2014). Clinical impact of primary infection with roseoloviruses. *Curr Opin Virol* 9, 91-96.

Tischer, S., Priesner, C., Heuft, H.G., Goudeva, L., Mende, W., Barthold, M., Kloess, S., Arseniev, L., Aleksandrova, K., Maecker-Kolhoff, B., *et al.* (2014). Rapid generation of clinical-grade antiviral T cells: selection of suitable T-cell donors and GMP-compliant manufacturing of antiviral T cells. *Journal of translational medicine* 12, 336.

Tokimasa, S., Hara, J., Osugi, Y., Ohta, H., Matsuda, Y., Fujisaki, H., Sawada, A., Kim, J.Y., Sashihara, J., Amou, K., *et al.* (2002). Ganciclovir is effective for prophylaxis and treatment of human herpesvirus-6 in allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 29, 595-598.

Tomblyn, M., Chiller, T., Einsele, H., Gress, R., Sepkowitz, K., Storek, J., Wingard, J.R., Young, J.A., Boeckh, M.J., Center for International, B., *et al.* (2009). Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* *15*, 1143-1238.

Tunkel, A.R., Glaser, C.A., Bloch, K.C., Sejvar, J.J., Marra, C.M., Roos, K.L., Hartman, B.J., Kaplan, S.L., Scheld, W.M., Whitley, R.J., *et al.* (2008). The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* *47*, 303-327.

Verhoeven, D.H., Claas, E.C., Jol-van der Zijde, C.M., Thijssen, J.C., Lankester, A.C., Bredius, R.G., Putter, H., Kroes, A.C., Egeler, R.M., Schilham, M.W., *et al.* (2015). Reactivation of Human Herpes Virus-6 After Pediatric Stem Cell Transplantation: Risk Factors, Onset, Clinical Symptoms and Association With Severity of Acute Graft-Versus-Host Disease. *The Pediatric infectious disease journal* *34*, 1118-1127.

Violago, L., Jin, Z., Bhatia, M., Rustia, E., Kung, A.L., Foca, M.D., George, D., Garvin, J.H., Sosna, J., Robinson, C., *et al.* (2015). Human herpesvirus-6 viremia is not associated with poor clinical outcomes in children following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Pediatric transplantation* *19*, 737-744.

Ward, K.N. (2014). Child and adult forms of human herpesvirus 6 encephalitis: looking back, looking forward. *Current opinion in neurology* *27*, 349-355.

Wiersbitzky, S., Eberle, J., Bruns, R., Weidemeier, H., Bittner, S., Dorn, U., Frick, G., Abel, E., Ladstatter, L., and Deinhardt, F. (1991). [Seroprevalence of antibodies to human herpesvirus 6 (exanthema subitum; critical 3-day fever-exanthema in young children) in the population of Northern Germany]. *Kinderarztliche Praxis* *59*, 170-173.

Yoshikawa, T. (2004). Human herpesvirus 6 infection in hematopoietic stem cell transplant patients. *British journal of haematology* *124*, 421-432.

Zerr, D.M. (2012). Human herpesvirus 6 (HHV-6) disease in the setting of transplantation. *Curr Opin Infect Dis* *25*, 438-444.

Zerr, D.M., Boeckh, M., Delaney, C., Martin, P.J., Xie, H., Adler, A.L., Huang, M.L., Corey, L., and Leisenring, W.M. (2012). HHV-6 reactivation and associated sequelae after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* *18*, 1700-1708.

Zerr, D.M., Meier, A.S., Selke, S.S., Frenkel, L.M., Huang, M.L., Wald, A., Rhoads, M.P., Nguy, L., Bornemann, R., Morrow, R.A., *et al.* (2005). A population-based study of primary human herpesvirus 6 infection. *The New England journal of medicine* *352*, 768-776.

Zerr, D.M., and Ogata, M. (2014). HHV-6A and HHV-6B in Recipients of Hematopoietic Cell Transplantation. In *Human Herpesviruses HHV-6A, HHV-6B & HHV-7*, L. Flamand, I. Lautenschlager, G. Krueger, and D. Ablashi, eds. (Amsterdam, Netherlands: Elsevier), pp. 217-234.

1. Allgemeiner Teil

1.1. Virus

Bezeichnung	Humanes Adenovirus (7 Spezies: A bis G, mit z.Z. 90 Typen)
Abkürzung	AdV, gefolgt von einem Buchstaben zur Bezeichnung der Spezies und einer Zahl zur Angabe des Typen
Taxonomisch	Humanes Mastadenovirus
Familie/Unterfamilie/Gattung	<i>Adenoviridae/ - /Mastadenovirus</i>
Umweltstabilität	Hoch (siehe Infektiosität/Kontagiosität)
Desinfektionsmittelwirkbereich	„Viruzide“ und „begrenzt viruzide plus“ Desinfektionsmittel sind wirksam
Wirt	Mensch (z. T. auch andere Primaten)
Verbreitung	weltweit
Seroprävalenz	keine aktuellen Daten zu Deutschland publiziert; aus älteren Arbeiten und anderen Regionen: >50% neutralisierende Antikörper gegen mindestens einen AdV-Typen im Alter von 2 Jahren, nahezu 100% bei Erwachsenen. Neutralisierende Antikörper sind meist gegen die Typen 1 bis 7 und 40 und 41 schon im Kindesalter nachweisbar (20-80 % Prävalenz je nach Typ und Alter), gegen Typen mit hohen Nummern (ausgenommen 40 und 41) aber nur selten (Abbink et al., 2007; Barouch et al., 2011; D'Ambrosio et al., 1982; Saderi et al., 2000; Shinozaki et al., 1987)
Inkubationszeit	2-20 d (Lion, 2014), bei respiratorischen Infektionen oft kürzer als eine Woche (Yun and Prakash, 2008)
Ausscheidung/Übertragung	Bei respiratorischen Infektionen mit respiratorischen Sekreten und mit dem Stuhl. Bei gastrointestinalen Infekten mit dem Stuhl, bei Augeninfektionen mit Augensekreten, bei urogenitalen Infektionen mit dem Urin; bei disseminierten Infektionen durch alle Körperflüssigkeiten möglich. Ausscheidung in der Inkubationsphase beginnend bis einige Tage nach Abklingen der Symptome (Couch et al., 1969). Bei Spezies AdV-C Persistenz nach respiratorischen Infektionen mit intermittierender Ausscheidung von niedrigen Viruslasten nachgewiesen, wahrscheinlich auch bei anderen Spezies (AdV-B, AdV-D, AdV-E). Übertragung durch Tröpfcheninfektion und Schmierinfektion, letztere ist besonders bedeutend bei Gastroenteritis oder Augeninfektionen. Auch sexuelle Übertragung möglich (Samaraweera et al., 2016).
Erkrankung (Immungesunde)	
(I) akute (Primär-)Infektion	(I) Krankheitsbild abhängig von AdV-Spezies bzw. -

Typ:

Spezies AdV-C: meist URTI (Infekte der oberen Luftwege, engl. *upper respiratory tract infection*) mit milder Symptomatik (*common cold*, ILI, *influenza like illness*), z.T. mit Begleitdiarrhoe, Pharyngitis, Tonsillitis), selten "*pertussis-like syndrome*";

Spezies AdV-B (insbesondere Typen 3, 7, 14, 21) und AdV-E: URTI, aber auch öfter LRTI (engl. *lower respiratory tract infection*) (Bronchitis, Pneumonie), oft auch URTI-Symptomatik in Kombination mit Konjunktivitis (pharyngokonjunktivales Fieber); andere Typen der Spezies B (11, 34, 35): hämorrhagische Cystitis (HC), andere urogenitale Infektionen (seltener durch Spezies AdV-C und -D)

Spezies AdV-D: epidemische Keratokonjunktivitis (Typen 8, 19a/64, 37, 53, 54), andere Typen der Spezies AdV-D: keine klare Krankheitsassoziation (gelegentlich URTI, gastrointestinale Symptomatik)

Spezies AdV-A und AdV-F: Gastroenteritis

(II) Reaktivierung

(II) keine Bedeutung bei Immungesunden

Infektiosität/Kontagiosität

Infektiosität siehe Ausscheidung/Übertragung. Kontagiosität: AdV bleibt auf Oberflächen mehrere Wochen infektiös, allerdings deutlicher Rückgang der Infektiosität beim Eintrocknen (Abad et al., 1994; Mahl and Sadler, 1975)

Antivirale Therapie

Cidofovir (Kein Wirksamkeitsnachweis durch kontrollierte klinische Studien)

Prophylaxe

Impfung

nicht verfügbar (Ausnahme: ein AdV-E4 und AdV-B7 Impfstoff des US-Militärs, nur für US-Rekruten)

Passive Immunisierung

nicht verfügbar

1.2. Klinische Symptomatik

Die Erstinfektion mit einem humanen Adenovirus (AdV) findet in der Regel bereits im frühen Kindesalter statt, danach folgen in der Kindheit meist mehrere Infektionen mit unterschiedlichen AdV-Typen, zumeist den Typen 1 bis 7, 40 und 41. Zumindest bei den Infektionen mit Typen der Spezies C (Typen 1, 2, 5, 6, 57, 89), wahrscheinlich aber auch bei Infektionen mit anderen AdV-Spezies (z. B. B, D und E) kommt es zur asymptomatischen Viruspersistenz in lymphoidem Gewebe z. B. des lymphatischen Rachenringes und des Darmes. Dabei können AdV für einige Zeit latent vorliegen, es kommt aber auch intermittierend zur Virusausscheidung mit dem Stuhl bzw. respiratorischen Sekreten (Garnett et al., 2002; Garnett et al., 2007; Kosulin et al., 2016). Diese AdV-Latenz/-Persistenz ist allerdings nicht lebenslänglich und mit zunehmenden Lebensalter geht die Zahl der persistent Infizierten von >80% im Alter von 4 Jahren auf ca. 50% im Alter von 14 Jahren zurück. Über Erwachsene liegen keine Studien vor (Garnett et al., 2009).

Die Symptomatik der AdV-Infektionen beim immungesunden Kind bzw. Erwachsenen ist vom AdV-Typ abhängig. Im Allgemeinen manifestieren sich Infektionen mit den Typen 1 bis 7 als Erkrankungen des oberen Respirationstraktes („*common cold*“, Tonsillitis), sie können aber auch asymptomatisch verlaufen. Eine Begleitgastroenteritis kommt bei einem Teil der Patienten vor. Bei einem Teil der Patienten, insbesondere bei Infektionen mit Typen der Spezies B (3, 7, 14, 21) und E (4) kann es auch zur Beteiligung des tiefen Respirationstraktes (Bronchitis, Bronchiolitis, Pneumonie) kommen. Auch eine kombinierte Infektion des oberen Respirationstraktes und des Auges (Konjunktivitis) kann bei den Typen 3, 4 und 7 beobachtet werden. Infektionen mit der Spezies AdV-F (Typen 40 und 41) manifestieren sich als akute Gastroenteritis im Kleinkindalter. Infektionen mit der Spezies A (Typen 12, 18, 31 und 61) manifestieren sich ebenfalls als Gastroenteritis, meist aber bei älteren Kindern (Kindergarten-, Schulalter). Infektionen mit den vielen AdV-Typen der Spezies AdV-D erfolgen auch öfter im Erwachsenenalter und sind bei den meisten dieser Typen subklinisch. Einige wenige der AdV-D-Typen (8, 37, 53, 54, 64 (früher 19a)) sind aber hochvirulente Erreger der epidemischen Keratokonjunktivitis. Gelegentlich infizieren AdV auch den Urogenitaltrakt, insbesondere die Typen 11, 34 und 35 der Spezies B sind mit hämorrhagischer Zystitis (HC) assoziiert. Schwere Organinfektionen (Enzephalitis, Hepatitis) werden bei Immungesunden nur sehr selten beobachtet, am häufigsten noch Pneumonien, die mit einigen wenigen Typen der Spezies AdV-B und AdV-E (siehe oben) und besonderen zusätzlichen Risikofaktoren (z. B. militärisches Training) assoziiert sind.

Unter den immunsupprimierten Patienten sind Kinder nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (allo-SZT) am häufigsten von AdV-Infektionen betroffen, wobei allerdings die Mehrzahl dieser Infektionen in Wirklichkeit Reaktivierungen vorbestehender persistierender AdV-Infektionen (siehe oben) sind. Im Folgenden wird der Begriff AdV-Infektion als Oberbegriff für *de novo* Infektionen und Reaktivierungen verwendet, da dies im Einzelfall meist nicht differenziert wird bzw. differenziert werden kann. *De novo* AdV-Infektionen können sich primär bei Immunsupprimierten mit der gleichen Symptomatik manifestieren wie bei Immungesunden (z. B. respiratorisch, enteritisch, urogenital). Reaktivierungen von persistierenden Infektionen beginnen wahrscheinlich am häufigsten mit vermehrter Virusausscheidung im Stuhl und Diarrhoen, die aber schwer von Diarrhoen anderer Ätiologie bei diesen Patienten abzugrenzen sind (Lion et al., 2010). Im weiteren Verlauf kommt es zur Virämie, wobei die AdV-DNA im Plasma vorliegt. Durch die Virämie werden innere Organe infiziert (z. B. Leber, Pankreas, Lunge, Gehirn), die zytolytische Virusreplikation schädigt diese Organe (z. B. fulminante Hepatitis) und führt zum weiteren Anstieg der AdV-Konzentration im peripheren Blut (disseminierte Infektion). Wahrscheinlich führen die ansteigenden Viruslasten auch zur Bildung von Immunkomplexen und können einen „*cytokine storm*“ auslösen, wie er nach Infusion großer Mengen eines AdV-Gentherapievektors beobachtet wurde, was letztlich in ein septisches Krankheitsbild mündet (Cichon et al., 2001; Raper et al., 2003). Typisch für diese disseminierte Infektion sind stark ansteigende Viruslasten, meist mehr als 1×10^6 Kopien/ml, es wurden aber terminal auch schon Werte über 1×10^9 Kopien/ml nachgewiesen, mit Virusnachweis in nahezu allen möglichen diagnostischen Materialien (z.B. Urin, respiratorische Sekrete und Abstriche, Liquor).

1.3. Diagnostische Methoden

1.3.1. Serologie

Typspezifisch und Referenzmethode für den Immunstatusnachweis ist der Neutralisationstest, der allerdings nur noch in spezialisierten Laboren und meist nur im Rahmen von Forschungsprojekten durchgeführt wird.

Als CE-markierte *in vitro* Diagnostika sind Ligandenassays (EIA, z. B. ELISA) für den AdV-IgG- und -IgM-Nachweis auf dem Markt, wobei eine Kreuzreaktivität gegen die vielen AdV-Typen

angenommen wird. Da Erwachsene im Allgemeinen zumindest eine, in der Regel mehrere, AdV-Infektionen durchgemacht haben, müssten AdV-IgG-Nachweise bei Erwachsenen eigentlich immer positiv sein. Dies ist aber nicht der Fall, wahrscheinlich weil die Hersteller die *cut-offs* dieser Teste arbiträr einstellen. Deshalb und natürlich auch wegen der typspezifischen Immunität sind AdV-IgG-EIAs nicht für Immunstatusbestimmungen geeignet. AdV-IgM-Nachweise können zwar bei Immungesunden akute oder kurze Zeit zurückliegende Infektionen anzeigen, ihre Spezifität ist aber unbefriedigend. Andere Methoden (Komplementbindungsreaktion; indirekter Immunfluoreszenz-Test, IFT) werden kaum eingesetzt und sind ebenfalls nicht diagnostisch wegweisend.

Tabelle 1.3.1. Übersicht der Methoden zum Nachweis AdV-spezifischer Antikörper

Methoden	Anmerkungen
Ligandenassays (EIA, z.B. ELISA)	Differenzierung der Ig-Klassen (IgG, IgM) in Serum und Plasma. Routinemethoden, aber geringe diagnostische Bedeutung: weder für die Immunstatusbestimmung (IgG-Testung) geeignet, noch für den Nachweis akuter Infektionen (IgM-Testung)
Neutralisationstest	Nachweis neutralisierender Antikörper in der Zellkultur, hohe Spezifität, für die Bestimmung des typspezifischen Immunstatus geeignet, sehr aufwändig, selten verfügbar
direkter Immunfluoreszenztest, Komplementbindungsreaktion	selten verfügbar, diagnostischer Nutzen kaum etabliert

1.3.2. Direktnachweis(e)

Die Methode der Wahl zum Nachweis einer bestehenden AdV-Infektion ist der (möglichst generische) AdV-DNA Nachweis mittels Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) in verschiedenen diagnostischen Materialien je nach Krankheitsbild (z.B. Augenabstriche bei Augeninfektionen, respiratorische Materialien bei Atemwegsinfektionen, Stuhl bei Gastroenteritis usw.). Eine Differenzierung der DNA (Spezies, Typ) ist durch andere, für diesen Zweck optimierte PCR-Protokolle und anschließende Sequenzierung möglich. Typspezifische PCRs werden nur selten angeboten und sind auch diagnostisch kaum sinnvoll. Eine Ausnahme davon sind kommerziell angebotene gastrointestinale Multiplex- bzw. Panel-PCRs zur molekularen Detektion von Durchfallerregern, die nur die AdV-Typen der Spezies F erfassen bzw. nur für diese validiert sind (Claas et al., 2013). Diese Teste sind für die Stuhl Diagnostik bei immunsupprimierten Patienten nicht geeignet, da bei diesen zumeist Infektionen bzw. Reaktivierungen mit AdV der Spezies C und A vorkommen (siehe unten).

Zum Nachweis einer disseminierten Infektion ist der AdV-DNA Nachweis im peripheren Blut (EDTA-Vollblut, Plasma, Serum) mittels quantitativer PCR-Methode der Wahl („Viruslast“). Auch bei auf ein Organsystem begrenzten Infektionen kann es zu passageren Virämien kommen, wobei diese aber nur intermittierend sind und niedrige Viruslasten aufweisen. Niedrige Viruslasten ($<10^3$ Kopien/ml) werden sporadisch auch bei Gesunden beobachtet und sind durch die asymptomatische AdV-Persistenz bedingt.

Ebenso können geringe Mengen von AdV-DNA auch in anderen diagnostischen Materialien (z.B. respiratorische Materialien, Stuhl) Gesunder mit AdV-Persistenz nachweisbar sein, so dass sich auch dafür die Durchführung von *real time* PCRs und eine zumindest semi-quantitative Auswertung empfehlen. Niedrig positive AdV-DNA-Nachweise sind diagnostisch meist nicht relevant. Diese geringen AdV-DNA-Mengen werden auch oft in respiratorischen Materialien in Kombination mit anderen respiratorischen Pathogenen nachgewiesen und sind eher ein Hinweis auf das Bestehen einer AdV-Persistenz in Gegenwart einer anderen, diagnostisch relevanten Virusinfektion als ein Hinweis auf eine echte Doppelinfektion (Franz et

al., 2010). Qualitative (nicht „*real time*“) PCR für den AdV-DNA-Nachweis werden insbesondere als Teil von Multiplex-PCR Systemen zum Nachweis mehrerer respiratorischer Viren durchgeführt. Nachteil dieser Systeme ist, dass die Bedeutung des AdV-DNA-Nachweises bei mehrfach positiven Proben schlecht beurteilt werden kann.

Alternativ wird der Nachweis von AdV-Antigenen durchgeführt, hierfür stehen kommerzielle CE-markierte *in vitro* Diagnostika (Ligandenassays, Latexagglutination etc.) sowie der direkte Immunfluoreszenztest (IFT) zur Verfügung. Wegen der wesentlich höheren Nachweisgrenzen der Antigen- im Vergleich zu Nukleinsäuretesten ist der Nachweis von AdV-Persistenzen ausgeschlossen. Der direkte IFT wird vor allem bei respiratorischen Materialien und Augenabstrichen angewandt, wohingegen die kommerziellen Antigen-Nachweissysteme für die Untersuchung von Stuhlproben bei Gastroenteritis verwendet werden. Viele dieser Systeme detektieren aber nur Typ 40 und 41 der Spezies F, so dass sich eine Anwendung für andere Zwecke ausschließt (*off label use*, z. B. für Augenabstriche) und die Anwendung auch bei immunsupprimierten Patienten, bei denen andere AdV-Spezies prädominieren, nicht zu empfehlen ist.

Virusisolierungen auf Zellkulturen (meist auf der A549-Zelllinie) werden nur noch selten in der Diagnostik durchgeführt, ebenso die serologische Typisierung der Isolate mit typspezifischen Neutralisationsseren.

Tabelle 1.3.2. Übersicht der Methoden zum direkten AdV-Nachweis

Prinzip	Methode	Untersuchungsmaterial	Anmerkungen
Virus-DNA-Nachweis	Quantitative PCR (<i>real time</i>), z. T. auch nur semiquantitative Auswertung	Augenabstriche, respiratorische Materialien, Vollblut, Plasma, Liquor, Urin Stuhl, Biopsien	Routinemethode für alle diagnostischen Materialien, niedrige Viruslasten mit asymptomatischer Persistenz assoziiert
Virus-DNA-Nachweis	Qualitative PCR	Respiratorische Materialien, Stuhl	meist im Rahmen von Multiplex-Testsystemen (Stuhltestsysteme meist nur zum Nachweis von Spezies AdV-F und deshalb für die Anwendung bei immunsupprimierten Patienten nicht geeignet)
Virus-antigen-Nachweis	A) Kommerzielle Verfahren (Ligandenassays, Latexagglutination, <i>lateral flow</i>)	A) Stuhl	A) zur Gastroenteritis-Diagnostik immungesunder Patienten
	B) direkter Immunfluoreszenztest	B) Augenabstriche, respiratorische Materialien	B) Diagnostik von Augeninfektionen und Infektionen des Respirationstraktes
Virus-Isolierung	Nachweis infektiöser Viruspartikel in Zellkultur	Augenabstriche, respiratorische Materialien, Vollblut, Plasma, Liquor, Urin Stuhl, Biopsien	sehr aufwändig, niedrige Sensitivität, keine Routinemethode

1.3.3. T-Zell-Diagnostik

AdV-spezifische T-Zell-Diagnostik ist nicht generell etabliert, wird aber in einigen Zentren im Rahmen von Studien durchgeführt. Adressen können bei den Autoren erfragt werden.

1.4. Therapie

1.4.1. Antiinfektiva

1.4.1.1. Virostatika

Es gibt keine für die spezifische Behandlung von AdV-Infektionen zugelassene antivirale Therapie und nur ein einziger "randomized controlled clinical trial" wurde bislang publiziert (Grimley et al., 2017). Die für die Therapie der CMV-Infektion etablierte Substanz Cidofovir (CDV) zeigt jedoch eine *in vitro* Wirksamkeit gegen AdV und wurden in Einzelfallberichten und Fallserien zur Behandlung von AdV-Infektionen eingesetzt ("off label use") (Lenaerts and Naesens, 2006). Ribavirin hat ebenfalls *in vitro* Aktivität zumindest gegen die häufig vorkommenden AdV-Typen der Spezies C, wurde aber klinisch seltener eingesetzt, so dass weniger Erfahrungen vorliegen (Lenaerts and Naesens, 2006). Auch für Ganciclovir wird eine *in vitro* Aktivität beschrieben, die IC₅₀ ist aber deutlich höher als für CMV, so dass eine klinische Wirksamkeit unplausibel erscheint (Mar et al., 1983; Trousdale et al., 1994). Eine weitere in der Entwicklung befindliche (noch nicht zugelassene) antivirale Substanz ist Brincidofovir (BCV, CMX001), ein Prodrug von CDV. Dieses ermöglicht eine orale Applikation, erreicht höhere intrazelluläre Wirkspiegel und ist weniger nierentoxisch. In einer nicht randomisierten Vergleichsstudie mit CDV wurde eine signifikant bessere Senkung der Viruslasten gezeigt (Hiwarkar et al., 2017). In einer plazebokontrollierten, randomisierten Studie zum Einsatz von BCV als präemptive Therapie bei AdV-DNAämie zeigten sich allerdings keine signifikanten Effekte auf den primären Endpunkt Therapieversagen (definiert als ansteigende Viruslast oder klinische Progression), allerdings ein positiver Trend für die Gruppe, die mit 100 mg (2 mg/kg falls <50 kg KG) zweimal wöchentlich behandelt wurde (Grimley et al., 2017).

Tabelle 1.4.1.1. Virostatika zur antiviralen Therapie von AdV-Infektionen

Substanz	Applikationsform	Standarddosierung	Wesentliche Nebenwirkungen
Cidofovir (CDV), „off-label-use“	i.v.	1x5 mg/kg/Woche, ab der 3. Woche nur noch jede 2. Woche	Nephrotoxizität
Brincidofovir (BCV) (ohne Zulassung)	oral	100 mg (2 mg/kg KG falls <50 kg), 2x wöchentlich	Diarrhoe

1.4.2. Immuntherapie

Adoptiver Transfer AdV-spezifischer T-Zellen ist experimentell möglich und wurde in kleineren Fallserien durchgeführt; größere kontrollierte Studien zur Wirksamkeit fehlen jedoch bisher. Adressen von Ansprechpartnern können bei den Autoren erfragt werden.

1.5. Virusresistenz

1.5.1. Methoden der Diagnostik

Da noch keine antivirale Therapie klinisch etabliert ist, fehlen Daten zur klinischen Bedeutung von Mutationen, die mit CDV-Resistenz *in vitro* assoziiert sind (Gordon et al., 1996; Kington et al., 2002). Diagnostische Methoden sind nicht etabliert, eine Sequenzierung des Polymerasegens ist aber möglich, ebenso die phänotypische Testung von AdV-Isolaten im Rahmen von Studien.

1.5.2. Geno-/phänotypische (Kreuz-)Resistenz gegenüber Virostatika

Studien hierzu liegen nicht vor

2. Spezieller Teil mit jeweils evidenzbasierten Empfehlungen

2.1. Virologisches Screening vor Transplantation

Empfehlung für allo-SZT:

(i) Eine Bestimmung des AdV-Serostatus von allo-SZT-Patienten/-Spendern wird nicht empfohlen (↓), da es keine ausreichend standardisierten und allgemein verfügbaren serologischen Testsysteme gibt, die Ergebnisse keine Konsequenzen hätten und nur wenige Studien zu dieser Fragestellung vorliegen.

(ii) Der Nachweis AdV-spezifischer T-Zellen beim Stammzelldonor (oder Empfänger) kann aufgrund unzureichender Studienlage ebenso nicht empfohlen werden (↓), die Testung des Spenders ist aber bei der Herstellung AdV-spezifischer T-Zellen zu therapeutischen Zwecken Bestandteil der Spenderauswahl (Feucht et al., 2013; Feucht et al., 2015; Sukdolak et al., 2013).

(iii) Ein routinemäßiger Nachweis von AdV-DNA beim Spender oder Empfänger wird nicht empfohlen (↓), da zu wenige und zum Teil widersprüchliche Studienergebnisse vorliegen.

Begründung der Empfehlung:

Zu (i) Einzelne Studien zeigen, dass ein positiver Serostatus vor allo-SZT ein Risikofaktor für die Entwicklung einer AdV-Infektion nach allo-SZT ist. Hinweise auf protektive Effekte der Antikörper gibt es nicht. Hohe Titer im Neutralisationstest bei Kindern (als allo-SZT-Empfänger) gegen einen AdV-Serotypen (1, 2, 5, 6 oder 31, die häufigsten in der Kinder-allo-SZT beobachteten Serotypen) wurden als Risikofaktor für eine AdV-Infektion nach der Transplantation beschrieben, wobei es meist zu einer Infektion mit dem Typen kam, gegen den hohe Neutralisationstiter nachgewiesen wurden (Veltrop-Duits et al., 2011). Dies ist ein Hinweis darauf, dass diese AdV-Infektionen Reaktivierungen bestehender persistierender AdV-Infektionen waren. Eine signifikante Assoziation zwischen Donor-Antikörpertitern und AdV-Infektion war nicht vorhanden, allerdings ein positiver Trend für Typ 5 und 6. In einer anderen Studie, die zur Untersuchung einen nicht typspezifischen IgG-ELISA verwendete, zeigte sich aber eine signifikante Assoziation zwischen Positivität des Spenders und nachfolgender AdV-Infektion des Empfängers und nur ein Trend zwischen Serostatus des Empfängers und nachfolgender AdV-Infektion (Runde et al., 2001). In einer dritten Studie wurde kein Zusammenhang zwischen AdV-Titern der Patienten vor allo-SZT und einer nachfolgenden AdV-Infektion gefunden, wobei allerdings eine wenig gebräuchliche KBR zur Titerbestimmung verwendet wurde (Anderson et al., 2008).

Zu (iii) Eine akute AdV-Infektion des Empfängers, bei der aufgrund der Symptomatik ein AdV-Nachweis erfolgt, ist wie die meisten anderen akuten Virusinfektionen eine Kontraindikation für eine allo-SZT. Der Nachweis von AdV-DNA in nasopharyngealen Aspiraten des Empfängers vor allo-SZT war in einer Studie, unabhängig von bestehender respiratorischer Symptomatik, ein signifikanter Risikofaktor für eine AdV-Virämie nach der Transplantation, führte allerdings (wahrscheinlich wegen der geringen Patientenzahl der Studie) nicht zu einem verschlechterten Überleben (de Pagter et al., 2009). Auch der AdV-DNA Nachweis im Stuhl des Empfängers vor der Transplantation wird als Risikofaktor für eine nachfolgende AdV-Infektion beschrieben, allerdings liegt keine detaillierte statistische Auswertung vor (Lion, 2014; Lion et al., 2010). Systematische Untersuchungen zum AdV-DNA Nachweis bei allo-SZT-Spendern liegen nur wenige vor. In einer Studie wurden 41 Stammzell-Spenden getestet, eine davon war niedrig positiv für AdV-DNA, der Empfänger dieser Spende erlitt aber keine AdV-Infektion (Veltrop-Duits et al., 2011). In einer an-

deren Studie wurde Plasma von 32 Stammzellspendern untersucht und negativ für AdV-DNA gefunden, obwohl vier Empfänger eine AdV-Infektion erlitten hatten (Patel et al., 2015). Allerdings schließt dies nicht aus, dass mit den Spenden intrazelluläres AdV bzw. AdV-DNA übertragen worden ist. In der gleichen Studie wurden weitere 300 Plasmaproben negativ für AdV-DNA getestet.

Empfehlung für SOT:

Eine Antikörpertestung vor Transplantation wird nicht empfohlen, ebenso nicht Untersuchungen T-Zell-spezifischer Immunität oder ein AdV-DNA-Nachweis (↓).

Begründung der Empfehlung:

Ausreichenden Studiendaten liegen nicht vor.

2.2. Virologisches Monitoring nach Transplantation

Empfehlungen für allo-SZT:

(i) Ein wöchentliches diagnostisches Monitoring im peripheren Blut soll bzw. sollte mit quantitativer PCR für Risikopatienten durchgeführt werden (**↑↑ Kinder/↑ Erwachsene**), analog zu einer europäischen *Guideline*, die auch auslösende Risikofaktoren für das Screening definiert (Matthes-Martin et al., 2012). Ein oder mehrere der folgenden Risikofaktoren sollten bei Kindern vorliegen:

- allo-SZT mit *in vivo* oder *ex vivo* T-Zell Depletion
- allo-SZT mit nicht verwandtem Spender (einschließlich Nabelschnurblut-Stammzellen)
- Schwere (Grad III–IV) *Graft-versus-host disease*
- Schwere Lymphopenie (<200 Zellen/ μ l)

Für erwachsene Empfänger sind analog die folgenden Risikofaktoren zu berücksichtigen:

- allo-SZT mit haploidem Donor oder nicht verwandtem Nabelschnurblut-Graft
- schwere (Grad III–IV) *Graft-versus-host disease*
- schwere Lymphopenie (<200 Zellen/ μ l)
- Behandlung mit Alemtuzumab

(ii) Das Screening sollte wöchentlich durchgeführt werden für die Dauer der Risikoperiode, die mit zunehmender Immunrestitution endet. In der Regel ist innerhalb der ersten 100 Tage nach allo-SZT mit einer AdV-Infektion zu rechnen. Ansteigende Gesamtlymphozytenzahlen (>200/ μ L) und ggf. auch der Nachweis AdV-spezifischer T-Zellen zeigen das Ende der Risikoperiode an (Schultze-Florey et al., 2016). Das Empfehlungs- bzw. Evidenzniveau für das Beenden des Screenings ist aber niedrig (**↑ Kinder/↔ Erwachsene**).

(iii) Zusätzlich zum Viruslastscreening im Blut wird für Kinder mit Risikofaktoren (siehe oben) das Screening von Stuhlproben empfohlen, wenn ein (zeitaufwendiger) Therapieversuch mit AdV-spezifischen T-Zellen in Frage kommt, da durch das Stuhlscreening eine AdV-Infektion früher diagnostiziert werden kann (**↑**). Das Stuhlscreening sollte bzw. kann beendet werden, wenn eine AdV-Infektion mit signifikanten Blutviruslasten nachweisbar ist (**↑**), oder wenn auch kein Blut-screening mehr indiziert ist (**↑ Kinder/↔ Erwachsene**).

Begründung der Empfehlung:

Zu (i) Die hier beschriebenen und weiter oben angegebenen Evidenz- bzw. Empfehlungsniveaus sind in der *ECIL Guideline* beschrieben (Matthes-Martin et al., 2012), die dort zitierte Originalliteratur wird nicht wieder zitiert. Zusätzlich wurden neuere Arbeiten zum Thema allo-SZT und AdV-Infektion berücksichtigt, darunter zwei Reviews (Ison and Hayden, 2016; Lion, 2014) und sieben Originalarbeiten (Feghoul et al., 2015; Hubmann et al., 2016; Lee et al., 2013; Lee et al., 2016; Mynarek et al., 2014; Rynans et al., 2015; Sive et al., 2012; Yilmaz et al., 2013), die mit einer Ausnahme (Rynans et al., 2015) die obigen Empfehlungen unterstützen. Zwei große prospektive Studien wurden zum wöchentlichen Viruslastscreening bei pädiatrischen allo-SZT-Patienten publiziert (Feghoul et al., 2015; Mynarek et al., 2014). In einer dieser Screening-Studien bei Kindern, in der (ohne Kontrollgruppe) auf den Nachweis einer Virämie therapeutisch interveniert wurde, wurde eine im Vergleich zu anderen historischen Studien niedrige Mortalität berichtet (Mynarek et al., 2014). Im Bereich der Erwachsenen-allo-SZT sind fünf Studien erschienen, zwei sind große retrospektive Analysen, bei denen kein wöchentliches Blut-Viruslastscreening durchgeführt wurde, sondern durch Symptomatik ausgelöste Diagnostik (Hubmann et al., 2016; Yilmaz et al., 2013). Diese Studien kommen in Bezug auf Inzidenz, Risikofaktoren und Mortalität von AdV-Infektionen zu ähnlichen Ergebnissen wie ältere Studien, die der obigen Empfehlung zugrunde liegen.

Insgesamt gesehen ist die Inzidenz von AdV-Infektionen bei adulten allo-SZT-Empfängern deutlich geringer, da jedoch die AdV-Infektionen bei Vorliegen von Risikofaktoren auch disseminieren und das Überleben signifikant reduzieren, erscheint ein wöchentliches Screening gerechtfertigt. Eine Studie untersuchte mit prospektivem Screening AdV-Infektionen bei Alemtuzumab-basierter allo-SZT bei Erwachsenen (Sive et al., 2012). Obwohl von den Autoren die klinische Bedeutung der AdV-Infektionen in dieser Patientengruppe als "begrenzt" eingeschätzt wurde, war die Inzidenz der Virämien 12,1% und die AdV-bedingte Mortalität 0,9%. Somit wurden Virämien sogar etwas häufiger beobachtet, die Mortalität lag aber im Bereich älterer, der *ECIL Guideline* zugrundeliegenden Studien. Eine weitere Studie zum AdV-Screening bei Erwachsenen (allogen, T-Zell-depletierte Transplantation nach myeloablativer Therapie) berichtet Virämien bei 8% der Patienten, eine Erkrankung bei 3% und eine AdV-bedingte Mortalität von 1,8% (Lee et al., 2016). Eine retrospektive Studie zur BCV-Therapie fand bei 5,9% der erwachsenen allo-SZT Patienten eine AdV-Infektion und bei 1,2% eine disseminierte Infektion mit einer Mortalität von 30% (Ramsay et al., 2017). Da aber 312 der 733 eingeschlossenen Patienten autolog transplantiert waren (und deshalb nur ein sehr niedriges Infektionsrisiko hatten) und außerdem bei der Mehrzahl der eingeschlossenen Patienten nur eine symptomgetriggerte Diagnostik durchgeführt wurde, dürfte die Inzidenz der AdV-Infektionen bei allogenen transplantierten Erwachsenen höher als 5,9% gewesen sein. Eine andere Studie zum AdV-Screening bei Erwachsenen kommt zu einer unerwartet hohen Inzidenz von Virämien (57%), beschreibt allerdings nur eine Korrelation zum Auftreten einer *graft versus host disease* (GvHD), aber keine Relevanz für das Überleben der Patienten (Rynans et al., 2015). Bei vielen dieser Patienten waren nur Einzelproben positiv, was als Hinweis auf den sporadischen Nachweis von AdV-DNA bei Persistenzen, die jedoch bei fehlenden Risikofaktoren nicht zu einer AdV-Infektion bzw. Erkrankung führten, oder auch als vereinzelte, falsch positive Testergebnisse gewertet werden können. Die höchste beobachtete Viruslast war nur $2,86 \times 10^4$ Kopien/ml, passend zur fehlenden AdV-assoziierten Mortalität. Da in dieser Studie aber auch Patienten eingeschlossen wurden, die keine der o. g. Risikofaktoren hatten, war wahrscheinlich die "power" dieser Studie zu gering, um klinisch signifikante AdV-Infektionen zu erfassen. Eine Änderung der Empfehlungen kann deshalb daraus nicht abgeleitet werden.

Als Standardmethode für das Viruslastscreening werden quantitative PCR-Verfahren empfohlen, wobei sowohl *in house* Methoden als auch CE zertifizierte *in vitro* Diagnostika zum Einsatz kommen können und (EDTA-)Vollblut oder Plasma als Probenmaterial verwendet werden können (Matthes-Martin et al., 2012). Verfahren sollten zum Einsatz kommen, die nach Möglichkeit alle AdV-Typen erfassen (Matthes-Martin et al., 2012). Bei Kindern prädominieren nach allo-SZT die 6 Typen der AdV-Spezies C (mindestens 50 % der Infektionen), darunter meist die Typen 1 und 2, gefolgt von Typ 31 der AdV-Spezies A, anderen Typen der Spezies A, sowie selten Typen der Spe-

zies B und D (Feghoul et al., 2015; Lion et al., 2010; Mynarek et al., 2014). Bei Erwachsenen wurden öfter Infektionen mit Typen der Spezies AdV-B und AdV-D beobachtet (Ganzenmueller et al., 2011).

Zu (iii) Für Kinder mit Risikofaktoren (siehe oben) wird zusätzlich das Screening von Stuhlproben empfohlen, wenn ein (zeitaufwendiger) Therapieversuch mit AdV-spezifischen T-Zellen in Frage kommt, da durch das Stuhlscreening eine AdV-Infektion früher diagnostiziert werden kann. Hintergrund ist, dass die meisten AdV-Infektionen bei Kindern Reaktivierungen vorbestehender AdV-Persistenzen im lymphoiden Gewebe des Darmes (und evtl. der Adenoiden bzw. Tonsillen) sind. Dabei kann es sporadisch zur Virusreplikation, Infektion von Epithelzellen und Virusausscheidung kommen (Garnett et al., 2002; Garnett et al., 2007; Kosulin et al., 2016), die bei bestehender Immunsuppression klinisch relevant werden kann. Für die pädiatrische allo-SZT konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass ein Viruslastanstieg bzw. hohe Viruslasten im Stuhl einer AdV-Virämie vorangehen (Feghoul et al., 2015; Lion et al., 2010; Mynarek et al., 2014; Srinivasan et al., 2015). Alle diese Studien verwendeten als Methode zum Virusnachweis im Stuhl eine quantitative PCR (für die Auswahlkriterien für PCR Verfahren, siehe den Abschnitt über Blut-Screening). Die Ergebnisse dieser Studien zeigen zugleich, dass qualitative PCR-Verfahren für die Fragestellung ungeeignet sind, da es oft zu geringen Virusausscheidungen im Stuhl kommt, die nicht prädiktiv für eine Virämie bzw. Erkrankung sind. Ältere Studien, die Antigen-Nachweismethoden und die Virusisolation aus dem Stuhl als qualitative Nachweismethoden benützten, konnten ebenso keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Virusnachweis im Stuhl und dem weiteren Verlauf zeigen, so dass von diesen Methoden abgeraten werden kann (Anderson et al., 2008; Runde et al., 2001). AdV-Konzentrationen über 1×10^6 Kopien/ml bzw. g Stuhl waren prädiktiv für eine nachfolgende Virämie (Lion et al., 2010; Srinivasan et al., 2015), dabei wurde die Sensitivität und Spezifität in einer Studie mit 82% ermittelt (Srinivasan et al., 2015). Eine weitere Studie kommt je nach Viruslast zu ähnlichen Werten (Feghoul et al., 2015). Hierbei ist zu beachten, dass dieser Grenzwert nur als ungefähre Angabe gelten kann, da Stuhl ein inhomogenes Material ist, außerdem sich die Aufarbeitungsmethoden für Stuhl von Labor zu Labor deutlich unterscheiden können und die Kalibration der quantitativen PCRs nicht standardisiert ist. Der diagnostische Zeitgewinn (medianer Zeitabstand zwischen dem Nachweis von Viruslasten $>1 \times 10^6$ Kopien/ml im Stuhl und Nachweis einer signifikanten Virämie) lag in den Studien bei 5 d (Mynarek et al., 2014), 6,5 d (Srinivasan et al., 2015) bzw. 11 d (Lion et al., 2010).

Ein Stuhlscreening kann aber ein Blutscreening nicht ersetzen, da es auch bei Kindern zu *de novo* Infektionen kommen kann (Feghoul et al., 2015). Für Erwachsene allo-SZT-Patienten gibt es auch Hinweise auf AdV-Persistenz und Virusausscheidung im Stuhl bei Reaktivierung (Hage et al., 2015), Studien zum Screening von Stuhlproben liegen aber nicht vor, so dass keine Empfehlung gegeben werden kann.

Empfehlungen zu SOT:

Aufgrund von fehlenden Studien kann ein systemisches Monitoring nicht empfohlen werden (↓). Die Diagnostik erfolgt bei klinischem Verdacht auf AdV-Infektion (siehe 1.5.).

2.3. Präemptive Therapie

Empfehlungen für allo-SZT:

(i) Eine präemptive antivirale Therapie mit i.v. CDV (3–5 mg/kg/Woche für 2–3 Wochen; danach jede zweite Woche) sollte für signifikant virämische Patienten und wenigstens einem Risikofaktor (siehe oben) durchgeführt werden (↑). Nephroprotektive Maßnahmen sollten auch bei der präemptiven Gabe von CDV ergriffen werden (↑).

(ii) Für den CDV-Therapiebeginn sollten laborabhängige Grenzwerte evaluiert werden, solange kein internationaler Standard zur Verfügung steht bzw. bis dahin ein vorläufiger Grenzwert von 1×10^4 Kopien/ml verwendet werden (**↑**). Zusätzlich können für die Therapieentscheidung Typisierungsergebnisse (auf AdV-Speziesebene) berücksichtigt werden (**↔**).

(iii) Die Immunsuppression soll soweit wie möglich reduziert werden (**↑↑**).

(iv) Wenn sich ein Versagen der präemptiven Therapie durch steigende Viruslasten abzeichnet, kann die Herstellung AdV-spezifischer T Zellen vorbereitet werden (**↔**).

Begründung der Empfehlung:

Zu (i-iv) Die Empfehlung erfolgt analog zur ECIL *guideline*, Literatur und Begründung siehe dort (Matthes-Martin et al., 2012), modifiziert durch die Einfügung von "signifikant". Begründung: In der ECIL *guideline* wird ein Viruslast-Grenzwert für den Therapiebeginn erwähnt (1×10^4 Kopien/ml Blut), aber nicht in die Empfehlung übernommen, da keine ausreichende Standardisierung der Quantifizierung zwischen verschiedenen Laboren und Methoden besteht.

Neuere Studien unterstützen jedoch, dass niedrige Viruslasten (im Gegensatz zu hohen Viruslasten) keinen Einfluss auf die Mortalität haben (Mynarek et al., 2014; Rynans et al., 2015) und auch nicht mit einer AdV-Erkrankung assoziiert sind (Ganzenmueller et al., 2011; Lee et al., 2013) bzw. schlagen auch einen Grenzwert von 1×10^4 Kopien/ml für zukünftige Therapiestudien vor (Lee et al., 2013). Niedrige Viruslasten (max. $1,7 \times 10^3$ Kopien/ml) wurden sogar sporadisch im EDTA-Vollblut, in einer anderen Studie aber nicht im Plasma von gesunden Blutspendern gefunden (Heim et al., 2003; Patel et al., 2015). Das Auslösen einer präemptiven Therapie durch niedrige ("nicht signifikante") Virämien könnte also zu einer Übertherapie führen und durch Nebenwirkungen den Patienten schädigen, ohne einen klinischen Nutzen zu haben. Im Gegensatz dazu ist aber ein Nichtansprechen auf CDV mit einem Therapiebeginn bei hohen Viruslasten ($>1 \times 10^6$ Kopien/ml) assoziiert (Caruso Brown et al., 2015; Forstmeyer et al., 2008; Leruez-Ville et al., 2004; Seidemann et al., 2004).

Zusätzlich können bei der Therapieentscheidung Typisierungsergebnisse (auf AdV-Speziesebene) berücksichtigt werden, da die Letalität bei Spezies AdV-F-Virämien deutlich geringer war (0 von 13 Fällen, 0%) als bei Virämien der Spezies AdV-A (12 von 33 Fällen, 36%), AdV-B (4 von 17 Fällen, 24%) und AdV-C (43 von 144 Fällen, 30%) (Ganzenmueller and Heim, 2012). Allerdings gibt es einen Fallbericht über eine tödlich verlaufende Spezies AdV-F-Infektion (Slatter et al., 2005).

Nephroprotektive Maßnahmen (Hyperhydrierung, Probenecid, etc.) sollten auch bei der präemptiven Gabe von CDV (wie bei der CDV-Therapie der AdV-Erkrankung, siehe dort) ergriffen werden, auch wenn dies in der ECIL *guideline* nur in Zusammenhang mit letzterem empfohlen wurde. Außerdem wird empfohlen, die Immunsuppression nach Möglichkeit zu reduzieren bzw. zu beenden. Dies wird in der ECIL *guideline* nur im Zusammenhang mit AdV-Erkrankungen empfohlen. Da jedoch die Immunsuppression die Voraussetzung für schwere AdV-Erkrankungen ist, erscheint eine möglichst frühzeitige Reduktion der Immunsuppression auch bei der präemptiven Therapie sinnvoll. In der ECIL *guideline* wird die experimentelle Therapie mit AdV-spezifischen T- Zellen nur im Zusammenhang mit der AdV-Erkrankung in Studien empfohlen. Da aber die Herstellung dieser Zellen zeitaufwändig ist, wird hier empfohlen, diese Therapie vorzubereiten, wenn sich ein Versagen der präemptiven Therapie durch steigende Viruslasten abzeichnet (Leruez-Ville et al., 2004).

Alternativ zu CDV (z. B. bei Niereninsuffizienz) bzw. sekundär bei Therapieversagen kann dessen Prodrug BCV (CMX001, (1-O-hexadecyloxypropyl-cidofovir)), ein oral verfügbares Lipidkonjugat von CDV, eingesetzt werden, das weniger nephrotoxisch ist. BCV ist allerdings bislang auch für andere Indikationen nicht zugelassen und die klinischen Erfahrungen sind begrenzt (Camargo et al., 2016; Chittick et al., 2017; Florescu and Keck, 2014; Florescu et al., 2012; Grimley et al., 2017; Hiwarkar et al., 2017; Keyes et al., 2016; Lee et al., 2016; Paolino et al., 2011; Ramsay et al.,

2017). Eine 2017 publizierte placebokontrollierte Phase II-Studie zum präemptiven Einsatz von BCV bei asymptomatischen Patienten nach allo-SZT mit AdV-Nachweis im Blut zeigte keinen statistisch relevanten Vorteil für die Behandlungsgruppe (Grimley et al., 2017). Dies könnte jedoch liegen am Studiendesign (zwei Behandlungsgruppen mit wöchentlicher bzw. zweimal wöchentlicher oralem BCV vs. Placebogruppe) bzw. der Randomisierung der Patienten (mehr Hochrisikopatienten in der Gruppe, die zweimal wöchentlich behandelt wurde und trotzdem einen Trend zu besserem Überleben und besseren Viruslastverläufen hatte). Trotz des Fehlens eines statistisch signifikanten Ergebnisses bewerteten die Autoren die Studie als Bestätigung der antiviralen Wirkung von BCV, wobei dies nur für die Gruppe mit zweimal wöchentlicher BCV-Gabe nachvollziehbar erscheint. In einer anderen, nicht randomisierten Vergleichsstudie mit CDV wurde eine signifikant bessere Senkung der Viruslasten durch BCV gezeigt (Hiwarkar et al., 2017). Weitere Untersuchungen könnten die *in vivo* nachgewiesene Reduktion der Viruslast durch BCV auch als klinisch signifikant belegen. Eine abgeschlossene Phase III-Studie, die sowohl den präemptiven Einsatz als auch die Behandlung von Patienten mit frühen Infektionen einschloss, wurde noch nicht publiziert (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02087306>). Eine relevante Nebenwirkung von BCV ist eine klinisch und pathologisch von einer GvHD schwer zu unterscheidende Diarrhoe, die bei therapeutischen Entscheidungen zu berücksichtigen ist (Detweiler et al., 2018; Grimley et al., 2017). Eine Empfehlung zum Einsatz von BCV kann momentan an dieser Stelle somit noch nicht gegeben werden.

Für Ribavirin und Ganciclovir kann auf Grund unzureichender Daten auch nach Durchsicht der neueren Literatur keine Empfehlung für die präemptive Therapie gegeben werden (Matthes-Martin et al., 2012).

Für eine Therapie mit AdV-spezifischen T-Zellen fehlen bisher größere kontrollierte Studien zur Wirksamkeit; kleinere Fallserien berichten allerdings vom erfolgreichen Einsatz dieser Präparate.

2.4. Antivirale Prophylaxe und Therapie

Empfehlungen zur SOT und allo-SZT:

Eine antivirale Prophylaxe kann nicht empfohlen werden, da entsprechende Studiendaten fehlen (↓).

2.5. Diagnostik und Therapie bei Auftreten von Symptomen

Empfehlungen zu allo-SZT:

(i) bei Verdacht auf eine AdV-Infektion oder -Erkrankung sollen neben dem peripheren Blut an der Symptomatik ausgerichtete Proben untersucht werden (↑↑). Die Untersuchung dieser Proben kann mittels quantitativer PCR erfolgen (↔).

(ii) Wenn möglich, soll die immunsuppressive Therapie reduziert bzw. abgesetzt werden (↑↑).

(iii) Die antivirale Therapie sollte mit i.v. CDV (3–5 mg/kg/Woche für 2–3 Wochen; dann jede zweite Woche) durchgeführt werden (↑). Als Nephroprotektion sollte am Tag der CDV-Gabe unter Hyperhydratation orales Probenecid gegeben werden (↑) und, falls möglich, andere nephrotoxische Medikamente vermieden werden (↑). Ribavirin wird nicht zur Behandlung von AdV-Erkrankungen empfohlen (↓).

(iv) Die Therapie mit AdV-spezifischen T-Zellen sollte für Patienten, die nicht auf eine antivirale

Therapie ansprechen, vorbehalten bleiben und im Rahmen von klinischen Studien in erfahrenen Zentren durchgeführt werden (↑).

Begründung der Empfehlung:

Zu (i) Neben der Diagnostik durch Viruslastbestimmung im peripheren Blut mittels quantitativer PCR sollten (analog zu nicht immunsupprimierten Patienten) an der Symptomatik ausgerichtete Proben entnommen und untersucht werden (Begründung siehe allgemeiner Teil), z. B. Urin bei HC, obere und ggf. auch untere respiratorische Materialien bei URTI und LRTI Symptomatik, Stuhl bei Diarrhoen. Die Untersuchung dieser Materialien kann mit quantitativen PCR-Methoden erfolgen (technische Details siehe oben), auch wenn eine Befundung (z.B. bei Abstrichen) oft nur semiquantitativ möglich ist (z.B. negativ/schwach positiv/hoch positiv). Schwach positive Werte (z.B. $<10^3$ Kopien/ml) können auch nur eine AdV-Persistenz anzeigen und sind deshalb diagnostisch nicht wegweisend. Aus diesem Grund sollten keine qualitativen PCRs verwendet werden. Akute AdV-Erkrankungen sind durch Virusreplikation bedingt, die große Virusmengen lokal freisetzt. Deshalb ist bei diesen Materialien auch die Diagnostik mit Antigen-Nachweismethoden und Virusisolation prinzipiell möglich. Die folgenden Therapieempfehlungen entsprechen der *ECIL guideline* (Matthes-Martin et al., 2012), aufgrund der neueren Literatur (Caruso Brown et al., 2015; Ison and Hayden, 2016; Lee et al., 2016; Lion, 2014; Mynarek et al., 2014; Sive et al., 2012) erscheint keine Überarbeitung dieser Empfehlungen erforderlich.

Zu (iii) BCV hat aufgrund geringerer Nephrotoxizität eine größere therapeutische Breite, kann somit höher dosiert werden und ist somit potentiell besser wirksam als CDV (Chittick et al., 2017; Florescu and Keck, 2014; Grimley et al., 2017; Hiwarkar et al., 2017; Ison and Hayden, 2016; Matthes-Martin et al., 2012). Allerdings ist es nicht zugelassen und die klinischen Erfahrungen sind sehr begrenzt (Florescu and Keck, 2014; Florescu et al., 2012; Lee et al., 2016; Paolino et al., 2011), wobei wie bei CDV auch Therapieversager berichtet wurden. Zum Einsatz von BCV bei symptomatischen AdV-Infektionen liegen keine kontrollierten Studien vor, lediglich Fallberichte (Florescu et al., 2012; Keyes et al., 2016; Paolino et al., 2011), eine abgeschlossene Phase III-Studie zum präemptiven Einsatz und zur Behandlung "früher Infektionen" wurde noch nicht publiziert (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02087306>). Eine relevante Nebenwirkung von BCV ist eine klinisch und pathologisch von einer GvHD schwer zu unterscheidende Diarrhoe, die bei therapeutischen Entscheidungen zu berücksichtigen ist. Eine Empfehlung zum Einsatz von BCV kann momentan an dieser Stelle noch nicht gegeben werden.

Empfehlungen zu SOT:

(i) Neben der Diagnostik durch Viruslastbestimmung im peripheren Blut durch quantitative PCR soll eine an der Symptomatik ausgerichtete Probe entnommen und untersucht werden (↑↑). Die Untersuchung dieser Proben sollte mittels quantitativer PCR erfolgen (↑). Es wird nicht empfohlen, symptomfreie Patienten zu untersuchen (↓).

(ii) Bei Transplantat-Nephritis nach Nierentransplantation (NTX) soll diagnostisch eine Viruslastbestimmung (mittels quantitativer PCR) in einer Urin- und einer Blutprobe durchgeführt werden (↑↑), bei Transplantat-Hepatitis nach Lebertransplantation (LTX) eine Viruslastbestimmung aus einer Blutprobe (↑↑).

(iii) Zur Therapie der symptomatischen AdV-Infektion wird wenn möglich eine Reduktion der immunsuppressiven Therapie (↑↑) und eine antivirale Therapie mit i.v. CDV (3–5 mg/kg /Woche für 2–3 Wochen; danach jede zweite Woche) empfohlen (↑).

Begründung der Empfehlung:

Zu (i) Neben der Viruslastbestimmung im peripheren Blut durch quantitative PCR sollte analog zu nicht immunsupprimierten Patienten eine an der Symptomatik ausgerichtete Probe entnommen und untersucht werden (Begründung siehe allgemeiner Teil), z. B. Urin bei HC, obere und ggf. auch untere respiratorische Materialien bei Symptomatik des oberen und unteren Respirationstrakts, Stuhl bei Diarrhoen. Die Untersuchung dieser Materialien kann mittels quantitativen PCR-Methoden erfolgen, auch wenn eine Befundung (z.B. bei Abstrichen) oft nur semiquantitativ (z.B. negativ/ schwach positiv/hoch positiv) möglich ist. Schwach positive Werte (z.B. $<10^3$ Kopien/ml) können auch nur eine AdV-Persistenz anzeigen und sind deshalb diagnostisch nicht wegweisend. Aus diesem Grund sollten keine rein qualitativen PCRs verwendet werden. Akute AdV-Erkrankungen sind durch Virusreplikation bedingt, die lokal große Virusmengen freisetzt. Deshalb ist bei diesen Materialien auch die Diagnostik mit Antigen-Nachweismethoden und Virusisolation prinzipiell möglich.

Die Inzidenz von AdV-Infektionen bei verschiedenen SOTs ist nicht zuverlässig anzugeben, da bislang keine systematischen Untersuchungen, sondern nur Fallberichte, Fallsammlungen und zum Teil retrospektive Analysen publiziert wurden (siehe unten). Schwere AdV-Erkrankungen betreffen oft das transplantierte Organ, können sich aber in Einzelfällen auch an anderen Organen manifestieren (z. B. Hepatitis, Pneumonie) oder wie bei allo-SZT-Patienten disseminieren. Eine Empfehlung zum Screening symptomfreier Patienten nach SOT kann somit nicht gegeben werden.

Zu (ii) Bei NTX wird oft auch eine HC beobachtet, die einer AdV-Transplantatnephritis vorangehen kann (Florescu et al., 2013b; Friedrichs et al., 2003; Gaspert et al., 2009; Hoffman, 2006; Hofland et al., 2004; Keswani and Moudgil, 2007; Klein et al., 2015; Kolankiewicz et al., 2010; Mathur et al., 1998; Mehta et al., 2015; Ortiz et al., 2009; Rady et al., 2014; Storsley and Gibson, 2011; Sujeet et al., 2011; Umekawa and Kurita, 1996). Insbesondere wenn die AdV-Graftnephritis aber primär auftritt, kann sie bei Fehlen einer angemessenen AdV-Diagnostik als Organabstoßung fehldiagnostiziert werden. Nur aus einer einzigen retrospektiven Erhebung mit Symptomatik-getriggert AdV-Diagnostik lässt sich eine Inzidenz ableiten; so wurde bei 17 von 349 (4,8%) Patienten nach NTX eine AdV-Infektion nachgewiesen (Watcharananan et al., 2011). Diagnostisch wird hier eine Viruslastbestimmung (mittels quantitativer PCR) in einer Urin- und einer Blutprobe empfohlen. Auch disseminierte, z.T. letal verlaufende AdV-Infektionen sind nach NTX beschrieben worden (Aboumohamed et al., 2014; Ardehali et al., 2001; Dawood et al., 2014; Myerowitz et al., 1975; Norris et al., 1989; Saquib et al., 2010), die sich durch Blut-Viruslastbestimmung diagnostizieren lassen. Erwachsene sind von letalen Verläufen öfter betroffen als Kinder, oft werden die Typen 7, 11, 34 und 35 der Spezies B nachgewiesen (Florescu et al., 2013b; Hoffman, 2006).

Bei LTX kann eine Transplantathepatitis mit hoher Letalität beobachtet werden. Ein Review aus dem Jahr 2014 berichtet über 43 Fälle, die hier nicht einzeln zitiert werden sollen (Ronan et al., 2014). Die Inzidenz von AdV-Infektionen bei LTX ist unklar. Eine Arbeit von 1998, die diagnostisch noch auf der Virusisolation beruhte, berichtete eine Inzidenz von 5,8% bei Erwachsenen, wobei aber insbesondere Pneumonien zur Mortalität beitrugen (McGrath et al., 1998). Eine noch ältere Studie berichtete eine Inzidenz von 10% bei Kindern (Michaels et al., 1992). Diese Studien dürften aber auch eine sporadische Virusausscheidung bei persistent infizierten Patienten miterfasst und deshalb die Inzidenz von klinisch relevanten AdV-Infektionen überschätzt haben. Da bei der Transplantathepatitis große AdV-Mengen ins Blut freigesetzt werden und nach LTX auch disseminierte Infektionen vorkommen können (Carter et al., 2002; McGrath et al., 1998; Seidemann et al., 2004; Wallot et al., 2006; Wreghitt et al., 1989), wird wiederum die Viruslastbestimmung im peripheren Blut (quantitative PCR) als diagnostische Maßnahme empfohlen.

Neuere Daten zur Inzidenz von AdV-Infektionen nach Herz-, Lungen- und Herz-Lungen- Transplantation liegen nicht vor (Florescu et al., 2013a). Der Nachweis von AdV-DNA im Herzgewebe war bei herztransplantierten Kindern in einer Studie hoch signifikant mit einem Transplantatverlust assoziiert (Shirali et al., 2001), ist aber als diagnostische Maßnahme umstritten (Florescu et al., 2013a). Disseminierte Infektionen können bei Herztransplantierten auftreten (Bruminhent et

al., 2015; Ivan et al., 2004) und mit quantitativer PCR durch den Nachweis hoher Viruslasten im peripheren Blut diagnostiziert werden. AdV-Pneumonien wurden bei Lungentransplantierten beschrieben (Doan et al., 2007; Mayeur et al., 2012; Ohori et al., 1995). AdV-Virämien wurden als häufig bei lungentransplantierten Patienten (bei 18 von 80 Patienten) berichtet (Humar et al., 2006). In dieser Studie wurden aber nur Patienten mit sehr niedrigen Viruslasten gefunden, die dann auch nicht mit einer signifikanten Pathologie assoziiert waren.

Zu (iii) Für die Therapie mit CDV stehen nur Fallberichte und Fallsammlungen zur Verfügung (Carter et al., 2002; Cimsit et al., 2012; Doan et al., 2007; Engelmann et al., 2009; Hatakeyama et al., 2003; Kerensky et al., 2013; Kim et al., 2015; Saquib et al., 2010; Seidemann et al., 2004). Für die Behandlung mit BCV liegen noch keine Erfahrungen vor, deshalb kann derzeit keine Empfehlung gegeben werden.

Für die Verfasser:

Hermann Einsele (DGHO)

Albert Heim (GfV)

Manfred Hönig (DGKJ)

Jörg Kalff (DGCH)

Ansgar Schulz (API)

Referenzen

- Abad, F.X., Pinto, R.M., and Bosch, A. (1994). Survival of enteric viruses on environmental fomites. *Appl Environ Microbiol* 60, 3704-3710.
- Abbink, P., Lemckert, A.A., Ewald, B.A., Lynch, D.M., Denholtz, M., Smits, S., Holterman, L., Damen, I., Vogels, R., Thorner, A.R., *et al.* (2007). Comparative seroprevalence and immunogenicity of six rare serotype recombinant adenovirus vaccine vectors from subgroups B and D. *Journal of virology* 81, 4654-4663.
- Aboumohamed, A., Flechner, S.M., Chiesa-Vottero, A., Srinivas, T.R., and Mossad, S.B. (2014). Disseminated adenoviral infection masquerading as lower urinary tract voiding dysfunction in a kidney transplant recipient. *Clin Nephrol* 82, 332-336.
- Anderson, E.J., Guzman-Cottrill, J.A., Kletzel, M., Thormann, K., Sullivan, C., Zheng, X., and Katz, B.Z. (2008). High-risk adenovirus-infected pediatric allogeneic hematopoietic progenitor cell transplant recipients and preemptive cidofovir therapy. *Pediatr Transplant* 12, 219-227.
- Ardehali, H., Volmar, K., Roberts, C., Forman, M., and Becker, L.C. (2001). Fatal disseminated adenoviral infection in a renal transplant patient. *Transplantation* 71, 998-999.
- Barouch, D.H., Kik, S.V., Weverling, G.J., Dilan, R., King, S.L., Maxfield, L.F., Clark, S., Ng'ang'a, D., Brandariz, K.L., Abbink, P., *et al.* (2011). International seroepidemiology of adenovirus serotypes 5, 26, 35, and 48 in pediatric and adult populations. *Vaccine* 29, 5203-5209.
- Bruminhent, J., Athas, D.M., Hess, B.D., and Flomenberg, P. (2015). Disseminated adenovirus disease in heart transplant recipient presenting with conjunctivitis. *Transpl Infect Dis* 17, 125-128.
- Camargo, J.F., Morris, M.I., Abbo, L.M., Simkins, J., Saneeyemehri, S., Alencar, M.C., Lekakis, L.J., and Komanduri, K.V. (2016). The use of brincidofovir for the treatment of mixed dsDNA viral infection. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 83, 1-4.
- Carter, B.A., Karpen, S.J., Quiros-Tejeira, R.E., Chang, I.F., Clark, B.S., Demmler, G.J., Heslop, H.E., Scott, J.D., Seu, P., and Goss, J.A. (2002). Intravenous Cidofovir therapy for disseminated adenovirus in a pediatric liver transplant recipient. *Transplantation* 74, 1050-1052.
- Caruso Brown, A.E., Cohen, M.N., Tong, S., Braverman, R.S., Rooney, J.F., Giller, R., and Levin, M.J. (2015). Pharmacokinetics and safety of intravenous cidofovir for life-threatening viral infections in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients. *Antimicrob Agents Chemother* 59, 3718-3725.
- Chittick, G., Morrison, M., Brundage, T., and Nichols, W.G. (2017). Short-term clinical safety profile of brincidofovir: A favorable benefit-risk proposition in the treatment of smallpox. *Antiviral Res* 143, 269-277.
- Cichon, G., Boeckh-Herwig, S., Schmidt, H.H., Wehnes, E., Muller, T., Pring-Akerblom, P., and Burger, R. (2001). Complement activation by recombinant adenoviruses. *Gene Ther* 8, 1794-1800.
- Cimsit, B., Tichy, E.M., Patel, S.B., Rosencrantz, R., and Emre, S. (2012). Treatment of adenovirus hepatitis with cidofovir in a pediatric liver transplant recipient. *Pediatr Transplant* 16, E90-93.
- Claas, E.C., Burnham, C.A., Mazzulli, T., Templeton, K., and Topin, F. (2013). Performance of the xTAG(R) gastrointestinal pathogen panel, a multiplex molecular assay for simultaneous detection of bacterial, viral, and parasitic causes of infectious gastroenteritis. *J Microbiol Biotechnol* 23, 1041-1045.
- Couch, R.B., Knight, V., Douglas, R.G., Jr., Black, S.H., and Hamory, B.H. (1969). The minimal infectious dose of adenovirus type 4; the case for natural transmission by viral aerosol. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 80, 205-211.
- D'Ambrosio, E., Del Grosso, N., Chicca, A., and Midulla, M. (1982). Neutralizing antibodies against 33 human adenoviruses in normal children in Rome. *The Journal of hygiene* 89, 155-161.
- Dawood, U.S., Nelson, A., Wu, D., Otto, S., and Russ, G.R. (2014). Disseminated adenovirus infection in kidney transplant recipient. *Nephrology (Carlton)* 19 Suppl 1, 10-13.
- de Pagter, A.P., Haveman, L.M., Schuurman, R., Schutten, M., Bierings, M., and Boelens, J.J. (2009). Adenovirus DNA positivity in nasopharyngeal aspirate preceding hematopoietic stem cell transplantation: a very strong risk factor for adenovirus DNAemia in pediatric patients. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 49, 1536-1539.
- Detweiler, C.J., Mueller, S.B., Sung, A.D., Saullo, J.L., Prasad, V.K., and Cardona, D.M. (2018). Brincidofovir (CMX001) Toxicity Associated With Epithelial Apoptosis and Crypt Drop Out in a Hematopoietic Cell Transplant Patient: Challenges in Distinguishing Drug Toxicity From GVHD. *J Pediatr Hematol Oncol*.
- Doan, M.L., Mallory, G.B., Kaplan, S.L., Dishop, M.K., Schecter, M.G., McKenzie, E.D., Heinle, J.S., and Elidemir, O. (2007). Treatment of adenovirus pneumonia with cidofovir in pediatric lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 26, 883-889.
- Engelmann, G., Heim, A., Greil, J., Schmitt, C.P., Flechtenmacher, C., Daum, E., Kusters, U., Schmidt, J., Meyburg, J., and Schnitzler, P. (2009). Adenovirus infection and treatment with cidofovir in children after liver transplantation. *Pediatr Transplant* 13, 421-428.
- Feghoul, L., Chevret, S., Cuinet, A., Dalle, J.H., Ouachee, M., Yacouben, K., Fahd, M., Guerin-El Khourouj, V., Roupret-Serzec, J., Sterkers, G., *et al.* (2015). Adenovirus infection and disease in paediatric haematopoietic stem cell transplant patients: clues for antiviral pre-emptive treatment. *Clin Microbiol Infect* 21, 701-709.
- Feucht, J., Joachim, L., Lang, P., and Feuchtinger, T. (2013). Adoptive T-cell transfer for refractory viral infections with cytomegalovirus, Epstein-Barr virus or adenovirus after allogeneic stem cell transplantation. *Klin Padiatr* 225, 164-169.

Feucht, J., Opherk, K., Lang, P., Kayser, S., Hartl, L., Bethge, W., Matthes-Martin, S., Bader, P., Albert, M.H., Maecker-Kolhoff, B., *et al.* (2015). Adoptive T-cell therapy with hexon-specific Th1 cells as a treatment of refractory adenovirus infection after HSCT. *Blood* **125**, 1986-1994.

Florescu, D.F., and Keck, M.A. (2014). Development of CMX001 (Brincidofovir) for the treatment of serious diseases or conditions caused by dsDNA viruses. *Expert Rev Anti Infect Ther* **12**, 1171-1178.

Florescu, D.F., Kwon, J.Y., and Dumitru, I. (2013a). Adenovirus infections in heart transplantation. *Cardiol Rev* **21**, 203-206.

Florescu, D.F., Pergam, S.A., Neely, M.N., Qiu, F., Johnston, C., Way, S., Sande, J., Lewinsohn, D.A., Guzman-Cottrill, J.A., Graham, M.L., *et al.* (2012). Safety and efficacy of CMX001 as salvage therapy for severe adenovirus infections in immunocompromised patients. *Biol Blood Marrow Transplant* **18**, 731-738.

Florescu, M.C., Miles, C.D., and Florescu, D.F. (2013b). What do we know about adenovirus in renal transplantation? *Nephrol Dial Transplant* **28**, 2003-2010.

Forstmeyer, D., Henke-Gendo, C., Brocker, V., Wildner, O., and Heim, A. (2008). Quantitative temporal and spatial distribution of adenovirus type 2 correlates with disease manifestations and organ failure during disseminated infection. *Journal of medical virology* **80**, 294-297.

Franz, A., Adams, O., Willems, R., Bonzel, L., Neuhausen, N., Schweizer-Krantz, S., Rugeberg, J.U., Willers, R., Henrich, B., Schrotten, H., *et al.* (2010). Correlation of viral load of respiratory pathogens and co-infections with disease severity in children hospitalized for lower respiratory tract infection. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* **48**, 239-245.

Friedrichs, N., Eis-Hubinger, A.M., Heim, A., Platen, E., Zhou, H., and Buettner, R. (2003). Acute adenoviral infection of a graft by serotype 35 following renal transplantation. *Pathol Res Pract* **199**, 565-570.

Ganzenmueller, T., Buchholz, S., Harste, G., Dammann, E., Trenchel, R., and Heim, A. (2011). High lethality of human adenovirus disease in adult allogeneic stem cell transplant recipients with high adenoviral blood load. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* **52**, 55-59.

Ganzenmueller, T., and Heim, A. (2012). Adenoviral load diagnostics by quantitative polymerase chain reaction: techniques and application. *Rev Med Virol* **22**, 194-208.

Garnett, C.T., Erdman, D., Xu, W., and Gooding, L.R. (2002). Prevalence and quantitation of species C adenovirus DNA in human mucosal lymphocytes. *Journal of virology* **76**, 10608-10616.

Garnett, C.T., Pao, C.I., and Gooding, L.R. (2007). Detection and quantitation of subgroup C adenovirus DNA in human tissue samples by real-time PCR. *Methods Mol Med* **130**, 193-204.

Garnett, C.T., Talekar, G., Mahr, J.A., Huang, W., Zhang, Y., Ornelles, D.A., and Gooding, L.R. (2009). Latent species C adenoviruses in human tonsil tissues. *Journal of virology* **83**, 2417-2428.

Gaspert, A., Luthi, B., Mueller, N.J., Bossart, W., Heim, A., Wuthrich, R.P., and Fehr, T. (2009). Subacute allograft failure with dysuria and hematuria in a kidney transplant recipient. *Am J Kidney Dis* **54**, 154-158.

Gordon, Y.J., Araullo-Cruz, T.P., Johnson, Y.F., Romanowski, E.G., and Kinchington, P.R. (1996). Isolation of human adenovirus type 5 variants resistant to the antiviral cidofovir. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **37**, 2774-2778.

Grimley, M.S., Chemaly, R.F., Englund, J.A., Kurtzberg, J., Chittick, G., Brundage, T.M., Bae, A., Morrison, M.E., and Prasad, V.K. (2017). Brincidofovir for Asymptomatic Adenovirus Viremia in Pediatric and Adult Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients: A Randomized Placebo-Controlled Phase II Trial. *Biol Blood Marrow Transplant* **23**, 512-521.

Hage, E., Gerd Liebert, U., Bergs, S., Ganzenmueller, T., and Heim, A. (2015). Human mastadenovirus type 70: a novel, multiple recombinant species D mastadenovirus isolated from diarrhoeal faeces of a haematopoietic stem cell transplantation recipient. *J Gen Virol* **96**, 2734-2742.

Hatakeyama, N., Suzuki, N., Kudoh, T., Hori, T., Mizue, N., and Tsutsumi, H. (2003). Successful cidofovir treatment of adenovirus-associated hemorrhagic cystitis and renal dysfunction after allogeneic bone marrow transplant. *Pediatr Infect Dis J* **22**, 928-929.

Heim, A., Ebnet, C., Harste, G., and Pring-Akerblom, P. (2003). Rapid and quantitative detection of human adenovirus DNA by real-time PCR. *Journal of medical virology* **70**, 228-239.

Hiwarkar, P., Amrolia, P., Sivaprakasam, P., Lum, S.H., Doss, H., O'Rafferty, C., Petterson, T., Patrick, K., Silva, J., Slatter, M., *et al.* (2017). Brincidofovir is highly efficacious in controlling adenoviremia in pediatric recipients of hematopoietic cell transplant. *Blood*.

Hoffman, J.A. (2006). Adenoviral disease in pediatric solid organ transplant recipients. *Pediatr Transplant* **10**, 17-25.

Hofland, C.A., Eron, L.J., and Washecka, R.M. (2004). Hemorrhagic adenovirus cystitis after renal transplantation. *Transplant Proc* **36**, 3025-3027.

Hubmann, M., Fritsch, S., Zoellner, A.K., Prevalsek, D., Engel, N., Bucklein, V., Mumm, F., Schulz, C., Stemmler, H.J., Jager, G., *et al.* (2016). Occurrence, risk factors and outcome of adenovirus infection in adult recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* **82**, 33-40.

Humar, A., Doucette, K., Kumar, D., Pang, X.L., Lien, D., Jackson, K., and Preiksaitis, J. (2006). Assessment of adenovirus infection in adult lung transplant recipients using molecular surveillance. *J Heart Lung Transplant* **25**, 1441-1446.

Ison, M.G., and Hayden, R.T. (2016). Adenovirus. *Microbiol Spectr* **4**.

Ivan, D., Frazier, O.H., and Abrams, J. (2004). Fatal disseminated adenoviral infection in an adult heart transplant patient. *J Heart Lung Transplant* **23**, 1209-1212.

Kerensky, T., Hasan, A., Schain, D., Trikha, G., Liu, C., Rand, K., Soldevila-Pico, C., and Gupta, A. (2013). Histopathologic resolution of adult liver transplantation adenovirus hepatitis with cidofovir and intravenous immunoglobulin: a case report. *Transplant Proc* **45**, 293-296.

Keswani, M., and Moudgil, A. (2007). Adenovirus-associated hemorrhagic cystitis in a pediatric renal transplant recipient. *Pediatr Transplant* 11, 568-571.

Keyes, A., Mathias, M., Boulad, F., Lee, Y.J., Marchetti, M.A., Scaradavou, A., Spitzer, B., Papanicolaou, G.A., Wiczorek, I., and Busam, K.J. (2016). Cutaneous involvement of disseminated adenovirus infection in an allogeneic stem cell transplant recipient. *Br J Dermatol* 174, 885-888.

Kim, S.J., Kim, K., Park, S.B., Hong, D.J., and Jhun, B.W. (2015). Outcomes of early administration of cidofovir in non-immunocompromised patients with severe adenovirus pneumonia. *PLoS One* 10, e0122642.

Kinchington, P.R., Araullo-Cruz, T., Vergnes, J.P., Yates, K., and Gordon, Y.J. (2002). Sequence changes in the human adenovirus type 5 DNA polymerase associated with resistance to the broad spectrum antiviral cidofovir. *Antiviral Res* 56, 73-84.

Klein, J., Kuperman, M., Haley, C., Barri, Y., Chandrakantan, A., Fischbach, B., Melton, L., Rice, K., Saim, M., Yango, A., *et al.* (2015). Late presentation of adenovirus-induced hemorrhagic cystitis and ureteral obstruction in a kidney-pancreas transplant recipient. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 28, 488-491.

Kolankiewicz, L.M., Pullman, J., Raffeld, M., Kopp, J.B., and Glicklich, D. (2010). Adenovirus nephritis and obstructive uropathy in a renal transplant recipient: case report and literature review. *NDT Plus* 3, 388-392.

Kosulin, K., Geiger, E., Vecsei, A., Huber, W.D., Rauch, M., Brenner, E., Wrba, F., Hammer, K., Innerhofer, A., Potschger, U., *et al.* (2016). Persistence and reactivation of human adenoviruses in the gastrointestinal tract. *Clin Microbiol Infect* 22, 381 e381-388.

Lee, Y.J., Chung, D., Xiao, K., Papadopoulos, E.B., Barker, J.N., Small, T.N., Giral, S.A., Zheng, J., Jakubowski, A.A., and Papanicolaou, G.A. (2013). Adenovirus viremia and disease: comparison of T cell-depleted and conventional hematopoietic stem cell transplantation recipients from a single institution. *Biol Blood Marrow Transplant* 19, 387-392.

Lee, Y.J., Huang, Y.T., Kim, S.J., Maloy, M., Tamari, R., Giral, S.A., Papadopoulos, E.B., Jakubowski, A.A., and Papanicolaou, G.A. (2016). Adenovirus Viremia in Adult CD34(+) Selected Hematopoietic Cell Transplant Recipients: Low Incidence and High Clinical Impact. *Biol Blood Marrow Transplant* 22, 174-178.

Lenaerts, L., and Naesens, L. (2006). Antiviral therapy for adenovirus infections. *Antiviral Res* 71, 172-180.

Leruez-Ville, M., Minard, V., Lacaille, F., Buzyn, A., Abachin, E., Blanche, S., Freymuth, F., and Rouzioux, C. (2004). Real-time blood plasma polymerase chain reaction for management of disseminated adenovirus infection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 38, 45-52.

Lion, T. (2014). Adenovirus infections in immunocompetent and immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev* 27, 441-462.

Lion, T., Kosulin, K., Landlinger, C., Rauch, M., Preuner, S., Jugovic, D., Potschger, U., Lawitschka, A., Peters, C., Fritsch, G., *et al.* (2010). Monitoring of adenovirus load in stool by real-time PCR permits early detection of impending invasive infection in patients after allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia* 24, 706-714.

Mahl, M.C., and Sadler, C. (1975). Virus survival on inanimate surfaces. *Can J Microbiol* 21, 819-823.

Mar, E.C., Cheng, Y.C., and Huang, E.S. (1983). Effect of 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl)guanine on human cytomegalovirus replication in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 24, 518-521.

Mathur, S.C., Squiers, E.C., Tatum, A.H., Szmalc, F.S., Daucher, J.W., Welker, D.M., and Shanley, P.F. (1998). Adenovirus infection of the renal allograft with sparing of pancreas graft function in the recipient of a combined kidney-pancreas transplant. *Transplantation* 65, 138-141.

Matthes-Martin, S., Feuchtinger, T., Shaw, P.J., Engelhard, D., Hirsch, H.H., Cordonnier, C., Ljungman, P., and Fourth European Conference on Infections in, L. (2012). European guidelines for diagnosis and treatment of adenovirus infection in leukemia and stem cell transplantation: summary of ECIL-4 (2011). *Transpl Infect Dis* 14, 555-563.

Mayeur, N., Srairi, M., Tetu, L., Guilbeau Frugier, C., Fourcade, O., and Dahan, M. (2012). Lethal hemorrhagic alveolitis after adenovirus pneumonia in a lung transplant recipient. *Heart Lung* 41, 401-403.

McGrath, D., Falagas, M.E., Freeman, R., Rohrer, R., Fairchild, R., Colbach, C., and Snyderman, D.R. (1998). Adenovirus infection in adult orthotopic liver transplant recipients: incidence and clinical significance. *The Journal of infectious diseases* 177, 459-462.

Mehta, V., Chou, P.C., and Picken, M.M. (2015). Adenovirus disease in six small bowel, kidney and heart transplant recipients; pathology and clinical outcome. *Virchows Arch* 467, 603-608.

Michaels, M.G., Green, M., Wald, E.R., and Starzl, T.E. (1992). Adenovirus infection in pediatric liver transplant recipients. *The Journal of infectious diseases* 165, 170-174.

Myerowitz, R.L., Stalder, H., Oxman, M.N., Levin, M.J., Moore, M., Leith, J.D., Gantz, N.M., Hierholzer, J.C., and Hierholzer, J.C. (1975). Fatal disseminated adenovirus infection in a renal transplant recipient. *Am J Med* 59, 591-598.

Mynarek, M., Ganzenmueller, T., Mueller-Heine, A., Mielke, C., Gonnermann, A., Beier, R., Sauer, M., Eiz-Vesper, B., Kohstall, U., Sykora, K.W., *et al.* (2014). Patient, virus, and treatment-related risk factors in pediatric adenovirus infection after stem cell transplantation: results of a routine monitoring program. *Biol Blood Marrow Transplant* 20, 250-256.

Norris, S.H., Butler, T.C., Glass, N., and Tran, R. (1989). Fatal hepatic necrosis caused by disseminated type 5 adenovirus infection in a renal transplant recipient. *Am J Nephrol* 9, 101-105.

Ohuri, N.P., Michaels, M.G., Jaffe, R., Williams, P., and Yousem, S.A. (1995). Adenovirus pneumonia in lung transplant recipients. *Hum Pathol* 26, 1073-1079.

Ortiz, M., Ulloa, C., Troncoso, P., Rabagliati, R., and Jara, A. (2009). Hemorrhagic cystitis secondary to adenovirus infection in a kidney transplant recipient: case report. *Transplant Proc* 41, 2685-2687.

Paolino, K., Sande, J., Perez, E., Loechelt, B., Jantusch, B., Painter, W., Anderson, M., Tippin, T., Lanier, E.R., Fry, T., *et al.* (2011). Eradication of disseminated adenovirus infection in a pediatric hematopoietic stem cell transplantation recipient

using the novel antiviral agent CMX001. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 50, 167-170.

Patel, P., Tuke, P., Tettmar, K., Cloutman-Green, E., Hartley, J., Klein, N., Veys, P., and Tedder, R.S. (2015). No evidence of transfusion transmission of Adenovirus and Epstein-Barr virus infections in paediatric recipients post-bone marrow transplant. *Vox Sang* 109, 95-97.

Rady, K., Walters, G., Brown, M., and Talaulikar, G. (2014). Allograft adenovirus nephritis. *Clin Kidney J* 7, 289-292.

Ramsay, I.D., Attwood, C., Irish, D., Griffiths, P.D., Kyriakou, C., and Lowe, D.M. (2017). Disseminated adenovirus infection after allogeneic stem cell transplant and the potential role of brincidofovir - Case series and 10 year experience of management in an adult transplant cohort. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 96, 73-79.

Raper, S.E., Chirmule, N., Lee, F.S., Wivel, N.A., Bagg, A., Gao, G.P., Wilson, J.M., and Batshaw, M.L. (2003). Fatal systemic inflammatory response syndrome in a ornithine transcarbamylase deficient patient following adenoviral gene transfer. *Mol Genet Metab* 80, 148-158.

Ronan, B.A., Agrwal, N., Carey, E.J., De Petris, G., Kusne, S., Seville, M.T., Blair, J.E., and Vikram, H.R. (2014). Fulminant hepatitis due to human adenovirus. *Infection* 42, 105-111.

Runde, V., Ross, S., Trenchel, R., Lagemann, E., Basu, O., Renzing-Kohler, K., Schaefer, U.W., Roggendorf, M., and Holler, E. (2001). Adenoviral infection after allogeneic stem cell transplantation (SCT): report on 130 patients from a single SCT unit involved in a prospective multi center surveillance study. *Bone Marrow Transplant* 28, 51-57.

Rynans, S., Dzieciatkowski, T., Przybylski, M., Basak, G.W., Rusicka, P., Tomaszewska, A., Halaburda, K., Jedrzejczak, W.W., and Mlynarczyk, G. (2015). Incidence of adenoviral DNAemia in Polish adults undergoing allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 63, 79-84.

Saderi, H., Roustai, M.H., and Sabahi, F. (2000). Antibodies to enteric adenoviruses (Ad40 and Ad41) in sera from Iranian children. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 16, 145-147.

Samaraweera, G.R., Garcia, K., Druce, J., Williams, H., Bradshaw, C.S., Fairley, C.K., Chow, E.P., Denham, I.M., Read, T.R., and Chen, M.Y. (2016). Characteristics of adenovirus urethritis among heterosexual men and men who have sex with men: a review of clinical cases. *Sex Transm Infect* 92, 172-174.

Saqib, R., Melton, L.B., Chandrakantan, A., Rice, K.M., Spak, C.W., Saad, R.D., Fenves, A.Z., and Barri, Y.M. (2010). Disseminated adenovirus infection in renal transplant recipients: the role of cidofovir and intravenous immunoglobulin. *Transpl Infect Dis* 12, 77-83.

Schultze-Florey, R.E., Tischer, S., Schwerk, N., Heim, A., Eiz-Vesper, B., and Maecker-Kolhoff, B. (2016). Monitoring of adenovirus (ADV)-specific T cells in a boy with ADV pneumonia and disseminated disease after lung transplantation. *Transpl Infect Dis* 18, 756-760.

Seidemann, K., Heim, A., Pfister, E.D., Koditz, H., Beilken, A., Sander, A., Melter, M., Sykora, K.W., Sasse, M., and Wessel, A. (2004). Monitoring of adenovirus infection in pediatric transplant recipients by quantitative PCR: report of six cases and review of the literature. *Am J Transplant* 4, 2102-2108.

Shinozaki, T., Araki, K., Ushijima, H., and Fujii, R. (1987). Antibody response to enteric adenovirus types 40 and 41 in sera from people in various age groups. *Journal of clinical microbiology* 25, 1679-1682.

Shirali, G.S., Ni, J., Chinnock, R.E., Johnston, J.K., Rosenthal, G.L., Bowles, N.E., and Towbin, J.A. (2001). Association of viral genome with graft loss in children after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 344, 1498-1503.

Sive, J.I., Thomson, K.J., Morris, E.C., Ward, K.N., and Peggs, K.S. (2012). Adenoviremia has limited clinical impact in the majority of patients following alemtuzumab-based allogeneic stem cell transplantation in adults. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 55, 1362-1370.

Slatter, M.A., Read, S., Taylor, C.E., Crooks, B.N., Abinun, M., Flood, T.J., Cant, A.J., Wright, C., and Gennery, A.R. (2005). Adenovirus type F subtype 41 causing disseminated disease following bone marrow transplantation for immunodeficiency. *Journal of clinical microbiology* 43, 1462-1464.

Srinivasan, A., Klepper, C., Sunkara, A., Kang, G., Carr, J., Gu, Z., Leung, W., and Hayden, R.T. (2015). Impact of adenoviral stool load on adenoviremia in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients. *Pediatr Infect Dis J* 34, 562-565.

Storsley, L., and Gibson, I.W. (2011). Adenovirus interstitial nephritis and rejection in an allograft. *J Am Soc Nephrol* 22, 1423-1427.

Sujeet, K., Vasudev, B., Desai, P., Bellizzi, J., Novoa-Takara, L., He, C., and El-Meanawy, A. (2011). Acute kidney injury requiring dialysis secondary to adenovirus nephritis in renal transplant recipient. *Transpl Infect Dis* 13, 174-177.

Sukdolak, C., Tischer, S., Dieks, D., Figueiredo, C., Goudeva, L., Heuft, H.G., Verboom, M., Immenschuh, S., Heim, A., Borchers, S., et al. (2013). CMV-, EBV- and ADV-specific T cell immunity: screening and monitoring of potential third-party donors to improve post-transplantation outcome. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 19, 1480-1492.

Trousdale, M.D., Goldschmidt, P.L., and Nobrega, R. (1994). Activity of ganciclovir against human adenovirus type-5 infection in cell culture and cotton rat eyes. *Cornea* 13, 435-439.

Umekawa, T., and Kurita, T. (1996). Acute hemorrhagic cystitis by adenovirus type 11 with and without type 37 after kidney transplantation. *Urol Int* 56, 114-116.

Veltrop-Duits, L.A., van Vreeswijk, T., Heemskerk, B., Thijssen, J.C., El Seady, R., Jol-van der Zijde, E.M., Claas, E.C., Lankester, A.C., van Tol, M.J., and Schilham, M.W. (2011). High titers of pre-existing adenovirus serotype-specific neutralizing antibodies in the host predict viral reactivation after allogeneic stem cell transplantation in children. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 52, 1405-1413.

Wallot, M.A., Dohna-Schwake, C., Auth, M., Nadalin, S., Fiedler, M., Malago, M., Broelsch, C., and Voit, T. (2006). Disseminated adenovirus infection with respiratory failure in pediatric liver transplant recipients: impact of intravenous cidofovir and inhaled nitric oxide. *Pediatr Transplant* *10*, 121-127.

Watcharananan, S.P., Avery, R., Ingsathit, A., Malathum, K., Chantratita, W., Mavichak, V., Chalermpanyakorn, P., Jirasiritham, S., and Sumethkul, V. (2011). Adenovirus disease after kidney transplantation: course of infection and outcome in relation to blood viral load and immune recovery. *Am J Transplant* *11*, 1308-1314.

Wreghitt, T.G., Gray, J.J., Ward, K.N., Salt, A., Taylor, D.L., Alp, N.J., and Tyms, A.S. (1989). Disseminated adenovirus infection after liver transplantation and its possible treatment with ganciclovir. *J Infect* *19*, 88-89.

Yilmaz, M., Chemaly, R.F., Han, X.Y., Thall, P.F., Fox, P.S., Tarrand, J.J., De Lima, M.J., Hosing, C.M., Papat, U.R., Shpall, E., *et al.* (2013). Adenoviral infections in adult allogeneic hematopoietic SCT recipients: a single center experience. *Bone Marrow Transplant* *48*, 1218-1223.

Yun, H.C., and Prakash, V. (2008). Transmission of adenovirus serotype 14 in the health care setting. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* *46*, 1935-1936.

H.7. BK-Polyomavirus

1. Allgemeiner Teil

1.1. Virus

Bezeichnung/Abkürzung	BK-Polyomavirus/BKPyV
Taxonomisch	Humanes Polyomavirus 1
Familie/Unterfamilie/Gattung	Familie Polyomaviridae, Genus Betapolyomavirus, 4 Subtypen (70-80% Typ I, 10-20% Typ IV)
Umweltstabilität	Relativ umweltresistent (unbehülltes, stabiles Virus)
Desinfektionsmittelwirkbereich	Viruzide Desinfektionsmittel notwendig (RKI-Liste Bereich B)
Wirt	Mensch (kein Tierreservoir)
Verbreitung	Weltweit
Seroprävalenz	Altersabhängig (Gossai et al., 2016; Knowles et al., 2003) <ul style="list-style-type: none">• 4 Jahre: 64%• 9 Jahre: 91%• Erwachsene: 80-90%
Inkubationszeit	unbekannt (i.d.R. asymptomatische Primärfektion)
Ausscheidung/Übertragung	Primärfektion wahrscheinlich über den Respirationstrakt. Schmierinfektionen (Urin, Faeces), transplazentare und Übertragung mittels Bluttransfusionen (Kuppachi et al., 2016) wurden beschrieben. 7% gesunder Blutspender und ca. 50% Stammzelltransplantierte haben eine BKPy-Virurie. Bei Nierentransplantation (NTX) durch Donor-Organ übertragbar.
Erkrankung Immungesunde	Keine: Primärfektion asymptomatisch oder milde respiratorische Symptome, nach Primärfektion im Kindesalter lebenslange Persistenz u.a. im Urogenitaltrakt; Reaktivierung bei Immunkompetenten asymptomatisch.
Erkrankung Immunsupprimierte	Primärfektion: nicht bekannt Solide Organtransplantation (SOT): Polyomavirus-assoziierte Nephropathie (PyVAN); allogene Stammzelltransplantation (allo-SZT): hämorrhagische Cystitis (HC), Enzephalitis (selten) (Bourlon et al., 2017; Lopes da Silva, 2011; Zhang et al., 2017)
Infektiosität/Kontagiosität	Im Urin kann das Virus in hoher Konzentration vorliegen.
Therapeutische Maßnahmen	Reduktion bzw. Modifikation der Immunsuppression
Antivirale Therapie	Keine zugelassene antivirale Therapie vorhanden. <i>Off-label</i> Anwendung von Cidofovir (CDV) i.v. und anderen Medikamenten sind beschrieben (siehe 1.4 und 2.3).
Prophylaxe	Standard-Hygienemaßnahmen. Nach allo-SZT ist Hyperhydratation (intravenöse Gabe isotoner Lösungen) als Prophylaxe für HC beschrieben (Gargiulo et al., 2014), insbesondere bei myeloablativer Konditionierung mit Cyclophosphamid und/oder Busulfan (Cesaro et al., 2018).
Impfung	nicht vorhanden

1.2. Klinische Symptomatik

Bei Nierentransplantation (NTX) tritt die **Polyomavirus-assoziierte Nephropathie (PyVAN)** bei 1-15% der Patienten auf, bei hoher BKPyV-Konzentration im Urin sogar bei einem Drittel. PyVAN ist am häufigsten im ersten Jahr nach NTX (95% in den ersten beiden Jahren nach NTX). PyVAN kann zur Beeinträchtigung der Nierenfunktion bis zum Organverlust führen. Die PyVAN verläuft in drei Stadien und ist charakterisiert durch den Grad der tubulären Atrophie, der interstitiellen Entzündung und Fibrose sowie des zytopathischen Effekts. Mit fortschreitender PyVAN nimmt die Rate des Transplantatverlusts von unter 10% auf mehr als 80% zu. Im Stadium A liegen Tubulusatrophie, interstitielle Entzündung und Fibrose von weniger als 10% vor. Im Stadium B überwiegen die interstitielle Entzündung von mehr als 50% ohne ausgeprägte Tubulusatrophie und die interstitielle Fibrose von weniger als 50%. Im Stadium C liegen eine ausgeprägte Tubulusatrophie und eine interstitielle Fibrose von mehr als 50% vor (Hirsch et al., 2013). Da die Läsionen der Nephropathie in den frühen Stadien lokalisiert vorkommen, ist die Rate der falsch-negativen Biopsien mit 10–30% nicht außer Acht zu lassen (Drachenberg et al., 2004).

Risikofaktoren für PyVAN bei NTX sind HLA-Mismatches zwischen Empfänger und Spender, postmortale Spende, Alter des Empfängers (ältere Patienten und Kleinkinder haben ein erhöhtes Risiko), bei Kindern eine obstruktive Uropathie als Nierengrundkrankheit, männliches Geschlecht, fehlende oder niedrige Genotyp-spezifische neutralisierende BKPyV-Antikörper beim Empfänger bzw. hohe BKPyV-Antikörperspiegel beim Spender, sowie Stärke und Art des immunsuppressiven Regimes (De Caprio, 2013; Hirsch et al., 2014; Hirsch et al., 2013; Hocker et al., 2018a; Solis et al., 2018; Trofe-Clark and Sawinski, 2016; Wunderink et al., 2017).

Nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation (SZT) tritt eine **BKPyV-assoziierte hämorrhagische Cystitis (HC)** bei 5-25% der Patienten auf, vor allem nach allogener SZT (allo-SZT) (Erwachsene 5->50%; Kinder 8-25%) (Cesaro et al., 2018; Gargiulo et al., 2014; Kloos et al., 2013; Rorije et al., 2014). Die BKPyV-assoziierte HC tritt 1 Woche bis 6 Monate, meist 2 bis 8 Wochen, nach allo-SZT auf. Die HC wird in 4 Grade eingeteilt (Grad 1: mikroskopische Hämaturie; Grad 2: makroskopische Hämaturie; Grad 3: makroskopische Hämaturie + Gerinnsel; Grad 4: makroskopische Hämaturie + Gerinnsel + eingeschränkter Nierenfunktion infolge Obstruktion). Ca. ein Drittel der HC verlaufen schwer (Gargiulo et al., 2014). Die Symptome reichen von Hämaturie ohne Dysurie bis zu schmerzhafter Hämaturie mit Abdominalschmerzen. Eine Blasantamponade durch Blutgerinnsel in der Blase ist möglich. Selten kommt es zu BKPyV-assoziierten Ureterstenosen (De Caprio, 2013).

Über einen Zusammenhang zwischen Nierenfunktionsstörungen und symptomatischer BKPyV-Infektion, der auch mit einer verschlechterten Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert ist, wurde bei allo-SZT berichtet (Abudayyeh et al., 2016; Schneidewind et al., 2016). Dabei werden chemotherapiebedingte BKPyV-Reaktivierungen in Verbindung mit immunologischen Reaktionen von Spender-Lymphozyten gegen BKPyV-Antigene im uroepithelialen Empfängergewebe und zelltoxische Wirkungen der verwendeten Immunsuppressiva als Auslöser von Harnverhalt und Nierenversagen angesehen (Leung et al., 2001; Leung et al., 2005). Möglicherweise können BKPyV-Reaktivierungen mit sehr hoher Plasma-Viruslast bei allo-SZT mit HC auch zu gastrointestinalen Blutungen führen (Koskenvuo et al., 2015).

Risikofaktoren für die Entwicklung einer BKPyV-assoziierten HC nach allo-SZT sind myeloablative Konditionierung, CMV-Virämie und schwere akute Transplantat-gegen-Wirtserkrankung (GvHD) (Uhm et al., 2014). Sowohl PyVAN als auch HC treten nur selten bei anderen Immunsupprimierten wie Leber-, Lungen-, Herztransplantierten oder Patienten mit angeborenen oder weiteren erworbenen Immundefekten auf (Hirsch et al., 2014; Hirsch et al., 2013; Kuppachi et al., 2016; Viswesh et al., 2015). Der Zusammenhang zwischen BKPyV-Reaktivierung und renaler Funktionseinschränkung bei diesen Patientengruppen ist jedoch bislang nur unzureichend belegt, sodass verlässliche Inzidenzangaben nicht möglich sind.

In einzelnen Fällen wurden bei Immunsupprimierten BKPyV-assoziierte Meningitis/Enzephalitis, Retinitis, Hepatitis und Pneumonie beschrieben (Chittick et al., 2013; Hirsch et al., 2013; Lopes da Silva, 2011; Zhang et al., 2017). Ein möglicher Zusammenhang zwischen BKPyV-Infektion und Tumorbildung im Urogenitaltrakt sowie potentiell anderen Malignomen beim Menschen wird kontrovers diskutiert und ist momentan nicht klar belegt (Bouvard et al., 2012; Dalianis and Hirsch, 2013; Papadimitriou et al., 2016).

1.3. Diagnostische Methoden

Methode	Anmerkungen
Decoy-Zellen mit viralen Einschlusskörperchen im Urin (BKPyV-infizierte Epithelzellen des Urogenitaltrakts)	Virale Einschlusskörperchen sind nach Papanicolaou-Färbung im Urinsediment durch Phasenkontrast-Mikroskopie nachweisbar. >10 Decoy-Zellen/Zytospin: Hinweis auf PyVAN, niedriger positiver prädiktiver Wert (Hirsch et al., 2002; Kuppachi et al., 2016)
Quantitative <i>Real-time</i> PCR (qPCR) aus Urin	Nach NTX ist die qPCR aus Urin zusammen mit der Viruslastbestimmung aus EDTA-Plasma diagnostische Routinemethode . Die Abwesenheit von Virurie schließt PyVAN und BKPyV-assoziierte HC aus (negativer prädiktiver Wert: 100%). Korrelation von Viruslast und Erkrankung: PyVAN: >10 ⁷ Kopien/ml; HC: >10 ⁷ - 10 ⁹ Kopien/ml; hohe Viruslasten im Urin können aber auch ohne PyVAN (positiver prädiktiver Wert: 40%) oder HC vorkommen. BKPyV ist im Urin 4-12 Wochen vor der Virämie und PyVAN nachweisbar (Cesaro et al., 2018; Hirsch et al., 2014; Hirsch et al., 2002; Hirsch et al., 2013; Kuppachi et al., 2016; Sawinski and Goral, 2015). Der konkrete Umrechnungsfaktor zwischen Kopien/ml und Internationalen Units (IU)/ml muss beim jeweiligen Labor erfragt werden.
qPCR aus EDTA-Plasma	Nach NTX ist die qPCR aus EDTA-Plasma zusammen mit der Viruslastbestimmung aus Urin diagnostische Routinemethode . Die Abwesenheit von Virämie schließt eine PyVAN nahezu aus (negativer prädiktiver Wert: fast 100%). Korrelation von Viruslast und Erkrankung: Anhaltend hohe Viruslast (>10 ⁴ Kopien/ml) im Plasma zeigt eine hohe Wahrscheinlichkeit für PyVAN an: positiver prädiktiver Wert für PyVAN innerhalb der nächsten 2-6 Wochen bei erhöhter Viruslast: 30-50%; bei sehr hoher Viruslast (>10 ⁶ Kopien/ml): >90%. Erhöhte Virämie-Spiegel im Plasma weisen in einigen Studien auch auf ein erhöhtes Risiko für HC in den ersten 100 d nach allo-SZT hin, sowohl bei Kindern (>10 ⁵ /ml) (Laskin et al., 2013) als auch bei Erwachsenen (>10 ⁴ /ml) (Erard et al., 2004), wobei bei asymptomatischen Patienten kein BKPyV-Screening, weder im Plasma noch im Urin empfohlen wird (Cesaro et al., 2018; Ghosh et al., 2016). Nach Reduktion der Immunsuppression fällt die Viruslast im Plasma schneller als im Urin (Boan et al., 2016; Hirsch et al., 2014; Hirsch et al., 2002; Hirsch et al., 2013; Sawinski and Goral, 2015; Sharma et al., 2016). Der konkrete Umrechnungsfaktor zwischen Kopien/ml und Internationalen Units (IU)/ml muss beim jeweiligen Labor erfragt werden.
BKPyV-VP1-mRNA-Last im Urin	Ergänzend zur DNA-PCR als Maß für die BKPyV-Replikation; Risiko für PyVAN bei hoher BKPyV VP1-mRNA im Urin erhöht; nur wenige Untersuchungen liegen vor; niedriger positiver prädiktiver Wert (Astegiano et al., 2011; Bergallo et al., 2010; Dadhanian et al., 2010; Ding et al., 2002).
BKPyV-microRNA-B1 im Plasma	Ergänzend zur DNA-PCR als Maß für die BKPyV-Replikation; nur wenige Untersuchungen liegen vor, keine etablierte und validierte Methode (Li et al., 2014; Sharma et al., 2016)
Polyomavirus-Haufen-Test im Urin	BKPyV-"Haufen" bilden sich bei PyVAN in der Niere und sind im Urin als Marker für PyVAN elektronenmikroskopisch quantitativ nachweisbar. Nur wenige Studien liegen vor; Elektronenmikroskop notwendig (Laskin et al., 2016; Singh et al., 2009; Singh et al., 2015)

Methoden	Anmerkungen
Serologie	Aus diagnostischen Gründen nicht sinnvoll und nicht etabliert (hohe Seroprävalenz; keine validierten Testverfahren verfügbar). Für epidemiologische Untersuchungen werden hauptsächlich VLP (<i>virus like particles</i>)-ELISAs angewandt, wobei es Kreuzreaktivität mit SV40 geben kann (Cinque, 2010; Gossai et al., 2016). Neuere Untersuchungen benutzen Assays mit BKPyV Reporter-Vektoren (sog. Pseudovirionen) zum Nachweis Genotyp-spezifischer neutralisierender BKPyV-Antikörper. Hohe neutralisierende Antikörper-Konzentrationen gegen den vorliegenden BKPyV-Genotyp erniedrigen das Risiko für BKPyV-Replikation und PyVAN. Verfahren zum Nachweis neutralisierender Antikörper sind komplex, noch nicht standardisiert und validiert und für die Routine-Diagnostik nicht geeignet (Pastrana et al., 2012; Sharma et al., 2016; Solis et al., 2018).
T-Zell-Diagnostik	Keine kommerziellen Tests verfügbar. BKPyV-spezifische T-Zellen erwiesen sich in verschiedenen Studien als potenzieller Prognosemarker für das PyVAN-Risiko, wobei noch keine ausreichenden Evaluationen für den Einsatz in der Routine-Diagnostik vorliegen (Cinque, 2010; Sharma et al., 2016).
Nierentransplantatbiopsie und Immunhistologie	Eine Nierentransplantatbiopsie ist bei Verschlechterung der Nierenfunktion (Serumkreatinin-Anstieg) zur differential-diagnostischen Abgrenzung zur Transplantat-Abstoßung indiziert. Nur sehr selten bestehen PyVAN und Abstoßung gleichzeitig. Histologische Diagnosesicherung der PyVAN unter Verwendung der aktuellen Banff-Kriterien (Haas et al., 2018; Loupy et al., 2017) in Verbindung mit Immunhistochemie (mit kreuzreagierenden Anti-SV40 Large T-Antigen-Antikörpern) oder <i>in situ</i> Hybridisierung („bestätigte PyVAN“). Durch das fokale Auftreten der PyVAN sind falsch negative Resultate möglich (daher Minimum: 2 Biopsien, die vorzugsweise Medullage-webe enthalten sollten) (Hirsch et al., 2014; Hirsch et al., 2013; Kuppachi et al., 2016; Sharma et al., 2016).
Virusisolierung in Zellkulturen	möglich, für die Routinediagnostik nicht geeignet

Die qPCR aus EDTA-Plasma stellt aus pragmatischen und logistischen Gründen die bevorzugte Methode für das BKPyV-Monitoring nach NTX und bei Auftreten von Anzeichen für eine PyVAN nach Transplantation anderer Organe dar. Sie wird durch weitere Testverfahren ergänzt (vgl. 2.1). Alternativ ist auch die Verwendung von Urin für das BKPyV-Monitoring mittels qPCR nach NTX möglich. Dabei ist unter Berücksichtigung der in der Tabelle (vgl. 1.3) genannten Rahmenbedingungen (s. auch 2.2) eine Adaptation des BKPyV-Monitorings an die zentrumsspezifischen Charakteristika (z. B. sehr niedrige oder sehr hohe PyVAN-Inzidenz) ratsam (Hirsch et al., 2014; Hirsch et al., 2013).

In seltenen Fällen wurde JC-Polyomavirus (JCPyV) bei PyVAN gefunden. Bei BKPyV-negativer histologisch bestätigter PyVAN sollte an JCPyV gedacht werden und dieses Virus im Plasma mit qPCR gemessen werden. Eine intensivere immunsuppressive Therapie ist ein Risikofaktor für eine JCPyV-Replikation im Plasma und Urin (Hocker et al., 2018b). Wegen der Seltenheit wird kein generelles Screening auf JCPyV bei NTX empfohlen (Hirsch et al., 2014; Hirsch et al., 2013; Hocker et al., 2018b).

Vor und nach allo-SZT wird kein generelles BKPyV-Screening empfohlen (Cesaro et al., 2018) (siehe auch 2.1 und 2.2).

Die qPCR ist auch bei Stammzelltransplantierten wesentlicher Teil der diagnostischen Abklärung bei Verdacht auf HC (Material: Urin) und bei Auftreten von Hinweisen auf Nierenfunktions Einschränkung (Material: EDTA-Plasma) (Cesaro et al., 2018).

1.4. (Präemptive) Therapie

Die Reduktion bzw. Modifikation der Immunsuppression ist der therapeutische Ansatz der Wahl bei PyVAN (Kuppachi et al., 2016) [für Details siehe (Barth et al., 2017; Hirsch et al., 2014; Hirsch et al., 2013; Pham et al., 2014)]. Nach NTX war in einer retrospektiven Studie die Umstellung von einem Calcineurin-Inhibitor (Tacrolimus)-basierten Regime auf den mTOR-Inhibitor Sirolimus mit einer niedrigeren BKPyV-Virämie-Inzidenz assoziiert (Pascual et al., 2018; Tohme et al., 2015).

Bei allo-SZT ist Hyperhydratation (intravenöse Gabe isotoner Lösungen) als Prophylaxe für HC beschrieben, insbesondere bei myeloablativer Konditionierung mit Cyclophosphamid und/oder Busulfan (Cesaro et al., 2018).

Zur supportiven Behandlung der HC nach allo-SZT wurden Katheterisierung, i.v. (Hyper-)Hydratation, Spasmolytika, Analgetika, Blasenspülungen und hyperbare Oxygenierung (Überdruckkammer) eingesetzt (Cesaro et al., 2018; Gargiulo et al., 2014; Kloos et al., 2013; Rinaldo et al., 2013).

Für BKPyV sind keine zugelassenen antiviralen Medikamente verfügbar. Studien mit Cidofovir (CDV) i.v. bei fortgeschrittener PyVAN oder HC zeigen z.T. widersprüchliche Ergebnisse, aber meistens keinen positiven Effekt. Bei HC berichten einige retrospektive Studien über klinische Verbesserungen durch CDV (Araya et al., 2008; Cesaro et al., 2009; Cesaro et al., 2013; Ganguly et al., 2010; Hirsch et al., 2013; Johnston et al., 2010; Koskenvuo et al., 2013; Kuypers et al., 2009; Kuypers et al., 2005; Kwon et al., 2013; Savona et al., 2007; Vats et al., 2003; Wadei et al., 2006; Wu et al., 2009). Auch die optimale Dosierung für maximale Wirksamkeit bei möglichst geringer Nierentoxizität ist noch nicht abschließend evaluiert (Philippe et al., 2016). Aufgrund der Ungewissheit bezüglich der Effizienz, der Dosierung und der nephrotoxischen Nebenwirkungen wird der intravenöse Einsatz von CDV bei BKPyV-HC in den ECIL-Guidelines nicht standardmäßig empfohlen, sondern nur als eine Option genannt (Cesaro et al., 2018). Eine Reihe von Fallsammlungen weisen auf eine mögliche Wirksamkeit der intravesikalen Gabe von CDV hin (Sakurada et al., 2016; Schneidewind et al., 2018).

Brincidofovir (CMX001, BCV), ein potenteres Lipid-Ester-Derivat von CDV, inhibiert die BKPyV-Replikation *in vitro* in primären humanen Urothelzellen und könnte eine zukünftige Therapieoption für PyVAN und HC sein (Hirsch et al., 2013; Papanicolaou et al., 2015; Rinaldo et al., 2013; Tylden et al., 2015), wobei die Substanz derzeit für die Therapie von BKPyV-Infektionen in Deutschland nicht verfügbar ist.

Intravenöse Immunglobulin-Präparate (IVIG) enthalten BKPyV-spezifische Antikörper. Ihre Rolle für Therapie oder Prophylaxe von BKPyV bei solider Organtransplantation (SOT) (inklusive NTX) bzw. allo-SZT ist momentan unklar. Derzeit wird eine randomisierte prospektive Studie zur Therapie der PyVAN mit IVIG durchgeführt (Clinical trials.gov Identifier: NCT02659891). In nicht-randomisierten Kohortenstudien war eine Therapie mit IVIG in Verbindung mit einer Reduktion der immunsuppressiven Therapie mit einem guten *Outcome* assoziiert (Sener et al., 2006), so dass in Einzelfällen bei drohendem Transplantatverlust ein Therapieversuch mit IVIG gerechtfertigt ist. Da hochdosiertes IVIG auch bei akuter Nierentransplantat-Abstoßung wirksam sein kann, ist eine Behandlung insbesondere bei kombinierter PyVAN und Nierentransplantat-Abstoßung zu erwägen. Publierte Dosierungen von IVIG in dieser Indikation variieren zwischen 100 mg/kg Körpergewicht (KG) pro Woche über 10 Wochen über 0,5 g/kg KG alle 2 Wochen bis hin zu 1 g/kg KG einmal pro Monat.

Der Einsatz des Antirheumatikums Leflunomid im Rahmen der Modifikation der immunsuppressiven Therapie wird nicht mehr empfohlen (Cesaro et al., 2018; Hirsch et al., 2014; Hirsch et al., 2013; Johnston et al., 2010; Pham et al., 2014; Rinaldo et al., 2013; Sener et al., 2006).

Zwei randomisierte kontrollierte Studien zu Levofloxacin zur BKPyV-Prophylaxe bzw. Therapie nach NTX (Chinolone haben antivirale Eigenschaften gegen Polyomaviren) kamen zu dem Schluss, dass Levofloxacin nicht zur BKPyV-Prophylaxe bzw. -Therapie eingesetzt werden soll-

te (Knoll et al., 2014; Lee et al., 2014). Für die Verwendung von Ciprofloxacin ist die Datenlage uneinheitlich (Lebreton et al., 2016; Leung et al., 2005; Miller et al., 2011).

Als neue Therapieoption erwies sich der Transfer BKPyV-spezifischer T-Zellen von HLA-teilkompatiblen gesunden Spendern bei Patienten mit BKPyV-assoziiierter HC nach allo-SZT als vielversprechend (Tzannou et al., 2017). Eine Remission nach einer einzelnen Gabe wurde bei allen 16 Studienteilnehmern beobachtet. Derzeit steht diese Therapie nur in spezialisierten Zentren und im Rahmen klinischer Studien zur Verfügung.

1.5. Virusresistenz

Entfällt

2. Spezieller Teil mit jeweils evidenzbasierten Empfehlungen

2.1. Virologisches Screening vor Transplantation

Empfehlungen vor NTX:

Bei Patienten mit terminalem Nierenversagen als Folge einer PyVAN sollte unmittelbar vor NTX eine BKPyV-Viruslastbestimmung mittels qPCR als Ausgangswert im Plasma durchgeführt werden (Hirsch et al., 2014) (↑). Weitere BKPyV-spezifische Untersuchungen von Spender und Empfänger vor NTX (Antikörperbestimmungen, T-Zell-Diagnostik) werden derzeit nicht empfohlen (Hirsch et al., 2014) (Hirsch et al., 2014) (↓). Vor einer Retransplantation sollte die BKPyV-Viruslast entweder negativ oder zumindest um zwei log-Stufen gegenüber dem dokumentierten Spitzenwert gesunken sein (Hirsch et al., 2014) (↑).

Empfehlungen vor SOT außer NTX:

BKPyV-spezifische Diagnostik (Serologie und Molekularbiologie) soll weder beim Spender noch beim Empfänger erfolgen (Hirsch et al., 2014) (↓).

Empfehlungen vor allo-SZT:

Es sollte keine BKPyV-spezifische Diagnostik (Serologie und Molekularbiologie) bei Spender und Empfänger erfolgen (Cesaro et al., 2018; Ghosh et al., 2016; Rorije et al., 2014; Tomblyn et al., 2009) (↓).

2.2. Virologisches Monitoring nach Transplantation

Empfehlungen nach NTX:

Bei *Erwachsenen* soll einmal pro Monat ein BKPyV-Monitoring mittels qPCR im EDTA-Plasma für die ersten sechs Monate, danach in den Monaten 9, 12, 18 und 24 nach NTX durchgeführt werden (Hirsch et al., 2014; Hirsch et al., 2013) (↑↑). Screening auf BKPyV-Replikation kann alternativ auch durch Testung von Urin auf hohe BKPyV-Virurie erfolgen, welche der Virämie und der Nephropathie in der Regel vorausgeht (siehe unten), und die einen hohen negativen prädiktiven Wert bezüglich des Ausschlusses der PyVAN hat (Hirsch et al., 2014) (↑↑).

Ab Monat 24 soll bis 5 Jahre nach NTX jeweils jährlich eine BKPyV-Viruslastbestimmung mittels qPCR in EDTA-Plasma (oder Urin) erfolgen (Hirsch et al., 2014) (↑↑). Bei einer BKPyV-Virurie von über 10^7 Kopien/ml sollte eine Bestimmung der BKPyV-Viruslast im EDTA-Plasma erfolgen (Hirsch et al., 2014; Hirsch et al., 2013) (↑).

Beim BKPyV-Monitoring ist zu berücksichtigen, dass die Vorlaufzeit bis zur manifesten PyVAN nach Auftreten einer nachweislichen BKPyV-Virurie in der Regel 4 bis 12 Wochen, bei einer nachweislichen BKPyV-Virämie in der Regel 2 bis 6 Wochen beträgt (Hirsch et al., 2014; Hirsch et al., 2002; Hirsch et al., 2013; Sawinski and Goral, 2015).

Falls die BKPyV-Virämie 10^4 Kopien/ml übersteigt und eine Nierenfunktionsstörung auftritt, soll eine Nierentransplantat-Biopsie durchgeführt werden (Hirsch et al., 2014; Hirsch et al., 2013) (siehe auch den unten folgenden Hinweis zu Nierentransplantat-Biopsien) (↑↑). Mindestens zwei Biopsien sollten entnommen werden, die vorzugsweise Medullagewebe enthalten sollten (↑). Bei persistierender BKPyV-Virämie ($10^3 - 10^4$ Kopien/ml) sollte alle 2 Wochen eine Bestimmung der BKPyV-Viruslast im EDTA-Plasma durchgeführt werden (Anonymous, 2018; Hirsch et al., 2014) (↑).

Bei einer Nierentransplantat-Biopsie sollten die gewonnenen Gewebeproben für histopathologische und spezifische immunhistochemische bzw. in-situ-Hybridisierung Untersuchungen (z. B. *Large* oder *Small T-Antigen*, VP1-Kapsidproteine) verwendet werden (Hirsch et al., 2014) (↑↑). Eine Testung der Gewebeproben auf BKPyV-DNA stellt keinen Ersatz für die Immunhistochemie dar, kann aber zur Ergänzung der Diagnosestellung erfolgen, wenn eine Immunhistochemie nicht möglich ist (Hirsch et al., 2014). Falls eine Bestimmung der BKPyV-DNA in Gewebeproben durchgeführt wird, sollte das Ergebnis in Genomäquivalenten pro diploiden (Wirts-)Zellen mitgeteilt werden, um einen semiquantitativen Vergleich der Resultate mit nicht betroffenen Gewebeproben zu ermöglichen (Hirsch et al., 2014).

Die ergänzende Verwendung anderer Testmethoden (z. B. Antikörperbestimmungen, BKPyV-VP1-mRNA, BKPyV micro-RNA, Nachweis BKPyV-spezifischer T-Zellen) wird aufgrund der eingeschränkten Validierung und Verfügbarkeit nicht als Routineverfahren, sondern nur im Rahmen von Studien empfohlen.

Bei Kindern und Jugendlichen (Empfänger <18 Jahre) (Harambat et al., 2013) wird eine etwas höhere Testfrequenz empfohlen: zusätzlich zu dem Monitoring-Programm bei Erwachsenen soll eine BKPyV-Viruslastbestimmung mittels qPCR im EDTA-Plasma (oder im Urin) auch in den Monaten 15 und 21, sowie halbjährlich ab Monat 24 bis 5 Jahre nach NTX im Urin oder EDTA-Plasma erfolgen, da bei 9,6% der Patienten mit BKPyV-Virämie dieses Ereignis spät, d.h. jenseits des 2. Jahres nach NTX auftritt (Harambat et al., 2013; Hirsch et al., 2014; Hocker et al., 2018a; Hymes et al., 2007; Hymes and Warsaw, 2006) (↑↑). Bei einer BKPyV-Virurie von über 10^7 Kopien/ml sollte eine Bestimmung der BKPyV-Viruslast im EDTA-Plasma durchgeführt werden (Hirsch et al., 2014; Hirsch et al., 2013) (↑).

Wie bei Erwachsenen ist auch bei Kindern und Jugendlichen beim BKPyV-Monitoring zu beachten, dass die Vorlaufzeit bei einem positiven BKPyV-Nachweis bis zur Ausbildung einer PyVAN bei Verwendung von Urin in der Regel 4 bis 12 Wochen, bei Verwendung von EDTA-Plasma in der Regel 2 bis 6 Wochen beträgt (Hirsch et al., 2014; Hirsch et al., 2002; Hirsch et al., 2013; Sawinski and Goral, 2015).

Das weitere Vorgehen bei Virämie und Nierenfunktionsstörung sollte analog zu dem bei Erwachsenen durchgeführt werden.

Empfehlungen nach SOT (außer NTX):

Es sollte kein generelles BKPyV-PCR-Monitoring durchgeführt werden (Hirsch et al., 2014; Kuppachi et al., 2016) (↓). Allerdings ist die Durchführung einer BKPyV-Testung mittels qPCR aus EDTA-Plasma aus differentialdiagnostischen Überlegungen bei Zeichen einer renalen Dysfunktion empfehlenswert (Kuppachi et al., 2016) (↑). Dies schließt bei positivem BKPyV-qPCR Resultat die Entnahme und immunhistochemische Untersuchung einer Nierenbiopsie mit ein (vgl. 2.4) (↑).

Empfehlungen nach allo-SZT:

Es sollte kein generelles BKPyV-PCR-Monitoring durchgeführt werden (↓). Bei Auftreten von Hinweisen auf eine Nierenfunktionseinschränkung sollte die Bestimmung der BKPyV-Viruslast mittels qPCR im Plasma erfolgen (Cesaro et al., 2018) (↑).

BKPyV-Virurie mit hoher Viruslast ist mit einem erhöhten Risiko für HC nach allo-SZT assoziiert, aber erhöhte Viruslasten sind nur hinweisend und nicht diagnostisch beweisend für eine HC. Studien zur BKPyV-Viruslast im Plasma kamen mehrheitlich zu dem Schluss, dass die Viruslastbestimmung im Plasma weder zur Vorhersage noch zur Diagnose einer HC geeignet ist (Dalianis and Ljungman, 2011; Ghosh et al., 2016; Rorije et al., 2014). BKPyV-Viruslasten im Plasma von $>10^3$ - 10^4 Kopien/ml werden in mehr als zwei Drittel der Episoden einer BKPyV-bedingten HC gefunden (Cesaro et al., 2018; Gargiulo et al., 2014; Ghosh et al., 2016; Kloos et al., 2013; Tomblyn et al., 2009; Zaia et al., 2009). Allerdings kann die Identifizierung von Patienten mit erhöhtem Risiko für komplizierte Verläufe in Verbindung mit BKPyV ein wichtiger Schritt zur Verbesserung der Prognose sein (Cesaro et al., 2018).

2.3. Empfehlungen zur (präemptiven) Therapie

Die ergänzende Verwendung von Therapiemethoden über die nachfolgend angeführten hinaus (z. B. IVIG oder adoptiver T-Zell-Transfer) wird aufgrund der eingeschränkten Validierung und Verfügbarkeit nur im Rahmen von Studien empfohlen.

Empfehlungen für erwachsene und pädiatrische NTX:

Bei histologisch bestätigter PyVAN soll eine Reduktion der immunsuppressiven Therapie (Tacrolimus und MMF reduzieren oder absetzen, Glukokortikoide belassen) sowie eine Kontrolle der Viruslast im Plasma alle 2 Wochen erfolgen (↑↑); bei fehlendem Viruslastabfall im Plasma soll eine weitere Adaption der Immunsuppression erfolgen (z.B. Austausch der Calcineurin- durch mTOR-Inhibitoren) (↑↑). Der Einsatz von Leflunomid, CDV und IVIG basiert nur auf wenigen Kasuistiken und Fallserien (siehe 1.4) (Hirsch et al., 2014; Hirsch et al., 2013).

Empfehlungen für erwachsene und pädiatrische SOT (außer NTX):

Bei histologisch bestätigter PyVAN soll eine Reduktion der immunsuppressiven Therapie in Abwägung zum Abstoßungsrisiko des Transplantats erfolgen (↑↑). Dabei wird ein schrittweises Vorgehen, beginnend mit der Reduktion der Antimetabolite (MMF oder Azathioprin) sowie eine Kontrolle der BKPyV-Viruslast im Plasma alle zwei Wochen empfohlen (Kuppachi et al., 2016). Bei fehlendem Viruslastabfall kann die Beteiligung von Nephrologen mit Erfahrung im Management von BKPyV-Infektion nach NTX sinnvoll sein (Kuppachi et al., 2016).

Empfehlungen für erwachsene und pädiatrische allo-SZT:

Bei HC soll eine symptomatische Therapie erfolgen (Spasmolytika, Analgetika, gute Hydrierung, Thrombozytentransfusion, eventuell als *ultima ratio* Blasenspülungen mittels Katheter) (↑↑). Die konsiliarische Einbindung von Urologen in die Behandlung kann hilfreich sein (↔). Bei starken Schmerzen oder Hb-relevanter Blutung in Verbindung mit einer hohen ($>10^7$ Kopien/ml) BKPyV-Urie kann eine *off-label* Therapie mit CDV i.v. bzw. intravesikal erwogen werden, wobei dies kontrovers diskutiert wird (Cesaro et al., 2018; Schneidewind et al., 2018) (↔). Retrospektive Studien zur Therapie der HC bei Kindern (Kwon et al., 2013) und bei Erwachsenen (Cesaro et al., 2009; Cesaro et al., 2013) zeigen eine Reduktion der BKPyV-Virämie und klinisches Ansprechen auf i.v. CDV (3-5 mg/kg KG alle 1-2 Wochen in Verbindung

mit der Gabe von Probenecid zur Nierenprotektion), wobei auch Regime mit niedriger Dosierung (0,5-1,5 mg/kg KG ein- bis dreimal pro Woche ohne Probenecid) und damit zu erwartender niedrigerer Nephrotoxizität beschrieben sind (Cesaro et al., 2009; Ganguly et al., 2010; Savona et al., 2007). Für weitere Details siehe auch 1.4 (Barth et al., 2017; Cesaro et al., 2018; Gargiulo et al., 2014; Harkensee et al., 2008; Kloos et al., 2013; Philippe et al., 2016; Rinaldo et al., 2013).

2.4. Diagnostik und Therapie bei Auftreten von Symptomen

2.4.1. Diagnostik bei Auftreten von Symptomen

Empfehlungen für erwachsene und pädiatrische NTX:

Bei Anzeichen für eine Transplantat-Dysfunktion sollte unabhängig von der BKPy-Viruslast im Urin eine BKPy-Viruslastbestimmung mittels qPCR im EDTA-Plasma erfolgen (Hirsch et al., 2014) (↑). Weiteres Vorgehen dann gemäß den Empfehlungen in Abschnitt 2.2.

Empfehlungen für erwachsene und pädiatrische SOT (außer NTX):

Bei Anzeichen für eine Nierenfunktionsstörung sollte frühzeitig eine differentialdiagnostische Abklärung einer PyVAN durch BKPy-Viruslastbestimmung mittels qPCR im EDTA-Plasma erfolgen (↑) und bei positivem Ergebnis durch Gewinnung und immunhistochemische Untersuchung von Nierenbiopsiematerial ergänzt werden (Hirsch et al., 2014; Kuppachi et al., 2016) (↑).

Empfehlungen für erwachsene und pädiatrische allo-SZT:

Bei V.a. HC soll eine Symptom-geleitete (Dysurie/Schmerzen mit Hämaturie) Diagnostik mittels BKPyV-qPCR aus Urin erfolgen (Cesaro et al., 2018; Gargiulo et al., 2014; Ghosh et al., 2016; Kloos et al., 2013; Tomblyn et al., 2009; Zaia et al., 2009) (↑↑). BKPy-Viruslasten im Plasma von $>10^3$ - 10^4 Kopien/ml werden in mehr als zwei Drittel der Episoden einer BKPyV-bedingten HC gefunden (Cesaro et al., 2018; Gargiulo et al., 2014; Ghosh et al., 2016; Kloos et al., 2013; Tomblyn et al., 2009; Zaia et al., 2009). Bei Hinweisen auf eine Nierenfunktionseinschränkung sollte zusätzlich die Testung von BKPyV aus EDTA-Plasma durchgeführt werden (Cesaro et al., 2018) (↑).

2.4.2. Therapie bei Auftreten von Symptomen (siehe 2.3)

Verfasser:

Hermann Einsele (DGHO)

Britta Höcker (GPN)

Johannes Korth (DGIM)

Britta Maecker-Kolhoff (GPOH)

Jürgen Rissland (GfV)

Burkhard Tönshoff (DTG)

Ulrike Wieland (GfV)

Oliver Witzke (DGfN)

Referenzen

- Abudayyeh, A., Hamdi, A., Lin, H., Abdelrahim, M., Rondon, G., Andersson, B.S., Afrough, A., Martinez, C.S., Tarrand, J.J., Kontoyiannis, D.P., *et al.* (2016). Symptomatic BK Virus Infection Is Associated With Kidney Function Decline and Poor Overall Survival in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* *16*, 1492-1502.
- Anonymous (2018). British Columbia Clinical Guidelines for Kidney Transplantation. Paper presented at: <http://www.transplantbcc.ca/health-professionals/transplant-clinical-guidelines/guidelines-for-transplant>
- Araya, C.E., Lew, J.F., Fennell, R.S., Neiberger, R.E., and Dharnidharka, V.R. (2008). Intermediate dose cidofovir does not cause additive nephrotoxicity in BK virus allograft nephropathy. *Pediatric transplantation* *12*, 790-795.
- Astegiano, S., Bergallo, M., Terlizzi, M.E., Sidoti, F., Gambarino, S., Messina, M., Costa, C., Segoloni, G.P., and Cavallo, R. (2011). Combined measurement of serum DNA and urine VP1 messenger RNA in monitoring BK virus replication in kidney graft recipients. *Transplantation proceedings* *43*, 1052-1054.
- Barth, H., Solis, M., Lepiller, Q., Sueur, C., Soulier, E., Caillard, S., Stoll-Keller, F., and Fafi-Kremer, S. (2017). 45 years after the discovery of human polyomaviruses BK and JC: Time to speed up the understanding of associated diseases and treatment approaches. *Critical reviews in microbiology* *43*, 178-195.
- Bergallo, M., Astegiano, S., Sidoti, F., Mantovani, S., Segoloni, G.P., Cavallo, R., and Costa, C. (2010). Real-time RT-PCR assay for the quantitation of polyomavirus BK VP1 mRNA levels in urine. *Molecular biotechnology* *45*, 82-86.
- Boan, P., Hewison, C., Swaminathan, R., Irish, A., Warr, K., Sinniah, R., Pryce, T.M., and Flexman, J. (2016). Optimal use of plasma and urine BK viral loads for screening and predicting BK nephropathy. *BMC infectious diseases* *16*, 342.
- Bourlon, C., Alamoudi, S., Kumar, D., Viswabandya, A., Thyagu, S., Michelis, F.V., Kim, D.D., Lipton, J.H., Messner, H.A., and Deotare, U. (2017). A short tale of blood, kidney and brain: BK virus encephalitis in an allogeneic stem cell transplant recipient. *Bone marrow transplantation* *52*, 907-909.
- Bouvard, V., Baan, R.A., Grosse, Y., Lauby-Secretan, B., El Ghissassi, F., Benbrahim-Tallaa, L., Guha, N., Straif, K., and Group, W.H.O.I.A.f.R.o.C.M.W. (2012). Carcinogenicity of malaria and of some polyomaviruses. *The Lancet Oncology* *13*, 339-340.
- Cesaro, S., Dalianis, T., Hanssen Rinaldo, C., Koskenvuo, M., Pegoraro, A., Einsele, H., Cordonnier, C., Hirsch, H.H., and Group, E.-. (2018). ECIL guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of BK polyomavirus-associated haemorrhagic cystitis in haematopoietic stem cell transplant recipients. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* *73*, 12-21.
- Cesaro, S., Hirsch, H.H., Faraci, M., Owoc-Lempach, J., Beltrame, A., Tendas, A., Baltadakis, I., Dalle, J.H., Koc, Y., Toporski, J., *et al.* (2009). Cidofovir for BK virus-associated hemorrhagic cystitis: a retrospective study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* *49*, 233-240.
- Cesaro, S., Pillon, M., Tridello, G., Aljurf, M., Martino, R., Schroyens, W., Nozzoli, C., Barba, P., Faraci, M., Fagioli, F., *et al.* (2013). Relationship between clinical and BK virological response in patients with late hemorrhagic cystitis treated with cidofovir: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone marrow transplantation* *48*, 809-813.
- Chittick, P., Williamson, J.C., and Ohl, C.A. (2013). BK virus encephalitis: case report, review of the literature, and description of a novel treatment modality. *The Annals of pharmacotherapy* *47*, 1229-1233.
- Cinque, P., Dumoulin, A., Hirsch, H.H. (2010). Diagnosis of Polyomavirus Infection, Replication, and Disease. In Lennette's Laboratory Diagnosis of Viral Infections, K.R. Jerome, ed. (Informa Healthcare), pp. 401-410.
- Dadhania, D., Snopkowski, C., Ding, R., Muthukumar, T., Lee, J., Bang, H., Sharma, V.K., Seshan, S., August, P., Kapur, S., *et al.* (2010). Validation of noninvasive diagnosis of BK virus nephropathy and identification of prognostic biomarkers. *Transplantation* *90*, 189-197.
- Dalianis, T., and Hirsch, H.H. (2013). Human polyomaviruses in disease and cancer. *Virology* *437*, 63-72.
- Dalianis, T., and Ljungman, P. (2011). Full myeloablative conditioning and an unrelated HLA mismatched donor increase the risk for BK virus-positive hemorrhagic cystitis in allogeneic hematopoietic stem cell transplanted patients. *Anticancer research* *31*, 939-944.
- De Caprio, J.A., Imperiale, M.J., Major, E.O. (2013). Polyomaviruses. In Fields Virology, D.M. Knipe, Howley, P.M., ed. (Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins), pp. 1633ff.
- Ding, R., Medeiros, M., Dadhania, D., Muthukumar, T., Kracker, D., Kong, J.M., Epstein, S.R., Sharma, V.K., Seshan, S.V., Li, B., *et al.* (2002). Noninvasive diagnosis of BK virus nephritis by measurement of messenger RNA for BK virus VP1 in urine. *Transplantation* *74*, 987-994.
- Drachenberg, C.B., Papadimitriou, J.C., Hirsch, H.H., Wali, R., Crowder, C., Nogueira, J., Cangro, C.B., Mendley, S., Mian, A., and Ramos, E. (2004). Histological patterns of polyomavirus nephropathy: correlation with graft outcome and viral load. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* *4*, 2082-2092.
- Erard, V., Storer, B., Corey, L., Nollkamper, J., Huang, M.L., Limaye, A., and Boeckh, M. (2004). BK virus infection in hematopoietic stem cell transplant recipients: frequency, risk factors, and association with postengraftment hemorrhagic cystitis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* *39*, 1861-1865.
- Ganguly, N., Clough, L.A., Dubois, L.K., McGuiRK, J.P., Abhyankar, S., Aljitawi, O.S., O'Neal, N., Divine, C.L., and Ganguly, S. (2010). Low-dose cidofovir in the treatment of symptomatic BK virus infection in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis of an algorithmic approach. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society* *12*, 406-411.
- Gargiulo, G., Orlando, L., Alberani, F., Crabu, G., Di Maio, A., Duranti, L., Errico, A., Liptrott, S., Pitrone, R., Santarone, S., *et al.* (2014). Haemorrhagic cystitis in haematopoietic stem cell transplantation (HSCT): a prospective observational study of

incidence and management in HSCT centres within the GITMO network (Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo).

Ecancermedicalscience 8, 420.

Ghosh, A., Tan, T.T., Linn, Y.C., Gopalakrishnan, S., Goh, Y.T., Hwang, W., Tan, B.H., Ho, A., and Phipps, C. (2016). What We Learned From Plasma BK-Virus Monitoring in Allogeneic Hematopoietic Transplant Recipients. *Transplantation* 100, e17-18.

Gossai, A., Waterboer, T., Nelson, H.H., Michel, A., Willhauck-Fleckenstein, M., Farzan, S.F., Hoen, A.G., Christensen, B.C., Kelsey, K.T., Marsit, C.J., *et al.* (2016). Seroepidemiology of Human Polyomaviruses in a US Population. *American journal of epidemiology* 183, 61-69.

Haas, M., Loupy, A., Lefaucheur, C., Roufosse, C., Glotz, D., Seron, D., Nankivell, B.J., Halloran, P.F., Colvin, R.B., Akalin, E., *et al.* (2018). The Banff 2017 Kidney Meeting Report: Revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 18, 293-307.

Harambat, J., van Stralen, K.J., Schaefer, F., Grenda, R., Jankauskiene, A., Kostic, M., Macher, M.A., Maxwell, H., Puretic, Z., Raes, A., *et al.* (2013). Disparities in policies, practices and rates of pediatric kidney transplantation in Europe. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 13, 2066-2074.

Harkensee, C., Vasdev, N., Gennery, A.R., Willetts, I.E., and Taylor, C. (2008). Prevention and management of BK-virus associated haemorrhagic cystitis in children following haematopoietic stem cell transplantation—a systematic review and evidence-based guidance for clinical management. *British journal of haematology* 142, 717-731.

Hirsch, H.H., Babel, N., Comoli, P., Friman, V., Ginevri, F., Jardine, A., Lautenschlager, I., Legendre, C., Midtvedt, K., Munoz, P., *et al.* (2014). European perspective on human polyomavirus infection, replication and disease in solid organ transplantation. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 20 Suppl 7, 74-88.

Hirsch, H.H., Knowles, W., Dickenmann, M., Passweg, J., Klimkait, T., Mihatsch, M.J., and Steiger, J. (2002). Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients. *The New England journal of medicine* 347, 488-496.

Hirsch, H.H., Randhawa, P., and Practice, A.S.T.I.D.C.o. (2013). BK polyomavirus in solid organ transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 13 Suppl 4, 179-188.

Hocker, B., Schneble, L., Murer, L., Carraro, A., Pape, L., Kranz, B., Oh, J., Zirngibl, M., Dello Strologo, L., Buscher, A., *et al.* (2018a). Epidemiology of and Risk Factors for BK Polyomavirus Replication and Nephropathy in Pediatric Renal Transplant Recipients: An International CERTAIN Registry Study. *Transplantation* 2018 Aug 20 doi: 101097/TP0000000000002414.

Hocker, B., Tabatabai, J., Schneble, L., Oh, J., Thiel, F., Pape, L., Rusai, K., Topaloglu, R., Kranz, B., Klaus, G., *et al.* (2018b). JC polyomavirus replication and associated disease in pediatric renal transplantation: an international CERTAIN Registry study. *Pediatric nephrology* 33, 2343-2352.

Hymes, L.C., Greenbaum, L., Amaral, S.G., and Warshaw, B.L. (2007). Surveillance renal transplant biopsies and subclinical rejection at three months post-transplant in pediatric recipients. *Pediatric transplantation* 11, 536-539.

Hymes, L.C., and Warshaw, B.L. (2006). Polyomavirus (BK) in pediatric renal transplants: evaluation of viremic patients with and without BK associated nephritis. *Pediatric transplantation* 10, 920-922.

Johnston, O., Jaswal, D., Gill, J.S., Doucette, S., Fergusson, D.A., and Knoll, G.A. (2010). Treatment of polyomavirus infection in kidney transplant recipients: a systematic review. *Transplantation* 89, 1057-1070.

Kloos, R.Q., Boelens, J.J., de Jong, T.P., Versluys, B., and Bierings, M. (2013). Hemorrhagic cystitis in a cohort of pediatric transplantations: incidence, treatment, outcome, and risk factors. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 19, 1263-1266.

Knoll, G.A., Humar, A., Fergusson, D., Johnston, O., House, A.A., Kim, S.J., Ramsay, T., Chasse, M., Pang, X., Zaltzman, J., *et al.* (2014). Levofloxacin for BK virus prophylaxis following kidney transplantation: a randomized clinical trial. *Jama* 312, 2106-2114.

Knowles, W.A., Pipkin, P., Andrews, N., Vyse, A., Minor, P., Brown, D.W., and Miller, E. (2003). Population-based study of antibody to the human polyomaviruses BKV and JCV and the simian polyomavirus SV40. *Journal of medical virology* 71, 115-123.

Koskenvuo, M., Dumoulin, A., Lautenschlager, I., Auvinen, E., Mannonen, L., Anttila, V.J., Jahnukainen, K., Saarinen-Pihkala, U.M., and Hirsch, H.H. (2013). BK polyomavirus-associated hemorrhagic cystitis among pediatric allogeneic bone marrow transplant recipients: treatment response and evidence for nosocomial transmission. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 56, 77-81.

Koskenvuo, M., Lautenschlager, I., Kardas, P., Auvinen, E., Mannonen, L., Huttunen, P., Taskinen, M., Vettenranta, K., and Hirsch, H.H. (2015). Diffuse gastrointestinal bleeding and BK polyomavirus replication in a pediatric allogeneic haematopoietic stem cell transplant patient. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 62, 72-74.

Kuppachi, S., Kaur, D., Holanda, D.G., and Thomas, C.P. (2016). BK polyoma virus infection and renal disease in non-renal solid organ transplantation. *Clinical kidney journal* 9, 310-318.

Kuypers, D.R., Bammens, B., Claes, K., Evenepoel, P., Lerut, E., and Vanrenterghem, Y. (2009). A single-centre study of adjuvant cidofovir therapy for BK virus interstitial nephritis (BKVIN) in renal allograft recipients. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 63, 417-419.

Kuypers, D.R., Vandooren, A.K., Lerut, E., Evenepoel, P., Claes, K., Snoeck, R., Naesens, L., and Vanrenterghem, Y. (2005). Adjuvant low-dose cidofovir therapy for BK polyomavirus interstitial nephritis in renal transplant recipients. *American*

journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons 5, 1997-2004.

Kwon, H.J., Kang, J.H., Lee, J.W., Chung, N.G., Kim, H.K., and Cho, B. (2013). Treatment of BK virus-associated hemorrhagic cystitis in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients with cidofovir: a single-center experience. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society* 15, 569-574.

Laskin, B.L., Denburg, M., Furth, S., Diorio, D., Goebel, J., Davies, S.M., and Jodele, S. (2013). BK viremia precedes hemorrhagic cystitis in children undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 19, 1175-1182.

Laskin, B.L., Singh, H.K., Beier, U.H., Moatz, T., Furth, S.L., Bunin, N., Witte, D., Goebel, J., Davies, S.M., Dandoy, C., *et al.* (2016). The Noninvasive Urinary Polyomavirus Haufen Test Predicts BK Virus Nephropathy in Children After Hematopoietic Cell Transplantation: A Pilot Study. *Transplantation* 100, e81-87.

Lebreton, M., Esposito, L., Mengelle, C., Del Bello, A., Delarche, A., Dorr, G., Milongo, D., Marion, O., Izopet, J., and Kamar, N. (2016). A 3-month course of ciprofloxacin does not prevent BK virus replication in heavily immunosuppressed kidney-transplant patients. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 79, 61-67.

Lee, B.T., Gabardi, S., Grafals, M., Hofmann, R.M., Akalin, E., Aljanabi, A., Mandelbrot, D.A., Adey, D.B., Heher, E., Fan, P.Y., *et al.* (2014). Efficacy of levofloxacin in the treatment of BK viremia: a multicenter, double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* : CJASN 9, 583-589.

Leung, A.Y., Suen, C.K., Lie, A.K., Liang, R.H., Yuen, K.Y., and Kwong, Y.L. (2001). Quantification of polyoma BK viruria in hemorrhagic cystitis complicating bone marrow transplantation. *Blood* 98, 1971-1978.

Leung, A.Y., Yuen, K.Y., and Kwong, Y.L. (2005). Polyoma BK virus and haemorrhagic cystitis in haematopoietic stem cell transplantation: a changing paradigm. *Bone marrow transplantation* 36, 929-937.

Li, J.Y., McNicholas, K., Yong, T.Y., Rao, N., Coates, P.T., Higgins, G.D., Carroll, R.P., Woodman, R.J., Michael, M.Z., and Gleadle, J.M. (2014). BK virus encoded microRNAs are present in blood of renal transplant recipients with BK viral nephropathy. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 14, 1183-1190.

Lopes da Silva, R. (2011). BK virus neurotropism. *Journal of infection and public health* 4, 103-104.

Loupy, A., Haas, M., Solez, K., Racusen, L., Glotz, D., Seron, D., Nankivell, B.J., Colvin, R.B., Afrouzian, M., Akalin, E., *et al.* (2017). The Banff 2015 Kidney Meeting Report: Current Challenges in Rejection Classification and Prospects for Adopting Molecular Pathology. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 17, 28-41.

Miller, A.N., Glode, A., Hogan, K.R., Schaub, C., Kramer, C., Stuart, R.K., and Costa, L.J. (2011). Efficacy and safety of ciprofloxacin for prophylaxis of polyomavirus BK virus-associated hemorrhagic cystitis in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 17, 1176-1181.

Papadimitriou, J.C., Randhawa, P., Rinaldo, C.H., Drachenberg, C.B., Alexiev, B., and Hirsch, H.H. (2016). BK Polyomavirus Infection and Renourinary Tumorigenesis. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 16, 398-406.

Papanicolaou, G.A., Lee, Y.J., Young, J.W., Seshan, S.V., Boruchov, A.M., Chittick, G., Mommeja-Marin, H., and Glezerman, I.G. (2015). Brincidofovir for polyomavirus-associated nephropathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 65, 780-784.

Pascual, J., Berger, S.P., Witzke, O., Tedesco, H., Mulgaonkar, S., Qazi, Y., Chadban, S., Oppenheimer, F., Sommerer, C., Oberbauer, R., *et al.* (2018). Everolimus with Reduced Calcineurin Inhibitor Exposure in Renal Transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 29, 1979-1991.

Pastrana, D.V., Brennan, D.C., Cuburu, N., Storch, G.A., Viscidi, R.P., Randhawa, P.S., and Buck, C.B. (2012). Neutralization serotyping of BK polyomavirus infection in kidney transplant recipients. *PLoS pathogens* 8, e1002650.

Pham, P.T., Schaenman, J., and Pham, P.C. (2014). BK virus infection following kidney transplantation: an overview of risk factors, screening strategies, and therapeutic interventions. *Current opinion in organ transplantation* 19, 401-412.

Philippe, M., Ranchon, F., Gilis, L., Schwiertz, V., Vantard, N., Ader, F., Labussiere-Wallet, H., Thomas, X., Nicolini, F.E., Wattel, E., *et al.* (2016). Cidofovir in the Treatment of BK Virus-Associated Hemorrhagic Cystitis after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 22, 723-730.

Rinaldo, C.H., Tylden, G.D., and Sharma, B.N. (2013). The human polyomavirus BK (BKPv): virological background and clinical implications. *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica* 121, 728-745.

Rorije, N.M., Shea, M.M., Satyanarayana, G., Hammond, S.P., Ho, V.T., Baden, L.R., Antin, J.H., Soiffer, R.J., and Marty, F.M. (2014). BK virus disease after allogeneic stem cell transplantation: a cohort analysis. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 20, 564-570.

Sakurada, M., Kondo, T., Umeda, M., Kawabata, H., Yamashita, K., and Takaori-Kondo, A. (2016). Successful treatment with intravesical cidofovir for virus-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A case report and a review of the literature. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy* 22, 495-500.

Savona, M.R., Newton, D., Frame, D., Levine, J.E., Mineishi, S., and Kaul, D.R. (2007). Low-dose cidofovir treatment of BK virus-associated hemorrhagic cystitis in recipients of hematopoietic stem cell transplant. *Bone marrow transplantation* 39, 783-787.

Sawinski, D., and Goral, S. (2015). BK virus infection: an update on diagnosis and treatment. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 30, 209-217.

Schneidewind, L., Neumann, T., Burchardt, M., and Kruger, W. (2016). Urological Complications and BK Virus-Associated Diseases Under Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Urologia internationalis* 97, 434-439.

Schneidewind, L., Neumann, T., Schmidt, C.A., and Kruger, W. (2018). Comparison of intravenous or intravesical cidofovir in the treatment of BK polyomavirus-associated hemorrhagic cystitis following adult allogeneic stem cell transplantation-A systematic review. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society* 20, e12914.

Sener, A., House, A.A., Jevnikar, A.M., Boudville, N., McAlister, V.C., Muirhead, N., Rehman, F., and Luke, P.P. (2006). Intravenous immunoglobulin as a treatment for BK virus associated nephropathy: one-year follow-up of renal allograft recipients. *Transplantation* 81, 117-120.

Sharma, R., Tzetzio, S., Patel, S., Zachariah, M., Sharma, S., and Melendy, T. (2016). BK Virus in Kidney Transplant: Current Concepts, Recent Advances, and Future Directions. *Experimental and clinical transplantation : official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation* 14, 377-384.

Singh, H.K., Andreoni, K.A., Madden, V., True, K., Detwiler, R., Weck, K., and Nickleit, V. (2009). Presence of urinary Haufen accurately predicts polyomavirus nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 20, 416-427.

Singh, H.K., Reisner, H., Derebail, V.K., Kozlowski, T., and Nickleit, V. (2015). Polyomavirus nephropathy: quantitative urinary polyomavirus-Haufen testing accurately predicts the degree of intrarenal viral disease. *Transplantation* 99, 609-615.

Solis, M., Velay, A., Porcher, R., Domingo-Calap, P., Soulier, E., Joly, M., Meddeb, M., Kack-Kack, W., Moulin, B., Bahram, S., *et al.* (2018). Neutralizing Antibody-Mediated Response and Risk of BK Virus-Associated Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 29, 326-334.

Tohme, F.A., Kalil, R.S., and Thomas, C.P. (2015). Conversion to a sirolimus-based regimen is associated with lower incidence of BK viremia in low-risk kidney transplant recipients. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society* 17, 66-72.

Tomblyn, M., Chiller, T., Einsele, H., Gress, R., Sepkowitz, K., Storek, J., Wingard, J.R., Young, J.A., Boeckh, M.J., Center for International, B., *et al.* (2009). Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 15, 1143-1238.

Trofe-Clark, J., and Sawinski, D. (2016). BK and Other Polyomaviruses in Kidney Transplantation. *Seminars in nephrology* 36, 372-385.

Tylden, G.D., Hirsch, H.H., and Rinaldo, C.H. (2015). Brincidofovir (CMX001) inhibits BK polyomavirus replication in primary human urothelial cells. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 59, 3306-3316.

Tzannou, I., Papadopoulou, A., Naik, S., Leung, K., Martinez, C.A., Ramos, C.A., Carrum, G., Sasa, G., Lulla, P., Watanabe, A., *et al.* (2017). Off-the-Shelf Virus-Specific T Cells to Treat BK Virus, Human Herpesvirus 6, Cytomegalovirus, Epstein-Barr Virus, and Adenovirus Infections After Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 35, 3547-3557.

Uhm, J., Hamad, N., Michelis, F.V., Shanavas, M., Kuruvilla, J., Gupta, V., Lipton, J.H., Messner, H.A., Seftel, M., and Kim, D.D. (2014). The risk of polyomavirus BK-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic SCT is associated with myeloablative conditioning, CMV viremia and severe acute GVHD. *Bone marrow transplantation* 49, 1528-1534.

Vats, A., Shapiro, R., Singh Randhawa, P., Scantlebury, V., Tuzuner, A., Saxena, M., Moritz, M.L., Beattie, T.J., Gonwa, T., Green, M.D., *et al.* (2003). Quantitative viral load monitoring and cidofovir therapy for the management of BK virus-associated nephropathy in children and adults. *Transplantation* 75, 105-112.

Viswesh, V., Yost, S.E., and Kaplan, B. (2015). The prevalence and implications of BK virus replication in non-renal solid organ transplant recipients: A systematic review. *Transplantation reviews* 29, 175-180.

Wadei, H.M., Rule, A.D., Lewin, M., Mahale, A.S., Khamash, H.A., Schwab, T.R., Gloor, J.M., Textor, S.C., Fidler, M.E., Lager, D.J., *et al.* (2006). Kidney transplant function and histological clearance of virus following diagnosis of polyomavirus-associated nephropathy (PVAN). *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 6, 1025-1032.

Wu, S.W., Chang, H.R., and Lian, J.D. (2009). The effect of low-dose cidofovir on the long-term outcome of polyomavirus-associated nephropathy in renal transplant recipients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 24, 1034-1038.

Wunderink, H.F., van der Meijden, E., van der Blij-de Brouwer, C.S., Mallat, M.J., Haasnoot, G.W., van Zwet, E.W., Claas, E.C., de Fijter, J.W., Kroes, A.C., Arnold, F., *et al.* (2017). Pretransplantation Donor-Recipient Pair Seroreactivity Against BK Polyomavirus Predicts Viremia and Nephropathy After Kidney Transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 17, 161-172.

Zaia, J., Baden, L., Boeckh, M.J., Chakrabarti, S., Einsele, H., Ljungman, P., McDonald, G.B., Hirsch, H., Center for International, B., Marrow Transplant, R., *et al.* (2009). Viral disease prevention after hematopoietic cell transplantation. *Bone marrow transplantation* 44, 471-482.

Zhang, X.H., Zhang, J.M., Han, W., Chen, H., Chen, Y.H., Wang, F.R., Wang, J.Z., Zhang, Y.Y., Mo, X.D., Chen, Y., *et al.* (2017). Viral encephalitis after haplo-identical hematopoietic stem cell transplantation: Causative viral spectrum, characteristics, and risk factors. *European journal of haematology* 98, 450-458.

H.8. Parvovirus B19

1. Allgemeiner Teil

1.1. Virus

Bezeichnung/Abkürzung	Parvovirus B19/B19V
Familie/Unterfamilie/Gattung	<i>Parvoviridae/Parvovirinae/Erythrovirus</i>
Umweltstabilität	sehr stabil
Desinfektionsmittelwirkbereich	„viruzide“ Desinfektionsmittel sind wirksam
Wirt	Mensch
Verbreitung	weltweit
Seroprävalenz (Deutschland)	(Enders et al., 2007b; Reinheimer et al., 2010; Rohrer et al., 2008) Kinder (4-6 Jahre): 35% Kinder (7-10 Jahre): 50% Junge Erwachsene (18-25 Jahre): 65% Ältere Erwachsene (65-75 Jahre): 80%
Inkubationszeit	7-14(-21) d
Ausscheidung/Übertragung	Speichel: Tröpfchen-/Schmierinfektion Blut: Schmierinfektion
Erkrankung	
(I) akute Infektion	Ringelröteln (Erythema infectiosum) Hautausschlag, Fieber, transiente Anämie, transiente Arthritis
Asymptomatische Verläufe	häufig
(II) persistierende Infektion	chronische Anämie/Thrombozytopenie, Arthritis selten bei Immungesunden häufig bei Immunsupprimierten
(II) rekurrende Infektion	
Reaktivierung	möglich, asymptomatisch
Reinfektion	möglich, asymptomatisch
Infektiosität/Kontagiosität	Immungesunde: ca. eine Woche vor bis eine Woche nach Erkrankungsbeginn Immunsupprimierte: für die Dauer der Virämie bei rekurrenden B19V-Infektionen
Antivirale Therapie	nicht verfügbar
Immuntherapie	Hochdosis-Immunglobuline bei persistierender Infektion
Prophylaxe	
Impfung	nicht verfügbar

1.2. Klinische Symptomatik

Parvovirus B19 (B19V) infiziert die Vorläuferzellen der roten Blutkörperchen und vermehrt sich in ihnen (Kurtzman and Young, 1989). Durch die infektionsbedingte Zerstörung der Zellen werden die Infizierten kurzzeitig anämisch. Bei Personen mit genetischen und/oder erworbenen Störungen der Bildung und Reifung der roten Blutkörperchen (u.a. Sichelzellanämie, Thalassämie, erbliche Sphärozytose, Fanconi-Anämie) kann es durch die virusbedingte Zerstörung der Erythrozytenvorläufer zu meist transienten aplastischen Anämien und zu schwerem, zum Teil lebensbedrohlichem Abfall der Erythrozytenzahlen (sog. aplastische Krisen) kommen.

Akute Infektionen (Neuinfektionen) findet man vor allem bei Kindern im Vorschulalter. Insbesondere bei Kindern verläuft die Erstinfektion oft asymptomatisch. Außer einer transienten Anämie und grippeähnlichen Symptomen mit leichtem Fieber in der Prodromalphase sind die Ringelröteln (*Erythema infectiosum*) das häufigste Krankheitsbild einer akuten B19V-Infektion. Dieses meist ein bis zwei Tage andauernde Exanthem bildet sich nach der Hochvirämiephase bei Immungesunden zeitgleich mit der einsetzenden Produktion von virusspezifischen Antikörpern zuerst in Form eines Erythems auf den Wangen aus und verbreitet sich im weiteren Verlauf mit Girlanden- oder Ringel-förmigen, in der Regel nicht juckenden Flecken über die äußeren Seiten von Armen und Beinen (Heegaard and Brown, 2002; Kerr, 2006; Modrow, 2001; Young and Brown, 2004). In diesem Zeitraum können bei Kindern und Erwachsenen transiente Arthralgien und Arthritiden auftreten, die meist nach einigen Wochen abklingen, in Einzelfällen aber auch über Jahre hinweg Beschwerden verursachen (Lehmann et al., 2003; Lehmann et al., 2008b; Pongratz et al., 2009). Gelegentlich finden sich auch die Symptome des *gloves-and-socks*-Syndrom, Thrombo- und Neutrozytopenien oder Hepatitiden und Myokarditiden, in Einzelfällen wurde auch eine Enzephalitis beschrieben. In Folge der B19V-Infektion können sich gelegentlich Autoimmunerkrankungen (Vaskulitiden, Hashimoto-Thyreoiditis, Autoimmun-Anämien, -Neutro- und -Thrombozytopenien) etablieren, die neben den Gelenken das Gefäßsystem und Blutzellen betreffen (Lehmann et al., 2002; Lehmann et al., 2008a).

Bei immunsupprimierten Transplantatempfängern können vor allem akute B19V-Infektionen schwerwiegende, über Jahre anhaltende chronische Anämien und/oder Thrombozytopenien verursachen, die mit einer hohen Viruslast einhergehen. Beschrieben ist dies vor allem nach Nieren (NTX)- und allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (allo-SZT), seltener nach Transplantation anderer solider Organe (SOT) (Barzon et al., 2009a; Koda et al., 2013; Liefeldt et al., 2002; Liefeldt et al., 2005; Plentz et al., 2004; Waldman and Kopp, 2007; Wasak-Szulkowska et al., 2008). Die Infektion kann sich ohne Exanthem manifestieren.

Aufgrund der Epidemiologie der B19V-Infektion sind Kinder, insbesondere im Alter unter sechs Jahren, besonders gefährdet. Sie sind häufig seronegativ und haben keinen Immunschutz. In einer retrospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass 15% der Kinder, die nach Lebertransplantation eine Anämie entwickeln, B19V-DNA positiv sind (Wurdinger et al., 2017). Bei Kenntnis des Infektionsstatus vor Transplantation können Maßnahmen zur Vermeidung von iatrogenen (Gabe von B19-negativen Blutprodukten) wie natürlichen Übertragungen (Kontakt zu Personen mit akuter Infektion) getroffen werden. Eine Behandlung durch hochdosierte Gaben von Immunglobulinen bei zeitgleicher Reduktion der Immunsuppression ist möglich, die Viruslast kann so deutlich gesenkt werden. Allerdings kann es in zeitlichen Abständen wiederholt zum erneuten Anstieg der Virusproduktion in Verbindung mit symptomatischen Phasen kommen, die wiederum behandlungsbedürftig sind (Beckhoff et al., 2007; Gosset et al., 2012; Liefeldt et al., 2005; Rivas-Delgado et al., 2016).

Da bei seropositiven Patienten virale DNA-Genome vermutlich lebenslang im Gewebe persistieren, kann es in den ersten Wochen nach der Transplantation zu niedriglastigen transienten Reaktivierungen des Virus kommen, die jedoch insbesondere bei erwachsenen

Patienten meist asymptomatisch verlaufen (Barzon et al., 2009b; Inazawa et al., 2017; Plentz et al., 2013; Porignaux et al., 2013; Sundin et al., 2008). Entsprechendes gilt für Situationen bei seronegativen Transplantatempfängern, die Organe von seropositiven Spendern erhalten. Bei Kindern scheinen diese Situationen häufiger zu Anämien und Thrombozytopenien, aber auch zu anderen Symptomen zu führen (Beske et al., 2007; Jitschin et al., 2011; Kelleher et al., 2015; Malbora et al., 2017; Rahiala et al., 2013; Wurdinger et al., 2017).

1.3. Diagnostische Methoden

1.3.1. Akute B19V-Infektion

Bei immunologisch gesunden Personen soll die Diagnose der akuten B19V-Infektion durch molekularbiologische oder serologische Methoden oder deren Kombination erfolgen: in erster Linie dient hierzu der hochpositive Nachweis von B19V-Genomäquivalenten (bis 10^{13} geq/ml möglich) durch die quantitative Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) in einer EDTA-Blut-, Serum- oder Plasmaprobe (Bredl et al., 2011; Dieck et al., 1999; Doyle, 2011; Liefeldt et al., 2005). In der frühen Inkubationsphase (etwa eine Woche nach Viruskontakt) sind vor dem Auftreten von B19V-IgM große Virusmengen im peripheren Blut vorhanden und nachweisbar. Zeitgleich mit der einsetzenden Antikörperbildung nimmt dieser Wert während der folgenden zwei bis drei Monate kontinuierlich ab.

Alternativ kann die akute Infektion durch Nachweis einer B19V-IgG-Serokonversion geführt werden. Hierzu müssen zwei Blut-/Serumproben im zeitlichen Abstand von etwa drei Wochen gewonnen und idealerweise bei Verwendung desselben Testsystems auf ihren Gehalt an B19V-IgG getestet werden; die Erstprobe muss für B19V-IgG negativ sein. B19V-IgM können nur in Kombination mit dem Nachweis von B19V-DNA als Hinweis für eine akute Infektion gewertet werden. Negative Werte für B19V-IgM können eine akute B19V-Infektion nicht mit Sicherheit ausschließen, weil B19V-IgM bei akuten Infektionen nur transient nachweisbar ist. B19V-IgM tritt frühestens etwa zehn Tage nach Viruskontakt auf und fällt häufig bereits nach drei Wochen unter die Nachweisgrenze ab. B19V-IgG wird etwa zwei Wochen nach Viruskontakt mit ansteigender Konzentration nachweisbar (Enders et al., 2007a; Enders et al., 2006; Enders et al., 2007b; Enders et al., 2008; Manaresi et al., 2004; Modrow and Dorsch, 2002). Bei immunsupprimierten Patienten soll die Diagnose der akuten B19V-Infektion über den Nachweis von B19V-Genomen durch die quantitative Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) in einer EDTA-Blut-, Serum- oder Plasmaprobe erfolgen, da die Antikörperantwort häufig nicht oder nur unregelmäßig erfolgt. Daher findet man in der Regel auch keine Abnahme der B19V-DNA Konzentration, sondern anhaltende mittlere bis hohe Genomkopienzahlen.

Tabelle 1: Methoden zum direkten Nachweis von Nukleinsäure des B19V (DNA)

Prinzip	Methode	Untersuchungsmaterial
B19V-DNA-Nachweis	qualitative und quantitative PCR; Internationaler Standard verfügbar. Angabe in Einheiten (IU/ml) oder Genomäquivalenten (geq/ml)	Serum, Plasma, EDTA-Blut
Genotypisierung	Verwendung spezifischer Primer/ Sonden für die PCR oder DNA-Sequenzierung, Spezialdiagnostik	Virale DNA, gereinigt aus Serum, Plasma, EDTA-Blut

1.3.2. Zurückliegende Infektion

Die Diagnose einer zurückliegenden B19V-Infektion bzw. die Bestimmung der Immunität erfolgt durch Nachweis von B19V-IgG. B19V-IgG ist etwa zwei Wochen nach Viruskontakt im

Serum/Plasma und danach lebenslang nachweisbar. Zusammen mit einem negativen PCR- sowie negativen B19V-IgM-Befund zeigt der Nachweis von B19V-IgG eine länger zurückliegende, abgelaufene B19V-Infektion mit erfolgter Eliminierung der Viren aus dem peripheren Blut an. Unabhängig von der Höhe des Messwertes für B19V-IgG gelten Personen mit einem positiven B19V-IgG-Wert als immun. Reinfektionen werden bei immunkompetenten Personen nur selten berichtet; sie sind in aller Regel asymptomatisch. Bei immunsupprimierten Patienten können rekurrende B19V-Infektionen mit Zytopenien, vor allem Anämie und/oder Thrombozytopenie, einhergehen (siehe Abschnitt 1.2)

Der Zeitpunkt der Infektion kann durch Nachweis von IgG-Antikörpern gegen lineare/denaturierte Epitope der VP2-Proteine im Western-/Immunoblot (anti-VP2-IgG/ anti-VP/C-IgG) eingegrenzt werden. Diese Immunglobuline können bis zu sechs Monate nach der akuten B19V-Infektion nachgewiesen werden und ebenso wie niedrigavide anti-VP1-/VP2-IgG-Antikörper ein Hinweis für eine kürzlich zurückliegende Infektion sein (Kaikkonen et al., 2001; Pfrepper et al., 2005; Soderlund et al., 1995)

Tabelle 2: Methoden zum Nachweis von B19V-spezifischen Antikörpern

Methoden	Anmerkungen
Ligandenassays (z.B. ELISA, CLIA)	Quantitative Bestimmung und Differenzierung von B19V-spezifischen Antikörpern (B19V-IgG/-IgM) in Serum und Plasma
Indirekter Immunfluoreszenztest	Quantitative Bestimmung und Differenzierung von anti-VP1-IgG und von anti-VP1-IgM in Serum und Plasma
Rekombinanter Immunoblot/line, Western-blot/line	Qualitative Bestimmung und Differenzierung von IgG-/IgM- Antikörpern gegen virale Struktur- (VP1/VP2) und Nichtstrukturproteine (NS1); Spezialdiagnostik

1.3.3. Persistierende Infektion

Die Diagnose von persistierenden B19V-Infektionen erfolgt durch Nachweis von B19V-Genomen (10^3 - 10^7 geq/ml) in Blut-, Serum- oder Plasmaproben über längere Zeiträume (einige Wochen/Monate bis mehrere Jahre). Sie treten häufig, jedoch nicht ausschließlich bei immunsupprimierten Personen auf. Man findet sie auch gehäuft in der Folge von akuten Infektionen bei Schwangeren (Dobec et al., 2007; Hemauer et al., 2000; Modrow and Dorsch, 2002; von Poblitzki et al., 1995). In der Mehrzahl der akuten B19V-Infektionen ist die immunologische Kontrolle verbunden mit der Eliminierung des Virus aus dem peripheren Blut innerhalb von zwei bis drei Monaten. Insbesondere bei Personen mit einer eingeschränkten und/oder unterdrückten Immunantwort erfolgt diese Kontrolle deutlich verzögert oder unterbleibt. In diesen Fällen sind niedrige bis mittlere, seltener auch große Mengen von B19V-Genomen über lange Zeiträume im Blut nachweisbar. Häufig, aber nicht immer entwickeln die Patienten chronische Anämien und/oder Thrombozytopenien.

Der alleinige Nachweis von B19V-DNA im Gewebe verschiedener Organe ist kein Hinweis auf eine chronisch-persistierende B19V-Infektion. Bei allen Personen mit abgelaufenen B19V-Infektionen sind Virusgenome (bis zu 10^3 geq/ 10^6 Zellen) in Leber, Myokard, Haut, Muskel und Knochenmark lebenslang nachweisbar (Kuethe et al., 2009; Norja et al., 2006; Schenk et al., 2009). In Verbindung mit dem positiven Nachweis von B19V-IgG weisen niedrige Kopienzahlen von B19V-Genomen, die ausschließlich im Gewebe immungesunder Personen, nicht aber im Blut detektierbar sind, auf eine zurückliegende Infektion hin.

1.4. Therapie

1.4.1. Reduktion der Immunsuppressiva

Im Fall von klinisch relevanten Symptomen, die durch eine akute oder chronische B19V-Infektion verursacht sind, sollte die therapeutische Immunsuppression so weit wie möglich reduziert werden.

1.4.2. Immuntherapie

Zur Reduktion der Viruslast bei akuter oder chronisch-persistierender B19V-Infektion können Immunglobulinpräparate eingesetzt werden. Derzeit wird eine Hochdosis-Immunglobulintherapie (0,4 g/kg/d) über einen Zeitraum von fünf Tagen empfohlen (Craboli et al., 2013; Liefeldt et al., 2002; Liefeldt et al., 2005; Plentz et al., 2004; Waldman and Kopp, 2007). Diese therapeutische Maßnahme kann bei rekurrenden symptomatischen Virämiephasen wiederholt eingesetzt werden.

2. Spezieller Teil mit jeweils evidenzbasierten Empfehlungen

2.1. Spezielle Fragestellungen zur Labordiagnostik der B19V-Infektion

2.1.1. Virologisches Screening vor Transplantation

Fragestellung 1: In welchen Fällen sollte der B19V-Infektionsstatus des Transplantatempfängers überprüft werden?

Empfehlung für SOT und SZT:

- (i)** Die Bestimmung des B19V-Infektionsstatus wird vor Transplantation nicht generell empfohlen (↓).
- (ii)** Treten bei Patienten in einem Zeitraum von bis zu vier Wochen vor der Transplantation Symptome auf, die auf eine akute B19V-Infektion hinweisen (Anämie, Thrombozytopenie, Exanthem, Arthralgien, Arthritiden) auf, dann soll dies labordiagnostisch geklärt werden (↑↑).

Begründung der Empfehlung:

Zu (i) Die Kenntnis des B19V-Infektionsstatus hat bei fehlender wegweisender Symptomatik keinen Einfluß auf das klinische Management. Mit zunehmendem Alter sind über 80% der Bevölkerung durch eine zurückliegende B19V-Infektion für B19V-IgG positiv und immun (Rohrer et al., 2008). Unter Immunsuppression entwickeln B19V-IgG positive Patienten gelegentlich eine niedriglastige Virämie, die jedoch in der Regel nicht mit Symptomen (Anämie, Thrombozytopenie) einhergeht (Plentz et al., 2013). Die Übertragung von B19V durch B19V-DNA enthaltende Spenderorgane/-zellen hat bei Patienten mit zurückliegender Infektion nur selten Anämien und/oder Thrombozytopenien verursacht.

Zu (ii) Ist der Patient bei Beginn der immunsuppressiven Therapie noch virämisch, kann sich eine B19V-Persistenz mit schwerer chronischer Anämie/Thrombozytopenie etablieren. In diesen Fällen sollte nach Möglichkeit die Transplantation verschoben werden, bis die DNA-Last unter eine Grenze von 1×10^3 geq/ml Blut gesunken ist. Alternativ kann versucht werden, die B19V-DNA-Last durch intravenöse Applikation von Hochdosis-Immunglobulinpräparaten zu senken (siehe 2.1.2).

Fragestellung 2: In welchen Fällen sollte der B19V-Infektionsstatus des Spenders überprüft werden?

Empfehlung für SOT und SZT:

(i) Die Bestimmung des Infektionsstatus des Spenders ist vor der Transplantation nicht notwendig (↓).

Begründung der Empfehlung:

Zu (i) Bei entsprechender Symptomatik und infektiologischer Fragestellung (Anämie, Thrombozytopenie etc.) kann auf die archivierte Serumprobe zurückgegriffen werden.

2.1.2. Virologisches Monitoring nach Transplantation

Fragestellung 3: In welchen Fällen und zu welchem Zeitpunkt sollte der Infektionsstatus durch Nachweis von B19V-DNA überprüft werden?

Empfehlung für SOT und SZT:

(i) Bei Patienten, die nach Transplantation Symptome (Anämie, Thrombozytopenie, etc.) entwickeln, die mit einer B19V-Infektion vereinbar sind, soll ein B19V-DNA-Nachweis durchgeführt werden (↑↑).

Begründung der Empfehlung:

Zu (i) Die akute/persistierende B19V-Infektion soll labordiagnostisch geklärt werden.

Fragestellung 4: Welche Konsequenz hat ein positiver B19V-DNA-Nachweis?

Empfehlung für SOT und SZT:

(i) Insbesondere bei Patienten mit Symptomen, die mit einer B19V-Infektion vereinbar sind (Anämie, Thrombozytopenie) und eine hohe ($>10^6$ geq/ml Blut) oder lang anhaltend mittelgradige B19V-DNA-Last ($<10^6$ geq/ml Blut) haben, sollte eine Hochdosis-Immunglobulintherapie durchgeführt werden (siehe Fragestellung 3) (↑).

(ii) Bei Patienten, die bei mittlerer bis hoher B19V-DNA-Last ($>10^3 - 10^{12}$ geq/ml Blut) nach Transplantation eine symptomatische B19V-Infektion entwickeln, sollte eine Therapie mit intravenöser Applikation von Hochdosis-Immunglobulinpräparaten (0,4 g/kg/d an 5 aufeinanderfolgenden Tagen) durchgeführt werden (↑).

(iii) Parallel kann, falls möglich, die medikamentöse Immunsuppression reduziert werden (↔).

(iv) Bei hochvirämischen Patienten ($>10^6$ geq/ml Blut) soll die Krankenhaushygiene verständigt und Isolierungsmaßnahmen ergriffen werden (↑↑).

Begründung der Empfehlung:

Zu (i) Die Ausbildung von Anämie/Thrombozytopenie kann durch die akute B19V-Infektion verursacht sein. Eine intravenöse Applikation von Hochdosis-Immunglobulinpräparaten kann die Infektion kontrollieren und die Ausbildung von lange anhaltenden, chronischen Anämien vermeiden.

Zu (ii) Die Hochdosis-Immunglobulintherapie bewirkt eine deutliche Reduktion der B19V-DNA-Mengen im peripheren Blut verbunden mit einer Erholung der Erythrozyten-/Hämoglobin-Werte.

Zu (iii) Die Reduktion der immunsuppressiven Therapie ermöglicht es den Patienten, die Vermehrung von B19V immunologisch zu kontrollieren.

Hinweis: *Beide therapeutischen Maßnahmen bewirken keine vollständige Eliminierung des B19V aus dem Organismus. Es konnte gezeigt werden, dass es wiederholt zu Reaktivierungen des B19V mit der Folge von hohen B19V-DNA-Konzentrationen und anämischen Phasen kommen kann.*

Zu (iv) Parvoviren sind äußerst umweltstabil, ihre Infektiosität kann durch Hitze und „begrenzt viruzide“ Desinfektionsmittel nicht zerstört werden. Da die Patienten aufgrund der Virämie große Mengen infektiöser Viren in Speichel, Urin und allen Körpersekreten ausscheiden, sollen Maßnahmen zur Vermeidung der Übertragung auf andere Patienten und/oder Mitarbeitende getroffen werden. Schwangere sollen keinen Kontakt zu virämischen Patienten haben.

Verfasser:

Lutz Fischer (DTG)

Andreas Groll (PEG)

Britta Höcker (GPN)

Susanne Modrow (GfV)

Referenzen

- Barzon, L., Murer, L., Pacenti, M., Biasolo, M.A., Della Vella, M., Benetti, E., Zanon, G.F., and Palu, G. (2009a). Investigation of intrarenal viral infections in kidney transplant recipients unveils an association between parvovirus B19 and chronic allograft injury. *The Journal of infectious diseases* *199*, 372-380.
- Barzon, L., Murer, L., Pacenti, M., Biasolo, M.A., Vella, M.D., Ghirardo, G., Gamba, P.G., De Arias, A.E., Zanon, G.F., and Palu, G. (2009b). Detection of viral DNA in kidney graft preservation and washing solutions is predictive of posttransplant infections in pediatric recipients. *The Journal of infectious diseases* *200*, 1425-1433.
- Beckhoff, A., Steffen, I., Sandoz, P., Hirsch, H.H., and Schaub, S. (2007). Relapsing severe anaemia due to primary parvovirus B19 infection after renal transplantation: a case report and review of the literature. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* *22*, 3660-3663.
- Beske, F., Modrow, S., Sorensen, J., Schmidt, H., Kriener, S., Allwinn, R., Klingebiel, T., Schwabe, D., and Lehrnbecher, T. (2007). Parvovirus B19 pneumonia in a child undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation* *40*, 89-91.
- Bredl, S., Plentz, A., Wenzel, J.J., Pfister, H., Most, J., and Modrow, S. (2011). False-negative serology in patients with acute parvovirus B19 infection. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* *51*, 115-120.
- Crabot, Y., Terrier, B., Rozenberg, F., Pestre, V., Legendre, C., Hermine, O., Montagnier-Petrissans, C., Guillevin, L., Mouthon, L., and Groupe d'experts de l'Assistance Publique-Hopitaux de, P. (2013). Intravenous immunoglobulin therapy for pure red cell aplasia related to human parvovirus b19 infection: a retrospective study of 10 patients and review of the literature. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* *56*, 968-977.
- Dieck, D., Schild, R.L., Hansmann, M., and Eis-Hubinger, A.M. (1999). Prenatal diagnosis of congenital parvovirus B19 infection: value of serological and PCR techniques in maternal and fetal serum. *Prenatal diagnosis* *19*, 1119-1123.
- Dobec, M., Juchler, A., Flaviano, A., and Kaeppli, F. (2007). Prolonged parvovirus b19 viremia in spite of neutralizing antibodies after erythema infectiosum in pregnancy. *Gynecologic and obstetric investigation* *63*, 53-54.
- Doyle, S. (2011). The detection of parvoviruses. *Methods in molecular biology* *665*, 213-231.
- Enders, M., Helbig, S., Hunjet, A., Pfister, H., Reichhuber, C., and Motz, M. (2007a). Comparative evaluation of two commercial enzyme immunoassays for serodiagnosis of human parvovirus B19 infection. *Journal of virological methods* *146*, 409-413.
- Enders, M., Schalasta, G., Baisch, C., Weidner, A., Pukkila, L., Kaikkonen, L., Lankinen, H., Hedman, L., Soderlund-Venermo, M., and Hedman, K. (2006). Human parvovirus B19 infection during pregnancy--value of modern molecular and serological diagnostics. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* *35*, 400-406.
- Enders, M., Weidner, A., and Enders, G. (2007b). Current epidemiological aspects of human parvovirus B19 infection during pregnancy and childhood in the western part of Germany. *Epidemiology and infection* *135*, 563-569.
- Enders, M., Weidner, A., Rosenthal, T., Baisch, C., Hedman, L., Soderlund-Venermo, M., and Hedman, K. (2008). Improved diagnosis of gestational parvovirus B19 infection at the time of nonimmune fetal hydrops. *The Journal of infectious diseases* *197*, 58-62.
- Gosset, C., Viglietti, D., Hue, K., Antoine, C., Glotz, D., and Pillebout, E. (2012). How many times can parvovirus B19-related anemia recur in solid organ transplant recipients? *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society* *14*, E64-70.
- Heegaard, E.D., and Brown, K.E. (2002). Human parvovirus B19. *Clinical microbiology reviews* *15*, 485-505.
- Hemauer, A., Gigler, A., Searle, K., Beckenlehner, K., Raab, U., Broliden, K., Wolf, H., Enders, G., and Modrow, S. (2000). Seroprevalence of parvovirus B19 NS1-specific IgG in B19-infected and uninfected individuals and in infected pregnant women. *Journal of medical virology* *60*, 48-55.
- Inazawa, N., Hori, T., Nojima, M., Saito, M., Igarashi, K., Yamamoto, M., Shimizu, N., Yoto, Y., and Tsutsumi, H. (2017). Virus reactivations after autologous hematopoietic stem cell transplantation detected by multiplex PCR assay. *Journal of medical virology* *89*, 358-362.
- Jitschin, R., Peters, O., Plentz, A., Turowski, P., Segerer, H., and Modrow, S. (2011). Impact of parvovirus B19 infection on paediatric patients with haematological and/or oncological disorders. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* *17*, 1336-1342.
- Kaikkonen, L., Soderlund-Venermo, M., Brunstein, J., Schou, O., Panum Jensen, I., Rousseau, S., Caul, E.O., Cohen, B., Valle, M., Hedman, L., *et al.* (2001). Diagnosis of human parvovirus B19 infections by detection of epitope-type-specific VP2 IgG. *Journal of medical virology* *64*, 360-365.
- Kelleher, E., McMahon, C., and McMahon, C.J. (2015). A case of parvovirus B19-induced pure red cell aplasia in a child following heart transplant. *Cardiology in the young* *25*, 373-375.
- Kerr, J.R.M., S. (2006). Human and Primate Parvovirus Infections and Associated Disease. In Parvoviruses, J.R. Kerr, Cotmore, S.F., Bloom, M.E., Linden, R.M., Parrish, C.R., ed. (London, UK: Arnold Publishers), pp. p. 385-416.
- Koda, Y., Mori, T., Kato, J., Kohashi, S., Kikuchi, T., Mitsuhashi, T., Murata, M., Uemura, T., Handa, M., and Okamoto, S. (2013). Persistent parvovirus B19 infection resulting in red cell aplasia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society* *15*, E239-242.
- Kuethe, F., Lindner, J., Matschke, K., Wenzel, J.J., Norja, P., Ploetze, K., Schaal, S., Kamvissi, V., Bornstein, S.R., Schwanebeck, U., *et al.* (2009). Prevalence of parvovirus B19 and human bocavirus DNA in the heart of patients with no evidence of dilated cardiomyopathy or myocarditis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* *49*, 1660-1666.

Kurtzman, G., and Young, N. (1989). Viruses and bone marrow failure. *Bailliere's clinical haematology* 2, 51-67.

Lehmann, H.W., Knoll, A., Kuster, R.M., and Modrow, S. (2003). Frequent infection with a viral pathogen, parvovirus B19, in rheumatic diseases of childhood. *Arthritis and rheumatism* 48, 1631-1638.

Lehmann, H.W., Kuhner, L., Beckenlehner, K., Muller-Godeffroy, E., Heide, K.G., Kuster, R.M., and Modrow, S. (2002). Chronic human parvovirus B19 infection in rheumatic disease of childhood and adolescence. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 25, 135-143.

Lehmann, H.W., Lutterbuse, N., Plentz, A., Akkurt, I., Albers, N., Hauffa, B.P., Hiort, O., Schoenau, E., and Modrow, S. (2008a). Association of parvovirus B19 infection and Hashimoto's thyroiditis in children. *Viral immunology* 21, 379-383.

Lehmann, H.W., Plentz, A., von Landenberg, P., Kuster, R.M., and Modrow, S. (2008b). Different patterns of disease manifestations of parvovirus B19-associated reactive juvenile arthritis and the induction of antiphospholipid-antibodies. *Clinical rheumatology* 27, 333-338.

Liefeldt, L., Buhl, M., Schweickert, B., Engelmann, E., Sezer, O., Laschinski, P., Preuschhof, L., and Neumayer, H.H. (2002). Eradication of parvovirus B19 infection after renal transplantation requires reduction of immunosuppression and high-dose immunoglobulin therapy. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 17, 1840-1842.

Liefeldt, L., Plentz, A., Klempa, B., Kershaw, O., Endres, A.S., Raab, U., Neumayer, H.H., Meisel, H., and Modrow, S. (2005). Recurrent high level parvovirus B19/genotype 2 viremia in a renal transplant recipient analyzed by real-time PCR for simultaneous detection of genotypes 1 to 3. *Journal of medical virology* 75, 161-169.

Malbora, B., Saritas, S., Ataseven, E., Belen, B., Alparslan, C., Yavascan, O., Yilmaz Ciftdogan, D., Atabay, B., and Turker, M. (2017). Pure Red Cell Aplasia Due to Parvovirus B19: Erythropoietin-Resistant Anemia in a Pediatric Kidney Recipient. *Experimental and clinical transplantation : official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation* 15, 369-371.

Manaresi, E., Gallinella, G., Venturoli, S., Zerbini, M., and Musiani, M. (2004). Detection of parvovirus B19 IgG: choice of antigens and serological tests. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 29, 51-53.

Modrow, S. (2001). Parvovirus B19 - Ein Infektionserreger mit vielen Erkrankungsbildern. *Deutsches Ärzteblatt* 98, A1620-1624.

Modrow, S., and Dorsch, S. (2002). Antibody responses in parvovirus B19 infected patients. *Pathologie-biologie* 50, 326-331.

Norja, P., Hokynar, K., Aaltonen, L.M., Chen, R., Ranki, A., Partio, E.K., Kiviluoto, O., Davidkin, I., Leivo, T., Eis-Hubinger, A.M., *et al.* (2006). Bioportfolio: lifelong persistence of variant and prototypic erythrovirus DNA genomes in human tissue. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103, 7450-7453.

Pfreppe, K.I., Enders, M., and Motz, M. (2005). Human parvovirus B19 serology and avidity using a combination of recombinant antigens enables a differentiated picture of the current state of infection. *Journal of veterinary medicine B, Infectious diseases and veterinary public health* 52, 362-365.

Plentz, A., Hahn, J., Holler, E., Jilg, W., and Modrow, S. (2004). Long-term parvovirus B19 viraemia associated with pure red cell aplasia after allogeneic bone marrow transplantation. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 31, 16-19.

Plentz, A., Wurdinger, M., Kudlich, M., and Modrow, S. (2013). Low-level DNAemia of parvovirus B19 (genotypes 1-3) in adult transplant recipients is not associated with anaemia. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 58, 443-448.

Pongratz, G., Lindner, J., Modrow, S., Schimanski, S., Scholmerich, J., and Fleck, M. (2009). Persistent parvovirus B19 infection detected by specific CD4+ T-cell responses in a patient with hepatitis and polyarthritis. *Journal of internal medicine* 266, 296-301.

Porignaux, R., Vuiblet, V., Barbe, C., Nguyen, Y., Lavaud, S., Toupance, O., Andreoletti, L., Rieu, P., and Leveque, N. (2013). Frequent occurrence of parvovirus B19 DNAemia in the first year after kidney transplantation. *Journal of medical virology* 85, 1115-1121.

Rahiala, J., Koskenvuo, M., Norja, P., Meriluoto, M., Toppinen, M., Lahtinen, A., Vaisanen, E., Waris, M., Vuorinen, T., Saarinen-Pihkala, U., *et al.* (2013). Human parvoviruses B19, PARV4 and bocavirus in pediatric patients with allogeneic hematopoietic SCT. *Bone marrow transplantation* 48, 1308-1312.

Reinheimer, C., Allwinn, R., Doerr, H.W., and Wittek, M. (2010). Seroepidemiology of parvovirus B19 in the Frankfurt am Main area, Germany: evaluation of risk factors. *Infection* 38, 381-385.

Rivas-Delgado, A., Matutes, E., and Rozman, M. (2016). Recurrent pure red cell aplasia in a hepatorenal transplant recipient with chronic parvovirus B19 infection. *British journal of haematology* 172, 495.

Rohrer, C., Gartner, B., Sauerbrei, A., Bohm, S., Hottentrager, B., Raab, U., Thierfelder, W., Wutzler, P., and Modrow, S. (2008). Seroprevalence of parvovirus B19 in the German population. *Epidemiology and infection* 136, 1564-1575.

Schenk, T., Enders, M., Pollak, S., Hahn, R., and Huzly, D. (2009). High prevalence of human parvovirus B19 DNA in myocardial autopsy samples from subjects without myocarditis or dilative cardiomyopathy. *Journal of clinical microbiology* 47, 106-110.

Soderlund, M., Brown, C.S., Cohen, B.J., and Hedman, K. (1995). Accurate serodiagnosis of B19 parvovirus infections by measurement of IgG avidity. *The Journal of infectious diseases* 171, 710-713.

Sundin, M., Lindblom, A., Orvell, C., Barrett, A.J., Sundberg, B., Watz, E., Wikman, A., Broliden, K., and Le Blanc, K. (2008). Persistence of human parvovirus B19 in multipotent mesenchymal stromal cells expressing the erythrocyte P antigen: implications for transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 14, 1172-1179.

von Poblitzki, A., Hemauer, A., Gigler, A., Puchhammer-Stockl, E., Heinz, F.X., Pont, J., Laczika, K., Wolf, H., and Modrow, S. (1995). Antibodies to the nonstructural protein of parvovirus B19 in persistently infected patients: implications for pathogenesis. *The Journal of infectious diseases* 172, 1356-1359.

Waldman, M., and Kopp, J.B. (2007). Parvovirus-B19-associated complications in renal transplant recipients. *Nature clinical practice Nephrology* 3, 540-550.

Wasak-Szulkowska, E., Grabarczyk, P., and Rzepecki, P. (2008). Pure red cell aplasia due to parvovirus B19 infection transmitted probably through hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society* 10, 201-205.

Wurdinger, M., Modrow, S., and Plentz, A. (2017). Impact of Parvovirus B19 Viremia in Liver Transplanted Children on Anemia: A Retrospective Study. *Viruses* 9.

Young, N.S., and Brown, K.E. (2004). Parvovirus B19. *The New England journal of medicine* 350, 586-597.

H.9. Respiratorische Viren

1. Allgemeiner Teil

1.1. Viren

Bezeichnung	Influenzaviren A und B
Abkürzung	INF A, INF B
Taxonomisch	Orthomyxoviridae
Bezeichnung	Respiratory Syncytial Virus
Abkürzung	RSV
Taxonomisch	Paramyxoviridae, Pneumovirinae
Bezeichnung	Parainfluenzavirus 1-4
Abkürzung	HPIV
Taxonomisch	Paramyxoviridae
Bezeichnung	Humanes Metapneumovirus
Abkürzung	HMPV
Taxonomisch	Paramyxoviridae, Pneumovirinae
Bezeichnung	Coronaviren 229E, OC43, NL63, HKU-1
Abkürzung	CoV
Taxonomisch	Coronaviridae
Bezeichnung	Rhinoviren (>150 Serotypen)
Abkürzung	HRV
Taxonomisch	Picornaviridae
Bezeichnung	Enteroviren
Abkürzung	HEV
Taxonomisch	Picornaviridae
Bezeichnung	Parechoviren
Abkürzung	HPeV
Taxonomisch	Picornaviridae
Bezeichnung	Adenoviren (siehe auch Kapitel H.6 „Adenoviren“)
Abkürzung	AdV
Taxonomisch	Adenoviridae
Bezeichnung	Bocaviren
Abkürzung	HBoV
Taxonomisch	Parvoviridae
Umweltstabilität	auf feuchtem Material bis zu mehrere Tage
Desinfektionsmittelwirkbereich	„begrenzt viruzide“, „begrenzt viruzid plus“ (AdV) und „viruzide“ (Picornaviridae) Desinfektionsmittel sind je nach Erreger wirksam
Wirt	Mensch; Influenza: Vögel, Säugetiere
Verbreitung	weltweit

Prävalenz	<p>z.T. starke Saisonalität (siehe auch RespVir-Netzwerk zur aktuellen Verbreitung respiratorischer Viren unter http://rvdev.medical-dpc.com, AG Influenza des RKI, https://influenza.rki.de/Diagrams.aspx?agiRegion=0)</p> <p>INF A/B, RSV, HMPV, CoV: Wintermonate</p> <p>HPIV: Herbst und Frühsommer</p> <p>HRV, HEnV, HPeV: ganzjährig, Häufung im Spätfrühling und Frühherbst</p> <p>HBoV, AdV: ganzjährig</p>
Inkubationszeit	<p>Influenza: 1-3 d</p> <p>RSV, HMPV, HPIV, CoV, HRV, HPeV, HEnV, AdV, HBoV: 2-10 d</p>
Ausscheidung/Übertragung	<p>aerogen durch Tröpfchen- und Schmierinfektion, teilweise fäkal-oral</p>
Erkrankung	<p><u>Alle respiratorischen Erreger:</u> akute, nicht persistierende, meist selbstlimitierende Infektion der oberen/unteren Luftwege von einigen Tagen bis Wochen. Wiederholte Erkrankungen im Lauf des Lebens häufig. Kinder, Immunsupprimierte und ältere Personen haben ein erhöhtes Risiko eines schwereren und längeren Infektions- bzw. Erkrankungsverlaufs (Wochen bis Monate).</p> <p><u>Influenza:</u> systemische und respiratorische Erkrankung. Akute Erkrankung mit plötzlichem Beginn, ausgeprägtem Krankheitsgefühl, hohem Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen. Komplikation: primäre virale oder sekundäre bakterielle oder fungale Pneumonie.</p> <p><u>RSV:</u> Erkrankungen der oberen und unteren tiefen Atemwege, Saisonalität ähnlich Influenza, Primärinfektion bis zum 2. Lebensjahr, dann mit meist deutlicher klinischer Symptomatik, besonders bei Säuglingen kann es zur RSV-Bronchiolitis mit Dyspnoe, reduziertem Allgemeinzustand und Trinkverweigerung kommen, spätere Reinfektionen bei immunkompetenten Erwachsenen mit mildem Verlauf. Komplikation: besonders schwerer Verlauf mit Apnoen bei Frühgeborenen, Kindern mit einer Bronchodysplasie oder angeborenem Herzfehler.</p> <p><u>HMPV:</u> klinisches Bild ähnlich der RSV-Infektion</p> <p><u>HPIV:</u> hohe Infektionsraten im Kleinkindalter, meist auf den Respirationstrakt beschränkte Infektion</p> <p><u>HRV/CoV:</u> Rhinitis, Rhinopharyngitis, Tracheobronchitis, Komplikation: bei Kindern und Immunsupprimierten Pneumonien möglich</p>

	<p><u>HEnV</u>: Infektionen des oberen Respirationstrakts mit Rhinitis und Pharyngitis, Komplikation: Meningitis, hämorrhagische Konjunktivitis, Myokarditis</p> <p><u>AdV</u>: Pharyngitis, Bronchopneumonie, Keratokonjunktivitis epidemica, Komplikation: Pneumonie bei Immunsupprimierten</p> <p><u>HPeV, HBoV</u>: Mehrzahl der Infektionen klinisch inapparent bis leichte Symptome, Bedeutung bei komplizierten klinischen Verlaufsformen z.B. bei Immunsupprimierten wird diskutiert</p>
Infektiosität/Kontagiosität	<p>Influenza: bis 7 d nach Symptombeginn</p> <p>RSV: 3-8 d (bis 3 Wochen)</p> <p>In Abhängigkeit vom Ausmaß der Immunsuppression: ggf. längere, Wochen bis Monate dauernde Virusausscheidung (eventuell auch ohne Symptome – für Vermeidung nosokomialer Infektionen relevant)</p>
Antivirale Therapie	z. T. verfügbar (siehe Spezieller Teil: Therapie)
Prophylaxe	
Impfung	für Influenza verfügbar, saisonale jährliche Impfung von STIKO für Personen jeglichen Alters mit angeborener oder erworbener Immundefizienz (Renschmidt et al., 2016) sowie für besondere Risikogruppen (z.B. medizinisches Personal und Angehörige abwehrschwächer Personen) empfohlen
Antiviral	für Influenza verfügbar (siehe Tabelle 2). Eine breite Anwendung antiviraler Arzneimittel zur Post- und Präexpositionsprophylaxe wird nicht empfohlen, sondern sollte nach individueller Indikation und wenn dann sehr frühzeitig erfolgen (Lehnert et al., 2016). Sie kann auch im Rahmen einer Pandemie von den Gesundheitsbehörden empfohlen werden
Passive Immunisierung	für RSV verfügbar (Palivizumab): bei Frühgeborenen, Kindern mit bronchopulmonaler Dysplasie, Kindern mit angeborenem Herzfehler, Kindern mit angeborenem oder erworbenem Immundefekt, gegebenenfalls auch bei Kindern nach allogener Stammzelltransplantation (allo-SZT) oder Kindern unter ausgeprägter Immunsuppression, die jünger als < 24 Monate sind. Gabe von Palivizumab ist mit geringerer Hospitalisierungsrate und kürzerer Verweildauer assoziiert (1998). Monatliche Applikation in Abhängigkeit der saisonalen Prävalenz (5x ab Ende Oktober/Anfang November bis Februar/März, in Abhängigkeit zur epidemiologischen Situation/Melddaten). Palivizumab ist zur Anwendung bei Erwachsenen nicht zugelassen (Forster, 2016).

1.2. Klinische Symptomatik

Virale Infektionen des Respirationstraktes können nach Lokalisation in solche der oberen und unteren Atemwege (Pneumonitis) unterteilt werden. Alternativ oder ergänzend erfolgt die Unterteilung in akute respiratorische Infektionen (ARI) oder Grippe-ähnliche (*Influenza-like illness*, ILI) Erkrankungen. ARI und ILI gemeinsam ist der plötzliche Beginn von mindestens einem der folgenden Symptome: Husten, Schnupfen, Halsschmerzen, Kurzatmigkeit sowie die ärztliche Einschätzung, dass dies infektsbedingt ist. Bei der ILI muss zudem eines der folgenden systemischen Symptome vorliegen: Fieber, Cephalgie, Myalgie oder Unwohlsein (*Definitions of ECDC*; http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EISN/surveillance/Pages/influenza_case_definitions.aspx). Die Diagnose einer Infektion der unteren Atemwege bedarf klinischer oder radiologischer Anzeichen einer Pneumonie (Mikulska et al., 2014).

Um die virale Genese der respiratorischen Infektion abzusichern und zu spezifizieren, muss ein Virusnachweis in Probenmaterialien wie Nasen-/Rachenabstrichen, nasopharyngealen Aspiraten oder bronchoalveolären Lavagen (BAL) erfolgen. Dies ist besonders bei immunsupprimierten Patienten unter Umständen therapie relevant. Virus-Surveillance-Studien konnten allerdings auch bei asymptomatischen Patienten eine Virusausscheidung zeigen (Harvala et al., 2012; Mikulska et al., 2014; Milano et al., 2010; Peck et al., 2007; Shachor-Meyouhas et al., 2013).

Virale respiratorische Infektionen können prolongierte und schwerere Verläufe bei immunsupprimierten Patienten zeigen, insbesondere nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (allo-SZT) (Geis et al., 2013; Lehnert, 2016; Whimbey et al., 1996). Infektionen der unteren Atemwege sind bei diesen Patienten mit signifikant erhöhter Morbidität und Mortalität assoziiert (Avetisyan et al., 2009; Lehnert, 2016; Whimbey et al., 1996), und für hämatologisch-onkologische Patienten wird bei Auftreten von respiratorischen Symptomen ein Screening für Influenza, RSV und andere respiratorische Viren empfohlen (Tomblyn et al., 2009).

Infektionen mit respiratorischen Viren wie Influenza oder RSV können in allen Phasen nach einer Transplantation auftreten (Sahin et al., 2016). Ambulant erworbene respiratorische Virusinfektionen sind ein üblicher Grund für medizinische Konsultationen und für Hospitalisierung (Ison, 2007) und treten je nach Erreger saisonal gehäuft auf (z. B. Influenza und RSV überwiegend in den Wintermonaten). Da es aber zu jeder Jahreszeit zu respiratorischen Virusinfektionen kommen kann, müssen die Diagnostik und das Management respiratorischer Infekte über das ganze Jahr gewährleistet sein. Die meisten Infektionen sind auf den oberen Respirationstrakt beschränkt, und die klinischen Manifestationen der unterschiedlichen respiratorischen Erreger sind sehr ähnlich. Transplantierte Patienten haben aber aufgrund einer Schwächung der zellulären und humoralen Immunantwort ein höheres Risiko für eine Infektion der unteren Atemwege (Ison, 2010). Bei Patienten nach solider Organtransplantation (SOT) ist eine Infektion mit Influenzaviren und RSV mit einem schwereren Verlauf assoziiert (Manuel et al., 2013).

Die Rate an Infektionen der unteren Atemwege liegt bei einer Influenza bei ca. 30%, mit einer damit assoziierten Mortalität von 25% (Chemaly et al., 2012; Choi et al., 2012; Hermann et al., 2017; Ljungman et al., 2011; Schnell et al., 2010). Dies entspricht ungefähr auch den Raten bei einer RSV-Infektion mit dem Auftreten von Infektionen der unteren Atemwege in ca. 33% der Fälle und einer Mortalität von ca. 27% (Chu et al., 2014). Allerdings stammen diese Daten von Stammzelltransplantierten, viele Berichte von Infektionsausbrüchen auf allgemeinen hämatologischen und onkologischen Stationen zeigen die klinische Bedeutung der RSV-Infektionen auch in diesem Patientenkollektiv (Lehnert et al., 2013).

HMPV und HPIV können asymptomatische Infektionen verursachen (Debiaggi et al., 2006; Peck et al., 2007), es existieren aber mehrere Fallserien, die nahelegen, dass die Rate von Infektionen des unteren Respirationstraktes sowie die Mortalität der von Influenza und RSV ähneln (Debur et al., 2010; Harvala et al., 2012; Hoellein et al., 2016; Marcolini et al., 2003; Nichols et al., 2001; Renaud et al., 2013; Ustun et al., 2012; Williams et al., 2005). Dagegen gibt es bis auf Fallberichte über fatale Verläufe keine systematischen Daten über Infektionen der unteren Atemwege durch

HRV und CoV. Hier scheinen Komplikationen in Rahmen von Koinfektionen zu überwiegen (Mikulska et al., 2014; Milano et al., 2010; Parody et al., 2007).

HBoV, HEnV und HPeV Infektionen werden aufgrund der zunehmend breiteren Diagnostik insbesondere bei immunsupprimierten Patienten immer häufiger detektiert. Zur weiteren Risikoabschätzung der Pathogenität gegenüber der symptomlosen Koinfektion sind derzeit keine Aussagen zu treffen, und weitere Studien sind erforderlich.

1.3. Diagnostische Methoden

1.3.1. Serologie

Ein serologischer Antikörpernachweis ist nur im Rahmen epidemiologischer Studien von Bedeutung.

1.3.2. Direktnachweis(e)

Für den direkten Nachweis von respiratorischen Viren stehen in der Regel Methoden zum Nachweis der viralen Nukleinsäure mit Hilfe von Nukleinsäure-Amplifikationstechniken (NAT) wie z.B. der Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR), der Antigennachweis mittels ELISA und im Schnelltest sowie die Virusisolierung in Zellkulturen zur Verfügung. Der direkte Nachweis mittels PCR kann für alle respiratorischen Erreger als Nachweisverfahren der Wahl betrachtet werden, wobei zum Teil Multiplexverfahren zum Einsatz kommen. Die Virusisolierung mittels Zellkultur ist in der Regel spezialisierten Laboratorien wie den jeweiligen Nationalen Referenzzentren vorbehalten und aufgrund der Testdauer nicht von diagnostischer Bedeutung.

Der Antigennachweis mittels Schnelltest für Influenza und RSV bietet als *point of care*-Test Orientierung im klinischen Setting. Die Sensitivität dieser Tests ist allerdings eingeschränkt und insbesondere bei erwachsenen Patienten eher mäßig. Im Vergleich zu NAT liegt die Nachweisrate bei Antigen-basierten Methoden für Influenza und RSV bei ca. 50–70% (Azar and Landry, 2018; Jung et al., 2016; Pfeil et al., 2014). Bei gleichzeitig relativ hoher Spezifität hat ein positiver Schnelltest während einer Influenzawelle eine hohe Aussagekraft, jedoch schließen negative Tests eine Influenza nicht aus (Moesker et al., 2016). Außerdem ist zu beachten, dass die Viruslast nach den ersten zwei Erkrankungstagen zumindest bei Menschen ohne Abwehrschwäche kontinuierlich abnimmt und Abstriche aus der Nase eine höhere Sensitivität haben als Proben aus dem Rachenraum. Es existieren neuere NAT-basierte Schnellteste, die bei einer Testdauer von 15-30 min eine höhere Sensitivität aufweisen (Hoos et al., 2017; Peters et al., 2017).

Tabelle 1: Übersicht der Methoden zum direkten Nachweis von respiratorischen Viren bzw. von viraler Nukleinsäure (RNA oder DNA)

Prinzip	Charakteristika	Untersuchungsmaterial*
Nukleinsäure-Nachweis (NAT)	Mittel der Wahl; für die meisten Erreger als Routinediagnostik verfügbar, z.T. in Multiplexverfahren integriert, z.T. als Schnellidiagnostik (v.a. INF, RSV)	Nasen-/Rachenabstrich (Mittel der Wahl zum Infektionsnachweis); Trachealsekret, Rachenspülwasser, BAL (Nachweis einer Infektion des unteren Respirationstrakts)
Virusantigen-Nachweis	Immunfluoreszenztest mit monoklonalen Antikörpern; Antigen-ELISA (Schnelltest) für Influenza und RSV, eingeschränkte Sensitivität	Nasen-/Rachenabstrich

Virusisolierung	Anzüchtung in der Zellkultur, Nachweis mittels monoklonaler Antikörper; Spezialdiagnostik	Nasen-/Rachenabstrich, Trachealsekret, Rachenspülwasser, BAL
-----------------	---	--

* bei kommerziellen Testsystemen sind in der Regel nicht alle Materialien zugelassen (ggf. Rücksprache mit dem diagnostischen Labor)

1.3.3. T-Zell-Diagnostik

Spezifische T-Zell-Tests auf Basis der virusinduzierten Interferon-Freisetzung zur Anwendung in der Routinediagnostik sind für respiratorische Viren nicht etabliert.

1.4. Therapie

Da für die meisten respiratorischen Infektionen keine wirksame kausale Behandlung existiert, steht eine symptomatische Therapie (ausreichende Flüssigkeitszufuhr, Atemtherapie bei hospitalisierten Patienten, Freihalten des Nasopharynx) im Vordergrund. Des Weiteren können nach individuellem Zustand des Patienten Sauerstoffgaben, Atemunterstützung oder Intubation und Beatmung erforderlich werden. Die Inhalation von Bronchodilatoren können helfen, beeinflussen aber den Verlauf der respiratorischen Erkrankung nicht. Eine antibakterielle Therapie ist bei einer bakteriellen Koinfektion indiziert.

Zur antiviralen Therapie von respiratorischen Virusinfektionen stehen nur für Influenza und RSV zugelassene Therapeutika zur Verfügung (siehe spezieller Teil – 2.3. Empfehlungen zur antiviralen Prophylaxe und Therapie).

Insbesondere bei Hypogammaglobulinämie wie z.B. nach allo-SZT kann (zusätzlich zur antiviralen Therapie) eine intravenöse Gabe von Immunglobulinen erwogen werden. Diese zeigte bei Immunsupprimierten insbesondere bei RSV-Infektionen, aber auch bei Infektionen mit Influenza, HPIV und HMPV in einigen Untersuchungen eine präventive Wirksamkeit bezüglich unterer Atemwegsinfekte und ein verbessertes Überleben (von Lilienfeld-Toal et al., 2016; Whimbey et al., 1995).

Nach SOT kann eine therapeutische Reduktion der Immunsuppression unter Risikoabwägung einer Transplantatabstoßung erwogen werden (Manuel et al., 2013; Weikert and Blumberg, 2008).

1.5. Virusresistenz

1.5.1. Methoden der Diagnostik

Indikationen: Zur Durchführung von Resistenztestungen gibt es keine generellen Empfehlungen. Resistenzanalysen werden bislang nur für die Influenza-Therapie mittels Neuraminidase-Inhibitoren angeboten. Die dazu verwendeten Tests zur geno- und phänotypischen Resistenzbestimmung müssen fortlaufend an die aktuell zirkulierenden Virusvarianten angepasst und gegebenenfalls erweitert werden. In Europa beträgt derzeit die Prävalenz Oseltamivir-resistenter Influenzaviren weniger als 1%. Die Resistenzsituation wird in Deutschland vom Nationalen Referenzzentrum für Influenza überwacht und regelmäßig publiziert.

2. Spezieller Teil jeweils mit evidenzbasierten Empfehlungen

2.1. Virologisches Screening vor Transplantation

Kein generelles Screening – nur bei respiratorischen Symptomen (↑↑)

Begründung: in Ausbruchgeschehen bzw. der Infektsaison kann an einzelnen Zentren ein Screening für INF A/B und RSV sinnvoll sein (Geis et al., 2013), ebenso davon abhängige Isolationsmaßnahmen nach Risikobewertung an einzelnen Zentren. Eine generelle Empfehlung ist nicht möglich.

2.2. Virologisches Monitoring nach Transplantation

kein generelles Monitoring (↓)

2.3. Empfehlungen zur antiviralen Prophylaxe und Therapie

Für die Prophylaxe von Influenzavirus-Infektionen gibt es die saisonale jährliche Impfung, von der STIKO empfohlen für Personen jeglichen Alters mit angeborener oder erworbener Immundefizienz (Renschmidt et al., 2016) und für besondere Risikogruppen (z.B. medizinisches Personal und Angehörige Abwehrgeschwächter) sowie zugelassene Medikamente für Influenza und RSV.

Patienten, deren Transplantation Jahre zurückliegt und die nicht immunsuppressiv behandelt werden, sind bezüglich Infektionen mit respiratorischen Viren ähnlich immunkompetent wie gesunde Menschen und können analog behandelt werden. Eine kausale Therapie wird im Wesentlichen für Patienten, die zum aktuellen Zeitpunkt eine relevante Immunsuppression haben, empfohlen. Dieses gilt auf jeden Fall für Patienten unmittelbar nach Transplantation bzw. mit schwerer Immunsuppression aufgrund von *graft versus host disease* (GvHD), hochdosierter medikamentöser Behandlung oder Abstoßungsreaktionen. Der Einsatz eines antiviralen Medikaments soll im Einzelfall abhängig vom Ausmaß der aktuellen Immunsuppression eingeschätzt werden.

Die Einschätzung der aktuellen Immunsuppression und der Einsatz eines antiviralen Medikaments obliegen letztendlich dem behandelnden Arzt.

2.3.1. Virostatika

Influenza:

Die Neuraminidasehemmer Oseltamivir und Zanamivir sind zur Prophylaxe und Therapie der Influenza zugelassen, auch wenn es eine anhaltende grundsätzliche Diskussion zu ihrem Nutzen im Vergleich zu den möglichen Nebenwirkungen gibt (Dobson et al., 2015; Jefferson et al., 2014). Die traditionelle Therapie der Influenza A mit Amantadin oder Rimantadin kann aufgrund der hohen Resistenzraten nicht mehr empfohlen werden (↓) (Bright et al., 2006; Englund et al., 1998; Fiore et al., 2011; Hayden et al., 1991).

Sofern keine Resistenz der zirkulierenden Viren oder eine enterale Resorptionsstörung bei dem Patienten bekannt ist, wird Oseltamivir *per os* als Mittel der ersten Wahl empfohlen (Lehnert et al., 2016). Bei Risikopatienten wie immunsupprimierte Patienten sollte eine möglichst frühzeitige Therapie innerhalb von <48 Stunden (bei Kindern <36 Stunden) nach Beginn der Symptomatik durchgeführt werden (↑, Tabelle 2) (Fiore et al., 2011). Aber auch ein späterer Therapiebeginn wird von vielen Autoren für diese Patientenpopulation empfohlen (Choi et al., 2011; Engelhard et al., 2013) und kann bei schwerer, komplizierter oder progressiver Erkrankung von Nutzen sein (Lehnert et al., 2016). Eine signifikante Verminderung von schweren Erkrankungsverläufen und Pneumonien ist nicht eindeutig nachgewiesen, allerdings fehlen für immunsupprimierte Patienten adäquate klinische Studien (Lehnert et al., 2016). Bei Immunkompetenten verkürzt die antivirale Therapie die Erkrankungsdauer um ca. 0,5-1,5 Tage, wenn sie innerhalb der ersten 48 Stunden nach Symptombeginn begonnen wurde; daher sollte sie bei Immunsupprimierten bereits bei klinischem Verdacht erfolgen.

Für einen Benefit einer Verlängerung der Therapie über 5-10 Tage hinaus sowie einer höheren Dosierung (i.e., Verdoppelung der Dosis von Oseltamivir) gibt es keine eindeutige Evidenz; beide

Vorgehensweisen sollten im Einzelfall abgewogen werden. Die Gründe hierfür sind die bei immunsupprimierten Patienten zu beobachtende verlängerte Virusausscheidung und die Befürchtung einer Resistenzentwicklung (Casper et al., 2010; Engelhard et al., 2013).

Neuraminidaseinhibitoren können auch im Rahmen einer saisonalen Prophylaxe eingesetzt werden (http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/I/Influenza/IPV/IPV_Node.html oder (Casper et al., 2010; Engelhard et al., 2013; Fiore et al., 2011)). Zur Wirksamkeit bei Patienten mit Immunsuppression wurden allerdings nur wenige aussagekräftige Daten und überwiegend für Stammzell-transplantierte gefunden (Tomblyn et al., 2009; Vu et al., 2007). Daher kann keine generelle Empfehlung außerhalb von besonderen epidemischen Situationen für oder gegen den Einsatz von Neuraminidaseinhibitoren zur Influenza-Prophylaxe gegeben werden. Im Einzelfall sollten Neuraminidaseinhibitoren als Postexpositionsprophylaxe gemäß lokaler Empfehlungen verwendet werden (Jefferson et al., 2014) (↑).

Peramivir ist von der FDA seit 2009 zugelassen zur i.v. Therapie von Patienten mit einer Influenza H1N1-Infektion, bei denen keine orale Medikation möglich ist (Birnbrant and Cox, 2009). Diese Substanz ist in Europa seit 2018 zugelassen. Eine Anwendung kann in schweren Fällen einer Influenza in Betracht gezogen werden, in denen eine orale oder inhalative Applikation von Oseltamivir oder Zanamivir nicht möglich ist (↔). Auch die Kombination von Zanamivir oder Oseltamivir mit Ribavirin im Rahmen einer Salvage-Therapie hat in älteren Studien eine gewisse Effektivität gezeigt (Sparrelid et al., 1997).

RSV

Inhalatives Ribavirin war lange Zeit Mittel der Wahl zur Therapie einer RSV-Infektion. Die meisten Daten stammen von Patienten nach allo-SZT (Shah and Chemaly, 2011), jedoch bestehen auch Hinweise auf einen Benefit bei weniger ausgeprägt Immunsupprimierten (Lehners et al., 2013) (Marcelin et al., 2014). Die Therapie soll die Rate der unteren Atemwegsinfektionen senken (Shah et al., 2013) und einen positiven Einfluss auf die Überlebensrate haben (Lehners et al., 2013). Allerdings wird die Wirksamkeit kontrovers diskutiert (Anaissie et al., 2004; Aslan et al., 1999; Mendes et al., 2013). Aufgrund der mutagenen und fruchtschädigenden Wirkung und des damit verbundenen besonderen Risikos auch für das Behandlungspersonal wird die inhalative Anwendung nicht mehr empfohlen (Kilham and Ferm, 1977). Mehreren unkontrollierten Fallserien zufolge ist die orale Applikation mit einer ähnlichen Effizienz verbunden (Casey et al., 2013; Gueller et al., 2013; Khanna et al., 2008; Lehners et al., 2013; Marcelin et al., 2014) und auch eine intravenöse Gabe ist möglich (Gueller et al., 2013). Auch wenn die Studienlage in Hinblick auf den Nutzen einer Ribavirin-Therapie kontrovers ist und es Berichte über positive Verläufen von RSV-Infektionen bei immunsupprimierten Patienten auch ohne Therapie gibt, ist die Anwendung von Ribavirin bei immunsupprimierten Patienten mit RSV-Infektion gerechtfertigt (↑, Tabelle 2.4.1). Bei starker Immunsuppression (z.B. Infekt in der Konditionierung) sollte die Therapie bereits im Stadium der Infektion des oberen Respirationstrakts begonnen werden, da sich gezeigt hat, dass dies mit einem Nutzen für den Infektionsverlauf verbunden sein kann (↑) (Shah et al., 2013).

Inhalativ verabreichte Kortikosteroide sind nicht wirksam, weder in der akuten Erkrankungsphase noch zur Prävention der Hyperreagibilität des Bronchialsystems. Die systemische Gabe kann mit dem Ziel der Verringerung der Akutsymptome und deren Dauer eingesetzt werden, sie muss aber im Einzelfall sorgfältig gegen den zusätzlichen immunsuppressiven Effekt abgewogen werden.

AdV: siehe Kapitel H.6 zu AdV

Tabelle 2: Substanzen zur antiviralen Therapie von respiratorischen Virus-Infektionen bei Patienten nach Transplantation unter relevanter Immunsuppression^a

Substanz	Indikation	Applikation	Standarddosierung	Nebenwirkungen
Oseltamivir ^b	Influenza-Therapie	oral	Erw./Jugendl. (>40 kg): 2x75 mg/d für 5-10 d bzw. bis zum negativen Erregernachweis Sgl. und Kinder <40 kg: siehe Fachinformation	Erbrechen, Übelkeit
Zanamivir	Influenza-Therapie	Inhalation Intravenös ^c	Erw./Kinder ab 5 J.: 2x10 mg/d für 5 d 2x600 mg/d für 5 d	Hautreaktionen, allergische Reaktionen
Peramivir	Influenza-Therapie	intravenös	Erw.: 600 mg/d	Durchfall, Hautreaktionen
Ribavirin	RSV-, HPIV ^d -, HMPV ^d - Therapie	oral oder intravenös Inhalation	10-30 mg/kg/d in 3 Einzeldosen 2 g alle 2 oder 6 h oder 6 g über 18 h für 7-10 d	Hautirritationen, Bronchospasmen; Cave: V.a. mutagene und frucht-schädigende Wirkung (Kilham & Ferm, 1977), bei Inhalation Gefährdung des Behandlungspersonals
Cidofovir ^d	AdV-Therapie	intravenös	3-5 mg/kg 1x wöchentlich, ab zweiter Gabe alle zwei Wochen	Nephrotoxizität, Neutropenie, Augenerkrankungen, Erbrechen, Übelkeit
Brincidofovir ^d	AdV-Therapie	oral	z.B. 100 mg (Erw.) oder 2 mg/kg (Kinder) 2x wöchentlich	Diarrhoen, Pankreatitis

^a Für die Verordnung sind die aktuellen Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel zu beachten

^b saisonale und Postexpositions-Prophylaxe mit Oseltamivir wird von einigen Autoren empfohlen, die Evidenz dazu ist allerdings sehr schwach. Bei individueller Entscheidung zur Prophylaxe: saisonal: Erw./Jugendl. (>40 kg): 1x75 mg/d bis zu 6 Wochen; Postexpositions-Prophylaxe: Erw./Jugendl. (>40 kg): 1x75 mg/d für 10 d

^c Dosierung nach (Kidd et al., 2009; Marty et al., 2017); Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz, bei Kindern wird nach Gewicht dosiert

^d In Deutschland derzeit nicht für diese Indikation zugelassen

^e Von der ECIL-Gruppe werden Dosierungen zwischen 10 und 30 mg/kg/d in 3 Einzeldosen empfohlen; in Fallserien eingesetzte Dosierungen waren unter anderem: Initialdosis: 10 mg/kg, dann 3x400 mg an Tag 2, 3x600 mg ab Tag 3 (Khanna et al., 2008); 1800 mg/d (Gueller et al., 2013); <65 kg KG: 2x400 mg/d; 65-80 kg KG: 2x500 mg/d; >80 kg KG: 2x600 mg/d (Lehners et al., 2013); <75 kg KG: 2x600 mg/d, >75 kg KG: 2x800 mg/d (Marcelin et al., 2014); 20 mg/kg/d in vier Einzeldosen alle 24-48h aufsteigend dosiert bis zu 60 mg/kg/d, wenn gut verträglich.

2.3.2. Immuntherapie

Ein additiver Effekt einer Gabe von Palivizumab im Rahmen einer Ribavirin-Therapie der RSV-Infektion ist nicht auszuschließen. Wegen des Fehlens kontrollierter Studien ist die Gabe von Palivizumab zurzeit nicht generell zu empfehlen (Shah and Chemaly, 2011). Die Routinegabe von intravenösen Immunglobulinen bei Hypogammaglobulinämie wie z.B. nach allo-SZT wird empfohlen (**RSV: ↑, INF A/B, HPIV und HMPV: ↔**) (Tomblyn et al., 2009; von Lilienfeld-Toal et al., 2016).

2.4. Diagnostik und Therapie bei entsprechenden Symptomen

Für den Erregernachweis wird die Entnahme von Proben aus dem Respirationstrakt empfohlen. Dies schließt nasopharyngeale Aspirete/Abstriche, Trachealsekret und BAL ein. Eine Testung auf ein breites Spektrum respiratorischer Erreger wird empfohlen. Hierzu verwenden viele Zentren NAT-basierte respiratorische Panels in einem Multiplex-Testverfahren (Hirsch, 2012). Für Immunsupprimierte wird minimal die Testung auf INF A/B, RSV und HPIV empfohlen (**↑↑**) (Tomblyn et al., 2009). Da viele virusdiagnostische Testsysteme nur für ein eingeschränktes Materialspektrum zugelassen sind, ist eine enge Zusammenarbeit und Absprache mit dem zuständigen virologischen Labor und gegebenenfalls auch der Krankenhaushygiene sehr wichtig. So gelingt beispielsweise der Nachweis von viralen Antigenen mit kommerziellen Schnelltestsystemen oftmals nur in adäquat abgenommenen Nasenabstrichen. Die Verwendung von NAT ist insbesondere bei Erwachsenen der Antigentestung überlegen.

Insbesondere bei Pneumonie bzw. Pneumonieverdacht ist die Testung auf ein breites Erregerspektrum zu empfehlen (Multiplexverfahren). Hierbei sollten differentialdiagnostisch auch Herpesvirusinfektionen (insbesondere CMV) und das Vorliegen einer Pneumocystis jirovecii-Pneumonie ausgeschlossen werden.

Bei Patienten mit Verdacht auf eine Infektion der unteren Atemwege muss das anatomische Ausmaß und das Muster der Lungenbeteiligung mittels einer Computertomographie abgeklärt werden (**↑↑**). Eine Röntgenuntersuchung des Thorax zeigt hierbei keine ausreichende Sensitivität und ist daher nicht zu empfehlen (**↓**).

Je nach Erregernachweis kann dann für INF A/B, RSV, HPIV oder AdV eine gezielte antivirale Therapie erfolgen (siehe Tabelle 2). Dabei ist zu beachten, dass insbesondere bei schwerer Immunsuppression eine sehr langanhaltende Virusscheidung besteht und damit auch potentielle Infektiosität (Khanna et al., 2009; Khanna et al., 2008; Lehnert et al., 2016). Daher werden entsprechenden Hygienemaßnahmen bis zum gesicherten negativen Erregernachweis empfohlen. Hierzu werden z.B. wöchentliche Verlaufskontrollen empfohlen.

Tabelle 3: Empfehlungen hinsichtlich der diagnostischen Materialien und Methoden bei symptomatischer respiratorischer Infektion bei Immunsuppression. Das Grading der Empfehlungen wird in Anlehnung an die aktuelle Leitlinie der Arbeitsgesellschaft der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie angegeben (von Lilienfeld-Toal et al., 2016).

Intention	Intervention	Grading	Literatur
Diagnose und Erregernachweis	serologischer Antikörpernachweis	↓	(Ison et al., 2009)
Erregernachweis	kombinierter Nasen-/Rachenabstrich, Spülwasser, Aspirate	↑↑	(Covalciuc et al., 1999; Debyle et al., 2012; Heikkinen et al., 2002; Kaiser et al., 1999; Li et al., 2013; Macfarlane et al., 2005; Meerhoff et al., 2010; Sung et al., 2008; Waris et al., 2013)
Erregernachweis	NAT	↑↑	(Camps Serra et al., 2008; Chen et al., 2011; Falsey et al., 2003; Hindiyyeh et al., 2001; Ison et al., 2009; Kuypers et al., 2009)
Nachweis einer Infektion der unteren Atemwege	Röntgen-Thorax	↓	(Abbo et al., 2010)
Nachweis einer Infektion der unteren Atemwege	Computertomographie	↑↑	(Abbo et al., 2010; Casper et al., 2010; Chandler et al., 2011; Elicker et al., 2010; Franquet et al., 2005; Kim et al., 2002; Ko et al., 2000; Laqmani et al., 2012; Oikonomou et al., 2003; Syha et al., 2012)

Tabelle 4. Vorgehen bei V.a. eine respiratorische Virusinfektion bei immunsupprimierten Patienten

Verdacht auf respiratorische Virusinfektion bei immunsupprimierten Patienten		
Diagnose	Klinische Untersuchung	
		
	Infekt der oberen Luftwege	Infekt der unteren Luftwege
Untersuchungs-Material	Nasopharyngealer Abstrich	BAL (falls möglich, ansonsten Trachealsekret, Rachenspülwasser, nasopharyngealer Abstrich)
direkter Erregernachweis	Multiplexverfahren zum Nachweis respiratorischer Erreger, mindestens Nachweis von Inf A/B, RSV, HPIV mittels NAT	breite Erregerdiagnostik mit Multiplexverfahren (auch an (reaktivierte) Infektionen mit Herpesviren und Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie denken)
gezielte antivirale Therapie	Inf A/B, RSV: insbesondere bei ausgeprägter Immunsuppression frühe Therapie erwägen (s. Tab. 2.4.1)	Inf A/B, RSV, HPIV, Adv: antivirale Therapie (s. Tabelle 2)
weitere therapeutische Maßnahmen	<ul style="list-style-type: none"> • symptomatische Therapie (ausreichend Flüssigkeitszufuhr, Freihalten des Nasopharynx) • Atemtherapie • ggf. Reduktion der Immunsuppression 	<ul style="list-style-type: none"> • symptomatische Therapie (Flüssigkeits- und Sauerstoffgabe), • ggf. Bronchodilatoren • ggf. i.v. Immunglobuline, vor allem bei Hypogammaglobulinämie und nach allo-SZT • Verfahren der nichtinvasiven Beatmung • invasive Beatmung und ggf. extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) • ggf. Reduktion der Immunsuppression
Hygienische Maßnahmen	Hygiene- und Isolationsmaßnahmen zur Vermeidung nosokomialer Infektionen	
Monitoring	z.B. 1x/Woche direkter Erregernachweis durch PCR, bis 2-3 aufeinander folgende Abstriche negativ sind.	

Tabelle 5: Empfehlungen zur virostatischen Therapie der INF, RSV-, Parainfluenza- und AdV-Infektionen für Patienten nach Transplantation und Immunsuppression. Das Grading der Empfehlungen bezieht sich auf Patienten nach allo-SZT und wird auf Patienten nach SOT transferiert (von Lilienfeld-Toal et al., 2016).

Virus	Intention	Intervention	Grading	Referenzen
Influenza	Verkürzung der Krankheitsdauer und Schutz vor Infektion der unteren Atemwege	Oseltamivir	↑	(Chemaly et al., 2007; Choi et al., 2011; Choi et al., 2012; Machado et al., 2004; Nichols et al., 2004)
Influenza	Verkürzung der Krankheitsdauer und Schutz vor Infektion der unteren Atemwege	Zanamivir	↑	(Chemaly et al., 2007; Johny et al., 2002)
RSV	Schutz vor Infektion der unteren Atemwege und Verbesserung der Überlebenschancen	Ribavirin per os/i.v.	↑	(Casey et al., 2013; Gueller et al., 2013; Khanna et al., 2008; Marcelin et al., 2014; Nichols et al., 2001; Shah et al., 2013; Shah and Chemaly, 2011)
HPIV	Verbesserung der Überlebenschancen	Ribavirin ^{a,b}	↔	(Casey et al., 2013; Hohenthal et al., 2001; Marcolini et al., 2003; Maziarz et al., 2010; Nichols et al., 2001; Sparrelid et al., 1997)
AdV-assozierte Pneumonie	Reduktion der Viruslast	Cidofovir ^a	↑	(Legrand et al., 2001; Ljungman et al., 2011; Ljungman et al., 2003; Robin et al., 2007)

^a In Deutschland derzeit nicht für diese Indikation zugelassen

^b In den Fallberichten kein Unterschied zwischen der Ribaviringruppe und Unbehandelten, aber die Behandelten waren klinisch insgesamt schwerer erkrankt

Verfasser:

Annemarie Berger (GfV)

Andreas Groll (PEG)

Marie von Lilienfeld-Toal (DGHO)

Paul Schnitzler (GfV)

Christof Stamm (DGTHG)

Julia Tabatabai (DGPI)

Referenzen

- (1998). Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. The IMPact-RSV Study Group. *Pediatrics* 102, 531-537.
- Abbo, L., Quartin, A., Morris, M.I., Saigal, G., Ariza-Heredia, E., Mariani, P., Rodriguez, O., Munoz-Price, L.S., Ferrada, M., Ramee, E., *et al.* (2010). Pulmonary imaging of pandemic influenza H1N1 infection: relationship between clinical presentation and disease burden on chest radiography and CT. *The British journal of radiology* 83, 645-651.
- Anaissie, E.J., Mahfouz, T.H., Aslan, T., Pouli, A., Desikan, R., Fassas, A., and Barlogie, B. (2004). The natural history of respiratory syncytial virus infection in cancer and transplant patients: implications for management. *Blood* 103, 1611-1617.
- Aslan, T., Fassas, A.B., Desikan, R., Siegel, D., Munshi, N., Mehta, J., Singhal, S., Barlogie, B., and Anaissie, E. (1999). Patients with multiple myeloma may safely undergo autologous transplantation despite ongoing RSV infection and no ribavirin therapy. *Bone marrow transplantation* 24, 505-509.
- Avetisyan, G., Mattsson, J., Sparrelid, E., and Ljungman, P. (2009). Respiratory syncytial virus infection in recipients of allogeneic stem-cell transplantation: a retrospective study of the incidence, clinical features, and outcome. *Transplantation* 88, 1222-1226.
- Azar, M.M., and Landry, M.L. (2018). Detection of Influenza A and B Viruses and Respiratory Syncytial Virus by Use of Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988 (CLIA)-Waived Point-of-Care Assays: a Paradigm Shift to Molecular Tests. *Journal of clinical microbiology* 56.
- Birnkrant, D., and Cox, E. (2009). The Emergency Use Authorization of peramivir for treatment of 2009 H1N1 influenza. *The New England journal of medicine* 361, 2204-2207.
- Bright, R.A., Shay, D.K., Shu, B., Cox, N.J., and Klimov, A.I. (2006). Adamantane resistance among influenza A viruses isolated early during the 2005-2006 influenza season in the United States. *Jama* 295, 891-894.
- Camps Serra, M., Cervera, C., Pumarola, T., Moreno, A., Perello, R., Torres, A., Jimenez de Anta, M.T., and Marcos, M.A. (2008). Virological diagnosis in community-acquired pneumonia in immunocompromised patients. *The European respiratory journal* 31, 618-624.
- Casey, J., Morris, K., Narayana, M., Nakagaki, M., and Kennedy, G.A. (2013). Oral ribavirin for treatment of respiratory syncytial virus and parainfluenza 3 virus infections post allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation* 48, 1558-1561.
- Casper, C., Englund, J., and Boeckh, M. (2010). How I treat influenza in patients with hematologic malignancies. *Blood* 115, 1331-1342.
- Chandler, T.M., Leipsic, J., Nicolaou, S., Quiney, B., Romney, M., Muller, N.L., and Ajlan, A.M. (2011). Confirmed swine-origin influenza A(H1N1) viral pneumonia: computed tomographic findings in the immunocompetent and the immunocompromised. *Journal of computer assisted tomography* 35, 602-607.
- Chemaly, R.F., Torres, H.A., Aguilera, E.A., Mattiuzzi, G., Cabanillas, M., Kantarjian, H., Gonzalez, V., Safdar, A., and Raad, II (2007). Neuraminidase inhibitors improve outcome of patients with leukemia and influenza: an observational study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 44, 964-967.
- Chemaly, R.F., Vigil, K.J., Saad, M., Vilar-Compte, D., Cornejo-Juarez, P., Perez-Jimenez, C., Mubarak, S., Salhab, M., Jiang, Y., Granwehr, B., *et al.* (2012). A multicenter study of pandemic influenza A (H1N1) infection in patients with solid tumors in 3 countries: early therapy improves outcomes. *Cancer* 118, 4627-4633.
- Chen, K.F., Rothman, R.E., Ramachandran, P., Blyn, L., Sampath, R., Ecker, D.J., Valsamakis, A., and Gaydos, C.A. (2011). Rapid identification viruses from nasal pharyngeal aspirates in acute viral respiratory infections by RT-PCR and electrospray ionization mass spectrometry. *Journal of virological methods* 173, 60-66.
- Choi, S.M., Boudreault, A.A., Xie, H., Englund, J.A., Corey, L., and Boeckh, M. (2011). Differences in clinical outcomes after 2009 influenza A/H1N1 and seasonal influenza among hematopoietic cell transplant recipients. *Blood* 117, 5050-5056.
- Choi, S.M., Xie, H., Campbell, A.P., Kuypers, J., Leisenring, W., Boudreault, A.A., Englund, J.A., Corey, L., and Boeckh, M. (2012). Influenza viral RNA detection in blood as a marker to predict disease severity in hematopoietic cell transplant recipients. *The Journal of infectious diseases* 206, 1872-1877.
- Chu, H.Y., Englund, J.A., Podczervinski, S., Kuypers, J., Campbell, A.P., Boeckh, M., Pergam, S.A., and Casper, C. (2014). Nosocomial transmission of respiratory syncytial virus in an outpatient cancer center. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 20, 844-851.
- Covalciuc, K.A., Webb, K.H., and Carlson, C.A. (1999). Comparison of four clinical specimen types for detection of influenza A and B viruses by optical immunoassay (FLU OIA test) and cell culture methods. *Journal of clinical microbiology* 37, 3971-3974.
- Debiaggi, M., Canducci, F., Sampaolo, M., Marinozzi, M.C., Parea, M., Terulla, C., Colombo, A.A., Alessandrino, E.P., Bragotti, L.Z., Arghittu, M., *et al.* (2006). Persistent symptomless human metapneumovirus infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *The Journal of infectious diseases* 194, 474-478.
- Debur, M.C., Vidal, L.R., Stroparo, E., Nogueira, M.B., Almeida, S.M., Takahashi, G.A., Rotta, I., Pereira, L.A., Silveira, C.S., Bonfim, C.M., *et al.* (2010). Human metapneumovirus infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society* 12, 173-179.
- Debye, C., Bulkow, L., Miernyk, K., Chikoyak, L., Hummel, K.B., Hennessy, T., and Singleton, R. (2012). Comparison of nasopharyngeal flocked swabs and nasopharyngeal wash collection methods for respiratory virus detection in hospitalized children using real-time polymerase chain reaction. *Journal of virological methods* 185, 89-93.
- Dobson, J., Whitley, R.J., Pocock, S., and Monto, A.S. (2015). Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 385, 1729-1737.

Elicker, B.M., Schwartz, B.S., Liu, C., Chen, E.C., Miller, S.A., Chiu, C.Y., and Webb, W.R. (2010). Thoracic CT findings of novel influenza A (H1N1) infection in immunocompromised patients. *Emergency radiology* 17, 299-307.

Engelhard, D., Mohty, B., de la Camara, R., Cordonnier, C., and Ljungman, P. (2013). European guidelines for prevention and management of influenza in hematopoietic stem cell transplantation and leukemia patients: summary of ECIL-4 (2011), on behalf of ECIL, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, and ELN. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society* 15, 219-232.

Englund, J.A., Champlin, R.E., Wyde, P.R., Kantarjian, H., Atmar, R.L., Tarrand, J., Yousuf, H., Regnery, H., Klimov, A.I., Cox, N.J., *et al.* (1998). Common emergence of amantadine- and rimantadine-resistant influenza A viruses in symptomatic immunocompromised adults. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 26, 1418-1424.

Falsey, A.R., Formica, M.A., Treanor, J.J., and Walsh, E.E. (2003). Comparison of quantitative reverse transcription-PCR to viral culture for assessment of respiratory syncytial virus shedding. *Journal of clinical microbiology* 41, 4160-4165.

Fiore, A.E., Fry, A., Shay, D., Gubareva, L., Bresee, J.S., Uyeki, T.M., Centers for Disease, C., and Prevention (2011). Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza --- recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports* 60, 1-24.

Forster, J., Liese, J., Herting, E., Rose, M., Hager, A. (2016). Respiratorisches Synzytial-Virus: Prophylaxe sollte gemäß der Leitlinie erfolgen. *DtÄrztebl* 113, 2156-2157.

Franquet, T., Rodriguez, S., Martino, R., Salinas, T., Gimenez, A., and Hidalgo, A. (2005). Human metapneumovirus infection in hematopoietic stem cell transplant recipients: high-resolution computed tomography findings. *Journal of computer assisted tomography* 29, 223-227.

Geis, S., Prifert, C., Weissbrich, B., Lehnert, N., Egerer, G., Eisenbach, C., Buchholz, U., Aichinger, E., Dreger, P., Neben, K., *et al.* (2013). Molecular characterization of a respiratory syncytial virus outbreak in a hematology unit in Heidelberg, Germany. *Journal of clinical microbiology* 51, 155-162.

Gueller, S., Duenzinger, U., Wolf, T., Ajib, S., Mousset, S., Berger, A., Martin, H., Serve, H., and Bug, G. (2013). Successful systemic high-dose ribavirin treatment of respiratory syncytial virus-induced infections occurring pre-engraftment in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society* 15, 435-440.

Harvala, H., Gaunt, E., McIntyre, C., Roddie, H., Labonte, S., Curran, E., Othieno, R., Simmonds, P., and Bremner, J. (2012). Epidemiology and clinical characteristics of parainfluenza virus 3 outbreak in a Haemato-oncology unit. *The Journal of infection* 65, 246-254.

Hayden, F.G., Sperber, S.J., Belshe, R.B., Clover, R.D., Hay, A.J., and Pyke, S. (1991). Recovery of drug-resistant influenza A virus during therapeutic use of rimantadine. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 35, 1741-1747.

Heikkinen, T., Marttila, J., Salmi, A.A., and Ruuskanen, O. (2002). Nasal swab versus nasopharyngeal aspirate for isolation of respiratory viruses. *Journal of clinical microbiology* 40, 4337-4339.

Hermann, B., Lehnert, N., Brodhun, M., Boden, K., Hochhaus, A., Kochanek, M., Meckel, K., Mayer, K., Rachow, T., Rieger, C., *et al.* (2017). Influenza virus infections in patients with malignancies -- characteristics and outcome of the season 2014/15. A survey conducted by the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Haematology and Medical Oncology (DGHO). *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology* 36, 565-573.

Hindiyeh, M., Hillyard, D.R., and Carroll, K.C. (2001). Evaluation of the Prodesse Hexaplex multiplex PCR assay for direct detection of seven respiratory viruses in clinical specimens. *American journal of clinical pathology* 116, 218-224.

Hirsch, H., Boeckh, M., Einsele, H., Martino, R., Ward, K.N. (2012). Community-acquired respiratory virus (CARV) infections other than Influenza and Adenovirus: Respiratory Syncytial -, Human Metapneumo-, Parainfluenza-, Rhino- and Coronavirus. Paper presented at: 4th European Conference on Infections in Leukemia, cited 2017 Mar 22.

Hoellein, A., Hecker, J., Hoffmann, D., Gottle, F., Protzer, U., Peschel, C., and Gotze, K. (2016). Serious outbreak of human metapneumovirus in patients with hematologic malignancies. *Leukemia & lymphoma* 57, 623-627.

Hohenthal, U., Nikoskelainen, J., Vainionpaa, R., Peltonen, R., Routamaa, M., Itala, M., and Kotilainen, P. (2001). Parainfluenza virus type 3 infections in a hematology unit. *Bone marrow transplantation* 27, 295-300.

Hoos, J., Peters, R.M., Tabatabai, J., Grulich-Henn, J., Schnitzler, P., and Pfeil, J. (2017). Reverse-transcription loop-mediated isothermal amplification for rapid detection of respiratory syncytial virus directly from nasopharyngeal swabs. *Journal of virological methods* 242, 53-57.

Ison, M.G. (2007). Respiratory viral infections in transplant recipients. *Antiviral therapy* 12, 627-638.

Ison, M.G. (2010). Influenza, including the novel H1N1, in organ transplant patients. *Current opinion in infectious diseases* 23, 365-373.

Ison, M.G., Michaels, M.G., and Practice, A.S.T.I.D.C.o. (2009). RNA respiratory viral infections in solid organ transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 9 Suppl 4, S166-172.

Jefferson, T., Jones, M.A., Doshi, P., Del Mar, C.B., Hama, R., Thompson, M.J., Spencer, E.A., Onakpoya, I., Mahtani, K.R., Numan, D., *et al.* (2014). Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *The Cochrane database of systematic reviews*, CD008965.

Johnny, A.A., Clark, A., Price, N., Carrington, D., Oakhill, A., and Marks, D.I. (2002). The use of zanamivir to treat influenza A and B infection after allogeneic stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation* 29, 113-115.

Jung, B.K., Choi, S.H., Lee, J.H., Lee, J., and Lim, C.S. (2016). Performance evaluation of four rapid antigen tests for the detection of Respiratory syncytial virus. *Journal of medical virology* 88, 1720-1724.

Kaiser, L., Briones, M.S., and Hayden, F.G. (1999). Performance of virus isolation and Directigen Flu A to detect influenza A virus in experimental human infection. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* *14*, 191-197.

Khanna, N., Steffen, I., Studt, J.D., Schreiber, A., Lehmann, T., Weisser, M., Fluckiger, U., Gratwohl, A., Halter, J., and Hirsch, H.H. (2009). Outcome of influenza infections in outpatients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society* *11*, 100-105.

Khanna, N., Widmer, A.F., Decker, M., Steffen, I., Halter, J., Heim, D., Weisser, M., Gratwohl, U., and Hirsch, H.H. (2008). Respiratory syncytial virus infection in patients with hematological diseases: single-center study and review of the literature. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* *46*, 402-412.

Kidd, I.M., Down, J., Nastouli, E., Shulman, R., Grant, P.R., Howell, D.C., and Singer, M. (2009). H1N1 pneumonitis treated with intravenous zanamivir. *Lancet* *374*, 1036.

Kilham, L., and Ferm, V.H. (1977). Congenital anomalies induced in hamster embryos with ribavirin. *Science* *195*, 413-414.

Kim, E.A., Lee, K.S., Primack, S.L., Yoon, H.K., Byun, H.S., Kim, T.S., Suh, G.Y., Kwon, O.J., and Han, J. (2002). Viral pneumonias in adults: radiologic and pathologic findings. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc* *22 Spec No*, S137-149.

Ko, J.P., Shepard, J.A., Sproule, M.W., Trotman-Dickenson, B., Drucker, E.A., Ginns, L.C., Wain, J.C., and McLoud, T.C. (2000). CT manifestations of respiratory syncytial virus infection in lung transplant recipients. *Journal of computer assisted tomography* *24*, 235-241.

Kuypers, J., Campbell, A.P., Cent, A., Corey, L., and Boeckh, M. (2009). Comparison of conventional and molecular detection of respiratory viruses in hematopoietic cell transplant recipients. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society* *11*, 298-303.

Laqmani, A., Adam, G., and Regier, M. (2012). Pulmonary manifestation of novel swine-origin influenza A (H1N1) virus (S-OIV) infection in immunocompromised patients: initial findings with multidetector computed tomography. *Medical principles and practice : international journal of the Kuwait University, Health Science Centre* *21*, 548-553.

Legrand, F., Berrebi, D., Houhou, N., Freymuth, F., Faye, A., Duval, M., Mougenot, J.F., Peuchmaur, M., and Vilmer, E. (2001). Early diagnosis of adenovirus infection and treatment with cidofovir after bone marrow transplantation in children. *Bone marrow transplantation* *27*, 621-626.

Lehners, N., Puthenparambil, J., Schiller, M., Ho, A.D., Schnitzler, P., Egerer, G. (2016). Parainfluenza Virus Infections in Patients with Hematologic Malignancies or Following Stem Cell Transplantation: Analysis of Clinical Characteristics, Nosocomial Transmission and Prolonged Viral Shedding. *Blood* *128*, 3401.

Lehners, N., Schnitzler, P., Geis, S., Puthenparambil, J., Benz, M.A., Alber, B., Luft, T., Dreger, P., Eisenbach, C., Kunz, C., *et al.* (2013). Risk factors and containment of respiratory syncytial virus outbreak in a hematology and transplant unit. *Bone marrow transplantation* *48*, 1548-1553.

Lehners, N., Tabatabai, J., Prifert, C., Wedde, M., Puthenparambil, J., Weissbrich, B., Biere, B., Schweiger, B., Egerer, G., and Schnitzler, P. (2016). Long-Term Shedding of Influenza Virus, Parainfluenza Virus, Respiratory Syncytial Virus and Nosocomial Epidemiology in Patients with Hematological Disorders. *PLoS one* *11*, e0148258.

Lehnert, R., Pletz, M., Reuss, A., and Schaberg, T. (2016). Antiviral Medications in Seasonal and Pandemic Influenza. *Deutsches Arzteblatt international* *113*, 799-807.

Li, L., Chen, Q.Y., Li, Y.Y., Wang, Y.F., Yang, Z.F., and Zhong, N.S. (2013). Comparison among nasopharyngeal swab, nasal wash, and oropharyngeal swab for respiratory virus detection in adults with acute pharyngitis. *BMC infectious diseases* *13*, 281.

Ljungman, P., de la Camara, R., Perez-Bercoff, L., Abecasis, M., Nieto Campuzano, J.B., Cannata-Ortiz, M.J., Cordonnier, C., Einsele, H., Gonzalez-Vicent, M., Espigado, I., *et al.* (2011). Outcome of pandemic H1N1 infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Haematologica* *96*, 1231-1235.

Ljungman, P., Ribaud, P., Eyrich, M., Matthes-Martin, S., Einsele, H., Bleakley, M., Machaczka, M., Bierings, M., Bosi, A., Gratecos, N., *et al.* (2003). Cidofovir for adenovirus infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a survey by the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone marrow transplantation* *31*, 481-486.

Macfarlane, P., Denham, J., Assous, J., and Hughes, C. (2005). RSV testing in bronchiolitis: which nasal sampling method is best? *Archives of disease in childhood* *90*, 634-635.

Machado, C.M., Boas, L.S., Mendes, A.V., da Rocha, I.F., Sturaro, D., Dulley, F.L., and Pannuti, C.S. (2004). Use of Oseltamivir to control influenza complications after bone marrow transplantation. *Bone marrow transplantation* *34*, 111-114.

Manuel, O., Estabrook, M., and Practice, A.S.T.I.D.C.o. (2013). RNA respiratory viruses in solid organ transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* *13 Suppl 4*, 212-219.

Marcelin, J.R., Wilson, J.W., Razonable, R.R., Mayo Clinic, H.O., and Transplant Infectious Diseases, S. (2014). Oral ribavirin therapy for respiratory syncytial virus infections in moderately to severely immunocompromised patients. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society* *16*, 242-250.

Marcolini, J.A., Malik, S., Suki, D., Whimbey, E., and Bodey, G.P. (2003). Respiratory disease due to parainfluenza virus in adult leukemia patients. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology* *22*, 79-84.

Marty, F.M., Vidal-Puigserver, J., Clark, C., Gupta, S.K., Merino, E., Garot, D., Chapman, M.J., Jacobs, F., Rodriguez-Noriega, E., Husa, P., *et al.* (2017). Intravenous zanamivir or oral oseltamivir for hospitalised patients with influenza: an international, randomised, double-blind, double-dummy, phase 3 trial. *The Lancet Respiratory medicine* *5*, 135-146.

Maziarz, R.T., Sridharan, P., Slater, S., Meyers, G., Post, M., Erdman, D.D., Peret, T.C., and Taplitz, R.A. (2010). Control of an outbreak of human parainfluenza virus 3 in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* *16*, 192-198.

Meerhoff, T.J., Houben, M.L., Coenjaerts, F.E., Kimpen, J.L., Hofland, R.W., Schellevis, F., and Bont, L.J. (2010). Detection of multiple respiratory pathogens during primary respiratory infection: nasal swab versus nasopharyngeal aspirate using real-time polymerase chain reaction. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology* *29*, 365-371.

Mendes, E.T., Ramos, J., Peixoto, D., Dulley, F., Alves, T., Vilas Boas, L.S., Batista, M.V., da Silva, D.P., Levin, A.S., Shikanai-Yasuda, M.A., *et al.* (2013). An outbreak of respiratory syncytial virus infection in hematopoietic stem cell transplantation outpatients: good outcome without specific antiviral treatment. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society* *15*, 42-48.

Mikulska, M., Del Bono, V., Gandolfo, N., Dini, S., Dominiotto, A., Di Grazia, C., Bregante, S., Varaldo, R., Orsi, A., Ansaldi, F., *et al.* (2014). Epidemiology of viral respiratory tract infections in an outpatient haematology facility. *Annals of hematology* *93*, 669-676.

Milano, F., Campbell, A.P., Guthrie, K.A., Kuypers, J., Englund, J.A., Corey, L., and Boeckh, M. (2010). Human rhinovirus and coronavirus detection among allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Blood* *115*, 2088-2094.

Moesker, F.M., van Kampen, J.J.A., Aron, G., Schutten, M., van de Vijver, D., Koopmans, M.P.G., Osterhaus, A., and Fraaij, P.L.A. (2016). Diagnostic performance of influenza viruses and RSV rapid antigen detection tests in children in tertiary care. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* *79*, 12-17.

Nichols, W.G., Corey, L., Gooley, T., Davis, C., and Boeckh, M. (2001). Parainfluenza virus infections after hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, response to antiviral therapy, and effect on transplant outcome. *Blood* *98*, 573-578.

Nichols, W.G., Guthrie, K.A., Corey, L., and Boeckh, M. (2004). Influenza infections after hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, mortality, and the effect of antiviral therapy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* *39*, 1300-1306.

Oikonomou, A., Muller, N.L., and Nantel, S. (2003). Radiographic and high-resolution CT findings of influenza virus pneumonia in patients with hematologic malignancies. *AJR American journal of roentgenology* *181*, 507-511.

Parody, R., Rabella, N., Martino, R., Otegui, M., del Cuerdo, M., Coll, P., and Sierra, J. (2007). Upper and lower respiratory tract infections by human enterovirus and rhinovirus in adult patients with hematological malignancies. *American journal of hematology* *82*, 807-811.

Peck, A.J., Englund, J.A., Kuypers, J., Guthrie, K.A., Corey, L., Morrow, R., Hackman, R.C., Cent, A., and Boeckh, M. (2007). Respiratory virus infection among hematopoietic cell transplant recipients: evidence for asymptomatic parainfluenza virus infection. *Blood* *110*, 1681-1688.

Peters, R.M., Schnee, S.V., Tabatabai, J., Schnitzler, P., and Pfeil, J. (2017). Evaluation of Alere i RSV for Rapid Detection of Respiratory Syncytial Virus in Children Hospitalized with Acute Respiratory Tract Infection. *Journal of clinical microbiology* *55*, 1032-1036.

Pfeil, J., Tabatabai, J., Sander, A., Ries, M., Grulich-Henn, J., and Schnitzler, P. (2014). Screening for respiratory syncytial virus and isolation strategies in children hospitalized with acute respiratory tract infection. *Medicine* *93*, e144.

Remschmidt, C., Harder, T., Wichmann, O., Garbe, E., Ledig, T., Terhardt, M., Wicker, S., Zepp, F., and Mertens, T. (2016). *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* *59*, 1606-1622.

Renaud, C., Xie, H., Seo, S., Kuypers, J., Cent, A., Corey, L., Leisenring, W., Boeckh, M., and Englund, J.A. (2013). Mortality rates of human metapneumovirus and respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in hematopoietic cell transplantation recipients. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* *19*, 1220-1226.

Robin, M., Marque-Juillet, S., Scieux, C., Peffault de Latour, R., Ferry, C., Rocha, V., Molina, J.M., Bergeron, A., Devergie, A., Gluckman, E., *et al.* (2007). Disseminated adenovirus infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: incidence, risk factors and outcome. *Haematologica* *92*, 1254-1257.

Sahin, U., Toprak, S.K., Atilla, P.A., Atilla, E., and Demirer, T. (2016). An overview of infectious complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy* *22*, 505-514.

Schnell, D., Mayaux, J., de Bazelaire, C., Legoff, J., Feuillet, S., Scieux, C., Andreu-Gallien, J., Darmon, M., Baruchel, A., Schlemmer, B., *et al.* (2010). Risk factors for pneumonia in immunocompromised patients with influenza. *Respiratory medicine* *104*, 1050-1056.

Shachor-Meyouhas, Y., Zaidman, I., Kra-Oz, Z., Arad-Cohen, N., and Kassis, I. (2013). Detection, control, and management of a respiratory syncytial virus outbreak in a pediatric hematology-oncology department. *Journal of pediatric hematology/oncology* *35*, 124-128.

Shah, D.P., Ghantaji, S.S., Shah, J.N., El Taoum, K.K., Jiang, Y., Popat, U., Hosing, C., Rondon, G., Tarrand, J.J., Champlin, R.E., *et al.* (2013). Impact of aerosolized ribavirin on mortality in 280 allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients with respiratory syncytial virus infections. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* *68*, 1872-1880.

Shah, J.N., and Chemaly, R.F. (2011). Management of RSV infections in adult recipients of hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* *117*, 2755-2763.

Sparrelid, E., Ljungman, P., Ekelof-Andstrom, E., Aschan, J., Ringden, O., Winiarski, J., Wahlin, B., and Andersson, J. (1997). Ribavirin therapy in bone marrow transplant recipients with viral respiratory tract infections. *Bone marrow transplantation* *19*, 905-908.

Sung, R.Y., Chan, P.K., Choi, K.C., Yeung, A.C., Li, A.M., Tang, J.W., Ip, M., Tsen, T., and Nelson, E.A. (2008). Comparative study of nasopharyngeal aspirate and nasal swab specimens for diagnosis of acute viral respiratory infection. *Journal of clinical microbiology* 46, 3073-3076.

Syha, R., Beck, R., Hetzel, J., Ketelsen, D., Grosse, U., Springer, F., and Horger, M. (2012). Human metapneumovirus (HMPV) associated pulmonary infections in immunocompromised adults--initial CT findings, disease course and comparison to respiratory-syncytial-virus (RSV) induced pulmonary infections. *European journal of radiology* 81, 4173-4178.

Tomblyn, M., Chiller, T., Einsele, H., Gress, R., Sepkowitz, K., Storek, J., Wingard, J.R., Young, J.A., Boeckh, M.J., Center for International, B., *et al.* (2009). Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 15, 1143-1238.

Ustun, C., Slaby, J., Shanley, R.M., Vydra, J., Smith, A.R., Wagner, J.E., Weisdorf, D.J., and Young, J.A. (2012). Human parainfluenza virus infection after hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, management, mortality, and changes over time. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 18, 1580-1588.

von Lilienfeld-Toal, M., Berger, A., Christopheit, M., Hentrich, M., Heussel, C.P., Kalkreuth, J., Klein, M., Kochanek, M., Penack, O., Hauf, E., *et al.* (2016). Community acquired respiratory virus infections in cancer patients-Guideline on diagnosis and management by the Infectious Diseases Working Party of the German Society for haematology and Medical Oncology. *European journal of cancer* 67, 200-212.

Vu, D., Peck, A.J., Nichols, W.G., Varley, C., Englund, J.A., Corey, L., and Boeckh, M. (2007). Safety and tolerability of oseltamivir prophylaxis in hematopoietic stem cell transplant recipients: a retrospective case-control study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 45, 187-193.

Waris, M., Osterback, R., Lahti, E., Vuorinen, T., Ruuskanen, O., and Peltola, V. (2013). Comparison of sampling methods for the detection of human rhinovirus RNA. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 58, 200-204.

Weikert, B.C., and Blumberg, E.A. (2008). Viral infection after renal transplantation: surveillance and management. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 3 Suppl 2, S76-86.

Whimbey, E., Champlin, R.E., Couch, R.B., Englund, J.A., Goodrich, J.M., Raad, I., Przepiorka, D., Lewis, V.A., Mirza, N., Yousuf, H., *et al.* (1996). Community respiratory virus infections among hospitalized adult bone marrow transplant recipients. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 22, 778-782.

Whimbey, E., Champlin, R.E., Englund, J.A., Mirza, N.Q., Piedra, P.A., Goodrich, J.M., Przepiorka, D., Luna, M.A., Morice, R.C., Neumann, J.L., *et al.* (1995). Combination therapy with aerosolized ribavirin and intravenous immunoglobulin for respiratory syncytial virus disease in adult bone marrow transplant recipients. *Bone marrow transplantation* 16, 393-399.

Williams, J.V., Martino, R., Rabella, N., Otegui, M., Parody, R., Heck, J.M., and Crowe, J.E., Jr. (2005). A prospective study comparing human metapneumovirus with other respiratory viruses in adults with hematologic malignancies and respiratory tract infections. *The Journal of infectious diseases* 192, 1061-1065.

Verfasser:

Uta Behrends (DGPI)
Annemarie Berger (GfV)
Luisa Durán Graeff (DGI)
Hermann Einsele (DGHO)
Britta Eiz-Vesper (DGTI)
Helmut Fickenscher (externer Gutachter)
Lutz Fischer (DTG)
Christa Flechtenmacher (DGP, BDP)
Barbara Gärtner (DVV)
Andreas Groll (PEG)
Joachim Hahn (DGHO)
Klaus Hamprecht (GfV)
Albert Heim (GfV)
Britta Höcker (GPN)
Ulrike Holtkamp (DLH)
Manfred Hönig (DGKJ)
Ernst Holler (DAGKBT)
Jörg Kalff (DGCH)
Johannes Korth (DGIM)
Marie von Lilienfeld-Toal (DGHO)
Britta Maecker-Kolhoff (GPOH)
Thomas Mertens (GfV)
Detlef Michel (GfV)
Susanne Modrow (GfV)
Jürgen Rissland (GfV)
Andreas Rosenwald (DGP, BDP)
Andreas Sauerbrei (GfV)
Barbara Schmidt (GfV; Koordinatorin)
Corinna Schmitt (GfV)
Paul Schnitzler (GfV)
Ansgar Schulz (API)
Martina Sester (DVV)
Helmut Sitter (AWMF)
Christoph Stamm (DGTHG)
Christoph Steininger (externer Gutachter)
Julia Tabatabai (DGPI)
Burkhard Tönshoff (DTG)
Jörg Janne Vehreschild (DGI)
Jürgen Wenzel (GfV)
Ulrike Wieland (GfV)
Oliver Witzke (DGfN)

01.06.2023: Gültigkeit der Leitlinie nach inhaltlicher Überprüfung durch das Leitliniensekretariat verlängert bis 30.05.2024

Erstveröffentlichung:	05/2019
Nächste Überprüfung geplant:	05/2023

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online