

Virusinfektionen bei Organ- und allogenen Stammzell-Transplantierten: Diagnostik, Prävention und Therapie (Version 2.0, aktualisiert August 2024)

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 Gesellschaft für Nephrologie (DGfN e.V.)

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

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

Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP e.V.)

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

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

Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe (DLH e.V.)

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 Infektionstherapie (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	7
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	21
Tabelle 4: Schwellenwerte für Beginn der präemptiven Therapie	22
Tabelle 5: Präemptive Therapie	23
Tabelle 6: Virologische Diagnostik bei Symptomatik	24
Tabelle 7: Therapie bei Symptomatik	25
Tabelle 8: Resistenztestung	27
Tabelle 9: T-Zell-Diagnostik und -therapie	28
H. Virusbezogene Langfassungen	29
H.1. Herpes-simplex-Virus	29
1. Allgemeiner Teil	29
1.1. Virus	29
1.2. Klinische Symptomatik	30
1.3. Diagnostische Methoden	31
1.3.1. Serologie	31
1.3.2. Direktnachweis(e)	32
1.3.3. T-Zell-Diagnostik	33
1.4. Therapie	33
1.4.1. Antiinfektiva	33
1.4.1.1. Virostatika	33
1.4.1.2. Immunsuppressiva	35
1.4.2. Immuntherapie	35
1.5. Virusresistenz	36
1.5.1. Methoden der Diagnostik	36
1.5.2. Geno-/phänotypische (Kreuz-)Resistenz gegenüber Virostatika	37
2. Spezieller Teil jeweils mit evidenzbasierten Empfehlungen	38
2.1. Virologisches Screening vor Transplantation	38
2.2. Virologisches Monitoring nach Transplantation	38
2.3. Empfehlungen zur antiviralen Prophylaxe und Therapie	39
2.4. Diagnostik und Therapie bei Auftreten von Symptomen	41
H.2. Varicella-Zoster-Virus	49

1. Allgemeiner Teil	49
1.1. Virus	49
1.2. Klinische Symptomatik	51
1.3. Diagnostische Methoden	52
1.3.1. Serologie	52
1.3.2. Direktnachweis(e)	53
1.3.3. T-Zell-Diagnostik	54
1.4. Therapie und Prophylaxe	54
1.4.1. Antiinfektiva	54
1.4.1.1. Virostatika	54
1.4.1.2. Immunsuppressiva	57
1.4.2 Immuntherapie	57
1.4.3. Einsatz von VZV-Impfstoffen	57
1.5. Virusresistenz	59
1.5.1. Methoden der Diagnostik	59
1.5.2. Geno-/phänotypische (Kreuz-)Resistenz gegenüber Virostatika	60
2. Spezieller Teil mit jeweils evidenzbasierten Empfehlungen	61
2.1. Virologisches Screening vor Transplantation	61
2.2. Virologisches Monitoring nach Transplantation	62
2.3. Empfehlungen zur antiviralen Prophylaxe und Therapie sowie zur passiven Immunisierung	62
2.4. Diagnostik und Therapie bei Auftreten von Symptomen	66
 H.3. Cytomegalovirus	 73
1. Allgemeiner Teil	73
1.1. Virus	73
1.2. Klinische Symptomatik	74
1.3. Diagnostische Methoden	76
1.3.1. Serologie	76
1.3.2. Direktnachweis(e)	77
1.3.3. T-Zell-Diagnostik	80
1.4. Therapie	81
1.4.1. Antiinfektiva	81
1.4.1.1. Virostatika	81
1.4.1.2. Immunsuppressiva	85
1.4.2 Immuntherapie	86
1.4.2.1. Immunglobuline	86
1.4.2.2. CMV-spezifische T-Zellen	86
1.5. Virusresistenz	87
1.5.1. Methoden der Diagnostik	87
1.5.2. Geno-/phänotypische (Kreuz-)Resistenz gegenüber Virostatika	88
2. Spezieller Teil mit jeweils evidenzbasierten Empfehlungen	89
2.1. Virologisches Screening vor Transplantation	90
2.2. Virologisches Monitoring nach Transplantation	91
2.3. Strategien zur Vermeidung einer CMV-Erkrankung	94
2.4. Diagnostik und Therapie bei Auftreten von Symptomen	98
 H.4. Epstein-Barr-Virus	 117
1. Allgemeiner Teil	117
1.1. Virus	117
1.2. Infektion, Immunkontrolle, klinische Symptomatik	119
1.3. Diagnostische Methoden	121
1.3.1. Serologie	121

1.3.2. Direktnachweis(e)	121
1.3.3. T-Zell-Diagnostik	123
1.3.4. Klinische Diagnostik	124
1.3.5. Histo- und Molekularpathologie	124
1.4. Prophylaxe- und Therapiemöglichkeiten der PTLD	124
1.4.1. Virostatika	124
1.4.2. Reduktion der Immunsuppression	125
1.4.3. Immuntherapie	125
1.4.3.1. Monoklonale Antikörper, Immunglobuline, Interferon	125
1.4.3.2. EBV-spezifische T-Zellen	125
1.4.4. Chemotherapie, Operation, Strahlentherapie	126
1.5. Virusresistenz	126
1.5.1. Methoden der Diagnostik	126
1.5.2. Geno-/phänotypische (Kreuz-)Resistenz gegenüber Virostatika	126
2. Spezieller Teil mit jeweils evidenzbasierten Empfehlungen	127
2.1. Diagnostik	127
2.1.1. Virologisches Screening vor Transplantation	127
2.1.2. Virologisches Monitoring nach Transplantation	127
2.1.3. Klinische Diagnostik	129
2.1.4. Histo- und molekularpathologische Diagnostik bei V.a. PTLD	130
2.2. Prophylaxe der PTLD	131
2.2.1. Virostatika	131
2.2.2. Immunglobuline, CMV-Hyperimmunglobulin, alpha-Interferon	132
2.2.3. Reduktion der Immunsuppression	132
2.2.4. Rituximab	133
2.2.5. Adoptive T-Zell-Gabe in prophylaktischer oder präemptiver Anwendung	134
2.3. Therapie der PTLD	134
2.3.1. Virostatika	134
2.3.2. Immunglobuline, CMV-Hyperimmunglobulin, alpha-Interferon	135
2.3.3. Reduktion der Immunsuppression	135
2.3.4. Rituximab	135
2.3.5. Chemotherapie, Operation, Strahlentherapie	136
2.3.6. Adoptive T-Zell-Therapie	137
 H.5. Humanes Herpesvirus 6	 151
1. Allgemeiner Teil	151
1.1. Virus	151
1.2. Klinische Symptomatik	152
1.3. Diagnostische Methoden	153
1.3.1. Serologie	153
1.3.2. Direktnachweis(e)	154
1.3.3. T-Zell-Diagnostik	155
1.4. Therapie	155
1.4.1. Antiinfektiva	155
1.4.1.1. Virostatika	155
1.4.1.2. Immunsuppressiva	155
1.4.2. Immuntherapie	155
1.5. Virusresistenz	156
1.5.1. Methoden der Diagnostik	156
1.5.2. Geno-/phänotypische (Kreuz-)Resistenz gegenüber Virostatika	156
2. Spezieller Teil mit evidenzbasierten Empfehlungen	156
2.1. Virologisches Screening vor Transplantation	156

2.2. Virologisches Monitoring nach Transplantation und präemptive Therapie	157
2.3. Antivirale Prophylaxe	159
2.5. Diagnostik und Therapie bei Auftreten von Symptomen	161
H.6. Humane Adenoviren	173
1. Allgemeiner Teil	173
1.1. Virus	173
1.2. Klinische Symptomatik	174
1.3. Diagnostische Methoden	175
1.3.1. Serologie	175
1.3.2. Direktnachweis(e)	176
1.3.3. Typisierung, Sequenzierung und „Next Generation Sequencing“	178
1.3.4. T-Zell-Diagnostik	178
1.4. Therapie	178
1.4.1. Antiinfektiva	178
1.4.1.1. Virostatika	178
1.4.2. Immuntherapie	178
1.5. Virusresistenz	179
1.5.1. Methoden der Diagnostik	179
1.5.2. Geno-/phänotypische (Kreuz-)Resistenz gegenüber Virostatika	179
2. Spezieller Teil mit jeweils evidenzbasierten Empfehlungen	180
2.1. Virologisches Screening vor Transplantation	180
2.2. Virologisches Monitoring nach Transplantation	181
2.3. Präemptive Therapie	184
2.4. Antivirale Prophylaxe	186
2.5. Diagnostik und Therapie bei Auftreten von Symptomen	187
H.7. BK-Polyomavirus	197
1. Allgemeiner Teil	197
1.1. Virus	197
1.2. Klinische Symptomatik	198
1.3. Diagnostische Methoden	199
1.4. (Präemptive) Therapie	201
1.5. Virusresistenz	203
2. Spezieller Teil mit jeweils evidenzbasierten Empfehlungen	203
2.1. Virologisches Screening vor Transplantation	203
2.1.1. Empfehlungen vor NTX	203
2.1.2. Empfehlungen vor SOT (außer NTX)	204
2.1.3. Empfehlungen vor allo-SZT	204
2.2. Virologisches Monitoring nach Transplantation	204
2.2.1. Empfehlungen nach NTX	204
2.2.2. Empfehlungen nach SOT (außer NTX)	206
2.2.3. Empfehlungen nach allo-SZT	206
2.3. Empfehlungen zur (präemptiven) Therapie	206
2.3.1. Empfehlungen für erwachsene und pädiatrische NTX	206
2.3.2. Empfehlungen für erwachsene und pädiatrische SOT (außer NTX)	208
2.3.3. Empfehlungen für erwachsene und pädiatrische allo-SZT	208
2.4. Diagnostik und Therapie bei Auftreten von Symptomen	209
2.4.1. Diagnostik bei Auftreten von Symptomen	209
2.4.2. Therapie bei Auftreten von Symptomen	209
2.5. Empfehlungen bei Verdacht auf eine JC-Polyomavirus (JCPyV) assoziierte PyVAN (JCPyVAN)	209

H.8. Parvovirus B19	218
1. Allgemeiner Teil	218
1.1. Virus	218
1.2. Klinische Symptomatik	219
1.3. Diagnostische Methoden	220
1.3.1. Akute B19V-Infektion	220
1.3.2. Zurückliegende Infektion	221
1.3.3. Persistierende Infektion	221
1.4. Therapie	222
1.4.1. Reduktion der Immunsuppression	222
1.4.2. Immuntherapie	222
2. Spezieller Teil mit jeweils evidenzbasierten Empfehlungen	222
2.1. Spezielle Fragestellungen zur Labordiagnostik der B19V-Infektion	222
2.1.1. Virologisches Screening vor Transplantation	222
2.1.2. Virologisches Monitoring nach Transplantation	223
H.9. Respiratorische Viren	228
1. Allgemeiner Teil	228
1.1. Viren	228
1.2. Klinische Symptomatik	232
1.3. Diagnostische Methoden	233
1.3.1. Serologie	233
1.3.2. Direktnachweis(e)	233
1.3.3. T-Zell-Diagnostik	234
1.4. Therapie	234
1.5. Virusresistenz	235
1.5.1. Methoden der Diagnostik	235
2. Spezieller Teil jeweils mit evidenzbasierten Empfehlungen	235
2.1. Labordiagnostik – Screening vor und nach Transplantation	235
2.2. Empfehlungen zur antiviralen Prophylaxe und Therapie	235
2.3.1. Virostatika	235
2.3.2. Immuntherapie	239
2.4. Diagnostik und Therapie bei entsprechenden Symptomen	239
Verfasser	249

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 **in ihrer 2024 aktualisierten Form** 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 15 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 in Kurzform erarbeitet. Die Empfehlungen basieren auf der Bewertung der vorliegenden wissenschaftlichen Evidenz und wurden gemäß des AWMF-Regelwerks im Konsens der Experten erstellt.

Was ist neu? In der aktualisierten Version der Leitlinie wird thematisiert, dass neue Virostatika zugelassen wurden oder in Kürze verfügbar sein werden, neue Möglichkeiten der Prophylaxe (z.B. RSV-Vakzine) entwickelt wurden und die T-Zell-basierte Immuntherapie mittlerweile einen deutlich breiteren Stellenwert als bisher einnimmt.

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; sowie 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, Humanem Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) und *Severe Acute Respiratory Syndrom Coronavirus Type 2* (SARS-CoV-2) auf vorhandene AWMF-Leitlinien (AWMF 021-011; AWMF 021-012; AWMF 055-001; AWMF 113-001) verwiesen. Infektionen mit Hepatitis E Virus (HEV) sowie bakterielle, mykotische und parasitäre Infektionen sind nicht Gegenstand dieser Leitlinie; ein Kapitel zu HEV ist in Planung.

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 15 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 und Hepatitis-A- und Hepatitis-E-Virus beteiligt. Als externer Gutachter fungierte Christoph Steininger, Universitätsklinik für Innere Medizin 1, Medizinische Universität Wien.

In insgesamt sechs Zoom-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 unter Leitung eines zertifizierten Leitlinienberaters der AWMF jeweils 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 in einer Kurzfassung vorangestellt sind. 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 nicht jedem Einzelfall gerecht werden. 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 *Haematology 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), der *International Pediatric Transplant Association (IPTA)* (Allen et al., 2024; Preiksaitis et al., 2024) und der *Transplantation Society* (Kotton et al., 2024; Kotton et al., 2013; Kotton et al., 2018).

Als Grundlage der Überarbeitung wurde die Fassung der AWMF-Leitlinie 093-002 von 2019 verwendet und bei neuer Evidenz entsprechend aktualisiert. 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.**

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. Die Wertigkeit von IgM-Nachweisen wird kritisch diskutiert.
- **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 inzwischen für viele Viren 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. Trotz Standardisierungen der Viruskonzentrationen sind weiterhin die Erfahrungswerte der lokalen Zentren von großer Bedeutung.
- **In welcher Form soll eine präemptive Therapie erfolgen (Tab. 5)?**
Bei CMV ist je nach Risikokonstellation eine prophylaktische oder präemptive Strategie möglich, wobei in Hochrisikokonstellationen bei allo-SZT und NTX prophylaktische Regime die Überhand gewinnen. Bei EBV, AdV und BKPyV werden dagegen präemptive Strategien verfolgt. Bei Überschreitung eines Schwellenwerts bzw. eines Anstiegs der Viruskonzentrationen im Verlauf ist eine Reduktion bzw. Adjustierung der Immunsuppression und ggf. eine virostatistische 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. gewebsinvasive 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. Dies wird angesichts neu entwickelter Virostatika (z.B. Letemovir, Maribavir, Pritelivir, Amenamevir) wichtiger.
- **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 und der Einsatz 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 Berücksichtigung 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 zugrundeliegenden 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. Das CMV-Monitoring unter Letermovir-Prophylaxe bei allo-SZT wird (noch) empfohlen, was sich mit zunehmender Erfahrung ändern könnte.
- 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-, AdV- und weiteren Virus-Infektionen immer breitere Akzeptanz erfährt, muss für die T-Zell-Diagnostik der prognostische Stellenwert noch besser 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). Die Wertigkeit der TTV-Quantifizierung wird momentan in einer großen EU-weiten Studie zur Nierentransplantation untersucht (<https://ecrin.org/news/kick-ttv-guide-project>).

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-Immunassay
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-Immun-Assay
ELISA	Enzymimmunassay (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 Impfkommision
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., L'Huillier, A.G., Bollard, C.M., Gross, T.G., Hayashi, R.J., Hocker, B., Maecker-Kolhoff, B., Marks, S.D., Mazariegos, G.V., Smets, F., *et al.* (2024). The IPTA Nashville consensus conference on post-transplant lymphoproliferative disorders after solid organ transplantation in children: IV-consensus guidelines for the management of post-transplant lymphoproliferative disorders in children and adolescents. *Pediatr Transplant* 28, e14781.
- 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., Kamar, N., Wojciechowski, D., Eder, M., Hopfer, H., Randhawa, P., Sester, M., Comoli, P., Tedesco Silva, H., Knoll, G., *et al.* (2024). The Second International Consensus Guidelines on the Management of BK Polyomavirus in Kidney Transplantation. *Transplantation*.
- 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.

Preiksaitis, J., Allen, U., Bollard, C.M., Dharnidharka, V.R., Dulek, D.E., Green, M., Martinez, O.M., Metes, D.M., Michaels, M.G., Smets, F., *et al.* (2024). The IPTA Nashville Consensus Conference on Post-Transplant lymphoproliferative disorders after solid organ transplantation in children: III - Consensus guidelines for Epstein-Barr virus load and other biomarker monitoring. *Pediatr Transplant* 28, e14471.

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., Arikan-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.

A. Virusübergreifende Tabellen

Tabelle 1a: Serologisches Screening vor Transplantation beim Spender¹

	HSV-IgG	VZV-IgG	CMV-IgG ²	EBV-VCA-IgG ³	HHV-6-IgG	AdV-IgG	BKPyV-IgG	B19V-IgG	Resp. Viren-IgG
SOT	- (↓)	- (↓)	+ (↑↑)	+ (↑↑)	- (↓)	- (↓)	- (↓)	- (↓)	- (↓)
allo-SZT	- (↓)	- (↓)	+ (↑↑)	+ (↑↑)	⁻⁴ (↓)	- (↓)	- (↓)	- (↓)	- (↓)

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

² Aufgrund möglicher unspezifischer oder falsch-positiver Reaktionen soll nicht auf CMV-IgM-Antikörper getestet werden (↓).

³ Kinder unter einem Jahr sollten wegen der Übertragung mütterlicher Antikörper unabhängig vom Ergebnis der Serologie als potentiell EBV-naiv eingestuft werden (↑). Organspender jünger als 3 Monate sollten bei Nachweis von anti-VCA-IgM als EBV-positiv eingestuft werden (↑).

⁴ Die Asservierung einer EDTA-Blutprobe des Spenders für mindestens ein Jahr nach allo-SZT sollte zum Ausschluss chromosomal integrierten HHV-6 (ciHHV-6) nach allo-SZT erwogen werden (↑).

Tabelle 1b: Serologisches Screening⁵ vor Transplantation beim Empfänger

	HSV-IgG	VZV-IgG ⁶	CMV-IgG ⁷	EBV-VCA-IgG ⁸	HHV-6-IgG	AdV-IgG	BKPyV-IgG	B19V-IgG	Resp. Viren-IgG ⁹
SOT	+ ¹⁰ (↑)	+ (↑)	+ (↑↑)	+ (↑↑)	- (↓)	- (↓)	- ¹¹ (↓)	- ¹² (↓)	- (↓)
allo-SZT	+ (↑↑)	+ ¹³ (↑↑)	+ ¹⁴ (↑↑)	+ (↑↑)	- ¹⁵ (↓)	- (↓)	- (↓)	- ¹² (↓)	- (↓)

⁵ 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.

⁶ Seronegative Transplantatempfänger sollten, wenn möglich, mit zwei Dosen im Abstand von mindestens vier Wochen geimpft werden. Die Impfung sollte spätestens vier Wochen vor der Transplantation abgeschlossen sein: http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/Impfempfehlungen_node.html. Der Impferfolg sollte vier bis acht Wochen nach der Impfung serologisch kontrolliert werden.

⁷ Aufgrund möglicher unspezifischer oder falsch-positiver Reaktionen soll nicht auf CMV-IgM-Antikörper getestet werden (↓). 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. Bei allo-SZT sollte einmalig vor Transplantation ein virologischer Direktnachweis mittels qNAT aus EDTA-Blut oder -Plasma erfolgen, um eine aktive Virusreplikation vor der weiteren Schwächung der Immunfunktionen im Rahmen der Therapie sicher zu erkennen (↑).

⁸ Kinder unter einem Jahr sollten wegen der Übertragung mütterlicher Antikörper unabhängig vom Ergebnis der Serologie als potentiell EBV-naiv eingestuft werden (↑).

⁹ Eine Spendertestung mittels NAT aus respiratorischem Material kann bei entsprechender Symptomatik indiziert sein, ist aber kein Ausschlusskriterium.

¹⁰ Als Warnhinweis bei klinischer Verschlechterung von Patienten insbesondere nach LTX: bei HSV-Seronegativität HSV-DNA-Bestimmung empfohlen (↑↑). Der Nachweis von typspezifischem HSV-IgG ist nicht erforderlich.

¹¹ Bei terminalem Nierenversagen als Folge einer Polyomavirus-assoziierten Nephropathie (BKPyVAN) sollte die BKPyV-Viruslast unmittelbar vor Retransplantation mittels qNAT als Ausgangswert 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) (↑).

¹² Bei Symptomen in einem Zeitraum von bis zu vier Wochen vor der Transplantation, die auf eine akute B19V-Infektion hinweisen (z.B. Anämie, auch hämolytisch; Thrombozytopenie; Exanthem; Arthralgien; Arthritiden) wird eine labordiagnostische Abklärung empfohlen (↑↑).

¹³ Personen mit Haushaltskontakten zu seronegativen Transplantatempfängern ohne Windpocken oder Varizellenimpfung in der Vorgeschichte sollten mindestens vier Wochen vor geplanter allo-SZT geimpft werden; die Impfung sollte mindestens 4 Wochen vor Durchführung der allo-SZT abgeschlossen sein (↑). Immunsupprimierte allo-SZT-Empfänger sollten die Exposition zu Personen mit aktiver VZV-Infektion vermeiden (↑).

¹⁴ 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 (↑↑).

¹⁵ Die Asservierung einer EDTA-Blutprobe des Empfängers für mindestens ein Jahr nach allo-SZT sollte zum Ausschluss chromosomal integrierten HHV-6 (ciHHV-6) nach allo-SZT erwogen werden (↑).

Tabelle 2: Virologisches Monitoring nach Transplantation¹⁶

	CMV	EBV	AdV	BKPyV
SOT	qNAT (EDTA-Blut/Plasma) (↑↑)¹⁷ <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 (↔) <u>bei präemptiver Strategie¹⁸ (Erw.):</u> S-/E-: auf Monitoring kann verzichtet werden (↔); S+/E+ und S-/E+: Monat 0-3: 1x/Woche, Monat 4-6: 1x/Monat (↑↑) <u>Bei präemptiver Strategie (Kinder):</u> Monat 0-4: 2x/Woche, Monat 4-12: 1x/Monat, danach 2x/Jahr (↑↑)	Erw.: qPCR (EDTA-Blut, ggf. EDTA-Plasma, Serum) bei Risikokonstellation (S+/E-) (↑↑) bei E+ nur bei zusätzlichen Risikofaktoren (z.B. T-Zelldepletion, kürzlich zurückliegende Infektion, intestinale SOT, Re-Transplantation) (↔) bei S-/E- bis zur festgestellten Infektion (↑) NTX, LTX, HTX, LuTX: Monat 0-6: 1x/Monat, Monat 9, 12 (↑); Transplantation intestinaler Organe (z.B. Pankreas, Dünndarm): Monat 0-12: 1x/Monat (↑) LMP1-Mutationsanalyse bei chronisch erhöhter EBV-Last (↔)	- (↓)	Nur NTX: qNAT (EDTA-Plasma, alternativ Urin) Monat 1-9: 1x/Monat, Monat 10-24: alle drei Monate (↑↑), bei Kindern bis Monat 36 (↔), bei Multiorgan-Tx bis Monat 36 (↔)¹⁹ (↑↑) bei BKPy-Virurie >10⁷ Kopien/ml qNAT (EDTA-Plasma) (↑↑) bei persistierender BKPyV-Virämie (>10³-10⁴ Kopien/ml) 1-2x/Monat qNAT (EDTA-Plasma) (↑) Transplantat-Biopsie²⁰ bei nachweisbarer BKPyV-Virämie und Nierenfunktionseinschränkung (↑↑) (bei Kindern mit persistierender Virämie >10⁴ Kopien/ml auch bei stabiler renaler Funktion) (↔) Histologische und immunhistochemische Sicherung der Polyomavirus-assoziierten Nephropathie (PyVAN) unter Verwendung der Banff-Kriterien (↑↑) Nach Reduktion der Immunsuppression qPCR (EDTA-Plasma) alle 2-4 Wochen bis zur Clearance oder zur stabilen Viruslast <10³ Kopien/ml (↑↑)

¹⁶ Kein virologisches Monitoring für HSV (↓), VZV (↓), HHV-6 (↓), B19V (↓), JC-Virus (↓) und respiratorische Viren (↓; ggf. zentrumsspezifische Regelungen)

¹⁷ Konsistente Verwendung von Vollblut oder Plasma. qNAT wird gegenüber pp65-Antigenämie-Testung wegen besserer Standardisierbarkeit und höherer Sensitivität bei älteren Blutproben (>24h) und niedrigen Leukozytenzahlen präferiert. Als Ergänzung kann die CMV-spezifische T-Zellantwort zur Abschätzung der individuellen spezifischen Immunität gemessen werden (↔).

¹⁸ Bei präemptiver Strategie ist ein engmaschiges Monitoring der Viruslast unerlässlich.

¹⁹ 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.

²⁰ Gewinnung von mindestens zwei Biopsien mit Medullagewebe (↑)

	CMV	EBV	AdV	BKPyV
allo-SZT	qNAT (EDTA-Blut/Plasma) (↑↑), auch unter Leternovir-Prophylaxe Mindestens 1x/Woche bis d 100 (länger bei GvHD, persistierender Immunsuppression), danach abhängig von Immunrekonstitution 1-2x/Monat (↑↑)	qPCR (EDTA-Blut, ggf. EDTA-Plasma, Serum) Monat 0-3: 1x/Woche, zusätzlich bei Manifestation möglicher PTLD-Symptome (↑↑) Engmaschiges Monitoring (2x/Woche) bei Anstieg der Viruslast um >0,5-0,7 log ₁₀ in zwei aufeinander folgenden Proben (↑) Längeres Monitoring bei zusätzlichen Risikofaktoren (z.B. GvHD, haploidente allo-SZT, frühere EBV-Reaktivierung) (↑↑)	Erw.: qPCR (EDTA-Blut) 1x/Woche bis zur Immunrekonstitution bei Vorliegen ≥1 Risikofaktor ²¹ (↑) Kinder: qPCR (EDTA-Blut) 1x/Woche bis Immunrekonstitution bei Vorliegen ≥1 Risikofaktor ²² (↑↑) und bei geplantem Therapieversuch mit AdV-spezifischen T-Zellen zusätzlich qPCR (Stuhl) 1x/Woche ²³ (↑)	- (↓)

²¹ Allo-SZT mit haploidentem Spender oder nicht verwandtem Nabelschnurblut-Transplantat; schwere GvHD (Grad III-IV), schwere Lymphopenie (<200/μl, ggf. anderer Grenzwert in der Gesamteinschätzung möglich), Alemtuzumab-Gabe

²² 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)

²³ Beendigung des Stuhlscreenings, wenn eine AdV-Infektion mit signifikanten Blutviruslasten nachweisbar ist (**↑**) oder wenn kein Blutscreening mehr indiziert ist (**↑**)

Tabelle 3: Prophylaxe nach Transplantation²⁴

HSV ²⁵	VZV ²⁰	CMV ²⁶	EBV ²⁷
SOT nicht empfohlen (↓) antivirale Prophylaxe kann bei vor Transplantation seronegativen Organempfängern, die keine (Val-)Ganciclovir-basierte CMV-Prophylaxe erhalten, erwogen werden (↔) bei häufigen bzw. schweren HSV-Reaktivierungen evtl. dauerhafte Suppressionstherapie (↔)	Routinemäßig nicht empfohlen (↓) für Patienten mit Herpes Zoster in der Vorschichte: 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.) (bei gleichzeitiger Prophylaxe mit (Val-)Ganciclovir Pausierung möglich, nicht bei Letemovir bzw. Maribavir) für 3-6 Monate (↑)	S-E-: keine Prophylaxe ²⁸ (↓) NTX: S+E-: Prophylaxe für 6 Monate (↑↑), ggf. präemptive Strategie mit engmaschigem Monitoring (↔), E+: Prophylaxe für 3 Monate oder präemptive Strategie (↑↑) LTX: S+E-: präemptive Strategie unter zuverlässigem virologischen Monitoring und frühzeitiger antiviraler Therapie, alternativ Prophylaxe für 3-6 Monate (↑↑), E+: Prophylaxe für 3 Monate oder präemptive Strategie (↑↑) HTX/Pankreas-TX: S+E-: Prophylaxe für 3-6 Monate (↑↑), E+: Prophylaxe für 3 Monate oder präemptive Strategie (↑↑) LuTX: S+E-: Prophylaxe für 6-12 Monate, E+: Prophylaxe für 6 Monate (↑) Prophylaxe: VGCV p.o. 1x900 mg/d oder GCV i.v. 1x5 mg/kg/d (Dosis-Anpassung bei Niereninsuffizienz und Kindern/Jugendl.) (↑↑), alternativ nach NTX bei S+E- Letemovir (1x480mg/d) Präemptive Therapie: VGCV p.o. 1x900 mg/d oder GCV i.v. 2x5 mg/kg/d (Dosis-Anpassung bei Niereninsuffizienz und Kindern/Jugendl.) (↑↑) Bei starker Immunsuppression (z.B. Antilymphozytenglobulin-Gabe) Prophylaxe gegenüber präemptiver Therapie favorisieren und verlängern (↔)	Intravenöse Immunglobuline (IVIG) bei Hypogammaglobulinämie (IgG<500 mg/dl) und pathologischer Infektanfälligkeit (↑↑)

²⁴ Keine Prophylaxe für HHV-6 (↓), AdV (↓), BKPyV (↓), B19V (↓); zur INF-Prophylaxe derzeit keine generelle Empfehlung für oder gegen den Einsatz von Neuraminidase-Inhibitoren

²⁵ Prophylaxe typischerweise durch die häufig schwerwiegenden verlaufenden CMV-Erkrankungen definiert (GCV bzw. FOS sind auch gegen HSV und VZV wirksam)

²⁶ Prophylaxe gegenüber präemptiver Therapie bei schwerer Immunsuppression favorisieren (z.B. Antilymphozytengabe) (↔)

²⁷ Kein Einsatz von (Val-)Aciclovir oder (Val-)Ganciclovir zur Prophylaxe der PTLD außerhalb von klinischen Studien wegen des Fehlens eindeutiger Evidenzen (↓)

²⁸ Verwendung von Leukozyten-depletierten oder CMV-seronegativen Blutprodukten (↑↑)

HSV	VZV	CMV	EBV
allo-SZT Für HSV-seropositive Empfänger (↑↑): Aciclovir: Kinder <40kg: 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 der Immunsuppression (↑↑), Prophylaxe länger/Wiederaufnahme bei stärkerer Immunsuppression oder GvHD (↑↑) bei häufigen bzw. schweren HSV-Reaktivierungen evtl. dauerhafte Suppressionstherapie (↔)	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/d²⁹ p.o. (↑↑) ggf. Aciclovir p.o.: Erw./Jugendl. ≥40 kg: 1 oder 2x200-400 mg/d (↑), ggf. Valaciclovir p.o.: <40 kg: 2x250 mg/d; ≥40 kg: 2x500 mg/d³⁰ (↑) ≥d 100, bei Risiko (persistierende Immunsuppression/GvHD) bis zu 1 Jahr³¹, ggf. darüber hinaus³² (↔)	E+: Prophylaxe mit Letemovir: 480 mg/d (bzw. 240 mg/d bei gleichzeitiger Gabe von Cyclosporin A) bis d 100, bei Hochrisikopatienten bis d 200 (↑) in Ausnahmefällen (z.B. vorbestehende Letemovir-Resistenz oder bei Sekundärprophylaxe) Prophylaxe mit GCV bzw. VGCV (↔) (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) präemptive Therapie mit GCV 2x5 mg/kg/d i.v. bzw. VGCV oral 2x900 mg/d für 14d (↑), alternativ FOS bei Patienten mit bereits zu Therapiebeginn bestehender oder unter GCV aufgetretener Neutropenie (↑)	IVIg bei Hypo-gammaglobulinämie (IgG<500 mg/dl) und pathologischer Infektionsanfälligkeit (↑↑)

²⁹ Dosisreduktion auf Aciclovir 1x400 mg/d nach Engraftment möglich (Thomson et al., 2005, Fei et al., 2019)

³⁰ Dosisreduktion auf Valaciclovir 3x500 mg/Woche (d 35-360) möglich (Oshima et al., 2010, Fei et al., 2019)

³¹ Evtl. kürzer, sobald CD4+ T-Zellen >200/μl und Beendigung der Immunsuppression (Thomson et al., 2005)

³² Dosisreduktion auf Aciclovir 1x200 mg/d für Prophylaxe jenseits des ersten Jahres nach allo-SZT (Kawamura et al., 2014; Kawamura et al., 2015)

Tabelle 3a: Postexpositionsprophylaxe bei VZV-Kontakt nach Transplantation

Indikation	VZV-Exposition nach Transplantation ³³
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) ³⁴	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) Bei Re-exposition VZV-seronegativer allo-SZT-Empfänger unter immunsuppressiver Therapie >3 Wochen nach VZIG-Gabe wird eine weitere Dosis VZIG oder eine weitere Behandlung mit Valaciclovir empfohlen.

³³ Patienten sollten 8-21d nach Exposition (im Fall von VZIG-Gabe 28d) isoliert werden (↑↑).

³⁴ http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/Impfempfehlungen_node.html

Tabelle 4: Schwellenwerte³⁵ 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 ³⁶ (↔)	Schwellenwerte in Abstimmung mit dem lokalen Zentrum (↑↑) bei Viruslast-Anstieg $>0,5-0,7 \log_{10}$ in zwei aufeinander folgenden Proben engmaschigeres Monitoring (↑)	-	▪ BKPyV-Virämie $>10^4$ Kopien/ml (presumptive PyVAN) (↑↑) ▪ persistierende BKPyV-Virämie ($>10^3$-$<10^4$ Kopien/ml) für 2-3 Wochen) (mögliche PyVAN) (↑) ▪ histologisch gesicherte PyVAN (↑↑)
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 $>0,5-0,7 \log_{10}$ in zwei aufeinander folgenden Proben engmaschigeres Monitoring (↑)	bei $>10^4$ Kopien/ml (EDTA-Blut) oder Überschreiten laborabhängiger Schwellenwerte (↑↑) bei Patienten mit mindestens einem Risikofaktor (siehe Tabelle 2) unter Berücksichtigung von Typisierungsergebnissen (↔)	-

³⁵ Es wird empfohlen, die Art des gewählten klinischen Materials für den Zeitraum des Monitorings beizubehalten.

³⁶ Bei Viruslast-Anstiegen unterhalb der lokalen Schwellenwerte wird ein engmaschiges Monitoring empfohlen.

Tabelle 5: Präemptive³⁷ Therapie³⁸

	CMV	EBV	AdV	BKPyV
SOT	VGCV 2x900 mg/d p.o. oder GCV 2x5 mg/kg/d i.v. (Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz und Kindern/Jugendlichen (↑↑)) ≥2 Wochen, bis Viruslast in zwei aufeinander folgenden Proben unter der Nachweisgrenze (↑↑)	NTX: bei konstanter Virämie („chronic high“) ohne PTLD- Symptome Immunsuppression beibehalten (↔) bei steigender Viruslast und/oder V.a. PTLD: Immunsuppression auf 25-50% des Ausgangsniveaus reduzieren, vor allem Calcineurininhibitoren (CNI) (↑), dagegen Gabe von mTOR-Inhibitoren (↔) Vermeidung von anti-T-Zell-Antikörpern, wenn möglich (↑) IVIG bei Hypogammaglobulinämie (IgG <500 mg/dl) und pathologischer Infektionsanfälligkeit (↑↑)		NTX: Immunsuppression reduzieren (zuerst entweder Antimetaboliten oder CNI), bei fehlender Reduktion der BKPyV-Virämie um 1 log weitere Reduktion der Immunsuppression (↑), IVIG als adjuvante Therapie in Betracht ziehen (↔) SOT (außer NTX): Reduktion der Immunsuppression in Abwägung zum Abstoßungsrisiko des Transplantats (↑↑)
allo-SZT	GCV 2x5 mg/kg/d i.v. bzw. VGCV p.o. 2x900 mg/d für 14d, alternativ FOS 2x60mg/kg/d i.v. bei Patienten mit bereits zu Therapiebeginn bestehender oder unter GCV aufgetretener Neutropenie (↑) ≥2 Wochen, bei noch nachweisbarer Viruslast GCV-Erhaltungstherapie in halber Dosierung bis Viruslast <Nachweisgrenze	Weitestgehende Reduktion der Immunsuppression (s.o.) (↑) Rituximab (375 mg/m² KOF), 1x/Woche für (1-)4(-8) Wochen, am Viruslast-Abfall orientiert (↑↑) prophylaktische oder präemptive Gabe von T-Zell-Präparaten bei Risikopatienten (z.B. SZT mit T-Zelldepletion oder HLA-Mismatch) im Rahmen von Studien (↔) bei Nicht-Ansprechen: Chemotherapie mit/ohne Rituximab (↑↑) IVIG bei Hypogammaglobulinämie (IgG <500 mg/dl) und pathologischer Infektionsanfälligkeit (↑↑)	bei Virämie und Vorliegen ≥1 Risikofaktor (siehe Tabelle 2): frühzeitige Therapie mit CDV 3-5 mg/kg 1x/Woche für 2 Wochen, dann jede 2. Woche (↑↑), alternativ 1 mg/kg 3x/Woche unter Nephroprotektion (↑) und weitestgehender Reduktion der Immunsuppression (↑↑)	-

³⁷ Reduktion der Immunsuppression soweit möglich, CAVE: erhöhtes Risiko der Transplantatabstoßung bzw. GvHD; unter präemptiver Therapie mindestens wöchentliches Monitoring der Viruslast

³⁸ Keine präemptive Therapie für HSV (↓), VZV (↓), HHV-6 (↓), B19V (↓), respiratorische Viren (↓)

Tabelle 6: Virologische Diagnostik bei Symptomatik³⁹ (SOT und allo-SZT)

HSV	VZV	CMV	EBV	HHV-6	AdV	BKPyV	B19V	Resp. Viren
HSV-1/-2-NAT nach klinischer Symptomatik aus Bläscheninhalt/-abstrich, Liquor, Gewebe, BAL, Kammerwasser, Serum, EDTA-Blut (↑↑) Bei V.a. gewebelinvasive Erkrankung (Hepatitis, Pneumonie) zusätzlich histopathologische Diagnostik (↑)	VZV-NAT nach klinischer Symptomatik aus Bläscheninhalt/-abstrich, Liquor (qNAT), Gewebe, BAL, EDTA-Blut, Kammerwasser, Rachensekret, Tränenflüssigkeit, Speichel (↑↑)	qNAT aus EDTA-Blut, Plasma, BAL, Liquor, Gewebebiopsien ⁴⁰ , Stuhl (↑↑) Bei V.a. gewebelinvasive Erkrankung zusätzlich histologische und immunhistochemische Diagnostik (↑↑)	qNAT aus EDTA-Blut, Plasma, Serum, Liquor, BAL, Gewebebiopsien (↑↑) Biopsie und weitergehende klinische, histo- und molekularpathologische Diagnostik in ausgewiesenem Labor mit Immunphäotypisierung, Klonalitäts- und CD20-Analyse (↑↑) Wiederholung des Stagings bei anhaltender Viruslast/Symptomatik (↑↑) Abklärung Transplantat-Abstoßung bzw. GvHD (↑↑)	SOT/allo-SZT: qNAT aus Liquor und EDTA-Blut, Plasma bei V.a. HHV-6-Enzephalitis ⁴¹ (↑↑) SOT: qNAT aus EDTA-Blut bei Transplantat-Dysfunktion (↔) allo-SZT: qNAT aus EDTA-Blut bei unklarem Fieber, Myelosuppression, verzögertem Engraftment und (Steroid-refraktärer) Haut-GvHD ⁴² (↔)	qNAT aus EDTA-Blut, Plasma (Grafthepatitis, 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) (↑↑)	NTX: qNAT aus EDTA-Plasma bei Anzeichen für Allograft-Dysfunktion, bei BKPyV-Virämie Nierenbiopsie (↑↑) SOT (außer NTX): qNAT aus EDTA-Plasma bei V.a. Allograft-Abstoßung oder eingeschränkter Nierenfunktion, bei BKPyV-Virämie Nierenbiopsie (↑↑) allo-SZT: qNAT aus Urin bei HC bzw. auch aus Plasma bei eingeschränkter Nierenfunktion (↑↑/↑)	qNAT aus Serum, Plasma oder EDTA-Blut bei Anämie, Thrombozytopenie, Exanthem, Arthralgien, Arthritiden (↑↑)	NAT ⁴³ (INFA/B, SARS-CoV-2, RSV, HPMV, HPIV; weitere respiratorische Viren (auch HSV und CMV) bei Infekten der unteren Luftwege ⁴⁴) aus kombinierten Nasen-Rachen-Abstrichen, Rachensekret, Aspiraten, BAL (↑↑)

³⁹ Zur Symptomatik zählt auch eine unklare Transplantatdysfunktion.

⁴⁰ Eine höhere Viruslast im Gewebe als im peripheren Blut deutet auf eine gewebelinvasive Erkrankung hin.

⁴¹ 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 (↑).

⁴² 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 (↔)

⁴³ NAT wegen höherer Sensitivität gegenüber Antigentestung zu bevorzugen (↑↑)

⁴⁴ Klärung des Ausmaßes der Beteiligung der tiefen Atemwege nicht mittels Röntgen-Thorax (↓), sondern mittels Computertomographie (↑↑)

Tabelle 7: Therapie⁴⁵ bei Symptomatik⁴⁶ (SOT und allo-SZT)

HSV ⁴⁷	VZV ⁴⁸	CMV	EBV ⁴⁹	HHV-6 ⁵⁰	AdV ⁵¹	BKPyV ⁵²	B19V	Resp. Viren
<u>disseminierte Infektion</u> : Aciclovir i.v. 3x10(-15) mg/kg/d für 14-21 d (↑↑) <u>lokalisierte Infektion</u> : Aciclovir i.v. <40 kg: 3x10 mg/kg/d; >40 kg: 3x5 mg/kg/d für 7 d Aciclovir p.o. Kinder: 5x15 mg/kg/d (max. 2 g), Erw.: 5x400 mg/d für 7 d (↑↑) alternativ Valaciclovir ⁵³ p.o. 20-35 kg: 2x500 mg/d,	<u>Disseminierte Infektion</u> ⁵⁴ : Aciclovir i.v.; <40 kg: 3x10(-15) mg/kg/d; ≥40 kg: 3x10 mg/kg/d (max. 4 g/d) (↑↑) <u>lokalisierte Infektion</u> oder wenn Patient stabil: >12 Jahre: Aciclovir i.v. 3x10 mg/kg/d (max. 4g/d), 3 Monate – 12 Jahre: 5x500 mg/m ² KOF; Jugendliche und Erw.: Aciclovir p.o. 5x800 mg/d	<u>Schwere bzw. leichte Infektion</u> : GCV 2x5 mg/kg/d i.v. bzw. VGCV 2x900 mg/d p.o. (↑↑) ≥2 Wochen bis Viruslast in 2 Proben unter Nachweisgrenze (↑↑) Sekundärprophylaxe für 1-3 Monate mit GCV 1x5 mg/kg/d i.v. oder VGCV 1x900 mg/d p.o. (<i>off-label</i>) ⁵⁶ (↔)	Rituximab (375 mg/m ² KOF) 1x/ Woche für (1-4(-8) Wochen bei CD20+ PTLD (bis Viruslast <Nachweisgrenze bzw. Lymphome regredient) und Reduktion der Immunsuppr. (↑↑) Bei Nichtansprechen: Gabe von T-Zell-Präparaten im Rahmen von klinischen Studien (↑↑); Chemotherapie (↑↑)	<u>Enzephalitis</u> : Therapie <i>off label</i> mit FOS 2x90 (3x60) mg/kg/d oder GCV 2x5 mg/kg/d (↑) CDV nur als <i>second line</i> (↔) <u>Alle anderen Symptome</u> : Therapie erwägen (↔)	CDV (5 mg/kg/ Woche) für 2-3 Wochen, danach jede 2. Woche (↑↑), unter Nephroprotektion (↑) und weitestgehender Reduktion der Immunsuppression (↑↑) ggf. individueller Heilversuch mit BCV bei Versagen der T-Zell-Therapie (↔)	SOT: Reduktion der Immunsuppression in Abwägung zur Transplantat-Abstoßung (↑↑), Einsatz von IVIG als adjuvante Therapie (↔) allo-SZT: bei HC symptomatische Therapie (↑↑) Bei starken Schmerzen, Hb-relevanter Blutung CDV i.v. (<i>off-label</i>) (↔)	Bei hoher (>10 ⁶ Kop./ml) oder länger bestehender mittlerer Viruslast (10 ³ -10 ⁶ Kop./ml) Hochdosis-IVIG (0,4 g/kg/d an fünf aufeinander folgenden Tagen) (↑) <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>) (↑) <u>RSV</u> ⁵⁷ : Ribavirin (<i>off-label</i> , p.o./	Bei relevanter Immunsuppression und Infektionen des Respirationstrakts frühzeitige Gabe von

⁴⁵ Bei allen Dosierungsangaben, insbesondere bei Niereninsuffizienz, sind die aktuellen Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel zu beachten; Empfehlungen können auch *off-label-use* einschließen.

⁴⁶ Reduktion der Immunsuppression soweit möglich, CAVE: erhöhtes Risiko der Transplantatabstoßung bzw. GvHD

⁴⁷ Symptomatik typischerweise in der frühen Aplasie bei allo-SZT bzw. in den ersten 30d bei SOT

⁴⁸ Symptomatik typischerweise in den ersten zwei Jahren, v.a. 6.-8. Monat nach allo-SZT

⁴⁹ Lymphoproliferative Erkrankungen bevorzugt zwei Monate nach allo-SZT bzw. sechs Monate nach SOT, können nach SOT aber bis zu 10 Jahre und länger auftreten

⁵⁰ Reaktivierungen typischerweise zwischen der 2.-4. Woche nach Transplantation

⁵¹ Symptomatik typischerweise zwischen dem 2.-3. Monat (im ersten Jahr) nach allo-SZT

⁵² 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

⁵³ Ggf. nierenadaptierte Dosis (siehe Fachinformation); keine Gabe von Valaciclovir bei kindlicher Mukositis

⁵⁴ Bei disseminierten Infektionen werden in Einzelfällen IVIG angewendet (Yamada et al., 2015)

⁵⁶ Für pädiatrische Dosierung siehe Fachinfo

⁵⁷ Wegen fehlender kontrollierter Studien ist die Gabe von Palivizumab derzeit nicht generell zu empfehlen.

>35 kg: 2x1000 mg/d für 7-10 d (↑)	oder Valaciclovir p.o. 20-35 kg: 3x500 mg/d; ≥35 kg: 3x1000 mg/d	FOS 3x60 bzw. 2x90 mg/kg/d als Reserve-Substanz (↑)	IVIG bei Hypogammaglobulinämie (↑↑)		i.v.: 3x10-30 mg/kg/d; (↑)
alternativ Famciclovir p.o. Erw./Jugendl.: 2x500 mg/d für 7 d (↔)	alternativ Famciclovir p.o. Jugendliche/Erw.: 3x500 mg/d (↑↑) für 7 d (10-21d) ⁵⁵	IVIG, v.a. bei Hypogammaglobulinämie (allo-SZT) (↔)			<u>HPIV/HMPV:</u> Ribavirin (<i>off label</i>), Dosierung siehe RSV (↔)
					<u>AdV:</u> CDV (<i>off label</i>); 3-5 mg/kg, 1x/Woche i.v., ab 2. Gabe jede 2. Woche) (↑)
					IVIG, v.a. bei SZT und Hypogammaglobulinämie (RSV: ↑; INFA/B, HPIV und HMPV: ↔)
					SARS-CoV-2: siehe AWMF S3 Leitlinie „Empfehlungen zur Therapie von Patienten mit COVID-19“ [Register-Nr. 113/001]

⁵⁵ Therapie bis bestehende Herde verkrustet sind; Umstellung auf Valaciclovir oder Famciclovir wenn Patient klinisch stabil

Tabelle 8: Resistenztestung⁵⁸

	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 (↑) ⁵⁹
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 ⁶⁰ assoziiert sein.	genotypisch (Sequenzierung UL36-Thymidin-kinase 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
Therapie- umstellung	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 ⁶¹ nach Resistenztestung: bei Resistenz von Aciclovir und FOS mögliche Alternative Brivudin (Erw. 1x125 mg/d) (↑), ggf. Einsatz von Pritelivir in klinischen Studien bzw. Amenamevir (<i>off label</i>) erwägen (↔)	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 ⁶² ggf. Helicase-Primase-Inhibitor Amenamevir bei Kontraindikationen	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: MBV 2x400 mg/d (<i>off-label</i>) oder 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 adoptiver T-Zell-Transfer bei SZT (↑) und SOT (↔), ggf. Kombination von antiviralen Medikamenten (↔) und unterstützend Immunglobuline v.a. bei Hypogammaglobulinämie nach allo-SZT (↔)

⁵⁸ Resistenztestung für HHV-6, AdV, BKPvV und B19V nicht verfügbar; bei Influenzaviren nicht generell empfohlen (abhängig von der epidemiologischen Situation)

⁵⁹ Zunahme der Viruslast in den ersten zwei Therapiewochen spricht nicht für das Vorliegen einer Resistenz

⁶⁰ CAVE: wegen schwerer Nebenwirkungen kontraindiziert bei gleichzeitiger Gabe von 5-Fluorouracil und verwandten Substanzen

⁶¹ Bis keine neuen Bläschen mehr auftreten oder bestehende Läsionen verkrustet sind

⁶² Bis Bläschen verkrustet sind

Tabelle 9: T-Zell-Diagnostik und Therapie⁶³

	CMV, EBV, AdV
T-Zell-Diagnostik	T-Zell-Diagnostik in folgenden Szenarien erwägen⁶⁴ (↔): (1) zur Bestimmung des Infektionsstatus bei unklarer humoralen 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.
Adoptive T-Zell-Therapie	(1) ergänzend zur Antikörper-Bestimmung, (2-4) ergänzend zur Viruslastmessung für Salvage-Therapie von Infektionen mit CMV (↑↑), EBV-assoziiierter PTLD (↑↑), AdV (↑) und HHV-6 (↑) empfohlen, für BKPyV-assoziierte HC nach SZT in Betracht zu ziehen (↔) bei Patienten, die auf die Standardtherapien (siehe Tabellen 7 und 8) nicht ansprechen, sowie im Rahmen von Studien an Zentren mit Erfahrung empfohlen

⁶³ T-Zell-Diagnostik und –Therapie nicht verfügbar bzw. nicht empfohlen für HSV, VZV, B19V und respiratorische Viren

⁶⁴ 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)

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> (Davison, 2010)
Umweltstabilität	auf feuchtem Material bis zu mehreren Tagen (Bardell, 1989)
Desinfektionsmittelwirkungsbereich	„begrenzt viruzide“, „begrenzt viruzide plus“ und „viruzide“ Desinfektionsmittel sind wirksam (Sauerbrei, 2020)
Wirt	Mensch ist der Hauptwirt, selten Transspeziesinfektionen von Mensch auf Affen (Azab et al., 2018)
Verbreitung	weltweit
Seroprävalenz (Deutschland)	(Sauerbrei et al., 2011b; Wutzler et al., 2000)
HSV-1:	Kinder (2-3 Jahre): 19% Kinder (3-12 Jahre): 40-50% Jugendliche (15-18 Jahre): 50-70% Erwachsene (≥40 Jahre): 80->90%
HSV-2:	Kinder (bis 15 Jahre): 2-4% Jugendliche (15-18 Jahre): 8% Erwachsene: 10-20%
Inkubationszeit	2-12 Tage; Herpes neonatorum bis 17 Tage (Whitley et al., 1991)
Ausscheidung/Übertragung	Virusausscheidung über manifeste Haut-/Schleimhautläsionen, Bläscheninhalt HSV-1: Speichel, Schleimhaut-/Hautkontakt (Whitley and Roizman, 2001; WHO, 2023) HSV-2 und HSV-1: Genitalsekrete, Schleimhautkontakt, Geschlechtsverkehr (Whitley and Roizman, 2001; WHO, 2023), gelegentlich auch über transplantierte Organe (Macesic et al., 2017; Reinhold et al., 2023)
Erkrankung	
(I) akute (Primär-)Infektion	
Symptome	HSV-1: Herpes labialis, Gingivostomatitis herpetica, Keratitis herpetica, Eczema herpeticum, Enzephalitis HSV-2: Herpes genitalis, Vulvovaginitis herpetica, anogenitaler Herpes (Whitley und Roizman, 2001)
Asymptomatische Verläufe	HSV-1/HSV-2: häufig/überwiegend, bedeutsam für Übertragung (Koelle and Wald, 2000)
(II) Rekurrende Infektion	
Reaktivierung/Rezidiv	HSV-1: Herpes labialis

Asymptomatische Verläufe	HSV-2: Herpes genitalis häufig
Reinfektion	
Asymptomatische Verläufe	sehr häufig (Koelle and Wald, 2000)
Infektiosität/Kontagiosität	bei akuter Infektion oder bei Reaktivierung, so lange Bläschen vorhanden sind, zusätzlich ist Virusausscheidung auch in der symptomfreien Phase möglich (Scott et al., 1997; Turner et al., 1982)
Antivirale Therapie	verfügbar (siehe allgemeiner Teil: Therapie)
Prophylaxe	
Chemoprophylaxe	verfügbar
Impfung	nicht verfügbar
Passive Immunisierung	nicht verfügbar (Birkmann and Zimmermann, 2016)

1.2. Klinische Symptomatik

Ohne Prophylaxe treten HSV-Infektionen, meist infolge endogener Virusreaktivierung, bei bis zu 80% der allogenen Stammzelltransplantierten (allo-SZT) vor allem in der frühen Phase der Aplasie auf (Clark et al., 2013; Styczynski et al., 2009). Insbesondere bei Patienten mit schwerer Mukositis lässt sich häufig HSV-DNA in oralen Abstrichen nachweisen. Nach der Transplantation solider Organe (SOT) kommt es besonders in den ersten 30 Tagen ohne Prophylaxe bei 40 bis 50% der Patienten zu orolabialen, genitalen oder perianalen Reaktivierungen, gelegentlich auch Keratitiden oder gastrointestinalen Beteiligungen (Lee et al., 2019; Martin-Gandul et al., 2017; Schiffer and Gnann, 2016). Vereinzelt wurden in der unmittelbaren Posttransplantationsphase auch Primärinfektionen beobachtet, höchstwahrscheinlich bedingt durch eine Übertragung mit dem transplantierten Organ (Arana et al., 2022).

Neben den Herpes-typischen vesikulären Läsionen zeigen sich Erosionen, Schleimhautulzerationen 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 (Dadwal, 2019; Schiffer and Gnann, 2016).

Die Phase der chronischen Immunsuppression ist mit einer höheren Manifestationsrate und Herpes-typischen Krankheitsbildern assoziiert, wobei es sich meistens um rezidivierende Infektionen handelt (HSV-1: Herpes labialis, Gingivostomatitis herpetica, herpetiforme Exantheme, Retinitis, anogenitaler Herpes, Meningoenzephalitis; HSV-2: anogenitaler Herpes, Meningoenzephalitis) (Fishman, 2013).

Insbesondere bei Patienten nach Lebertransplantation (LTX), aber auch nach anderen Organtransplantationen, kann es in seltenen Fällen früh nach Transplantation zu einer schwerwiegenden HSV-Hepatitis kommen (Cote-Daigneault et al., 2014; Reinhold et al., 2023). 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, eine Pneumonitis, häufig assoziiert mit einer Tracheobronchitis, eine Enteritis und Colitis, sowie eine virämische Dissemination in multiple Organe (Fishman, 2013; Jellinge et al., 2021; Schiffer and Gnann, 2016). 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 (Schiffer and Gnann, 2016).

1.3. Diagnostische Methoden

1.3.1. Serologie

Virus-spezifische Antikörpernachweise spielen vor der Transplantation für die Definition des Serostatus und die Risikostratifizierung eine Rolle. Im Anschluss daran sind sie beim immunsupprimierten Transplantierten nur mit Vorbehalt zu interpretieren und sollten daher nicht angefordert werden.

Vor allem bei Lebertransplantierten ist eine Bestimmung des HSV-1- und HSV-2-IgG-Status von Empfänger und Spender vor der Transplantation sinnvoll. Das belegt auch ein aktueller Fallreport mit Literaturreview aus der Schweiz (Reinhold et al., 2023). Zudem sind – wenn auch selten – Fälle von schweren primären HSV Infektionen nach Nierentransplantation und der Transplantation von anderen Organen berichtet worden (Koneru et al., 1988; Kusne et al., 1991; Wilck et al., 2013). Insofern wird eine generell Bestimmung des HSV-IgG-Status von Empfänger und Spender als nützlich erachtet. Die Erhebung des HSV-IgM-Status spielt keine Rolle (Lee et al., 2019). In einer Untersuchung konnte belegt werden, dass HSV-1-IgG positive Stammzelltransplantierte, die Stammzellen eines HSV-1-seronegativen Spenders erhalten, ein deutlich erhöhtes Risiko einer Virusreaktivierung haben (Nichols et al., 2003; Tomblyn et al., 2009). Daher sollte auch vor der Stammzelltransplantation der HSV-1- und -2-IgG-Status bei Spender und Empfänger erhoben werden.

Der Nachweis einer zurückliegenden Infektion/Viruslatenz soll durch die Bestimmung von HSV-1/2-IgG oder ggf. durch die Differenzierung von HSV-1-IgG und HSV-2-IgG in Serum oder Plasma erfolgen. Beim Säugling (Pou et al., 2019) und beim polytransfunden Patienten erschweren möglicherweise vorhandene übertragene HSV-1/-2-IgG-Antikörper die Befundinterpretation. Das gilt auch für Patienten, die Immunglobuline bekommen haben (Bright et al., 2015). Eine negative Beeinflussung des Antikörperstatus ist für immunsupprimierende (Chemo)Therapien bekannt (Cordonnier et al., 2023).

Wenn – wie in den meisten Fällen – keine Unterscheidung von HSV-typenspezifischem IgG erforderlich ist, sind typenübergreifende IgG-Teste für ein serologisches Screening ausreichend. Kommerziell vertriebene Enzyme-linked Immunosorbent Assays (ELISA) sind dazu sehr gut geeignet (Liermann et al., 2014). 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. Ein negativer HSV-IgG (HSV-1-IgG, HSV-2-IgG)-Nachweis schließt eine rezidivierende HSV (HSV-1, HSV-2)-Infektion aus (Liermann et al., 2014). Mittels IgM-Antikörper ist eine Unterscheidung zwischen primärer und rezidivierender HSV-Infektion nicht möglich (Morrow and Friedrich, 2006).

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 aus betroffenen Geweben bzw. Körperflüssigkeiten. Die wohl am meisten angewendete Methode für den Nachweis von Virusgenomen in Bläscheninhalt, Genitalabstrich, Liquor, Gewebe, bronchoalveolärer Lavage (BAL), Serum oder EDTA-Blut ist die PCR (Henze et al., 2022; Lee et al., 2019). Daneben gibt es auch isothermale Amplifikationsverfahren für den Nachweis von HSV-DNA (Nikolic et al., 2019; Sam et al., 2018). Beide Verfahren können unter dem Begriff NAT (Nukleinsäureamplifikationstechnik) zusammengefasst werden. Ein quantitativer Virusgenom-Nachweis (Viruskonzentration/Viruslast) ist für Liquor, Serum oder EDTA-Blut/Plasma sinnvoll; bei Abstrichen oder Biopaten hat die Bestimmung der Viruslast eher einen orientierenden Charakter. Die Unterscheidung zwischen HSV-1 und HSV-2 sowie eine Erweiterung um den gleichzeitigen Nachweis von VZV kann vorteilhaft sein (Krumbholz et al., 2019). Ein Nachweis von HSV-DNA über mehrere Monate (z.B. im Liquor) muss nicht zwingend für das Vorliegen einer akuten HSV-Infektion sprechen (Ganzenmueller et al., 2012).

Ergänzend zum Virusgenomnachweis ist in ausgewählten Laboren die Virusanzucht durch Verimpfung von aufbereiteten klinischen Materialien auf empfängliche Zelllinien möglich. Sie wird empfohlen, wenn der Verdacht auf eine Resistenz gegenüber einem Virustatikum besteht (Lee et al., 2019). Dafür sind konventionelle und *shell-vial* Techniken etabliert (Johnson et al., 1993). Auch wenn kommerziell verfügbare Zelllinien zu einer gewissen Vereinfachung geführt haben, ist die diagnostische Sensitivität der HSV-Kultur im Vergleich zur NAT deutlich vermindert (Henze et al., 2022; Lee et al., 2019; Nikolic et al., 2019).

Mittels direkter Immunfluoreszenztests unter Verwendung monoklonaler Antikörper ist ein Virusnachweis aus zellreichen Materialien wie z.B. Bläschenabstrichen möglich. Allerdings weist dieses schnell durchzuführende Verfahren eine gegenüber dem Virusgenomnachweis deutlich verminderte Sensitivität und Spezifität auf (Henze et al., 2022; Lee et al., 2019).

Alle Methoden zum direkten Virusnachweis erlauben keine Unterscheidung von Primär- und rekurrender Infektion. In Tabelle 2 werden die Methoden zum direkten Nachweis von HSV bzw. von viraler Nukleinsäure (DNA) zusammengefasst.

Zum Nachweis von Organinfektionen stehen immunhistochemische Verfahren zur Verfügung, die die Virusreplikation auf zellulärer Ebene in Biopaten nachweisen können. Meistens ergeben sich bereits aus dem Vorhandensein typischer Zellveränderungen Hinweise auf eine virale Genese (Solomon et al., 2017). Der alleinige Nachweis viraler DNA im Gewebe kann durch eine Blutkontamination bedingt sein, so wie es zum Beispiel für Parovirus B19 bekannt ist (Landry, 2016).

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

Prinzip	Methode	Untersuchungsmaterial
Virus-DNA-Nachweis durch Nukleinsäure-amplifikations-techniken (NAT)	(quantitative) Polymerasekettenreaktion (PCR) Isothermale Amplifikationsverfahren	Bläscheninhalt in Virustransportmedium mit Spezialtupfer, Liquor, Gewebe, BAL, Serum, EDTA-Blut/Plasma, Fruchtwasser, Kammerwasser
Virusantigen-Nachweis	Immunfluoreszenztest mit monoklonalen Antikörpern	Zellreicher Bläscheninhalt in Virustransportmedium mit Spezialtupfer, Gewebe
Virusantigen-Nachweis	Vorhandensein eines zytopathischen Effekts in der HE-Färbung Immunhistochemie mit monoklonalen Antikörpern	Nachweis der Virusreplikation in Gewebeschnitten
Virusisolierung	Anzüchtung in der Zellkultur, zytopathischer Effekt, 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-Zelldiagnostik

HSV-spezifische T-Zell-Teste zur Messung der Interferon-Gamma-Freisetzung nach Antigenkontakt sind bislang kommerziell nicht verfügbar. Die Etablierung derartiger Tests ist noch in einer sehr frühen experimentellen Phase. So variierte bei Immungesunden die Interferon-Gamma-Freisetzung deutlich in Abhängigkeit vom verwendeten Virusantigen. Auch zeigten einige seronegative Probanden eine T-Zell-Reaktivität (Schulze Lammers et al., 2022).

1.4. Therapie

1.4.1. Antiinfektiva

1.4.1.1. Virustatika

Zur antiviralen Therapie von HSV-Infektionen stehen die Nukleosidanaloga Aciclovir (i.v., oral, lokal), Valaciclovir (orales Prodrug von Aciclovir), Penciclovir (lokal), Famciclovir (orales Prodrug von Penciclovir) und Trifluridin (lokal) sowie das Pyrophosphat-Analog Foscarnet (FOS) (i.v.: Infektionen durch Aciclovir-resistente Stämme, lokal) zur Verfügung. Der Einsatz des Nukleosidanalogs Brivudin (HSV-1) sowie des Nukleotidanalogs Cidofovir (CDV) ist ausschließlich im *Off-Label-Use* möglich. Der Wirkmechanismus all dieser Substanzen besteht in der Hemmung der HSV-DNA-Synthese und/oder DNA-Polymerase nach Aktivierung durch zelluläre und virale Kinasen (Nukleosidanaloga). Eine neue Substanzklasse mit unterschiedlichem Wirkmechanismus und fehlender Kreuzresistenz sind die Helikase-Primase-Inhibitoren mit Amenamevir und Pritelivir als *Lead*-Substanzen (Birkmann and Zimmermann, 2016; Majewska and Mlynarczyk-Bonikowska, 2022). Während Amenamevir seit 2017 in Japan zur Behandlung des Herpes zoster zugelassen ist (Imafuku et al., 2023; Kawashima et al., 2017; Majewska and Mlynarczyk-Bonikowska, 2022) und Phase-3 Studien zur Wirksamkeit in der Behandlung von

Herpes labialis und genitalis vorliegen (Kawashima et al., 2022; Kawashima et al., 2023), befindet sich Pritelivir in fortgeschrittener klinischer Entwicklung für Herpes simplex Infektionen in Europa und den Vereinigten Staaten (Birkmann et al., 2022; Kleymann et al., 2002; Kroppeit et al., 2023).

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 kg, 2x1000 mg/d p.o. bei >35 kg	2. Alternative	7-10 d	Kopfschmerz, Magen-Darm-Störungen
	Famciclovir ⁵	Erw./Jugendl.: 2x500 mg/d p.o.	3. Alternative	7-10 d (Carreras et al., 2019)	Kopfschmerz, Übelkeit, Schwindel, anormale Leberfunktionswerte, Verwirrtheit
Disseminierte oder schwerwiegende Infektion (z.B. herpetiformes Exanthem; viszeraler, ZNS- oder okularer 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	1. Wahl	14-21 d	Anämie, Neutropenie, Fieber, Konvulsionen, Schwindel, Exanthem, Nierenfunktionsstörungen (Azotämie), Hypokalzi-/kali-/magnesiämie, Magen-Darm-

		mg/kg/d (<i>off-label-use</i> <18 J.)			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 Hydrierung	Alternative (<i>Off-label</i> , bei HSV-Resistenz gegen FOS)	14-21 d	dosisabhängige Nierentoxizität (Azotämie), 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 verstärkter Hämatotoxizität; cave: Todesfälle wurden beobachtet
	Pritelivir	Erw.: 1x100 mg/d p.o. (400 mg Ladedosis an Tag 1)	Option einer oralen Therapie bei immun-supprimierten Patienten im Rahmen eines <i>Expanded Access Programs</i> (https://aicurris.com/87)	bis zu 28 (42) d	bislang nicht bekannt
	Amenamevir	Erw.: 1x400 mg/d p.o. (Herpes zoster)	Option einer oralen <i>off-label</i> Therapie bei Aciclovir-resistenten HSV-Infektionen, über internationale Apotheken zugänglich	bis 7 Tage	Thrombozytopenie, Zahnfleischbluten, Palpitationen

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

Sofern möglich, sollte bei der Therapie schwerwiegender HSV-Reaktivierungen bzw. –Erkrankungen die Immunsuppression reduziert werden. Dies gilt insbesondere für die Therapie eines Aciclovir-resistenten HSV (Wilck et al., 2013).

1.4.2. Immuntherapie (monoklonale Antikörper, Immunglobuline, zytotoxische T-Zellen)

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

Eine intravenöse Gabe von polyklonalen Immunglobulinen hat nach bisherigem Kenntnisstand keinen nachweisbaren Effekt auf die Verhinderung einer HSV-Reaktivierung bei Hypogammaglobulinämie (Henze et al., 2022).

Die Generierung und der Einsatz von Virus- bzw. Multi-Virus-spezifischen T-Zellen mit (gleichzeitiger) Reaktivität gegen Beta (CMV)- und Gammaherpesviren (EBV) sowie Adenoviren erfolgt bereits im Rahmen etlicher klinischer Studien (Kaeuferle et al., 2019; Walti et al., 2022). Es gibt sogar Ansätze, die T-Zellreaktivität auf weitere Viren, wie z.B. das VZV und das Polyomavirus BK auszudehnen (Gottlieb et al., 2021).

Dagegen ist der adoptive Transfer HSV-reaktiver T-Zellen noch in einer experimentellen Frühphase. Klinische Daten liegen bisher nur für wenige Patienten vor (Maecker-Kolhoff, persönliche Mitteilung). Für Einzelfälle kann die Herstellung HSV-1 oder HSV-2 reaktiver T-Zellen im alloCELL Labor in Hannover (www.allocell.org) angefragt werden.

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). Diese Diagnostik wird u.a. am Konsiliarlabor für Herpes-Simplex-Virus (HSV) und Varicella-Zoster-Virus (VZV) vorgehalten, das am Institut für Virologie des Universitätsklinikums Freiburg angesiedelt ist (<https://www.uniklinik-freiburg.de/virologie/konsiliarlabor-fuer-hsv-1-2-und-vzv.html>).

Die Prävalenz resistenter HSV-Infektionen liegt zwischen 2.5 und bis zu 25% und ist abhängig von der Ausgangssituation (Organ- vs. Stammzelltransplantation) und dem Ausmaß der Immunsuppression (Birkmann and Zimmermann, 2016; Schalkwijk et al., 2022). 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 Zellstoffwechseltesten, 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 (Sauerbrei, 2017).

Genotypische Resistenztestung: Der genotypische Resistenztest soll durch 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). Häufig findet sich in HSV-Virusisolaten eine Mischpopulation von Viren, wobei in der Folge eine antivirale Therapie zur Selektion resistenter HSV-Mutanten führen kann (Bacon et al., 2003). Mit Hilfe neuer Sequenzieretechnologien lassen sich diese Virusmischpopulationen und seltene sowie resistente Varianten frühzeitig erkennen (Fujii et al., 2018; Mercier-Darty et al., 2019). Im Vergleich zu Wildtyp-Viren besitzen Aciclovir-resistente HSV-Mutanten prinzipiell eine geringere Virulenz sowie geringere Fähigkeiten zur Reaktivierung aus der Latenz und zur peripheren Replikation (Coen, 1994).

1.5.2. Geno-/phänotypische (Kreuz-)Resistenzbefunde gegenüber Virustatika

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 sensitiven Kontrollstammes 3-5-fach 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 gegenüber Nukleosidanaloga 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 Aminosäureaustausche 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). Insbesondere der Einsatz der *en-passant*-Mutagenese kann dabei sehr hilfreich sein (Brunnemann et al., 2018; Brunnemann et al., 2016; Rose et al., 2021). Vielversprechend könnte auch die gezielte Anwendung der CRISPR/Cas9 Technologie sein (Chen et al., 2018; Schalkwijk et al., 2023).

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 und eine extrem seltene Resistenz gegenüber CDV 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. Bisher beobachtete Mutationen, die zu einer Resistenz gegenüber Pritelivir bzw. Amenamevir führen, befinden sich bevorzugt im UL-5-Gen (Helikase) bzw. seltener im UL-52-Gen (Primase) (Biswas et al., 2014; Sato et al., 2021).

2. Spezieller Teil jeweils mit konsensbasierten 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 soll bei Transplantatempfängern durchgeführt werden (Tomblyn et al., 2009) (↑↑), wobei der Nachweis von typspezifischem HSV-IgG nicht erforderlich ist.

SOT:

(i) Beim Transplantatempfänger sollte vor der Transplantation die Bestimmung von HSV-IgG durchgeführt werden (ohne Typisierung). Diese Maßnahme dient einer besseren Risikoeinschätzung (↑).

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. Diesbezüglich sind die Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut zu beachten (KRINKO, 2021).

SOT:

Zu (i) Aus den präoperativen IgG-Nachweisen ergeben sich keine direkten Handlungsempfehlungen, sie dienen vielmehr einer besseren Risikoeinschätzung. So stellen systemische HSV-Infektionen mit Leberbeteiligung nach LTX – und in Einzelfällen auch nach anderen Organtransplantationen (Wilck et al., 2013; Zeidan et al., 2021) – eine potenzielle lebensbedrohliche Komplikation dar.

2.2. Virologisches Monitoring nach Transplantation

Empfehlung:

Allo-SZT/SOT

(i) Ein virologisches Monitoring wird nicht empfohlen (↓). Empfohlen wird ein regelmäßiges klinisches Monitoring, gefolgt von virologischer Diagnostik bei Infektions-Zeichen/Symptomen (Styczynski, 2021; Styczynski et al., 2009).

(ii) Bei Vorliegen eines der typischen Symptome einer HSV-Reaktivierung bzw. -Erstinfektion soll ein direkter Virus-Nachweis, bevorzugt mittels quantitativer NAT, durchgeführt werden. Alternativ können auch isothermale NAT-Verfahren eingesetzt 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.) (Styczynski, 2021; Styczynski et al., 2009).

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. Auch bei HSV-seronegativen allo-SZT Empfängern kann eine Prophylaxe durchgeführt werden (↔).

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

(iii) Eine Wiederaufnahme der Prophylaxe soll bei erneuter bzw. verstärkter Immunsuppression, z.B. im Rahmen der Therapie 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 im Sinne einer Sekundärprophylaxe 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 (↔). Bei Erwachsenen sollte der Einsatz eines Helikase-Primase-Inhibitors in klinischen Studien (Pritelivir) bzw. *off label* (Amenamenvir) erwogen 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 (Beyar-Katz et al., 2020). Daher kann die (Val)aciclovir-Prophylaxe auch für SZT, die vor der Transplantation seronegativ für HSV waren, empfohlen werden, da unabhängig vom HSV-Status auch das Risiko einer VZV-Reaktivierung besteht.

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; bzw. ACV) (Goodrich et al., 1993; Smith et al., 1982). Spezifisch für HSV wäre eine Prophylaxe vom Ende der Konditionierung bis zur Abheilung der Mukositis 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 (Schiffer and Gnann, 2016; Styczynski et al., 2009).

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 über ärztliches und Pflegepersonal zu vermeiden (KRINKO, 2021).

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. Kreuzresistenzen von Nukleosidanaloga, FOS und CDV zu Helikase-Primase-Inhibitoren Amenamevir und Pritelivir sind nicht zu erwarten (Birkmann et al., 2022; Birkmann and Zimmermann, 2016). Pritelivir wird vom Hersteller aktuell nur an Erwachsene im Rahmen von Studien bzw. eines *compassionate use programs* abgegeben. Amenamevir (*off label*) ist über internationale Apotheken aus Japan erhältlich.

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 p.o. oder 4x400 mg p.o. oder 2x5 mg/kg/d i.v. Kinder (<40 kg): 3x5 mg/kg/d i.v. oder 2x10 mg/kg/d p.o.	<u>Valaciclovir</u> Erwachsene: 2x500 mg p.o. Kinder: 2x250 mg/d p.o. bei 20-35 kg, 2x500 mg p.o. bei >35 kg
Prophylaxe der späten Reaktivierung bei seropositiven allo-SZT-Empfängern		
Suppressionstherapie bei rezidivierenden HSV-Reaktivierungen		

Empfehlung:

<i>SOT:</i>
(i) Eine generelle antivirale Prophylaxe wird nicht empfohlen (Clark et al., 2013; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Transplant Work, 2009) (↓). (ii) Eine antivirale Prophylaxe bei vor Transplantation seronegativen Organempfängern, die keine Ganciclovir/Valganciclovir basierte CMV-Prophylaxe erhalten, kann erwogen werden (↔). (iii) 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) (↔).
(iv) Zum Vorgehen bei Verdacht auf Aciclovir-Resistenz siehe allo-SZT.

Begründung der Empfehlung:

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

Zu (ii) Die CMV-Prophylaxe mit Ganciclovir/Valganciclovir bietet protektive Effekt gegen HSV (Smee et al., 1983). Bei präemptiven CMV-Strategien stellen HSV-seronegative Transplantatempfänger eine Risikogruppe für schwere HSV-Infektionen dar (Lee et al., 2019).

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

Zu (iv) 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:

(i) Bei Patienten mit neu aufgetretenen oralen, labialen oder genitalen Läsionen soll ein direkter Virusnachweis mittels NAT geführt werden (Clark et al., 2013; Henze et al., 2022; Hiemenz, 2009; Lee et al., 2019; 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 eingeleitet werden (↑↑).

(iii) Auch bei allen herpetiformen Exanthemen soll neben VZV ein direkter HSV-Nachweis mittels NAT 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 zusätzlich zur biochemischen und zytologischen Liquoranalyse ca. 2 ml des unzentrifugierten Liquors auf HSV-DNA mittels quantitativer NAT untersucht werden (↑↑). Bei diesem Krankheitsbild ist eine unverzügliche empirische Therapie mit Aciclovir in maximaler Dosierung indiziert (Clark et al., 2013; Hiemenz, 2009; Styczynski et al., 2009; Sussmuth et al., 2013) (↑↑).

(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) (↑↑). Die Biopsate sollten histopathologisch, immunhistochemisch und mittels NAT untersucht werden.

(vi) Bei Verdacht auf eine HSV-Pneumonitis oder HSV-Hepatitis sollte frühzeitig eine invasive Probenentnahme erwogen werden (↑). Hierbei sollte vorzugsweise der quantitative Nachweis von Virus-DNA versucht werden als auch eine histopathologische Untersuchung mit Immunhistochemie auf Zeichen einer HSV-Infektion erfolgen (Herget et al., 2005; Longerich et al., 2005; Oda et al., 1994) (↑). 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; Henze et al., 2022; Hiemenz, 2009; Lee et al., 2019; 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 NAT kann die Ursache der Erkrankung zeitnah abgeklärt werden (Henze et al., 2022; Lee et al., 2019).

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 (Antaki et al., 2020; Schiffer and Gnann, 2016).

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).

Verfasser¹:

Lutz Fischer (DTG)

Andreas Groll (PEG)

Joachim Hahn (DGHO)

Andi Krumbholz (GfV)

Britta Maecker-Kolhoff (GPOH)

Andreas Sauerbrei (GfV)

Barbara Schmidt (GfV)

¹ Wir danken Luisa Durán Graeff (DGI), Jörg Kalff (DGCH), Christof Stamm (DGTHG) und Jörg Janne Vehreschild (DGI) für ihren Beitrag zur ursprünglichen Fassung dieses Kapitels.

Referenzen

- Antaki, N., Aljarad, Z., Dabbas, H., Haddad, W., Akil, M.A., and Tarabishi, A.S. (2020). Epigastric pain associated with herpes esophagitis: case report. *BMC Infect Dis* 20, 754.
- Arana, C., Cofan, F., Ruiz, P., Hermida, E., Fernandez, J., Colmenero, J., Forn, X., Escude, L., Cucchiari, D., Moreno, A., *et al.* (2022). Primary herpes simplex virus type 1 infection with acute liver failure in solid organ transplantation: Report of three cases and review. *IDCases* 28, e01485.
- 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.
- Azab, W., Dayaram, A., Greenwood, A.D., and Osterrieder, N. (2018). How Host Specific Are Herpesviruses? Lessons from Herpesviruses Infecting Wild and Endangered Mammals. *Annu Rev Virol* 5, 53-68.
- Bacon, T.H., Levin, M.J., Leary, J.J., Sarisky, R.T., and Sutton, D. (2003). Herpes simplex virus resistance to acyclovir and penciclovir after two decades of antiviral therapy. *Clin Microbiol Rev* 16, 114-128.
- 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.
- Bardell, D. (1989). Hand-to-hand transmission of herpes simplex virus type 1. *Microbios* 59, 93-100.
- 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.
- Beyar-Katz, O., Bitterman, R., Zuckerman, T., Ofra, Y., Yahav, D., and Paul, M. (2020). Anti-herpesvirus prophylaxis, pre-emptive treatment or no treatment in adults undergoing allogeneic transplant for haematological disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 26, 189-198.
- Birkmann, A., Bonsmann, S., Kroppeit, D., Pfaff, T., Rangaraju, M., Sumner, M., Timmler, B., Zimmermann, H., Buschmann, H., and Ruebsamen-Schaeff, H. (2022). Discovery, Chemistry, and Preclinical Development of Pritelivir, a Novel Treatment Option for Acyclovir-Resistant Herpes Simplex Virus Infections. *J Med Chem* 65, 13614-13628.
- Birkmann, A., and Zimmermann, H. (2016). HSV antivirals - current and future treatment options. *Curr Opin Virol* 18, 9-13.
- Biswas, S., Sukla, S., Goldner, T., Field, H.J., Kroppeit, D., Paulsen, D., Welbers, A., Ruebsamen-Schaeff, H., Zimmermann, H., and Birkmann, A. (2014). Pharmacokinetics-pharmacodynamics of the helicase-primase inhibitor pritelivir following treatment of wild-type or pritelivir-resistant virus infection in a murine herpes simplex virus 1 infection model. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 58, 3843-3852.
- Bright, P.D., Smith, L., Usher, J., Donati, M., Johnston, S.L., Gompels, M.M., and Unsworth, D.J. (2015). False interpretation of diagnostic serology tests for patients treated with pooled human immunoglobulin G infusions: a trap for the unwary. *Clin Med (Lond)* 15, 125-129.
- Brunnemann, A.K., Hoffmann, A., Deinhardt-Emmer, S., Nagel, C.H., Rose, R., Fickenscher, H., Sauerbrei, A., and Krumbholz, A. (2018). Relevance of non-synonymous thymidine kinase mutations for antiviral resistance of recombinant herpes simplex virus type 2 strains. *Antiviral research* 152, 53-57.
- Brunnemann, A.K., Liermann, K., Deinhardt-Emmer, S., Maschkowitz, G., Pohlmann, A., Sodeik, B., Fickenscher, H., Sauerbrei, A., and Krumbholz, A. (2016). Recombinant herpes simplex virus type 1 strains with targeted mutations relevant for aciclovir susceptibility. *Sci Rep* 6, 29903.
- 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.
- Carreras, E., Dufour, C., Mohty, M., and Kroger, N. (2019). In *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies* (Cham (CH)).
- Chen, Y.C., Sheng, J., Trang, P., and Liu, F. (2018). Potential Application of the CRISPR/Cas9 System against Herpesvirus Infections. *Viruses* 10.
- 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.
- Coen, D.M. (1994). Acyclovir-resistant, pathogenic herpesviruses. *Trends Microbiol* 2, 481-485.
- 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.
- Dadwal, S.S. (2019). Herpes Virus Infections Other than Cytomegalovirus in the Recipients of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Infect Dis Clin North Am* 33, 467-484.
- Davison, A.J. (2010). Herpesvirus systematics. *Vet Microbiol* 143, 52-69.
- Dignani, M.C., Mykietiak, A., Michelet, M., Intile, D., Mammana, 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., Jennum, 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.

Fujii, H., Kakiuchi, S., Tsuji, M., Nishimura, H., Yoshikawa, T., Yamada, S., Omura, N., Inagaki, T., Shibamura, M., Harada, S., *et al.* (2018). Application of next-generation sequencing to detect acyclovir-resistant herpes simplex virus type 1 variants at low frequency in thymidine kinase gene of the isolates recovered from patients with hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of virological methods* 251, 123-128.

Ganzenmueller, T., Karaguelle, D., Schmitt, C., Puppe, W., Stachan-Kunstyr, R., Bronzlik, P., Sauerbrei, A., Wegner, F., and Heim, A. (2012). Prolonged detection of herpes simplex virus type 2 (HSV-2) DNA in cerebrospinal fluid despite antiviral therapy in a patient with HSV-2-associated radiculitis. *Antiviral therapy* 17, 125-128.

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.

Gottlieb, D.J., Clancy, C.E., Withers, B., McGuire, H.M., Luciani, F., Singh, M., Hughes, B., Gloss, B., Kliman, D., Ma, C.K.K., *et al.* (2021). Prophylactic antigen-specific T-cells targeting seven viral and fungal pathogens after allogeneic haemopoietic stem cell transplant. *Clin Transl Immunology* 10, e1249.

Henze, L., Buhl, C., Sandherr, M., Cornely, O.A., Heinz, W.J., Khodamoradi, Y., Kiderlen, T.R., Koehler, P., Seidler, A., Sprute, R., *et al.* (2022). Management of herpesvirus reactivations in patients with solid tumours and hematologic malignancies: update of the Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO) on herpes simplex virus type 1, herpes simplex virus type 2, and varicella zoster virus. *Ann Hematol* 101, 491-511.

Herget, G.W., Riede, U.N., Schmitt-Graff, A., Lubbert, M., Neumann-Haefelin, D., and Kohler, G. (2005). Generalized herpes simplex virus infection in an immunocompromised patient--report of a case and review of the literature. *Pathol Res Pract* 201, 123-129.

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.

Imafuku, S., Korematsu, K., Mori, N., Kani, T., and Matsui, K. (2023). Real-world safety and efficacy of amenamevir in patients with herpes zoster in Japan: A postmarketing observational study (REWARD). *J Dermatol*.

Jellings, M.E., Hansen, F., Coia, J.E., and Song, Z. (2021). Herpes Simplex Virus Type 1 Pneumonia-A Review. *J Intensive Care Med* 36, 1398-1402.

Johnson, F.B., Luker, G., and Chow, C. (1993). Comparison of shell vial culture and the suspension-infection method for the rapid detection of herpes simplex viruses. *Diagn Microbiol Infect Dis* 16, 61-66.

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.

Kaeuferle, T., Krauss, R., Blaeschke, F., Willier, S., and Feuchtinger, T. (2019). Strategies of adoptive T-cell transfer to treat refractory viral infections post allogeneic stem cell transplantation. *J Hematol Oncol* 12, 13.

Kawashima, M., Imafuku, S., Fujio, K., and Komazaki, H. (2022). Single-Dose, Patient-Initiated Amenamevir Therapy for Recurrent Genital Herpes: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Open Forum Infect Dis* 9, ofac494.

Kawashima, M., Nemoto, O., Honda, M., Watanabe, D., Nakayama, J., Imafuku, S., Kato, T., Katsuramaki, T., and study, i. (2017). Amenamevir, a novel helicase-primase inhibitor, for treatment of herpes zoster: A randomized, double-blind, valaciclovir-controlled phase 3 study. *J Dermatol* 44, 1219-1227.

Kawashima, M., Watanabe, D., Fujio, K., and Komazaki, H. (2023). A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating a single, patient-initiated dose of amenamevir for recurrent herpes labialis. *J Dermatol* 50, 311-318.

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.

Kleymann, G., Fischer, R., Betz, U.A., Hendrix, M., Bender, W., Schneider, U., Handke, G., Eckenberg, P., Hewlett, G., Pevzner, V., *et al.* (2002). New helicase-primase inhibitors as drug candidates for the treatment of herpes simplex disease. *Nat Med* 8, 392-398.

Koelle, D.M., and Wald, A. (2000). Herpes simplex virus: the importance of asymptomatic shedding. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 45 Suppl T3, 1-8.

Koneru, B., Tzakis, A.G., DePuydt, L.E., Demetris, A.J., Armstrong, J.A., Dummer, J.S., and Starzl, T.E. (1988). Transmission of fatal herpes simplex infection through renal transplantation. *Transplantation* 45, 653-656.

KRINKO (2021). Robert Koch-Institut (RKI) (2021): Anforderungen an die Infektionsprävention bei der medizinischen Versorgung von immunsupprimierten Patienten: Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und

Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. In: Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz. DOI: 10.1007/s00103-020-03265-x.

Kropeit, D., Bonsmann, S., von Richter, O., McCormick, D., Pausch, J., Sumner, M., Birkmann, A., Zimmermann, H., and Rubsamen-Schaeff, H. (2023). First-in-Human, Single- and Multiple-Ascending-Dose, Food-Effect, and Absolute Bioavailability Trials to Assess the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Pritelivir, a Nonnucleoside Helicase-Primase Inhibitor Against Herpes Simplex Virus in Healthy Subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev* 12, 749-760.

Krumbholz, A., Schafer, M., Lorentz, T., and Sauerbrei, A. (2019). Quadruplex real-time PCR for rapid detection of human alphaherpesviruses. *Med Microbiol Immunol* 208, 197-204.

Kusne, S., Schwartz, M., Breinig, M.K., Dummer, J.S., Lee, R.E., Selby, R., Starzl, T.E., Simmons, R.L., and Ho, M. (1991). Herpes simplex virus hepatitis after solid organ transplantation in adults. *J Infect Dis* 163, 1001-1007.

Landry, M.L. (2016). Parvovirus B19. *Microbiol Spectr* 4.

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.

Lee, D.H., Zuckerman, R.A., and Practice, A.S.T.I.D.C.o. (2019). Herpes simplex virus infections in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* 33, e13526.

Liermann, K., Schafler, 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.

Longerich, T., Eisenbach, C., Penzel, R., Kremer, T., Flechtenmacher, C., Helmke, B., Encke, J., Kraus, T., and Schirmacher, P. (2005). Recurrent herpes simplex virus hepatitis after liver retransplantation despite acyclovir therapy. *Liver Transpl* 11, 1289-1294.

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.

Macesic, N., Abbott, I.J., Kaye, M., Druce, J., Glanville, A.R., Gow, P.J., Hughes, P.D., Korman, T.M., Mulley, W.R., O'Connell, P.J., et al. (2017). Herpes simplex virus-2 transmission following solid organ transplantation: Donor-derived infection and transplantation from prior organ recipients. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society* 19.

Majewska, A., and Mlynarczyk-Bonikowska, B. (2022). 40 Years after the Registration of Acyclovir: Do We Need New Anti-Herpetic Drugs? *Int J Mol Sci* 23.

Martin-Gandul, C., Stampf, S., Hequet, D., Mueller, N.J., Cusini, A., van Delden, C., Khanna, N., Boggian, K., Hirzel, C., Soccia, P., et al. (2017). Preventive Strategies Against Cytomegalovirus and Incidence of alpha-Herpesvirus Infections in Solid Organ Transplant Recipients: A Nationwide Cohort Study. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 17, 1813-1822.

Mercier-Darty, M., Boutolleau, D., Rodriguez, C., and Burrel, S. (2019). Added value of ultra-deep sequencing (UDS) approach for detection of genotypic antiviral resistance of herpes simplex virus (HSV). *Antiviral research* 168, 128-133.

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.

Morrow, R., and Friedrich, D. (2006). Performance of a novel test for IgM and IgG antibodies in subjects with culture-documented genital herpes simplex virus-1 or -2 infection. *Clin Microbiol Infect* 12, 463-469.

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.

Nichols, W.G., Boeckh, M., Carter, R.A., Wald, A., and Corey, L. (2003). Transferred herpes simplex virus immunity after stem-cell transplantation: clinical implications. *The Journal of infectious diseases* 187, 801-808.

Nikolic, D., Kohn, D., Yen-Lieberman, B., and Procop, G.W. (2019). Detection of Herpes Simplex Virus and Varicella-Zoster Virus by Traditional and Multiplex Molecular Methods. *Am J Clin Pathol* 151, 122-126.

Oda, Y., Okada, Y., Katsuda, S., and Nakanishi, I. (1994). Immunohistochemical study on the infection of herpes simplex virus, human cytomegalovirus, and Epstein-Barr virus in secondary diffuse interstitial pneumonia. *Hum Pathol* 25, 1057-1062.

Pou, C., Nkulikiyimfura, D., Henckel, E., Olin, A., Lakshmikanth, T., Mikes, J., Wang, J., Chen, Y., Bernhardsson, A.K., Gustafsson, A., et al. (2019). The repertoire of maternal anti-viral antibodies in human newborns. *Nat Med* 25, 591-596.

Reinhold, I., Teasca, L., Rodriguez, E.R., Berney, T., Mueller, N.J., Hilty, M., Andermatt, R., Saro, F., Dutkowski, P., Mullhaupt, B., et al. (2023). Donor-derived fulminant herpes simplex virus hepatitis after liver transplantation: Two cases and review of literature. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society* 25, e14080.

Rose, R., Brunneemann, A.K., Baukman, S., Buhler, S., Fickenscher, H., Sauerbrei, A., Zell, R., and Krumbholz, A. (2021). Antiviral susceptibility of recombinant Herpes simplex virus 1 strains with specific polymerase amino acid changes. *Antiviral research* 195, 105166.

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.

Sam, S.S., Caliendo, A.M., Ingersoll, J., Abdul-Ali, D., and Kraft, C.S. (2018). Performance evaluation of the Aptima HSV-1 and 2 assay for the detection of HSV in cutaneous and mucocutaneous lesion specimens. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 99-100, 1-4.

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.

Sato, Y., Suenaga, T., Kobayashi, M., Miyazaki, N., Suzuki, T., Ishioka, K., and Suzutani, T. (2021). Characteristics of Helicase-Primase Inhibitor Amenamevir-Resistant Herpes Simplex Virus. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 65, e0049421.

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

Sauerbrei, A. (2017). Labordiagnostik von Infektionen durch Herpes-simplex-Virus (HSV) und Varicella-Zoster-Virus (VZV). *Management & Krankenhaus* 1-2, 30.

Sauerbrei, A. (2020). Bactericidal and virucidal activity of ethanol and povidone-iodine. *Microbiologyopen* 9, e1097.

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., 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.

Schalkwijk, H.H., Georgala, A., Gillemot, S., Temblador, A., Topalis, D., Wittnebel, S., Andrei, G., and Snoeck, R. (2023). A Herpes Simplex virus 1 DNA Polymerase Multidrug Resistance Mutation Identified in an Immunocompromised Patient - Confirmed by Gene Editing. *The Journal of infectious diseases*.

Schalkwijk, H.H., Snoeck, R., and Andrei, G. (2022). Acyclovir resistance in herpes simplex viruses: Prevalence and therapeutic alternatives. *Biochem Pharmacol* 206, 115322.

Schiffer, J.T., and Gnann, J.W. (2016). Herpes Simplex and Varicella-Zoster Virus Infection after Hematopoietic Stem Cell or Solid Organ Transplantation. In *Transplant Infections*, P. Ljungman, D. Snyderman, and M. Boeckh, eds. (Cham: Springer).

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.

Schulze Lammers, F.C., Bonifacius, A., Tischer-Zimmermann, S., Goudeva, L., Martens, J., Lepenies, B., von Karpowitz, M., Einecke, G., Beutel, G., Skripuletz, T., *et al.* (2022). Antiviral T-Cell Frequencies in a Healthy Population: Reference Values for Evaluating Antiviral Immune Cell Profiles in Immunocompromised Patients. *J Clin Immunol* 42, 546-558.

Scott, D.A., Coulter, W.A., and Lamey, P.J. (1997). Oral shedding of herpes simplex virus type 1: a review. *J Oral Pathol Med* 26, 441-447.

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.

Smee, D.F., Martin, J.C., Verheyden, J.P., and Matthews, T.R. (1983). Anti-herpesvirus activity of the acyclic nucleoside 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl)guanine. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 23, 676-682.

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)ethoxyl]methyl]guanine, highly active in vitro against herpes simplex virus types 1 and 2. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 22, 55-61.

Solomon, I.H., Hornick, J.L., and Laga, A.C. (2017). Immunohistochemistry Is Rarely Justified for the Diagnosis of Viral Infections. *Am J Clin Pathol* 147, 96-104.

Styczynski, J. (2021). Management of Herpesvirus Infections in Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *Transplantation* 2, 8-21.

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.

Sussmuth, S.D., Bretschneider, J., Spreer, A., Wick, M., Jesse, S., Lewerenz, J., Otto, M., and Tumani, H. (2013). [Current cerebrospinal fluid diagnostics for pathogen-related diseases]. *Nervenarzt* 84, 229-244.

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.

Turner, R., Shehab, Z., Osborne, K., and Hendley, J.O. (1982). Shedding and survival of herpes simplex virus from 'fever blisters'. *Pediatrics* 70, 547-549.

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.

Walti, C.S., Stuehler, C., Palianina, D., and Khanna, N. (2022). Immunocompromised host section: Adoptive T-cell therapy for dsDNA viruses in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *Current opinion in infectious diseases* 35, 302-311.

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.

Whitley, R.J., and Roizman, B. (2001). Herpes simplex virus infections. *Lancet* 357, 1513-1518.

WHO (2023). Herpes simplex virus. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus>. April 05, 2023.

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.

Zeidan, J.H., Casingal, V., Hippen, B., Ahrens, W., Lamm, K., Gerber, D.A., Schmeltzer, P.A., and Gajurel, K. (2021). Donor-derived herpes simplex virus hepatitis in a kidney transplant recipient and review of the literature. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society* 23, e13562.

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> (Gatherer et al., 2021)																				
Umweltstabilität	auf feuchtem Material bis zu mehreren Tagen (Bardell, 1989) (https://www.canada.ca/en/public-health/services/laboratory-biosafety-biosecurity/pathogen-safety-data-sheets-risk-assessment/varicella-zoster-virus.html)																				
Desinfektionsmittelwirkungsbereich	„begrenzt viruzide“, „begrenzt viruzide plus“ und „viruzide“ Desinfektionsmittel sind wirksam (RKI-Ratgeber für Ärzte: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Varizellen.html)																				
Wirt	Mensch (Gershon et al., 2015)																				
Verbreitung	weltweit																				
Seroprävalenz (Deutschland)	Daten aus Deutschland von 12.277 Kindern und Jugendlichen (2003-2006, daher z.T. überschneidend mit der Einführung der STIKO Impfempfehlung 2004) (Wiese-Posselt et al., 2017) <table><tr><td>Kinder (1 Jahr):</td><td>12%</td></tr><tr><td>Kinder (2 Jahre):</td><td>25,2%</td></tr><tr><td>Kinder (3 Jahre):</td><td>38,4%</td></tr><tr><td>Kinder (4 Jahre):</td><td>60,1%</td></tr><tr><td>Kinder (5 Jahre):</td><td>73,3%</td></tr><tr><td>Kinder (6 Jahre):</td><td>75,7%</td></tr><tr><td>Kinder (7 Jahre):</td><td>87,3%</td></tr><tr><td>Kinder (8 Jahre):</td><td>89,6%</td></tr><tr><td>Kinder (9 Jahre):</td><td>93,2%</td></tr><tr><td>Kinder ab 10 Jahren:</td><td>93,0-96,4%</td></tr></table> Daten aus Deutschland (1995-1999) für Erwachsene (Wutzler et al., 2001) Erwachsene (≥40 Jahre): >99% Frauen (18-39 Jahre): 96% Die Analyse der Impfdokumente im Rahmen von Schuleingangsuntersuchungen zeigte für 2017, dass 87,3 % bzw. 83,7 % der Kinder eine bzw. zwei Varizellen-Impfungen erhalten haben. Allerdings gab es große regionale Unterschiede. Die Gesamtzahl der Erkrankungsfälle an Varizellen war deutlich zurückgegangen. Es kam durch die flächendeckende Varizellen-Impfung weder zu einem Anstieg der Inzidenzen von Windpocken im Erwachsenenalter noch zu einer	Kinder (1 Jahr):	12%	Kinder (2 Jahre):	25,2%	Kinder (3 Jahre):	38,4%	Kinder (4 Jahre):	60,1%	Kinder (5 Jahre):	73,3%	Kinder (6 Jahre):	75,7%	Kinder (7 Jahre):	87,3%	Kinder (8 Jahre):	89,6%	Kinder (9 Jahre):	93,2%	Kinder ab 10 Jahren:	93,0-96,4%
Kinder (1 Jahr):	12%																				
Kinder (2 Jahre):	25,2%																				
Kinder (3 Jahre):	38,4%																				
Kinder (4 Jahre):	60,1%																				
Kinder (5 Jahre):	73,3%																				
Kinder (6 Jahre):	75,7%																				
Kinder (7 Jahre):	87,3%																				
Kinder (8 Jahre):	89,6%																				
Kinder (9 Jahre):	93,2%																				
Kinder ab 10 Jahren:	93,0-96,4%																				

	Zunahme von Herpes Zoster (HZ)-Fällen (Robert-Koch-Institut, 2020)
Inkubationszeit	(8-)10-21 d (nach Gabe von intravenösen Immunglobulinen bis 28 d) (Berner et al., 2018; Sauerbrei, 2016)
Ausscheidung/Übertragung	Speichel: Tröpfcheninfektion, Hautbläschen/Konjunktivalflüssigkeit: Schmierinfektion (Gershon et al., 2015)
Erkrankung	
(I) akute (Primär-)Infektion	Varizellen, syn. Windpocken, mit generalisiertem Exanthem und Enanthem, Fieber; Komplikationen: Varizellenpneumonie, bakterielle Superinfektion, ZNS-Manifestation, disseminierte Organinfektionen
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, Dissemination
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 (Sauerbrei and Wutzler, 2007)
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- <i>subunit</i> (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).

Postexpositions-Impfung	für ungeimpfte nicht-abwehrgeschwächte Exponierte mit negativer Varizellen-Anamnese und Kontakt zu Risikopersonen möglich; Impfung innerhalb von 5 Tagen nach Exposition oder innerhalb von 3 Tagen nach Beginn des Exanthems beim Indexfall; Kontakt zu Personen mit erhöhtem Risiko für eine Varizellen-Komplikation muss unbedingt vermieden werden (Robert-Koch-Institut, 2024)
Passive Immunisierung	verfügbar; Varicella-Zoster-Immunglobulin (VZIG), von STIKO möglichst innerhalb von 96 h nach Exposition empfohlen (Robert-Koch-Institut, 2024)

1.2. Klinische Symptomatik

Seronegative Patienten nach allogener Stammzelltransplantation (allo-SZT) haben ein erhöhtes Risiko für Varizellen nach entsprechender Exposition, 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 eine viszerale Dissemination 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 bzw. mit Prophylaxe eine Inzidenz der VZV-Reaktivierungen von 21-53% bevorzugt 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-Dissemination (Blennow et al., 2014; Koc et al., 2000; Lee et al., 2018; Su et al., 2011). Unter Dissemination wird in erster Linie die Beteiligung von mehr als einem nicht benachbarten Dermatom oder mehr als zwei angrenzenden Dermatomen verstanden. Daneben ist auch eine viszerale Dissemination 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 Transplantation solider Organe (SOT), allerdings ist der Verlauf hier milder als nach allo-SZT. Bei 6% der nierentransplantierten Patienten wurde ein HZ diagnostiziert, im Durchschnitt 18 Monate nach Transplantation, ohne viszerale Dissemination oder erhöhter Letalität, aber mit einer hohen Rate postherpetischer Neuralgien (48,7%) (Pavlopoulou et al., 2015). Bei Patienten nach Herztransplantation entwickelten 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 charakteristisch für viszerale VZV-Infektionen, die nach allo-SZT zwar selten (<1%) auftreten, aber mit einer hohen Mortalität assoziiert sind (20%) (Doki et al., 2013). Bei diesen Patienten sollten erhöhte Leberenzyme und eine 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), das sog. 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

Bei SZT und SOT ist die Serologie vornehmlich zur Bestimmung des Antikörperstatus vor Transplantation relevant. Zur Diagnosesicherung bei Erkrankungsverdacht nach Transplantation ist sie für diese Patientenkollektive in der Regel ungeeignet, und der Direktnachweis des Virus ist erforderlich.

Eine VZV-Primärinfektion (Varizellen) kann beim Immungesunden 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 beim Immungesunden hohe Konzentrationen 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). Hierzu liegen allerdings nur wenige Erfahrungen vor. Bei ZNS-Beteiligung im Rahmen einer primären oder rezidivierenden VZV-Infektion ist ein erhöhter intrathekaler Antikörperindex (Liquor und Serum vom selben Abnahmetag) frühestens 10-12 Tage nach Beginn der Symptomatik beim Immungesunden nachweisbar. Die Bestimmung intrathekaler 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-Immunstatus). Bei positivem VZV-IgG-Nachweis kann beim Immungesunden von Immunität ausgegangen werden. Zahlreiche kommerzielle Immunoassays, die mit dem Lysat VZV-infizierter Zellen arbeiten, sind für die Aussage zum VZV-Immunstatus, 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).

Wie bereits ausgeführt 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 (überarbeitet aus: (Sauerbrei, 2016))

Methode	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 u.a. am Konsiliarlabor für HSV und VZV (Virologie Freiburg) etabliert
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 Nukleinsäureamplifikationstechniken (NAT). Abhängig von der klinischen Manifestation werden zusätzlich Liquor, Gewebe, bronchoalveoläre Lavage (BAL), Fruchtwasser, EDTA-Blut, Kammerwasser, Rachensekret, Speichel oder Tränenflüssigkeit als Untersuchungsmaterial eingesetzt. Insbesondere bei Immunsupprimierten ist der wiederholte quantitative VZV-DNA Nachweis für das Monitoring der Therapie von Bedeutung (Kalpoe et al., 2006). Für die Diagnostik eines vermuteten HZ wird auch der VZV-DNA Nachweis aus Speichel als geeignet angesehen (Park et al., 2017; Pergam et al., 2019). Allerdings wurde VZV-DNA gelegentlich auch im Speichel von gesunden Kindern und Erwachsenen nachgewiesen, so dass auch an eine subklinische Reaktivierung gedacht werden muss (Gershon et al., 2015).

Der Nachweis von viralem Antigen in Bläscheninhalt/-abstrich oder Gewebe ist aufgrund der eingeschränkten Sensitivität und Spezifität nur bedingt für die Diagnostik geeignet. Ergänzend kann die Virusisolierung aus Bläscheninhalt oder -abstrich eingesetzt werden. Sie besitzt jedoch eine geringe 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). Diese VZV-Typisierung wird u.a. am Konsiliarlabor für HSV und VZV durchgeführt, das am Institut für Virologie des Universitätsklinikums Freiburg angesiedelt ist.

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 (verändert nach (Sauerbrei, 2016))

Prinzip	Methode	Untersuchungsmaterial
Virus-DNA-Nachweis	(quantitative) Nukleinsäureamplifikationstechniken (NAT), z.B. Polymerasekettenreaktion (PCR), Basisdiagnostik	Bläscheninhalt/-abstrich, wenn möglich in 1 ml physiologischer Kochsalzlösung oder Virustransportmedium, Liquor, Gewebe, BAL, EDTA-Blut, Fruchtwasser, Kammerwasser, Rachensekret, Speichel, Tränenflüssigkeit
Virus-Isolierung	Anzüchtung in der Zellkultur, Nachweis mittels monoklonaler Antikörper, Spezialdiagnostik	Bläscheninhalt in Virustransportmedium mit Spezialtupfer, BAL, Gewebe, Transport bei Kühlung (2-8°C)
Virusantigen-Nachweis	Immunfluoreszenztest mit monoklonalem Antikörper, eingeschränkte Sensitivität und Spezifität	zellreicher Bläscheninhalt in Virustransportmedium 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 sind an einigen Zentren vor allem für Immunkompetenz- und Immunogenitätstestungen im Rahmen von Studien etabliert worden (Cassaniti et al., 2021; Schub et al., 2018). Diese Tests sind bisher nicht Bestandteil der routinemäßigen VZV-Diagnostik.

1.4. Therapie und Prophylaxe

1.4.1. Antiinfektiva

1.4.1.1. Virostatika

Zur antiviralen Therapie von VZV-Infektionen stehen in Deutschland 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%), Foscarnet (FOS) (i.v.: Infektionen durch Aciclovir-resistente Stämme, lokal) und *off-label* auch Cidofovir (bei VZV-Resistenz gegen FOS) zur Verfügung. Brivudin ist für die Therapie des akuten HZ bei immunkompetenten Erwachsenen zugelassen und aufgrund potenziell lebensbedrohlicher hämatotoxischer Wechselwirkungen kontraindiziert bei Patienten, die mit 5-Fluoropyrimiden (z.B. 5-Fluorouracil, Capecitabin, Floxuridin, Tegafur, Flucytosin) behandelt werden. Brivudin ist laut Fachinformation bei Immunsupprimierten kontraindiziert und bei Patienten unter 18 Jahren aufgrund mangelnder Studien nicht zugelassen (Aristo Pharma GmbH, Fachinformation, Stand 06/2020). In einer retrospektiven Studie durchgeführt an 64 immunsupprimierten Kindern (medianes Alter 14 Jahre, 47 Patienten mit SZT, 17 Patienten unter Chemotherapie), die unter einem lokalisierten HZ litten, zeigte die orale Gabe von 2 mg Brivudin/kg KG/Tag ein rasches Therapieansprechen; relevante Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet (Vogel et al., 2023). 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 (Sauerbrei, 2016) (Fachinformation Valaciclovir, Valaciclovir HEXAL® - hexal.de).

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 sowie die Progredienz der Läsionen und die Dissemination 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 Dissemination erhöhen (Umezawa et al., 2014). Bei unkompliziertem Verlauf und eindeutigem Therapieansprechen kann auf eine orale Therapie umgestellt werden. Bei lokalisertem, nicht-disseminiertem Befall kann auch die primär orale Therapie mit Valaciclovir oder Aciclovir in Betracht gezogen werden (Wormser et al., 2023).

Bei Zeichen einer Dissemination oder einem ZNS-Befall sollte Aciclovir immer i.v. gegeben werden. Laut Fachinformationen werden 50 % der Aciclovir-Serumkonzentration im Liquor erreicht. Für Foscarnet werden Liquorkonzentrationen berichtet, die im Bereich von 10 bis 70% der Plasmakonzentration liegen.

Aciclovir wird ohne vorherige hepatische Metabolisierung direkt mit dem Urin ausgeschieden, wobei die tubuläre Sekretion zur Ausscheidung beiträgt. Durch die geringe Urinlöslichkeit der Substanz wird eine Kristallisation in den Nierentubuli gefördert. Auch ohne Kristallbildung wurde eine direkte tubuläre Zytotoxizität mit anschließender interstitieller Nephritis beobachtet. Zu den spezifischen Risikofaktoren für die Kristallbildung gehören eine schnelle intravenöse Infusion und höhere Aciclovir-Dosen (Morales-Alvarez, 2020).

Unter Foscarnet-Therapie werden bei etwa einem Viertel der Patienten Nierenfunktionsstörungen beobachtet. Neben einer akuten tubulären Nekrose können auch glomeruläre Kristallablagerungen und ein nephrogener Diabetes insipidus (laut WHO zweithäufigste Ursache des nephrogenen Diabetes insipidus) auftreten. Die meisten Fälle treten nach etwa 6-12 Tagen unter Therapie auf und können sich durch Dosisanpassung oder dem Absetzen der Therapie zurückbilden (Morales-Alvarez, 2020).

Unter der antiviralen Therapie ist daher auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten. Zudem wird eine engmaschige Kontrolle der Nierenfunktion u.a. durch Bestimmung der Kreatininclearance mit einer akzeptierten Methode empfohlen. Für die Dosisanpassung in Abhängigkeit von der Kreatininclearance wird auf die Fachinformation der Hersteller verwiesen, eine Hilfestellung können auch Onlineportale wie z.B. <https://dosing.de/> geben. Aciclovir und Foscarnet sind dialysierbar. Einige Labore bieten auch eine Bestimmung des Aciclovir-Spiegels im Serum an.

In Japan ist seit 2017 der Helicase-Primase-Inhibitor Amenamevir (400 mg p.o.) zur Therapie des HZ bei Immunkompetenten zugelassen. Bisher wurde die Substanz bei über einer Million japanischer HZ-Patienten erfolgreich angewandt (Andrei and Snoeck, 2021; Shiraki et al., 2021). Amenamevir kann für die Therapie von Infektionen durch Aciclovir-resistente VZV-Stämme eingesetzt werden (Shiraki et al., 2021). Die Substanz kann über die internationale Apotheke bezogen werden. Problematisch sind offenbar niedrige Liquorkonzentrationen unter Standarddosierung, wie Fallberichte von wahrscheinlich VZV-bedingten aseptischen Meningitiden unter Amenamevir-Therapie eines HZ der Trigeminalregion zeigen (Itoh et al., 2022). Der Helicase-Primase-Inhibitor Pritelivir wirkt gegen Herpes-simplex-Viren, aber nicht gegen VZV (Shiraki et al., 2021).

Bei virämischen Patienten kann die Reduktion der mit Hilfe einer quantitativen NAT bestimmten Viruslast den Erfolg der antiviralen Therapie dokumentieren (Kalpoe et al., 2006).

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 (Postexpositions-)Prophylaxe werden im speziellen Teil (Tabelle 4) thematisiert.

Tabelle 3: Virostatika zur antiviralen Therapie von VZV-Infektionen bei Transplantierten. Für die Details zur Dosierung und auch zur Dosisanpassung bei Nierenfunktionsstörung wird auf die Fachinformation der Hersteller verwiesen.

VZV-Infektion	Substanz	Dosierung	Empfehlung	Dauer ¹	Nebenwirkungen
Lokalisierte Infektion , z.B. lokalisierter HZ	Aciclovir	Erw./Jugendl./Kinder: 3x10 mg/kg/d i.v.; Kinder 3 Monate – 12 Jahre 5x500 mg/m ² KOF (max. Tagesdosis 4 g), Jugendliche und Erwachsene 5x800 mg/d p.o.	1. Wahl (cave: schlechte Bioverfügbarkeit p.o.)	7 d	Magen-Darm-Beschwerden, neurologische Störungen (bei eingeschränkter Nierenfunktion), Krampfanfälle, CAVE: potenzielle Nephrotoxizität
	Valaciclovir ²	Erw./Jugendl.: 3x1000 mg/d p.o.; Kinder ³ : 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 ⁴	Erw./Jugendl.: 3x500 mg/d p.o.	2. Alternative		Kopfschmerz, Übelkeit
	Brivudin	Erw.: 1x125 mg/d p.o. Kinder: 2 mg/kg KG/d p.o. (Studiendaten bei (Vogel et al., 2023))	off-label, CAVE: laut Hersteller kontraindiziert bei Immunsuppression sowie bei Kindern		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 Dissemination, ZNS-/ okulärer 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.	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 et al., 2009); Kinder: 3x60 mg/kg/d i.v. (off-label-use <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 et al., 2009)	5 mg/kg i.v. 1x pro Woche für 2 Wochen, dann jede 2. Woche, zusammen mit Probenecid und Hydratation	Alternative, off-label, bei VZV-Resistenz gegen FOS	14-21 d	dosisabhängige Nierentoxizität, Neutropenie, dazu Magen-Darm-Beschwerden, Exanthem und Fieber (wg. 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. ²Oral applizierbares Prodrug von Aciclovir. ³Bei hochgradig Immunsupprimierten oder Kindern 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). ⁴Oral applizierbares Prodrug von Penciclovir.

1.4.1.2. Immunsuppressiva

Wie bei anderen Infektionen, die unter Anwendung von Immunsuppressiva klinisch manifest werden, kann die Reduktion der Immunsuppression im Einzelfall nach Rücksprache mit dem Transplantationszentrum erwogen werden.

1.4.2. Immuntherapie

Für die Behandlung von VZV-Infektionen werden aufgrund der Existenz wirksamer Virostatika 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 96 Stunden nach Exposition empfohlen wird (Robert-Koch-Institut, 2015a, b, 2024); 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). Zudem wurde bei 21 Stammzelltransplantierten die Wirkung einer prophylaktischen Gabe polyspezifischer T-Zellen untersucht (Walti et al., 2022).

1.4.3. Einsatz von VZV-Impfstoffen

Stellenwert der Varizellen- und HZ-Impfung vor der SZT- oder SOT:

Gemäß den von einem Expertengremium gemachten Anwendungshinweisen zu den von der STIKO empfohlenen Impfungen (Laws et al., 2020) sollte vor Beginn einer immunsuppressiven Therapie oder einer Organtransplantation der VZV-Serostatus erhoben werden. Es wird empfohlen, dass bei bestehender VZV-Seronegativität die Varizellenimpfung mit zwei Lebend-Impfstoffdosen gegeben im Abstand von mindestens vier Wochen nicht später als vier Wochen vor der Organtransplantation abgeschlossen sein sollte. Es handelt sich dabei um einen attenuierten Lebendimpfstoff, der zwar zu einer latenten Infektion führt, aber dessen Fähigkeit zu reaktivieren unterdrückt wurde (Gershon et al., 2021). Zudem wird die Empfehlung ausgesprochen, den Impferfolg vier Wochen nach der zweiten Impfung serologisch zu prüfen. Bei bestehender VZV-Seropositivität sollten bei Patienten ab einem Alter von 18 Jahren zwei Zoster-Impfstoffdosen (adjuvantierter HZ-*subunit* (HZ/su)-Totimpfstoff) im Abstand von 2-6 Monaten gegeben werden (Laws et al., 2020).

Stellenwert der Varizellen- und HZ-Impfung bei engen Kontaktpersonen und Mitarbeitern des Gesundheitssystems, die SZT- oder SOT-Patienten betreuen:

Alle Kontaktpersonen sollten vollständig gemäß den aktuell geltenden STIKO-Impfempfehlungen geimpft sein (Laws et al., 2020).

Für Stammzellspender, enge Kontaktpersonen bzw. Familienangehörige von Transplantationspatienten sowie medizinisches Fachpersonal, das allogene SZT-Patienten betreut, wird bei fehlender Varizellen Impf- oder Erkrankungsanamnese bzw. VZV-Seronegativität eine Varizellen-Impfung empfohlen. Diese soll mind. vier Wochen vor Beginn der Konditionierungstherapie

beim Patienten bzw. mindestens sechs Wochen vor geplantem Kontakt mit dem SZT-Empfänger abgeschlossen sein (De la Camara and Meisel, 2024; Laws et al., 2020). Dies gilt ebenso in Bezug auf Transplantationspatienten in der SOT (Pergam et al., 2019).

Gemäß der allgemeinen STIKO-Impfempfehlung sollten auch alle ≥ 60 -Jährigen als Standardimpfung den adjuvantierten Totimpfstoff zweimalig im Abstand von zwei bis sechs Monaten erhalten (Robert-Koch-Institut, 2018).

Stellenwert der Varizellen- und HZ-Impfung **nach** der Stammzell- oder Organtransplantation:

Da die Immunantwort des Patienten vor autologer bzw. allogener SZT im Rahmen der Konditionierung mittels Chemo- und/oder Strahlentherapie zerstört wird, muss diese nach der SZT neu aufgebaut werden. Bei vor Transplantation seronegativen Patienten kann 24 Monate nach allogener SZT unter folgenden Bedingungen der Einsatz einer Varizellen-Lebendimpfung erfolgen: 1. Keine aktive GvHD, 2. Keine Immunsuppression, 3. Kein Rezidiv der Grunderkrankung, 4. Keine Immunglobulinsubstitution (IVIG) in den vorhergehenden Monaten (mind. drei Monate, besser 8 bis 11 Monate Abstand zur letzten IVIG-Gabe) (Cordonnier et al., 2019; De la Camara and Meisel, 2024; Laws et al., 2020; Rubin et al., 2014).

Zur Verhinderung von HZ, seinen Komplikationen und Spätfolgen empfiehlt die STIKO die Impfung mit dem adjuvantierten HZ-*subunit* (HZ/su)-Totimpfstoff als Indikationsimpfung für seropositive immunsupprimierte Personen und Patienten mit anderen schweren Grundliden ab dem Alter von 50 Jahren (Robert-Koch-Institut, 2018). Die Impfsérie besteht aus einer zweimaligen Impfung i.m., die im Abstand von mindestens zwei und bis maximal sechs Monaten erfolgen sollte. Die HZ-Impfung stellt keinen Ersatz für eine Varizellenimpfung dar. Randomisierte Phase-3-Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit des Impfstoffes bei Patienten nach autologer SZT liegen vor (Bastidas et al., 2019; Stadtmauer et al., 2021); Daten zu Patienten nach allogener SZT existieren bislang nicht. Eine gepoolte Analyse der Studiendaten des rekombinanten Impfstoffes bei immunsupprimierten Patienten (n=3116), darunter 1875 Patienten nach autologer SZT ergab keine Sicherheitsbedenken (Lopez-Fauqued et al., 2021).

Da die Studiendaten zu diesem Impfstoff zum Zeitpunkt der Erstellung der ECIL-7-Leitlinien (Cordonnier et al., 2019) noch nicht publiziert waren, erfolgte keine Berücksichtigung in dieser Leitlinie. Allerdings wird der Impfstoff mittlerweile in vielen Transplantationszentren eingesetzt und wird mit einer A I-Empfehlung in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und internistische Onkologie (DGHO) zu infektiösen Komplikationen nach Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation (Onkopedia-Leitlinie, Stand März 2021; <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/infektioese-komplikationen-nach-hochdosistherapie-und-autologer-stammzelltransplantation/@@guideline/html/in-dex.html>) erwähnt; ebenso in den Leitlinien des *National Comprehensive Cancer Networks* von 2023 (NCCN; Version 2.2023 unter www.nccn.org) nach autologer SZT sowie fakultativ nach allogener SZT. Die *European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) empfiehlt den Einsatz eines adjuvantierten HZ-*subunit* (HZ/su)-Totimpfstoffes nach allogener SZT, um späte Reaktivierungen nach Ende der antiviralen Prophylaxe zu verhindern (Ljungman et al., 2024).

Für die Effektivität der Impfung bei Patienten nach allogener SZT gibt es bislang keine größeren publizierten klinischen Studien. In einer weltweit durchgeführten randomisierten und Placebo-kontrollierten Studie bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien und immunsuppressiver Therapie waren von insgesamt 562 Patienten auch 54 Patienten nach autologer SZT und 40 Patienten nach allogener SZT eingeschlossen, davon jeweils 28 bzw. 19 in der Verum-Gruppe. In dieser kleinen Gruppe ergaben sich keine Hinweise auf eine fehlende Effizienz oder ein verändertes Nebenwirkungsprofil des Impfstoffes (Dagneu et al., 2019). Die humorale Immunantwort auf den Impfstoff ist in der SZT-Patientengruppe erwartungsgemäß geringer als bei nicht

immunsupprimierten Patienten (Camargo et al., 2020); aktuelle Daten für die Gruppe der allo-gen transplantierten Patienten zeigen jedoch einen positiven Effekt auf die Entwicklung der zellulären Immunität (Koldehoff et al., 2022).

Nach SOT besteht aufgrund der dauerhaften Immunsuppression eine Kontraindikation für eine Impfung mit dem VZV-Lebendimpfstoff. In kleineren Fallserien wurden zwar keine schwerwiegenden Komplikationen bei Lebendimpfungen nach Organtransplantation berichtet, allerdings wird die Datenlage bisher noch als nicht ausreichend angesehen, um daraus eine generelle Impfempfehlung abzuleiten (Pergam et al., 2019). Die HZ-Impfung stellt keinen Ersatz für eine kontraindizierte Varizellenimpfung dar. Es gibt aber erste Hinweise, dass die HZ-Impfung bei VZV-seronegativen erwachsenen SOT-Empfängern eventuell auch vor einer Varizellen-Infektion schützen könnte (L'Huillier et al., 2021).

Nach den Empfehlungen einer Expertenkommission können nach Abschluss der initialen hoch-dosierten Immunsuppression bei VZV-seropositiven SOT-Empfängern (≥ 18 Jahre) zwei Dosen des HZ-Totimpfstoffs verabreicht werden (Laws et al., 2020). Auch das CDC äußert sich in ver-gleichbarer Weise auf seiner Homepage: Die Impfung sollte 6-12 Monate nach der SOT verab-reicht werden, vorzugsweise zu einem Zeitpunkt, an dem die Transplantatfunktion stabil ist (keine kürzliche Abstoßung) und eine Erhaltungsimmunsuppression durchgeführt wird (<https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/shingles/hcp/immunocompromised-adults.html>, abge-rufen am 23.05.2024). In dem hier vorgelegten Kapitel wird diese Expertenempfehlung etwas ausführlicher beleuchtet und um die wenigen verfügbaren, aktuellen Studiendaten ergänzt:

Zum Einsatz adjuvantierter Impfstoffe nach SOT, die theoretisch eine Transplantatabstoßung fördern können, gibt es bisher nur sehr wenige Empfehlungen. Lediglich für die Patienten nach Nierentransplantation mit geringem Abstoßungsrisiko wird in den Leitlinien der *American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice* von 2019 eine schwache Empfehlung ausgesprochen (Pergam et al., 2019). Für Nierentransplantierte liegen auch Studiendaten zur Sicherheit und Effizienz des HZ-Impfstoffs vor (Lindemann et al., 2022; Vink et al., 2020). Für Leber-Transplantierte gibt es unseres Wissens nach keine Studiendaten; einzelne Zentren impfen Lebertransplantierte ab dem 50. Lebensjahr. Das wird u.a. aufgrund der gerin-gen Immunsuppression als unproblematisch angesehen (Prof. Fischer, UKE, pers. Mitteilung). Auch für Herz-Transplantierte (HTX) liegen unserer Kenntnis nach keine Daten vor. Die kumu-lative Inzidenz einer VZV-Reaktivierung über 8 Jahre nach HTX wird mit 26,4 % geschätzt (La Hoz et al., 2021). Insofern besteht bei dem relevanten HZ-Risiko nach HTX unserer Meinung nach eine Empfehlung zur Impfung. Für Lungen-Transplantierte liegen Daten aus einer Studie (n=50) mit guter Verträglichkeit und Immunogenität vor (Hirzel et al., 2021). Auch für dieses Patientenkollektiv kann aus unserer Sicht eine HZ-Impfung empfohlen werden.

Bei Immunsupprimierten wird eine serologische Kontrolle des Impferfolgs empfohlen (Niehues et al., 2017). Allerdings gibt es keine festgelegte Antikörperkonzentration, aus der sich ein In-fektionsschutz ableiten lässt. Zudem wird die zelluläre Impfantwort nicht gemessen. Bei der HZ-Impfung kann z.B. die vergleichende Bestimmung der VZV-IgG Antikörperkonzentrationen zum Zeitpunkt der Impfung und 2-3 Wochen nach Abschluss der Impfung nützlich sein.

Impfungen nach SZT oder SOT sollten stets in Absprache mit dem betreuenden Transplantati-onszentrum erfolgen (Laws et al., 2020).

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 re-

sistente Virusstämme (Balfour et al., 1994; Saint-Leger et al., 2001). Hier sollte mittels genotypischer und/oder phänotypischer Resistenztestung das Vorliegen resistenter 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) (Tabelle 3). 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 unter Mitführung eines sensitiven Referenzstammes wird die mittlere inhibitorische Konzentration (IC_{50}) des zu prüfenden Virostatikums bestimmt, welche zu einer 50%igen Hemmung der Virusreplikation führt. 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 bezüglich ihrer klinischen Relevanz deutlich (Brunnemann et al., 2015; Hoffmann et al., 2017).

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 um das 3- bis 5-fache überschreitet (Morfin and Thouvenot, 2003). Für die Testung von Foscarnet 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). Eine Kreuzresistenz von (Val-)Aciclovir und dem Helicase-Primase-Inhibitor Amenamevir ist nicht zu erwarten. Darüber hinaus wird davon ausgegangen, dass Helicase-Primase defiziente VZV-Stämme nicht replikationsfähig sind (Shiraki et al., 2021). Bei Fragen zu einer vermuteten VZV-Resistenz empfiehlt es sich, das Konsiliarlabor für HSV und VZV, das am Institut für Virologie des Universitätsklinikums Freiburg angesiedelt ist, zu kontaktieren. Darüber hinaus kann auch eine geno- und phänotypische Testung am *Rega Institute for Medical Research der Universität Leuven, Belgien (REsearch Group for AntiViral Resistance)* erwogen werden.

2. Spezieller Teil mit konsensbasierten 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 (Laws et al., 2020; Ljungman et al., 2024; 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) Immunsupprimierte allo-SZT-Empfänger 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 bzw. seronegativ sind, sollten gegen Varizellen geimpft werden, bevor sie zu allo-SZT-Empfängern Kontakt haben; idealerweise sollte die Impfung 4 Wochen vor der Durchführung der allo-SZT abgeschlossen sein (↑)(Laws et al., 2020).
- (v) allo-SZT-Empfänger sollten den Kontakt zu Impflingen, die nach Varizellenimpfung einen Hautausschlag entwickeln, vermeiden (Laws et al., 2020) (↑).

SOT:

- (i) Eine Antikörpertestung (VZV-IgG) sollte vor Transplantation durchgeführt werden (Pergam et al., 2019) (↑).
- (ii) VZV-seronegative Transplantatempfänger sollten vor Transplantation gegen Varizellen (zwei Dosen im Abstand von mindestens 4 Wochen) geimpft werden. Die Impfung sollte spätestens vier Wochen vor der Transplantation abgeschlossen sein. Der Impferfolg sollte vier bis acht Wochen nach der Impfung serologisch kontrolliert werden (Laws et al., 2020; Pergam et al., 2019; Robert-Koch-Institut, 2012) (↑).

Begründung der Empfehlung:

Allo-SZT:

Zu (i) VZV-seronegative Patienten sind für primäre Varzellenerkrankungen 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 Dissemination 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 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 Immunsupprimierte (Laws et al., 2020).

SOT:

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

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

2.2. Virologisches Monitoring nach Transplantation

Empfehlung:

Allo-SZT/SOT:

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

Begründung der Empfehlung:

Zu (i) Die Verdachtsdiagnose von Varizellen und HZ ergibt sich aufgrund des klinischen Bildes, sollte aber durch einen Virusdirektnachweis, vorzugsweise mittels NAT, bestätigt werden (Pergam et al., 2019). Es existieren 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 für 12 Monate erhalten (Ljungman et al., 2024) (↑↑). Bei Patienten mit cGvHD wird empfohlen, die Aciclovir-Prophylaxe so lange fortzusetzen, bis alle immunsuppressiven Medikamente dauerhaft abgesetzt sind (z.B. 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) (↑↑). Das gilt auch für Patienten, die unter einer CMV-Prophylaxe oder Therapie mit Letemovir oder Maribavir stehen, denn diese Substanzen wirken nicht auf VZV. Lediglich bei Patienten unter einer CMV-Prophylaxe bzw. Therapie mit (Val)ganciclovir oder Foscarnet kann die VZV-Prophylaxe mit Aciclovir pausiert werden, da beide Substanzen Effektivität gegenüber VZV (und HSV) besitzen.
- (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 VZV-Infektion/-Reaktivierung sollten in allen Bereichen der Klinik und außerhalb 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 immunsuppressiver Therapie erfolgen, die Kontakt zu einem VZV-Impfling mit Hautausschlag hatten (↑). Wenn VZV-seronegative allo-SZT-Empfänger unter immunsuppressiver Therapie >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) Für Stammzellspender, sowie enge Kontaktpersonen bzw. Familienangehörige von Transplantationspatienten sowie medizinisches Fachpersonal, das allogene SZT-Patienten betreut, wird bei VZV-Empfänglichkeit ebenfalls eine Varizellenimpfung empfohlen. Diese soll mind. vier Wochen vor Beginn der Konditionierungstherapie beim Patienten bzw. mind. sechs Wochen vor geplantem Kontakt mit dem SZT-Empfänger abgeschlossen sein (De la Camara and Meisel, 2024; Laws et al., 2020), 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, VZV-Reaktivierungen 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). Eine CMV-Prophylaxe mit dem Terminase-Inhibitor Letemovir ist nicht gegen VZV und HSV wirksam (Pergam et al., 2019). Auch eine CMV Prophylaxe oder Therapie mit dem UL97 Kinase-Inhibitor Maribavir hat keine Wirksamkeit gegen VZV (Winston et al., 2008). Unter einer CMV-Prophylaxe bzw. Therapie mit (Val)Ganciclovir kann die VZV-Prophylaxe mit Aciclovir pausiert werden. Für (Val)Ganciclovir ist eine antivirale Wirkung gegen VZV experimentell ((Crumpacker, 1996); Fachinformation) und z.B. durch eine kleinere retrospektive Studie belegt (Steer et al., 2000). Foscarnet wird zur Therapie der VZV-Infektion/Reaktivierung verwendet (siehe Tabelle 3).

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 Dermatom-gebundenem HZ ist eine Kontaktinfektion bis zur Verkrustung der Hautläsionen möglich. Bei immungestörten Patienten kann aufgrund der Dissemination 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 grundsätzlich 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-assoziiierter Ausschlag wird bei ca. 1-5% der Personen nach Varizellenimpfung beobachtet. Dieser Ausschlag ist eine potenzielle Quelle für die Übertragung des Impfvirus auf allo-SZT-Empfänger. Da das Risiko einer Übertragung, ins-

besondere beim Fehlen eines impfassoziierten 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 • <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): 3x1000 mg/d p.o., 3.-22. d nach Exposition Kinder (<40 kg): 3x500 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>Low dose Aciclovir</u> Erw./Jugendl. (≥40 kg): 1 oder 2x200-400 mg/d p.o. nach Engraftment für 1 Jahr bzw. bis zum Ende der Immunsuppression (Fei et al., 2019; Kawamura et al., 2015; Kawamura et al., 2014; Oshima et al., 2010) <u>Valaciclovir</u> Erw./Jugendl. (≥40 kg): 2x500 mg/d p.o. nach Engraftment für 1 Jahr bzw. bis zum Ende der Immunsuppression; ggf. auch <i>low dose</i> 1x 500 mg/d p.o. (Fei et al., 2019) 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 der Anamnese einer VZV-assoziierten Erkrankung vor Transplantation haben ein erhöhtes Risiko nach SOT an HZ zu erkranken (Pavlopoulou et al., 2015) und sollten daher eine antivirale Prophylaxe in den ersten 3-6 Monaten nach SOT erhalten. Bei einer gleichzeitigen CMV-Prophylaxe mit (Val-)Ganciclovir kann die HZ-Prophylaxe mit Aciclovir pausiert werden. Patienten, die unter einer CMV-Prophylaxe bzw. -therapie mit Letemovir bzw. Maribavir stehen, brauchen aber eine HZ-Prophylaxe. (↑).

(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 möglichst innerhalb von 96 Stunden nach VZV-Exposition (Wild- oder Impfvirus) eine Postexpositionsprophylaxe mit VZIG erfolgen (Pergam et al., 2019) (↑). Ist diese nicht verfügbar, wird empfohlen, ein unspezifisches Immunglobulin zu verabreichen oder 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; Pergam et al., 2019) (↔).

(vi) Für enge Kontaktpersonen bzw. Familienangehörige von Transplantationspatienten sowie medizinisches Fachpersonal, das SOT-Patienten betreut, wird bei VZV-Empfänglichkeit ebenfalls eine Varizellen-Impfung empfohlen (Pergam et al., 2019).

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 (Pavlopoulou et al., 2015). Patienten, die eine CMV-Prophylaxe mit (Val-)Ganciclovir erhalten, benötigen keine weitere VZV Prophylaxe mit (Val-)Aciclovir, da diese auch gegen VZV wirksam ist (Crumpacker, 1996; Martin-Gandul et al., 2017). Allerdings besteht das Risiko einer VZV-Reaktivierung nach Absetzen von (Val)Ganciclovir (Ko et al., 2013). Eine CMV-Prophylaxe mit dem Terminase-Inhibitor Letemovir ist nicht gegen VZV und HSV wirksam (Pergam et al., 2019). Auch eine CMV Prophylaxe oder Therapie mit dem UL97 Kinase-Inhibitor Maribavir hat keine Wirksamkeit gegen VZV und HSV (Winston et al., 2008).

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

Zu (iv) Personen, die Immunsuppressiva erhalten, besitzen ein höheres Risiko für schwer verlaufende Varizellen. Nach SOT wird eine Impfung mit dem Varziellenlebendimpfstoff nicht empfohlen, von einigen Zentren aber vor allem bei Kindern (geringere VZV-Seroprävalenz) durchgeführt. 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). Eine aktuelle Studie an 281 Kindern, von denen 270 ein Lebertransplantat, neun ein Nierentransplantat und zwei ein kombiniertes Leber-/Nierentransplantat erhalten haben, zeigt eine hohe Immunogenität und geringe Nebenwirkungsrate u.a. der Varizellen-Lebendimpfung ein Jahr nach der Impfung. Der optimale Zeitpunkt für die Impfung nach SOT und die Langzeiteffekte sind aber weiter ungeklärt (Feldman et al., 2023)

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

Zu (vi) s. allo-SZT (viii) und (Pergam et al., 2019)

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 durch Virusdirektnachweis mittels NAT erfolgen (↑↑).
- (ii) allo-SZT-Empfänger, 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 NAT 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 NAT abgesichert werden. Die Therapie wird bis ca. 2 Tage nach Verkrustung aller Hautläsionen fortgesetzt. Die Behandlung kann mit Aciclovir oder Valaciclovir oral komplettiert werden, falls eine orale Medikation toleriert wird und der Patient klinisch stabil ist (Dworkin et al., 2007).

Verfasser:

Helmut Fickenscher (DVG)

Lutz Fischer (DTG)

Andreas Groll (PEG)

Joachim Hahn (DGHO)

Andi Krumbholz (GfV)

Britta Maecker-Kolhoff (GPOH)

Andreas Sauerbrei (GfV)

Barbara Schmidt (GfV)

Oliver Witzke (DGfN)¹

¹ Wir danken Luisa Durán Graeff (DGI), Jörg Kalff (DGCH), Christof Stamm (DGTHG) und Jörg Janne Vehreschild (DGI) für ihren Beitrag zur ursprünglichen Fassung dieses Kapitels.

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.
- Andrei, G., and Snoeck, R. (2021). Advances and Perspectives in the Management of Varicella-Zoster Virus Infections. *Molecules* 26.
- 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.
- Bardell, D. (1989). Hand-to-hand transmission of herpes simplex virus type 1. *Microbios* 59, 93-100.
- Bastidas, A., de la Serna, J., El Idrissi, M., Oostvogels, L., Quittet, P., Lopez-Jimenez, J., Vural, F., Pohlreich, D., Zuckerman, T., Issa, N.C., *et al.* (2019). Effect of Recombinant Zoster Vaccine on Incidence of Herpes Zoster After Autologous Stem Cell Transplantation: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 322, 123-133.
- 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.
- Berner, R., Bialek, R., Forster, J., Härtel, C., Heininger, U., Huppertz, H.-I., Liese, J.G., Nadal, D., and Simon, A. (2018). Varizellen- und Zoster-Infektionen. In *DGPI-Handbuch, Infektionen bei Kindern und Jugendlichen* (Stuttgart, New York.: Georg Thieme Verlag), pp. 833-840.
- 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.
- 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.
- Camargo, J.F., Lin, R.Y., Natori, Y., Anderson, A.D., Alencar, M.C., Wang, T.P., Morris, M.I., and Komanduri, K.V. (2020). Reduced immunogenicity of the adjuvanted recombinant zoster vaccine after hematopoietic cell transplant: a pilot study. *Blood Adv* 4, 4618-4622.
- Cassaniti, I., Ferrari, A., Comolli, G., Sarasini, A., Gregorini, M., Rampino, T., Lilleri, D., and Baldanti, F. (2021). Characterization of Varicella-Zoster (VZV) Specific T Cell Response in Healthy Subjects and Transplanted Patients by Using Enzyme Linked Immunospot (ELISpot) Assays. *Vaccines (Basel)* 9.
- 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.
- Cordonnier, C., Einarsdottir, S., Cesaro, S., Di Blasi, R., Mikulska, M., Rieger, C., de Lavallade, H., Gallo, G., Lehrnbecher, T., Engelhard, D., *et al.* (2019). Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis* 19, e200-e212.
- Crumpacker, C.S. (1996). Ganciclovir. *The New England journal of medicine* 335, 721-729.
- Dagnew, A.F., Ilhan, O., Lee, W.S., Woszczyk, D., Kwak, J.Y., Bowcock, S., Sohn, S.K., Rodriguez Macias, G., Chiou, T.J., Quiel, D., *et al.* (2019). Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults with haematological malignancies: a phase 3, randomised, clinical trial and post-hoc efficacy analysis. *Lancet Infect Dis* 19, 988-1000.
- De la Camara, R., and Meisel, R. (2024). Vaccinations. In *The EBMT Handbook Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapies* A.C. Sureda, S., Greco, R., Kroeger, N.; Carreras, E. (Hg.), ed. (Cham: Springer International Publishing.), pp. 249-264.
- 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.
- Dworkin, R.H., Johnson, R.W., Breuer, J., Gnann, J.W., Levin, M.J., Backonja, M., Betts, R.F., Gershon, A.A., Haanpää, M.L., McKendrick, M.W., *et al.* (2007). Recommendations for the management of herpes zoster. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 44 Suppl 1, S1-S26.
- Fei, N., Shah, N., Cumpston, A., Wen, S., Ross, K.G., Craig, M., and Kanate, A.S. (2019). Low-Dose Acyclovir Prophylaxis for Varicella zoster Reactivation in Autologous Hematopoietic Cell Transplantation Recipients. *Clin Hematol Int* 1, 101-104.
- Feldman, A.G., Beaty, B.L., Ferrolino, J.A., Maron, G., Weidner, H.K., Ali, S.A., Bitterfeld, L., Boulware, M.A., Campbell, K.M., Carr, E., *et al.* (2023). Safety and Immunogenicity of Live Viral Vaccines in a Multicenter Cohort of Pediatric Transplant Recipients. *JAMA Netw Open* 6, e2337602.
- Fillet, A.M., Visse, B., Caumes, E., Dumont, B., Gentilini, M., and Huraux, 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.

Gatherer, D., Depledge, D.P., Hartley, C.A., Szpara, M.L., Vaz, P.K., Benko, M., Brandt, C.R., Bryant, N.A., Dastjerdi, A., Doszpoly, A., *et al.* (2021). ICTV Virus Taxonomy Profile: Herpesviridae 2021. *J Gen Virol* 102.

Gershon, A.A., Breuer, J., Cohen, J.I., Cohrs, R.J., Gershon, M.D., Gilden, D., Grose, C., Hambleton, S., Kennedy, P.G., Oxman, M.N., *et al.* (2015). Varicella zoster virus infection. *Nat Rev Dis Primers* 1, 15016.

Gershon, A.A., Gershon, M.D., and Shapiro, E.D. (2021). Live Attenuated Varicella Vaccine: Prevention of Varicella and of Zoster. *The Journal of infectious diseases* 224, S387-S397.

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.

Hirzel, C., L'Huillier, A.G., Ferreira, V.H., Marinelli, T., Ku, T., Ierullo, M., Miao, C., Schmid, D.S., Juvet, S., Humar, A., *et al.* (2021). Safety and immunogenicity of adjuvanted recombinant subunit herpes zoster vaccine in lung transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 21, 2246-2253.

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.

Itoh, K., Mitsuke, Y., Wakahara, M., Yoshioka, T., Otsuki, N., Suzuki, Y., Kiriba, C., Kuwata, A., Sakamaki, I., Iwasaki, H., *et al.* (2022). Aseptic Meningitis after Amenamevir Treatment for Herpes Zoster in the First Branch of the Trigeminal Nerve. *Internal medicine* 61, 2809-2811.

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.

Kalpo, J.S., Kroes, A.C., Verkerk, S., Claas, E.C., Barge, R.M., and Beersma, M.F. (2006). Clinical relevance of quantitative varicella-zoster virus (VZV) DNA detection in plasma after stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation* 38, 41-46.

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.

Koldehoff, M., Horn, P.A., and Lindemann, M. (2022). Cellular Immune Response after Vaccination with an Adjuvanted, Recombinant Zoster Vaccine in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Vaccines (Basel)* 10.

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.

L'Huillier, A.G., Hirzel, C., Ferreira, V.H., Ierullo, M., Ku, T., Selzner, N., Schiff, J., Juvet, S., Miao, C., Schmid, D.S., *et al.* (2021). Evaluation of Recombinant Herpes Zoster Vaccine for Primary Immunization of Varicella-seronegative Transplant Recipients. *Transplantation* 105, 2316-2323.

La Hoz, R.M., Wallace, A., Barros, N., Xie, D., Hynan, L.S., Liu, T., Yek, C., Schexnayder, S., Grodin, J.L., Garg, S., *et al.* (2021). Epidemiology and risk factors for varicella zoster virus reactivation in heart transplant recipients. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society* 23, e13519.

Laws, H.J., Baumann, U., Bogdan, C., Burchard, G., Christopheit, M., Hecht, J., Heininger, U., Hilgendorf, I., Kern, W., Kling, K., *et al.* (2020). [Not Available]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 63, 588-644.

Lee, C.J., Savani, B.N., and Ljungman, P. (2018). Varicella Zoster Virus Reactivation in Adult Survivors of Hematopoietic Cell Transplantation: How Do We Best Protect Our Patients? *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 24, 1783-1787.

Lindemann, M., Baumann, C., Wilde, B., Gackler, A., Meller, L., Horn, P.A., Krawczyk, A., and Witzke, O. (2022). Prospective, Longitudinal Study on Specific Cellular Immune Responses after Vaccination with an Adjuvanted, Recombinant Zoster Vaccine in Kidney Transplant Recipients. *Vaccines (Basel)* 10.

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.

Ljungman, P., Pinana, J.L., Simone, C., and De la Camara, R. (2024). Viral infections. In *The EBMT Handbook Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapies*, A.C. Sureda, S., Greco, R., Kroeger, N.; Carreras, E. (Hg.), ed. (Cham: Springer International Publishing), pp. 331-343.

Lopez-Fauqued, M., Co-van der Mee, M., Bastidas, A., Beukelaers, P., Dagnew, A.F., Fernandez Garcia, J.J., Schuind, A., and Tavares-da-Silva, F. (2021). Safety Profile of the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine in Immunocompromised Populations: An Overview of Six Trials. *Drug Saf* 44, 811-823.

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.

Martin-Gandul, C., Stampf, S., Hequet, D., Mueller, N.J., Cusini, A., van Delden, C., Khanna, N., Boggian, K., Hirzel, C., Soccia, P., *et al.* (2017). Preventive Strategies Against Cytomegalovirus and Incidence of alpha-Herpesvirus Infections in Solid Organ Transplant Recipients: A Nationwide Cohort Study. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 17, 1813-1822.

Morales-Alvarez, M.C. (2020). Nephrotoxicity of Antimicrobials and Antibiotics. *Adv Chronic Kidney Dis* 27, 31-37.

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.

Niehues, T., Bogdan, C., Hecht, J., Mertens, T., Wiese-Posselt, M., and Zepp, F. (2017). [Not Available]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 60, 674-684.

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.

Park, S.Y., Kim, J.Y., Kim, J.A., Kwon, J.S., Kim, S.M., Jeon, N.Y., Kim, M.C., Chong, Y.P., Lee, S.O., Choi, S.H., *et al.* (2017). Diagnostic Usefulness of Varicella-Zoster Virus Real-Time Polymerase Chain Reaction Analysis of DNA in Saliva and Plasma Specimens From Patients With Herpes Zoster. *The Journal of infectious diseases* 217, 51-57.

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.

Pergam, S.A., Limaye, A.P., and Practice, A.S.T.I.D.C.o. (2019). Varicella zoster virus in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* 33, e13622.

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 Impfkommision (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.

Robert-Koch-Institut (2024). Mitteilung der Ständigen Impfkommission beim Robert Koch-Institut. *Epidemiol Bull* 4.

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. (2016). Diagnosis, antiviral therapy, and prophylaxis of varicella-zoster virus infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 35, 723-734.

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.

Sauerbrei, A., and Wutzler, P. (2007). *Varicella-Zoster-Virus-Infektionen: Aktuelle Prophylaxe und Therapie.*, Vol 2. Auflage (Bremen, London, Boston: Uni-Med.).

Schub, D., Assmann, G., Sester, U., Sester, M., and Schmidt, T. (2018). VZV-specific T-cell levels in patients with rheumatic diseases are reduced and differentially influenced by antirheumatic drugs. *Arthritis Res Ther* 20, 252.

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

Shiraki, K., Yasumoto, S., Toyama, N., and Fukuda, H. (2021). Amenamevir, a Helicase-Primase Inhibitor, for the Optimal Treatment of Herpes Zoster. *Viruses* 13.

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., Rosthøj, 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., El Idrissi, M., Salaun, B., Alonso Alonso, A., Andreadis, C., Anttila, V.J., Bloor, A.J., Broady, R., Cellini, C., *et al.* (2021). Adjuvanted recombinant zoster vaccine in adult autologous stem cell transplant recipients: polyfunctional immune responses and lessons for clinical practice. *Hum Vaccin Immunother* 17, 4144-4154.

Steer, C.B., Szer, J., Sasadeusz, J., Matthews, J.P., Beresford, J.A., and Grigg, A. (2000). Varicella-zoster infection after allogeneic bone marrow transplantation: incidence, risk factors and prevention with low-dose aciclovir and ganciclovir. *Bone marrow transplantation* 25, 657-664.

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.

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., Kakiyama, 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.

Vink, P., Ramon Torrell, J.M., Sanchez Fructuoso, A., Kim, S.J., Kim, S.I., Saltzman, J., Ortiz, F., Campistol Plana, J.M., Fernandez Rodriguez, A.M., Rebollo Rodrigo, H., *et al.* (2020). Immunogenicity and Safety of the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine in Chronically Immunosuppressed Adults Following Renal Transplant: A Phase 3, Randomized Clinical Trial. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 70, 181-190.

Vogel, C., Wetzel, L., Wutzler, P., and Gruhn, B. (2023). Treatment with Brivudine in Immunocompromised Pediatric Patients with Herpes Zoster. *Chemotherapy* 68, 222-227.

Walti, C.S., Stuehler, C., Palianina, D., and Khanna, N. (2022). Immunocompromised host section: Adoptive T-cell therapy for dsDNA viruses in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *Current opinion in infectious diseases* 35, 302-311.

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.

Wiese-Posselt, M., Siedler, A., Mankertz, A., Sauerbrei, A., Hengel, H., Wichmann, O., and Poethko-Muller, C. (2017). Varicella-zoster virus seroprevalence in children and adolescents in the pre-varicella vaccine era, Germany. *BMC infectious diseases* 17, 356.

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.

Wormser, V.R., Agudelo Higuera, N.I., Ramaswami, R., and Melendez, D.P. (2023). Hematopoietic stem cell transplantation and the noncytomegalovirus herpesviruses. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society* 25 Suppl 1, e14201.

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
Prophylaxe**

(Val-)Ganciclovir, Foscarnet, Cidofovir, Maribavir
Ganciclovir, Valganciclovir, Letemovir

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 grippe-ähnliche 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., 2018; Ljungman et al., 2017). 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-„*Spätonset*“ vor allem in der Hochrisiko-Konstellation mit CMV-positivem Spender und CMV-negativem Empfänger (S+/E-) auf. Auch sie ist mit schlechterem Transplantat-*Outcome* im Langzeitverlauf und bei unzureichender Behandlung mit erhöhter Sterblichkeit verbunden.

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 (Höcker et al., 2016).

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).

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-Erkrankung. 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 2017 ist die Leukozyten-depletion 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) und Letemovir (LTV) 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 Leukämie rezidivs (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 klinisch signifikanten CMV-Virämie 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 empfohlen, bei diesen Hochrisikopatienten ophthalmologische Kontroll-Untersuchungen durchzuführen.

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

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 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 Genomnachweise (z.B. DNA-PCR) und der Nachweis viraler Antigene (z.B. pp65-Antigenämie) sowie die Histopathologie und die Virusisolierung.

1.3.1. Serologie

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 1). Die Bestimmung des CMV-Serostatus erfolgt üblicherweise mittels eines Ligandenassays als ELISA oder CLIA. Die Aviditätsbestimmung oder der Immunoblot können ggf. bei speziellen Fragestellungen durchgeführt werden. Zudem sind in der Regel qualitative Bestimmungen von anti-CMV ausreichend, da die Dynamik der Antikörper keine klaren 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 2).

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. geringe 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 abgelau-fene (latente) Infektion; IgM zeigt akute oder kürzliche Infektion (kann bei Immunsup-pression unzuverlässig sein, IgM kann auch bei Reaktivie-rung positiv werden; IgM ist evtl. unspezifisch)	Bestimmung bei Patienten und ih-ren Spendern vor Transplantation zur Risikoeinteilung (CMV S+/E-, S+/E+, S-/E+, o-der S-/E-)	nicht geeignet für die Diagnose einer CMV-Erkrankung bei Transplant-Empfän-gern; nicht geeignet zur Therapiesteue-rung 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 oder anderer Bioproben. Die mittlerweile besser standardisierte Quantifizierung der CMV-DNA als NAT hat die semiquantitative Bestimmung der pp65-Antigenämie, die bei Lymphopenie nur begrenzt aussagekräftig ist, in den letzten Jahren zunehmend abgelöst (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 kryo- oder 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

Ein Nachteil der CMV-NAT war bis zur Einführung eines internationalen Standards als Referenz für die Quantifizierung 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). Daher wurde 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 verbessert hat (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 (Grossi et al., 2022). 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 $\log 0,51$). 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 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.

Grundsätzlich 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). In einer Fallserie von 77 Patienten unter Prophylaxe mit Letemovir nach SZT hatten 34.7% einen Nachweis von CMV-DNA in Vollblut und 28% in Plasma, die in den meisten Fällen als nicht klinisch relevant eingestuft wurde. Die Bedeutung des Nachweises dieser überwiegend *low-level* Virämien unter Letemovir muss noch weiter untersucht werden (Cassaniti et al., 2021).

Tabelle 5: Aussagekraft der CMV-Direktnachweise

Prinzip	Dauer	Resultat und klinischer Nutzen	Vorteil	Nachteil
NAT, Nachweis von CMV-DNA	2-4 h	standardisierte Testergebnisse als IU/ml; nicht standardisierte Testergebnisse als CMV-Genomäquivalente/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
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 leukozytopen Patienten; unzureichend standardisiert

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; Lillier 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 (Cantisani et al., 2013; Gardiner et al., 2022; 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 (Jarque et al., 2020; Kumar et al., 2019; 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 (Banas et al., 2017; Barabas et al., 2017) sowie zu Patienten nach SOT (Banas et al., 2018) und allo-SZT verfügbar (Wagner-Drouet et al., 2021).

Eine Studie untersuchte die CMV-spezifische T-Zellimmunität unter Letemovir-Prophylaxe nach SZT. Die Erholung der CMV-spezifischen T-Zellen verzögerte sich in der LTV-Gruppe um etwa 100 Tage. Die CMV-spezifischen CD4- und CD8-T-Zellzahlen waren in der LTV-Gruppe nach 120 bis 360 Tagen bzw. 90 bis 120 Tagen signifikant niedriger (Gabanti et al., 2022). Eine verzögerte Rekonstitution der CMV-spezifischen T-Zellen zeigte sich auch in einer weiteren unabhängigen Studie (Zamora et al., 2021). In einer multizentrischen Studie wurde bei Patienten nach Nieren- oder Lebertransplantation geprüft, ob die Steuerung der prophylaktischen Gabe von VGCV mit Hilfe des Nachweises von CMV-spezifischen T-Zellen im ELISPOT einen Vorteil bietet. Gegenüber einer Standarddauer von 3-6 Monaten Prophylaxe zeigte sich in der Gruppe mit Immunmonitoring kein Unterschied im Anteil klinisch signifikanter CMV-Infektionen.

Durch das Immunmonitoring konnte die Dauer der Prophylaxe jedoch signifikant verkürzt werden, wenngleich dieser Vorteil hauptsächlich bei seropositiven Empfängern auftrat (Manuel et al., 2023). Vergleichbare Daten zum Immunmonitoring konnten auch bei NTX nach Behandlung mit Antithymozytenglobulin (ATG) (Páez-Vega et al., 2022) und nach Lungentransplantation (Westall et al., 2019) erhoben werden.

Tabelle 6: Nachweismethoden der CMV-spezifischen zellulären Immunität

Prinzip	Dauer	Resultat und klinischer Nutzen	Vorteil	Nachteil
HLA-Multimer-Färbung oder intrazelluläre Färbung von <i>in vitro</i> CMV-induziertem IFN- γ	1 oder 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 Medikamente Ganciclovir (GCV) und sein orales Prodrug Valganciclovir (VGCV), Foscarnet (FOS) und Cidofovir (CDV) haben die virale DNA-Polymerase (UL54) von CMV als Ansatzpunkt. Demgegenüber wirkt Maribavir als UL97 Kinase-Inhibitor (Lurain and Chou, 2010). Letermovir inhibiert den viralen Terminasekomplex aus UL56, UL89 und UL51 und verhindert somit die Prozessierung und Verpackung der viralen DNA (Griffiths and Emery, 2014).

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.

Maribavir (MBV) ist ein oral verabreichbarer potenter UL97-Inhibitor. Man geht davon aus, dass die Substanz zu einer Blockade der Kernausschleusung viraler Kapside aus dem Zellkern durch die Hemmung der UL97-vermittelten Phosphorylierung des Lamin A/C führt (Lurain and Chou, 2010). 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 durch Hemmung der UL97 Kinase die Phosphorylierung von GCV unterbinden würde, soll MBV nicht gleichzeitig mit GCV verabreicht werden. 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). Eine randomisierte Studie bei Patienten mit refraktärer oder rekurrenter CMV-Infektion nach SOT oder SZT zeigte im Vergleich zum aktuellen Therapiestandard eine bessere Kontrolle der Infektion nach 8 Wochen (55.7% vs. 29.9%) bei geringerer Nebenwirkungsrate. Dennoch zeigt sich auch im Langzeitverlauf eine Rekurrenz der Infektion (Avery et al., 2022). Auf Basis dieser Studie hat MBV die Zulassung zur Therapie refraktärer oder resistenter CMV Infektionen nach SOT oder SZT erhalten.

Das 3,4-Dihydroquinazolin Letemovir interagiert mit der viralen UL56-Untereinheit (Terminase) aus dem Terminasekomplex UL56, UL89 und UL51, der 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 die Zulassung zur Prophylaxe nach SZT erhielt. Ein systematischer Review aus 48 Studien mit insgesamt 7104 Patienten mit Letemovir-Prophylaxe nach SZT bestätigt eine geringere Inzidenz von CMV Reaktivierungen, von klinisch signifikanten CMV-Infektionen und von CMV-Erkrankungen. Zudem war die Mortalität geringer und es traten seltener GvHD und Krankenhausaufenthalte innerhalb der ersten 100 Tage auf (Vyas et al., 2023). Eine aktuelle Studie zeigte, dass sich durch Verlängerung der Prophylaxe von 100 auf 200 Tage der Anteil klinische relevanter CMV Infektionen signifikant senken lässt (19% bei 100 Tagen vs. 3% bei 200 Tagen) (Russo et al., 2024). Eine aktuelle randomisierte Studie zur Anwendung von Letemovir zur Prophylaxe bei S+/E- Nierentransplantatierten (1x 480 mg/d, 200 Tage) zeigt im Vergleich zur Valganciclovir-Prophylaxe (1x 900 mg/d, 200 Tage) äquivalente Ergebnisse in der Vermeidung einer CMV-Virämie (2.1% vs. 8.8% nach 28 Wochen) und CMV-Erkrankung (10.4% vs. 11.8% nach 1 Jahr) bei geringerer Inzidenz an Neutropenien (26% vs. 64%) (Limaye et al., 2023). Eine positive Bewertung der EMA für die Zulassung als Prophylaxe in der Hochrisikokonstellation nach NTX liegt vor. Bei prophylaktischer Gabe von Letemovir muss beachtet werden, dass die Substanz keine Aktivität gegen VZV oder HSV hat. Bisher sind keine schwerwiegenden Arzneimittel-Nebenwirkungen bekannt. Bisher ist die Zulassung von Letemovir auf Erwachsene beschränkt, wobei Daten aus kleineren Studien zeigen, dass die Anwendung zur Prophylaxe bei Kindern nach Stammzelltransplantation möglich ist. So wurde in einer retrospektiven Analyse von 41 Kindern nach SZT unter Letemovirprophylaxe eine signifikante Virämie bei 9,8% im Vergleich zu 17,0% ohne Prophylaxe beobachtet, wobei der Unterschied aufgrund der kleinen Fallzahl nicht signifikant war. Die Prophylaxe wurde dabei gut vertragen und erschien sicher (Chen et al., 2023).

Gegen alle Substanzen können Resistenzen selektiert 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).

Bei antiviralen Substanzen, die nicht gegen andere Herpesviren (HSV/VZV) wirken, sollte eine Prophylaxe mit Acyclovir erwogen werden.

Tabelle 7: Virostatika

Substanz	Einsatz	Standarddosierung, Darreichung	Nebenwirkungen
Ganciclovir (GCV), Guanosin-analog	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 Resistenz: UL97- und UL54-Mutationen	am auffälligsten und dosislimitierend sind reversible Neutrozytopenie (<1.000/ μ l) in 22% und Thrombozytopenie (<50.000/ μ l) in 4% der Fälle; häufig: Diarrhoe, Übelkeit, Störung der Leberfunktion.
Valganciclovir (VGCV), Guanosin-analog, 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	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.
Foscarnet (FOS), Pyrophosphat-analog	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. Häufig: Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Schleimhauttoxizität.
Letemovir (3,4-Dihydroquinazolin, LTV), 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>) und bei S+/E- Patienten nach Nierentransplantation	Prophylaxe: 480 mg/d oral oder i.v. über 1 h (bei gleichzeitiger Gabe von Cyclosporin 240 mg/d) bis d 200; 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

Maribavir (MBV)	Zugelassen für rezidivierende/resistente CMV Infektion nach SOT/SZT	Therapie: 2 x 400 mg/d oral in der Regel für 8 Wochen	Häufig: Geschmacksstörung (46%), Übelkeit (21%), Diarrhö (19%), Erbrechen (14%) und Ermüdung (12%). Eine Erhöhung der Wirkstoffkonzentration von Immunsuppressiva ist möglich.
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 Probenecid-Gabe erforderlich. Unbedenklichkeit und Wirksamkeit bei anderen Erkrankungen als der CMV-Retinitis von Erwachsenen mit AIDS nicht belegt.

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 mit (Val)ganciclovir 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- Effek- te	unbekannt	werden reduziert
andere Her- pesviren	verhindert nicht HSV- und VZV- Reaktivierun- gen	verhindert HSV-/VZV-Reaktivierungen (Martin- Gandul et al., 2017)
andere op- portunisti- sche Infek- tionen	unbekannt	werden vermutlich reduziert
Resistenz	kann selten auftreten (v.a. in der Hochrisiko- konstellation, bei hoher Viruslast, schwerer Immunsuppression und schneller Kinetik)	kann auftreten, da Selektionsdruck ausgeübt wird
Überleben des Trans- plantats	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 Ionentransporters 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 weiterverfolgt 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 ist noch zu ermitteln.

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)-, Lungen- und Lebertransplantation eine signifikant geringere CMV-Virämie und -Erkrankung beobachtet, wenn mTOR- im Vergleich zu Proliferationsinhibitoren eingesetzt wurden (Brennan et al., 2011; Mallat et al., 2017; Nashan et al., 2012; Nashan et al., 2022; Radtke et al., 2016; Sommerer et al., 2019; 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 (Höcker et al., 2016). Daten zur Umstellung auf mTOR Inhibitoren bei aktiver CMV Infektion liegen nicht vor; dennoch kann bei rezidivierender CMV-Virämie eine 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) $\geq 96\%$ (Gehalt an Antikörpern gegen CMV ≥ 100 E.)	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 ($\geq 1\%$ bis $<10\%$): Überempfindlichkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Fieber, Fatigue, Reaktionen an der Einstichstelle. Gelegentlich ($\geq 0,1\%$ 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 Generationszeit 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 mehrfaches 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 (Hamprecht 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 Lettermovir 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.

Mutationen in der UL54-kodierten DNA-Polymerase, die zu einer Resistenz gegen Ganciclovir/Valganciclovir, Foscarnet und/oder Cidofovir führen, haben keinen Einfluss auf die Wirksamkeit von Maribavir. Mutationen, die zu einer Resistenz gegen Maribavir führen (Chou et al., 2022), wurden auf dem UL97-Gen identifiziert: L337M, F342Y, V353A, V356G, L397R, T409M, H411L/N/Y, D456N, V466G C480F, P521L und Y617del. In der Phase 3 Studie waren die pUL97-Substitutionen F342Y, T409M, H411L/N/Y und/oder C480F mit einem Nichtansprechen assoziiert. Ein/e Teilnehmende/r mit pUL27-L193F-Substitution (2,6-fach verringerte Empfindlichkeit gegenüber Maribavir) zu Beginn der Studie erreichte nicht den primären Endpunkt der Studie.

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 Letemovir und Maribavir (Cherrier et al., 2018; Chou et al., 2018; Chou et al., 2022; Lischka et al., 2016). In einer aktuellen Studie wurde das klinische Therapieansprechen und der Resistenzphänotyp von Isolaten aus der Phase 3 Studie zur Zulassung von Maribavir untersucht (Chou et al., 2023). Dabei zeigten sich in 56% der Isolate in der Maribavir-Gruppe Resistenz-assoziierte Mutationen, die sowohl klinisch als auch phänotypisch in der Regel auf Maribavir gut ansprechen. Als mögliche Kreuzresistenz wurde die Substitution F342Y in der UL97 Region identifiziert, die sowohl unter Ganciclovir als auch unter Maribavir selektiert wurde. Außerdem zeigte die unter Maribavir selektierte Substitution C480F eine geringere Wirksamkeit von Ganciclovir.

2. Spezieller Teil jeweils mit konsensbasierten 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-Reaktivierungsergebnisse 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 Anti-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 (↑↑). Dagegen soll zum Screening eine Testung von Anti-CMV IgM aufgrund möglicher unspezifischer Reaktionen nicht erfolgen (↓).
- (ii) Bei Nachweis von Anti-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 auf das *outcome* der Patienten bei SOT und allo-SZT (siehe Tabelle 3). Wegen unspezifischer bzw. falsch-positiver IgM-Bestimmungen sollte nur auf CMV-IgG getestet werden (Lazzarotto 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 Kindern unter 12 Monaten oder bei kurzzeitig zurückliegenden Transfusionen von Blut oder Blutprodukten schwierig sein, da passiv übertragene Antikörper vorübergehend zu falsch-positiven serologischen Ergebnissen führen können (Preiksaitis et al., 2002; Ritter et al., 2013; Schmidt et al., 2012). 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-) soll im Falle mehrerer verfügbarer HLA-identischer Spender ein seronegativer Spender (S-) bevorzugt werden (↑↑).
- (ii) Bei allo-SZT sollte einmalig vor Transplantation ein virologischer Direktnachweis mittels qNAT 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 oder anderen schweren Immundefekten soll ein virologischer Direktnachweis mittels qNAT aus EDTA-Blut oder -Plasma 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 oder andere schwere Immundefekte.

2.2. Virologisches Monitoring nach Transplantation

Empfehlungen für SOT und allo-SZT:

(i) Das Monitoring von Patienten nach SOT oder allo-SZT soll präferentiell über qPCR aus EDTA-Blut oder -Plasma (unter Beibehaltung des Probenmaterials und Testverfahrens während des Monitorings des einzelnen Patienten!) 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.

Wenngleich auch mit einer pp65-Antigenämie-Testung 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), ist die Methodik 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. Daher sollte der quantitativen Testung der CMV-DNA der Vorzug gegeben werden.

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 (Sester et al., 2016).

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 wöchentlich 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 log₁₀ 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 kann ein Monitoring 1-2x/Monat für weitere sechs Monate durchgeführt werden, um das Auftreten einer CMV-Späterkrankung zu verhindern (**↔**).

(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-qNAT im peripheren Blut erfolgen. Kinder sind eher als Erwachsene seronegativ und damit steigt die Wahrscheinlichkeit einer CMV-Primärinfektion in dieser Konstellation.

Wegen fehlender Standardisierung der Testungen können bisher keine allgemeingültigen Schwellenwerte benannt werden. Da die Kinetik des CMV-DNA-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 log₁₀) oberhalb der Messungenauigkeit liegt (Caliendo et al., 2001; Hirsch et al., 2013; Kotton et al., 2018; Lilleri et al., 2009), kann auch ein deutlicher CMV-DNA-Anstieg eine präemptive

Therapie begründen. Bei CMV-DNA-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) Da die Virusvermehrung unter Prophylaxe bei ausreichender Compliance zuverlässig unterdrückt wird, kann auf ein Monitoring der CMV-DNA während der Prophylaxe verzichtet werden. Die Häufigkeit von CMV-Erkrankungen in der Hochrisikokonstellation nach NTX war unter Prophylaxe mit Letemovir nicht höher als unter Valganciclovir (Limaye et al., 2023), sodass auch bei Einsatz von Letemovir nach NTX auf ein allgemeines Monitoring der CMV-DNA verzichtet werden kann. 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 das Auftreten von 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 log₁₀ in zwei aufeinander folgenden Proben kann ebenfalls die Initiierung einer präemptiven Therapie begründen (↔).
- (iii) Unter Prophylaxe mit 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/μl, CD4+ T-Zellen <50/μl) 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 qNAT 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 (≥0,5 log₁₀) Anstieg der CMV-DNA-Konzentration unter Verwendung des gleichen Testsystems sollte spätestens die Therapie initiieren (Kotton et al., 2018).

(iii) In der Phase III-Studie, die zur Zulassung von Letemovir für die CMV-Prophylaxe bei allo-SZT geführt hat, wurde ein Monitoring durchgeführt (Marty et al., 2017). Dabei traten im Letemovir-Arm bei 19.1% aller Patienten Virämien mit 7.7% klinisch signifikanten CMV Infektionen auf, weswegen ein Monitoring unter Prophylaxe sinnvoll erscheint.

2.3.Strategien zur Vermeidung einer CMV-Erkrankung

Empfehlungen für SOT und allo-SZT:

- (i) In der S-/E- Konstellation soll auf eine Prophylaxe (↑↑) und kann auf ein präemptives Monitoring verzichtet werden (↔). Bei klinischem Verdacht auf eine CMV-Infektion soll zügig eine Diagnostik und ggf. eine Therapie durchgeführt werden (↑↑).
- (ii) Bei den übrigen Konstellationen sollen prophylaktische oder 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 gering (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 der Prophylaxe 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; Reischig et al., 2023; 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., 2016). 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 durchgeführt werden (↑↑). Ggf. kann eine präemptive Strategie (mit engmaschigem Monitoring) durchgeführt werden (↔). Bei CMV-positiven Empfängern (E+) soll eine Prophylaxe für 3 Monate oder eine präemptive Strategie durchgeführt werden (↑↑).

(ii) Bei Lebertransplantation soll in der Hochrisikokonstellation (S+/E-) eine präemptive Strategie durchgeführt werden, unter der Voraussetzung eines zuverlässigen virologischen Monitorings und unter frühzeitiger Einleitung einer antiviralen Therapie. Alternativ soll eine Prophylaxe für 3-6 Monate durchgeführt werden (↑↑). Bei Herz- oder Pankreastransplantation soll in der Hochrisikokonstellation (S+/E-) eine Prophylaxe für 3-6 Monate durchgeführt werden (↑↑). In der E+ Konstellation soll bei Leber-, Herz- oder Pankreastransplantation eine Prophylaxe für 3 Monate oder 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 soll VGCV oral 1x900 mg/d oder GCV i.v. 1x5 mg/kg/d eingesetzt werden (für Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz und Kindern und Jugendlichen siehe Tabelle 6) (↑↑). Ein Wechsel zwischen beiden Substanzen ist jederzeit möglich. Alternativ kann nach NTX in der Hochrisikokonstellation (S+/E-) eine Prophylaxe mit Letemovir (1x 480 mg/d) durchgeführt werden (↔).

(iv) Für die präemptive Therapie soll VGCV oral 2x 900 mg/d oder GCV i.v. 2x5 mg/kg/d (für Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz und Kindern und Jugendlichen siehe Tabelle 6) eingesetzt werden (↑↑). 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 nach einem Jahr lag jedoch in einer randomisierten Studie sowohl nach Prophylaxe als auch nach präemptiver Therapie bei ca. 4%. In dieser Studie waren allerdings andere Endpunkte wie akute Transplantatabstoßungen oder subklinische Abstoßungen nach drei Monaten seltener in der Gruppe mit Prophylaxe. In der Gruppe mit Prophylaxe waren auch die CMV-DNA Konzentrationen geringer (Reischig et al., 2023). 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 hatten retrospektive Studien bei Lebertransplantierten äquivalente Ergebnisse der prophylaktischen und präemptiven Strategien (Singh et al., 2005) oder Vorteile für die prophylaktische Strategie bei der Verhinderung von CMV-Erkrankungen gezeigt (Bodro et al., 2012; Singh et al., 2005; Singh et al., 2020). Dagegen zeigt eine aktuellere prospektive, randomisierte Studie bei Lebertransplantierten in der Hochrisikokonstellation eine geringere Rate von CMV-Erkrankungen unter präemptiver Therapie im Vergleich zur Prophylaxe mit Valganciclovir, wenn ein engmaschiges virologisches Monitoring sichergestellt war und die Therapie frühzeitig eingeleitet wurde (Heldman et al., 2024; Singh et al., 2020). Dies wurde durch eine weitere Anwendungsbeobachtung bestätigt (Doss et al., 2023). Für die Transplantation anderer Organe sind keine vergleichbaren Studien verfügbar. Wegen der Schwere der Erkrankung in der S+/E- Konstellation wird bei Transplantation anderer 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/vi) 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 Durchbruchsinfektionen (Stevens et al., 2015). Eine aktuelle randomisierte Studie zur Anwendung von Letemovir zur Prophylaxe (1x 480 mg/d, 200 Tage) bei S+/E- Nierentransplantatierten zeigt im Vergleich zur Valganciclovir-Prophylaxe (1x 900 mg/d, 200 Tage) äquivalente Ergebnisse in der Vermeidung von CMV-Virämie (2.1% vs. 8.8% nach 28 Wochen) und CMV-Erkrankungen (10.4% vs. 11.8% nach 1 Jahr) bei geringerer Inzidenz an Neutropenien (26% vs. 64%) (Limaye et al., 2023). Auf Grundlage dieser Studie wurde die Zulassung von Letemovir durch die EMA auf S+/E- Nierentransplantierte erweitert. Dabei ist zu beachten, dass Letemovir keine Aktivität gegen HSV/VZV hat. Durch einen Wechsel einer Prophylaxe von Valganciclovir auf Letemovir konnte in einer Studie nach Nierentransplantation eine bestehende Leukopenie gebessert und eine Reduktion der Mycophenolat-Gabe vermieden werden (Jorgenson et al., 2023).

Empfehlungen für allo-SZT:

(i) Bei CMV-positiven Empfängern im Erwachsenenalter sollte eine Prophylaxe mit Letemovir mit 480 mg/d (bzw. 240 mg/d bei gleichzeitiger Gabe von Cyclosporin A) bis Tag 100, bei Hochrisikopatienten bis Tag 200 durchgeführt werden (↑). In Ausnahmefällen (z.B. vorbestehende Resistenz gegen Letemovir oder bei Sekundärprophylaxe) kann eine prophylaktische Strategie mit GCV bzw. VGCV durchgeführt werden (↔). Nach Beendigung der Prophylaxe sollten die Patienten für 3-6 Wochen regelmäßig auf Symptome einer CMV-Erkrankung und CMV-Virämie untersucht werden (↑).

(ii) Für die präemptive Therapie der CMV-Infektion sollte GCV 2x5 mg/kg/d i.v. bzw. VGCV oral 2x900 mg/d für 14 Tage eingesetzt werden (↑). Als Alternative sollte FOS bei Patienten mit bereits zu Therapiebeginn bestehender oder unter GCV aufgetretener Neutropenie eingesetzt werden (↑).

(iii) Ist nach zweiwöchiger präemptiver Therapie kein eindeutiges Ansprechen oder eine Zunahme der CMV-DNA-Konzentration zu verzeichnen, sollten alternative Therapieoptionen geprüft werden (siehe 2.5).

(i) 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 über eine Dauer von 100 Tagen 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). In einer post-hoc Analyse zeigte sich auch zu Woche 48 in der Prophylaxe-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe ein reduziertes Mortalitätsrisiko. Studienteilnehmende, die bereits bei Einschluss eine nachweisbare CMV-Virämie hatten, hatten ebenfalls seltener klinisch signifikante CMV-DNA Konzentrationen (Marty et al., 2020). In einer randomisierten Follow-up Studie wurde geprüft, ob bei Hochrisikopatienten eine Verlängerung des Zeitraums der prophylaktischen Gabe von Letemovir auf 200 Tage einen Vorteil hat (Russo et al., 2024). In der Gruppe, die weiter Letemovir bis Tag 200 erhalten hatte, war die Häufigkeit von klinisch signifikanten Virämien im Vergleich zur Kontrollgruppe reduziert (3% vs. 19%) bei insgesamt

guter Verträglichkeit. In dieser Studie wurde ein hohes Risiko für eine CMV Erkrankung angenommen, wenn eines oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllt waren:

- verwandter Spender mit mindestens einem *mismatch* an einem der drei spezifizierten HLA-Genloci (HLA-A, HLA-B oder HLA-DR)
- nicht-verwandter Spender mit mindestens einem *mismatch* an einem der vier spezifizierten HLA-Genloci (HLA-A, HLA-B, HLA-C oder HLA-DRB1);
- haploidenter Spender
- Empfänger von Stammzellen aus Nabelschnurblut
- Empfänger von Transplantaten nach T-Zelldepletion oder Antitthymozytenglobulin- oder Alemtuzumab-Gabe
- Empfängern mit GVHD oder anderen Zuständen, die die Anwendung von systemischem Prednison (oder dessen Äquivalent) in einer Dosis von mindestens 1 mg/kg Körpergewicht pro Tag erfordern

Daten aus randomisierten Studien zur prophylaktischen Gabe von Letemovir nach allo-SZT bei Kindern lagen zum Zeitpunkt dieser Empfehlung noch nicht vor. In kleineren Studien und Fallserien erscheint die Gabe nach pädiatrischer allo-SZT aber sicher und wirksam (Chen et al., 2023; Galaverna et al., 2024; Körholz et al., 2023; Kuhn et al., 2023).

Bei der prophylaktischen Gabe von Letemovir ist zu beachten, dass es der Wirkstoff keine klinisch relevante antivirale Wirksamkeit gegen HSV oder VZV hat (Ljungman et al., 2020). Mit der Gabe von Letemovir kann am Tag der Transplantation begonnen werden, aber nicht später als 28 Tage nach allo-SZT.

Alternativ kann in Ausnahmefällen 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/ μ l 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 hochdosiertem 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).

(ii) 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 ist nicht mehr nachweisbar ist, oder bis Tag 100. Nach Absetzen der Therapie sollte mindestens bis Tag 100 eine wöchentliche CMV-Kontrolle erfolgen.

(iii) 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.

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; Nachweismethoden sind die Histologie, Immunhistochemie oder *in situ*-Hybridisierung sowie die quantitative NAT (↑↑).

(ii) Lebensbedrohliche CMV-Infektionen sollen für mindestens zwei Wochen mit GCV 2x5 mg/kg/d i.v. behandelt werden (↑↑), leichtere Infektionen können 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 mindestens 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 (↑↑). Zusätzlich kann die medikamentöse Immunsuppression wenn möglich modifiziert werden und/oder 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) Ist nach 2-3 Wochen unter adäquater Therapie kein eindeutiges Ansprechen oder eine Zunahme der CMV-DNA-Konzentration zu verzeichnen, sollten alternative Therapieoptionen geprüft werden (siehe 2.5) (↑).

(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 weitestgehender Ausschluss anderer Ursachen. Der Nachweis von CMV in respiratorischen Sekreten allein ist nicht ausreichend. Die CMV-Enterokolitis ist charakterisiert durch eine weitgehend unspezifische Symptomatik mit abdominalen 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. Alternativ kommt Maribavir bei Stammzell-transplantierten Patienten mit Gegenanzeigen zur GCV/VGCV-Therapie in einer Dosierung von 2x 400 mg/d in Betracht (*off-label*) (Papanicolaou et al., 2023).

(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) 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 den Zulassungsstudien von Maribavir wurde daher das fehlende Therapieansprechen definiert als Ausbleiben einer Verringerung der CMV-DNA-Konzentration um $>1 \log_{10}$ nach mindestens 2 Wochen (Avery et al., 2022). Diese Definition des fehlenden Therapieansprechens kann sowohl auf die Therapie der CMV-Erkrankung als auch auf die präemptive Therapie der CMV-Virämie angewendet werden.

2.5. Vorgehen bei fehlendem Ansprechen (resistente bzw. refraktäre CMV-Infektion)

Empfehlungen für SOT und allo-SZT:

(i) Ist nach 2-3 Wochen kein eindeutiges Therapieansprechen oder eine Zunahme der CMV-DNA-Konzentration trotz adäquater Dosierung zu verzeichnen, sollte eine CMV-Resistenztestung durchgeführt werden (↑).

(ii) Bei schwerer Infektion und fehlendem Therapieansprechen sollte unabhängig vom Ergebnis der Resistenztestung die Therapie umgestellt werden (↑). Dazu sollte MBV (2x 400 mg/d)

eingesetzt werden (↑). Alternativ kann FOS (zweiwöchige Induktion mit 3x60 mg/kg/d oder 2x90 mg/kg/d i.v. und Erhaltung mit 1x90 mg/kg/d i.v.) eingesetzt werden (↔).

(iii) Bei leichter Infektion oder fehlender Symptomatik sollte das Ergebnis der Resistenztestung abgewartet werden. In Abhängigkeit vom Ergebnis der Resistenztestung kann die GCV-Dosis auf 2x10 mg/kg/d i.v. erhöht werden (↔). Bei Nachweis einer GCV-Resistenz sollte auf MBV (2x 400 mg/d) umgestellt werden (↑). Alternativ kann 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.) umgestellt werden (↔). Als weitere Therapieoption kann CDV (5 mg/kg i.v., 1x/Woche für zwei Wochen, dann jede zweite Woche), zusammen mit Probenecid und Hydratation erwogen werden (↔).

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

(v) In der Salvage-Situation bei SZT sollte (↑), in der Salvage-Situation bei SOT kann ein adoptiver T-Zell-Transfer erwogen werden (↔). Weiterhin kann in dieser Situation eine Kombination von antiviralen Medikamenten eingesetzt werden (*off-label*) (↔).

(i) Ein Anstieg der CMV-DNA-Konzentration in den ersten zwei Wochen der antiviralen Therapie spricht noch nicht für die Entwicklung einer CMV-Resistenz (Boivin et al., 2009). Da primäre Resistenzen selten sind, sollte erst bei fehlendem Therapieansprechen unter einer adäquat dosierten antiviralen Therapie eine Resistenztestung durchgeführt werden. Da bei GCV-Therapie zu über 90% Mutationen im Bereich der UL97-Kinase entstehen, sollte vor allem das Gen für die UL97-Kinase (AS 400-670) und gegebenenfalls das Gen für die UL54-Polymerase (AS 300-1000) untersucht werden. Die Auswertung kann mittels eines öffentlich zugänglichen Programms durchgeführt werden (<https://dna.informatik.uni-ulm.de/software/mra/app/>).

(ii) Für den Einsatz von Maribavir bei Patienten mit rekurrenter oder resistenter CMV Infektion nach SOT und SZT liegt eine randomisierte Studie vor, die im Vergleich zum aktuellen Therapiestandard eine bessere Kontrolle der Infektion nach 8 Wochen zeigt (55.7% vs. 29.9%) bei geringerer Nebenwirkungsrate zeigt. Dennoch zeigt sich auch im Langzeitverlauf eine Rekurrenz der Infektion (Avery et al., 2022). In dieser Studie wurden Patienten mit refraktärer oder resistenter Infektion unter GCV- und FOS-Therapie eingeschlossen. Studien für die Behandlung einer rekurrenten oder resistenten CMV Infektion bei Kindern laufen, bisher liegen noch keine abschließenden Daten vor. Für den Einsatz von FOS als *second-line* Therapie bei fehlendem Ansprechen unter GCV liegen keine prospektiven randomisierten Studiendaten vor. In retrospektiven Analysen zeigte sich unter FOS ein klinisches und virologisches Therapieansprechen mit Abfall der CMV-DNA-Konzentration bei gleichzeitig erhöhtem Risiko für renale Komplikationen im Rahmen der Nephrotoxizität (Avery et al., 2016; Pierce et al., 2018). 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).

(iii) Bei fehlendem Therapieansprechen ohne Nachweis einer Resistenz oder bei Substitutionen mit einer geringgradigen Resistenz kann einer Erhöhung der Dosierung von Ganciclovir oder Valganciclovir erwogen werden (Iwasenko et al., 2009). Ansonsten gibt es mit Foscarnet und Maribavir weitere zugelassene Therapieoptionen verfügbar, die bei Nachweis einer Resistenz angewendet werden sollten. Insbesondere für Maribavir sind Kreuzresistenzen selten (siehe auch 1.5.2).

(iv) 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.

(v) 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. GCV und FOS können in halber oder voller Dosierung kombiniert werden (Bacigalupo et al., 1996; Mattes et al., 2004). MBV sollte nicht mit GCV kombiniert werden.

Verfasser²:

Hermann Einsele (DGHO)

Britta Eiz-Vesper (DGTI)

Lutz Fischer (DTG)

Britta Höcker (GPN)

Johannes Korth (DGIM)

Barbara Schmidt (GfV)

Ansgar Schulz (API)

Martina Sester (DVV)

Jörg Timm (GfV)

Burkhard Tönshoff (DTG)

Jürgen Wenzel (GfV)

Oliver Witzke (DGfN)

² Wir danken Klaus Hamprecht (GfV), Manfred Hönig (DGKJ), Thomas Mertens (GfV), Detlef Michel (GfV) und Christof Stamm (DGTHG) für ihren Beitrag zur ursprünglichen Fassung dieses Kapitels, sowie Nadine Lübke für ihre Beiträge zum aktuellen Kapitel.

- Abate, D., Fiscon, 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., Fiscon, 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. *J Infect Dis* 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. *Clin Infect Dis* 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., Alain, S., Alexander, B.D., Blumberg, E.A., Chemaly, R.F., Cordonnier, C., Duarte, R.F., Florescu, D.F., Kamar, N., Kumar, D., *et al.* (2022). Maribavir for Refractory Cytomegalovirus Infections With or Without Resistance Post-Transplant: Results From a Phase 3 Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis* 75, 690-701.
- Avery, R.K., Arav-Boger, R., Marr, K.A., Kraus, E., Shoham, S., Lees, L., Trollinger, B., Shah, P., Ambinder, R., Neofytos, D., *et al.* (2016). Outcomes in Transplant Recipients Treated With Foscarnet for Ganciclovir-Resistant or Refractory Cytomegalovirus Infection. *Transplantation* 100, e74-80.
- 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., Rasclé, A., *et al.* (2017). Validation of T-Track(R) CMV to assess the functionality of cytomegalovirus-reactive cell-mediated immunity in hemodialysis patients. *BMC Immunol* 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. *Transpl Int* 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., Rasclé, 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 Immunol* 18, 14.
- Battiwalla, M., Paplham, 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. *J Infect Dis* 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. *J Infect Dis* 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., Rohmhild, 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. *Rev Med Virol* 21, 240-255.

Cantisán, S., Lara, R., Montejó, M., Redel, J., Rodríguez-Benot, A., Gutiérrez-Aroca, J., González-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.

Cassaniti, I., Colombo, A.A., Bernasconi, P., Malagola, M., Russo, D., Iori, A.P., Girmenia, C., Greco, R., Peccatori, J., Ciceri, F., *et al.* (2021). Positive HCMV DNAemia in stem cell recipients undergoing letermovir prophylaxis is expression of abortive

infection. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 21, 1622-1628.

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.

Chen, T.T., David, A.P., Barthelmess, E.K., and MacBrayne, C.E. (2023). Letermovir for Cytomegalovirus prophylaxis in pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatric blood & cancer* 70, e30608.

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. *Clin Infect Dis* 46, 831-839.

Chou, S., Alain, S., Cervera, C., Chemaly, R.F., Kotton, C.N., Lundgren, J., Papanicolaou, G.A., Pereira, M.R., Wu, J.J., Murray, R.A., *et al.* (2023). Drug Resistance Assessed in a Phase 3 Clinical Trial of Maribavir Therapy for Refractory or Resistant Cytomegalovirus Infection in Transplant Recipients. *J Infect Dis*.

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. *J Infect Dis* 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.

Chou, S., Song, K., Wu, J., Bo, T., and Crumpacker, C. (2022). Drug Resistance Mutations and Associated Phenotypes Detected in Clinical Trials of Maribavir for Treatment of Cytomegalovirus Infection. *J Infect Dis* 226, 576-584.

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. *J Exp Med* 202, 379-386.

Costa, C., Astegiano, S., Terlizzi, M.E., Sidoti, F., Curtioni, 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., Gärtner, 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.

Doss, K.M., Kling, C.E., Heldman, M.R., Singh, N., Wagener, M., Rakita, R.M., Fisher, C.E., and Limaye, A.P. (2023). Real-world effectiveness of preemptive therapy (PET) for cytomegalovirus (CMV) disease prevention in CMV high-risk donor seropositive/recipient seronegative (D+R-) liver transplant recipients (LTxR). *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society* 25, e14015.

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. *J Infect Dis* 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., Löffler, 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., Löffler, 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. *Front Immunol* 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.

Gabanti, E., Borsani, O., Colombo, A.A., Zavaglio, F., Binaschi, L., Caldera, D., Sciarra, R., Cassinelli, G., Alessandrino, E.P., Bernasconi, P., *et al.* (2022). Human Cytomegalovirus-Specific T-Cell Reconstitution and Late-Onset Cytomegalovirus Infection in Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients following Letermovir Prophylaxis. *Transplant Cell Ther* 28, 211 e211-211 e219.

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.

Galaverna, F., Baccelli, F., Zama, D., Tridello, G., Masetti, R., Soncini, E., Mura, R., Barzaghi, F., Colombini, A., Prunotto, G., *et al.* (2024). Letermovir for Cytomegalovirus infection in pediatric patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a real-life study by the Infectious Diseases Working Group of Italian Association of Pediatric Hematology-Oncology (AIEOP). Bone marrow transplantation.

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.

Gardiner, B.J., Lee, S.J., Robertson, A.N., Cristiano, Y., Snell, G.I., Morrissey, C.O., Peleg, A.Y., and Westall, G.P. (2022). Real-world experience of Quantiferon-CMV directed prophylaxis in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 41, 1258-1267.

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., Lillieri, 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., Lillieri, 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., Lillieri, 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.

Grossi, P.A., Kamar, N., Saliba, F., Baldanti, F., Aguado, J.M., Gottlieb, J., Banas, B., and Potena, L. (2022). Cytomegalovirus Management in Solid Organ Transplant Recipients: A Pre-COVID-19 Survey From the Working Group of the European Society for Organ Transplantation. *Transpl Int* 35, 10332.

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 Surg 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. *J Infect Dis* 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., Mazeron, 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. *J Med Virol* 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.

Heldman, M.R., Dunn, B., Clemens, E., Henderson, M., Fisher, C.E., Rakita, R.M., Kling, C.E., and Limaye, A.P. (2024). A practical guide to real-world implementation of pre-emptive therapy for Cytomegalovirus disease prevention in high-risk seronegative liver transplant recipients with seropositive donors. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society*, e14229.

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. *Clin Infect Dis* 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. *Clin Infect Dis* 58, 1700-1706.

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

Höcker, B., Zencke, S., Pape, L., Krupka, K., Koster, L., Fichtner, A., Dello Strologo, L., Guzzo, I., Topaloglu, R., Kranz, B., *et al.* (2016). 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. *Clin Transl 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. *J Infect Dis* 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.

Iwasenko, J.M., Scott, G.M., Rawlinson, W.D., Keogh, A., Mitchell, D., and Chou, S. (2009). Successful valganciclovir treatment of post-transplant cytomegalovirus infection in the presence of UL97 mutation N597D. *J Med Virol* 81, 507-510.

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. J Infect Dis* 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.

Jarque, M., Crespo, E., Melilli, E., Gutierrez, A., Moreso, F., Guirado, L., Revuelta, I., Montero, N., Torras, J., Riera, L., *et al.* (2020). Cellular Immunity to Predict the Risk of Cytomegalovirus Infection in Kidney Transplantation: A Prospective, Interventional, Multicenter Clinical Trial. *Clin Infect Dis* 71, 2375-2385.

Jorgenson, M.R., Descourouez, J.L., Saddler, C.M., Smith, J.A., Odorico, J.S., Rice, J.P., and Mandelbrot, D.A. (2023). Real world experience with conversion from valganciclovir to letermovir for cytomegalovirus prophylaxis: Letermovir reverses leukopenia and avoids mycophenolate dose reduction. *Clin Transplant* 37, e15142.

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.

Körholz, K.F., Füller, M.A., Hennies, M., Holterhus, M., Hagedorn, S., Ahlmann, M., Thorer, H., Burkhardt, B., and Groll, A.H. (2023). Letermovir for Prophylaxis and Pre-emptive Therapy of Cytomegalovirus Infection in Paediatric Allogeneic Haematopoietic Cell Transplant Patients. *Paediatr Drugs* 25, 225-232.

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., Schaffhausen, 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.

Kuhn, A., Puttkammer, J., Madigan, T., Dinnes, L., Khan, S., Ferdjallah, A., and Kohorst, M. (2023). Letermovir as Cytomegalovirus Prophylaxis in a Pediatric Cohort: A Retrospective Analysis. *Transplant Cell Ther* 29, 62.e61-62.e64.

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.

Kumar, D., Chin-Hong, P., Kayler, L., Wojciechowski, D., Limaye, A.P., Osama Gaber, A., Ball, S., Mehta, A.K., Cooper, M., Blanchard, T., *et al.* (2019). A prospective multicenter observational study of cell-mediated immunity as a predictor for cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 19, 2505-2516.

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. *J Med Virol* 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.

Lazarotto, 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., Lazarotto, 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., Budde, K., Humar, A., Vincenti, F., Kuypers, D.R.J., Carroll, R.P., Stauffer, N., Murata, Y., Strizki, J.M., Teal, V.L., *et al.* (2023). Letermovir vs Valganciclovir for Prophylaxis of Cytomegalovirus in High-Risk Kidney Transplant Recipients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 330, 33-42.

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. *J Infect Dis* 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). *J Infect Dis* 213, 23-30.

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

Ljungman, P., Boeckh, M., Hirsch, H.H., Josephson, F., Lundgren, J., Nichols, G., Pikis, A., Razonable, R.R., Miller, V., Griffiths, P.D., *et al.* (2017). Definitions of Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Patients for Use in Clinical Trials. *Clin Infect Dis* 64, 87-91.

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. *Clin Infect Dis* 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., Deliliers, G.L., Platzbecker, U., Matthes-Martin, S., Bacigalupo, A., Einsele, H., Ullmann, J., Musso, M., Trenchel, 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 Laurenzi, 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. *Clin Infect Dis* 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.

Ljungman, P., Schmitt, M., Marty, F.M., Maertens, J., Chemaly, R.F., Kartsonis, N.A., Butters, J.R., Wan, H., Teal, V.L., Sarratt, K., *et al.* (2020). A Mortality Analysis of Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus (CMV) in CMV-seropositive Recipients of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Clin Infect Dis* 70, 1525-1533.

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.

Lurain, N.S., and Chou, S. (2010). Antiviral drug resistance of human cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev* 23, 689-712.

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.

Mallat, S.G., Tanios, B.Y., Itani, H.S., Lotfi, T., McMullan, C., Gabardi, S., Akl, E.A., and Azzi, J.R. (2017). CMV and BKPyV Infections in Renal Transplant Recipients Receiving an mTOR Inhibitor-Based Regimen Versus a CNI-Based Regimen: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Clin J Am Soc Nephrol* 12, 1321-1336.

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. *Clin Infect Dis* 56, 817-824.

Manuel, O., Laager, M., Hirzel, C., Neofytos, D., Walti, L.N., Hoenger, G., Binet, I., Schnyder, A., Stampf, S., Koller, M., *et al.* (2023). Immune monitoring-guided vs fixed duration of antiviral prophylaxis against cytomegalovirus in solid-organ transplant recipients. A Multicenter, Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis*.

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. *Lancet Infect Dis* 11, 284-292.

Marty, F.M., Ljungman, P.T., Chemaly, R.F., Wan, H., Teal, V.L., Butters, J.R., Yeh, W.W., Leavitt, R.Y., and Badshah, C.S. (2020). Outcomes of patients with detectable CMV DNA at randomization in the phase III trial of letermovir for the prevention of CMV infection in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 20, 1703-1711.

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. *J Infect Dis* 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., Kruitthof, 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. *J Infect Dis* 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.

Nashan, B., Gaston, R., Emery, V., Saemann, M.D., Mueller, N.J., Couzi, L., Dantal, J., Shihab, F., Mulgaonkar, S., Seun Kim, Y., *et al.* (2012). Review of cytomegalovirus infection findings with mammalian target of rapamycin inhibitor-based immunosuppressive therapy in de novo renal transplant recipients. *Transplantation* 93, 1075-1085.

Nashan, B., Schemmer, P., Braun, F., Schlitt, H.J., Pascher, A., Klein, C.G., Neumann, U.P., Kroeger, I., Wimmer, P., and Hephaistos Study, G. (2022). Early Everolimus-Facilitated Reduced Tacrolimus in Liver Transplantation: Results From the Randomized HEPHAISTOS Trial. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 28, 998-1010.

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. *J Infect Dis* 213, 1701-1707.

Neuenhahn, M., Albrecht, J., Odendahl, M., Schlott, F., Dossinger, G., Schiemann, M., Lakshminpathi, 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. *J Infect Dis* 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.

Páez-Vega, A., Gutiérrez-Gutiérrez, B., Agüera, M.L., Facundo, C., Redondo-Pachón, D., Suñer, M., López-Oliva, M.O., Yuste, J.R., Montejo, M., Galeano-Álvarez, C., *et al.* (2022). Immunoguided Discontinuation of Prophylaxis for Cytomegalovirus Disease in Kidney Transplant Recipients Treated With Antithymocyte Globulin: A Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis* 74, 757-765.

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. *Sci Transl Med* 6, 242ra283.

Papanicolaou, G.A., Avery, R.K., Cordonnier, C., Duarte, R.F., Haider, S., Maertens, J., Peggs, K.S., Solano, C., Young, J.H., Fournier, M., *et al.* (2023). Treatment for First Cytomegalovirus Infection Post-Hematopoietic Cell Transplant in the AURORA Trial: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Phase 3 Trial Comparing Maribavir with Valganciclovir. *Clin Infect Dis*.

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. *Clin Infect Dis* 52, 49-57.

Peggs, K.S., Verfuether, 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.

Pierce, B., Richardson, C.L., Lacleche, L., Allen, A., and Ison, M.G. (2018). Safety and efficacy of foscarnet for the management of ganciclovir-resistant or refractory cytomegalovirus infections: A single-center study. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society* 20, e12852.

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. *J Heart Lung Transplant* 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. *J Infect Dis* 180, 491-495.

Radha, R., Jordan, S., Puliya, 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. *Clin Infect Dis* 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 Cruisen, 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. *J Infect Dis* 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 pre-emptive valganciclovir compared with valacyclovir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 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.

Reischig, T., Vlas, T., Kacer, M., Pivovarcikova, K., Lysak, D., Nemcova, J., Drenko, P., Machova, J., Bouda, M., Sedivcova, M., *et al.* (2023). A Randomized Trial of Valganciclovir Prophylaxis Versus Preemptive Therapy in Kidney Transplant Recipients. *J Am Soc Nephrol* 34, 920-934.

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., Gärtner, 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. *Eur J Immunol* 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.

Russo, D., Schmitt, M., Pilorge, S., Stelljes, M., Kawakita, T., Teal, V.L., Haber, B., Bopp, C., Dadwal, S.S., and Badshah, C. (2024). Efficacy and safety of extended duration letermovir prophylaxis in recipients of haematopoietic stem-cell transplantation at risk of cytomegalovirus infection: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 11, e127-e135.

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 Int* 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. *Int Immunopharmacol* 5, 97-101.

Sarmiento, E., Rodriguez-Molina, J., Munoz, P., Fernandez-Yanez, J., Palomo, J., Fogueda, 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., Gärtner, 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. *J Am Soc Nephrol* 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., Gärtner, B., Heine, G., Girndt, M., Mueller-Lantzsch, N., Meyerhans, A., and Köhler, 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., Gärtner, B.C., Wilkens, H., Schwaab, B., Wössner, R., Kindermann, I., Girndt, M., Meyerhans, A., Mueller-Lantzsch, N., Schäfers, 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. *J Immunol* 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.

Singh, N., Winston, D.J., Razonable, R.R., Lyon, G.M., Silveira, F.P., Wagener, M.M., Stevens-Ayers, T., Edmison, B., Boeckh, M., and Limaye, A.P. (2020). Effect of Preemptive Therapy vs Antiviral Prophylaxis on Cytomegalovirus Disease in Seronegative Liver Transplant Recipients With Seropositive Donors: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 323, 1378-1387.

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.

Sommerer, C., Suwelack, B., Dragun, D., Schenker, P., Hauser, I.A., Witzke, O., Hugo, C., Kamar, N., Merville, P., Junge, M., *et al.* (2019). An open-label, randomized trial indicates that everolimus with tacrolimus or cyclosporine is comparable to standard immunosuppression in de novo kidney transplant patients. *Kidney Int* 96, 231-244.

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. *Transpl Int* 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.

Uhlén, 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. *Clin Infect Dis* 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.

Vyas, A., Raval, A.D., Kamat, S., LaPlante, K., Tang, Y., and Chemaly, R.F. (2023). Real-World Outcomes Associated With Letermovir Use for Cytomegalovirus Primary Prophylaxis in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Open forum infectious diseases* 10, ofac687.

Wagner-Drouet, E., Teschner, D., Wolschke, C., Janson, D., Schafer-Eckart, K., Gartner, J., Mielke, S., Schreder, M., Kobbe, G., Kondakci, M., *et al.* (2021). Standardized monitoring of cytomegalovirus-specific immunity can improve risk stratification of recurrent cytomegalovirus reactivation after hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 106, 363-374.

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., Cristiano, Y., Levvey, B.J., Whitford, H., Paraskeva, M.A., Paul, E., Peleg, A.Y., and Snell, G.I. (2019). A Randomized Study of Quantiferon CMV-directed Versus Fixed-duration Valganciclovir Prophylaxis to Reduce Late CMV After Lung Transplantation. *Transplantation* 103, 1005-1013.

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. *J Infect Dis* 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., Gärtner, B.C., Schubert, J., Pfreundschuh, M., Köhler, 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., Busuttil, 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-S553.

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., Shimonj, 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.

Zamora, D., Duke, E.R., Xie, H., Edmison, B.C., Akoto, B., Kiener, R., Stevens-Ayers, T., Wagner, R., Mielcarek, M., Leisenring, W.M., *et al.* (2021). Cytomegalovirus-specific T-cell reconstitution following letermovir prophylaxis after hematopoietic cell transplantation. *Blood* 138, 34-43.

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								
Desinfektionsmittelwirkungsbereich	„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									
Vorbemerkung:	bei immunkompromittierten, insbesondere pädiatrischen Patienten kann die Serologie trotz Primärinfektion negativ sein oder vorhandene Antikörper im Verlauf verloren gehen								
EBV-Naivität	Weder serologisch noch über direkten Virusnachweis Hinweis auf eine EBV-Infektion								
Primärinfektion	Bei Immungesunden: Nachweis von VCA-IgM (CAVE: evtl. negativ oder unspezifisch) bei negativem EBNA-1 IgG oder Nachweis von EBV-DNA in vormalig EBV-naiver Person								
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 Antikörpern gegen VCA-Antigene, die spät gebildet werden, z.B. p18/p22)								

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 - Klassisches Bild	Pfeiffersches Drüsenfieber, Kußkrankheit Fieber, Abgeschlagenheit, Tonsillopharyngitis, Lymphadenopathie, (Exanthem), (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 - Histologie - EBV-assoziiert - AIM-ähnlich - persistierend - progredient - fulminant - therapieresistent	außerhalb oder innerhalb des Transplantats oder disseminiert vier Subtypen nach WHO-Klassifikation EBV-Nachweis im PTLD-Gewebe; auch ohne Virämie Symptome wie bei Primärinfektion Immungesunder; evtl. mit ausgeprägter Hämophagozytose anhaltend trotz Intervention Zunahme bekannter und/oder Nachweis neuer Symptome/Raumforderungen Fieber, Hypotonie und multiple Organbeteiligung 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, falls verfügbar LMP1-Mutationsanalyse

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, EBV-spezifischer adoptiver T-Zelltransfer (EBV-ACT), Operation
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. Allograft-Dysfunktion und 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 (Uhlen 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

Methode	Anmerkungen
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, p22, 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)

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 Se-

rum mittels Nukleinsäureamplifikationstest (NAT). 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; Rzepka et al., 2023), 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, die von 1×10^3 - 5×10^4 Kopien/ml Plasma oder Serum (Aalto et al., 2007; Omar et al., 2009; Ruf et al., 2012; van Esser et al., 2002), 1×10^3 - 1×10^5 Kopien/ml Vollblut (Ahmad et al., 2009; Holman et al., 2012; Ruf et al., 2012; Stevens et al., 2001) sowie von 2×10^3 - 1×10^5 Kopien/ μ g DNA reichen (Gartner et al., 2002; Schubert et al., 2008; Wagner et al., 2001). 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).

Eine prospektive Studie an 872 pädiatrischen soliden Organ-Transplant-Empfängern hat für zwei Mutationen im EBV-LMP1-Gen (Positionen 212 und 366) ein fast 12-fach erhöhtes Risiko für das Auftreten einer EBV-positiven PTLD nachgewiesen (Martinez et al., 2023). Dagegen war der fehlende Nachweis dieser Mutationen mit einem hohen negativen prädiktiven Wert assoziiert.

Tabelle 3: EBV-Direktnachweise

Prinzip	Methode	Untersuchungsmaterial
Virus-DNA-Nachweis	Quantitativer Nukleinsäureamplifikationstest (NAT); 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). Für die T-Zell-Diagnostik stehen in-house und z.T. kommerzielle Tests zur Verfügung, so dass diese Untersuchungen überwiegend von speziellen Zentren angeboten werden. 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 eine PTLD ist die bioptische Diagnosesicherung Goldstandard. Die Klassifikation der PTLD ist bei den beiden existierenden Klassifikationen der WHO (Alaggio et al., 2022) und ICC (Campo et al., 2022) etwas unterschiedlich. Die ICC behält das Subklassifizierungsschema der WHO-Klassifikation von 2017 bei und teilt die PTLD in folgende histopathologische Subtypen ein: nicht-destruktive PTLD (Plasmazellhyperplasie, IM-ähnliche Läsionen, floride folliculäre Hyperplasie), polymorphe PTLD, EBV-positives mucocutanes Ulcus und monomorphe PTLD (entsprechend einem B- oder T-Zell-Lymphom bzw. einem klassischen Hodgkin-Lymphom). Die WHO-Klassifikation ist etwas flexibler und erlaubt in der Diagnose die Kombination des histologischen Bildes (z.B. Hyperplasie bzw. Lymphom) mit dem EBV-Status (positiv oder negativ) und dem klinischen Kontext (z.B. Post-Transplantation), so dass dieses Schema auch außerhalb des PTLD-Settings Verwendung finden kann. 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 III mit Expression aller bekannten EBV-Latenzantigene (EBNA1-6, LMP1-2), selten vom Latenztyp II (EBNA1, LMP1-2) (Hodgkin-Lymphom-ähnlich) oder vom Latenztyp 1 (nur EBNA1) (Burkitt-Lymphom-ähnlich). Der Latenztyp 0, bei dem kein EBV-Protein exprimiert wird, findet sich nur in ruhenden Gedächtnis-B-Zellen. 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- oder Polyklonalität der Zielzellen und des EBV untersucht. In PTLD-Gewebe können weitere Veränderungen (z.B. DNA-Hypermethylierung, aberrante somatische Hypermutationen, sowie Veränderungen der Gene *c-myc*, *bcl-6* und *p53*) beobachtet werden (Kamdar et al., 2011).

1.4. Prophylaxe- und Therapie-Möglichkeiten der PTLD

Die Prinzipien zur Prophylaxe und Therapie der EBV-assoziierten PTLD nach Transplantation zielen auf die Elimination des Virus, die Wiederherstellung einer effizienten antiviralen Immunität sowie die Zytoreduktion und Elimination maligner lymphatischer Zellen. Im Folgenden werden die einzelnen Therapieansätze besprochen, detaillierte Empfehlungen zum Einsatz in spezifischen Prophylaxe- und Therapieszenarien finden sich unter 2.2.3-2.3.3.

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 systematischen Review mit Metaanalyse konnte ihr Nutzen nicht nachgewiesen werden, allerdings wird die Datenbasis als nicht ausreichend angesehen, um

den Einsatz abzulehnen (AlDabbagh 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.

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. die Behandlung einer manifesten PTLD zu unterstützen. 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 (KOF). 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. Biosimilars sind als gleichwertig anzusehen.

In der allogenen Stammzelltransplantation wird die präemptive Gabe von Rituximab zur Depletion der B-Zellen als EBV-Reservoir vor und während der vulnerablen Phase der Immunrekonstitution empfohlen. Schwellenwerte als Trigger für die Rituximabgabe sind Zentrums-spezifisch, die Häufigkeit der Rituximabgaben sollte sich am Verlauf der Viruslast und der zellulären Immunrekonstitution (CD4+ T-Zellzahl >50/μl an Tag +30 als günstig bzgl. spontaner Viruselimation) (Patriarca et al., 2013) orientieren. Zwei prospektive Studien weisen darauf hin, dass die Messung der EBV-spezifischen T Zellen in den Beginn und die Dauer der Rituximabtherapie einbezogen werden kann, die Präsenz EBV-spezifischer T Zellen geht mit einer hohen Rate spontaner Viruskärungen einher (Clave et al., 2004; D'Aveni et al., 2011).

Für die SOT ist der Nutzen einer präemptiven Rituximabbehandlung zur Verhinderung einer manifesten PTLD bisher nicht belegt.

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 2.2.5). 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-Donor zu Verfügung, und autologe T-Zellen sind unter Immunsuppression und/oder aktiver Infektion schwer zu generieren.

Seit 2022 hat mit Tabelecleucel® das erste allogene EBV-spezifische T-Zellprodukt eine EMA Zulassung zur Behandlung der refraktären oder rezidierten EBV-assoziierten PTLD nach SZT und SOT erhalten. Die Zellen werden von gesunden Freiwilligen mittels 2-wöchiger Stimulation mit EBV-Antigen hergestellt und kryokonserviert (Prockop et al., 2020). Die Zuordnung zum Patienten erfolgt auf Basis einer HLA-Übereinstimmung in mindestens 1 von 6 Genorten. Auf diese Therapie sprachen 50% (SOT) bis 70% (SZT) der Patienten an, das Überleben liegt im Falle eines Ansprechens bei deutlich >80% (Mahadeo et al., 2024). Schwere Nebenwirkungen sind in den bisherigen Studien kaum aufgetreten, es kam vereinzelt zur Entwicklung einer Transplantats-gegen-Wirts-Erkrankung (GvHD) bei SZT-Patienten und der Entwicklung von HLA-Antikörpern bei SOT Patienten (Prockop et al., 2020).

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 virusspezifische T-Zellen mit Hilfe der Multimerentechnologie direkt aus Leukapheresaten für den adoptiven T-Zelltransfer (ACT) isoliert werden (Freimüller 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 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-Zellspendern, die hinsichtlich ihres HLA-Typs und der Frequenz virusspezifischer 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. Die Ansprechraten sind bei diesem Ansatz im Bereich von 70% - 90% beschrieben (Bonifacius et al., 2023).

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 2.3.5).

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 konsensbasierten Empfehlungen

2.1. Diagnostik

In einem aktuellen Review sind Betrachtungen zu technischen Details der Monitoring-Verfahren sowie der Interpretation von quantitativen Viruslastbestimmungen differenziert dargelegt (Preiksaitis et al., 2023).

2.1.1. Virologisches Screening vor Transplantation

Empfehlungen:

- | |
|---|
| <p>(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) (↑↑).</p> <p>(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) (↑).</p> <p>(iii) Organspender jünger als 3 Monate sollten bei Nachweis von VCA-IgM als EBV-positiv eingestuft werden (↑) (Preiksaitis et al., 2023).</p> <p>(iv) Falls mehrere Spender verfügbar sind, sollte bei SOT für einen EBV-negativen Empfänger präferentiell das Organ eines EBV-negativen Spenders ausgewählt werden (EBV Work Group, 2011b) (↑).</p> |
| |

Begründung:

- (i) Das PTLD-Risiko ist bei Transplantation eines soliden Organs eines EBV-positiven Spenders 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 sowie nach Gabe von Blut oder Blutprodukten 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-negativ eingestuft werden.
- (iii) IgM wird nicht diaplazentar übertragen und weist auf eine Eigeninfektion des Kindes hin.
- (iv) Um eine EBV-Primärinfektion zu verhindern, die mit einem hohen PTLD-Risiko assoziiert ist, sollte bei einem EBV-negativen Empfänger, falls verfügbar, das Organ eines ebenfalls EBV-negativen Spenders ausgewählt werden.

2.1.2. Virologisches Monitoring nach Transplantation

Empfehlungen für allo-SZT Patienten:

- | |
|--|
| <p>(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) (↑↑).</p> <p>(ii) Die Testung sollte je nach Erfahrungen des lokalen Zentrums aus EDTA-Vollblut, ggf. aus Plasma oder Serum, erfolgen (Bakker et al., 2008; Hakim et al., 2007; Kullberg-Lindh et al., 2008) (↑).</p> <p>(iii) Ein Anstieg der Viruslast um mehr als 0.5-0.7 log₁₀ in zwei aufeinander folgenden Proben sollte eine engmaschigere Überwachung triggern (↑). Bei SZT Patienten kann ein Abfall der</p> |
|--|

Viruslast um mehr als 0,7 log₁₀ innerhalb einer Woche in Verbindung mit klinischer Besserung als Hinweis auf ein Ansprechen auf die Intervention gewertet werden (↑).

(iv) Ein länger andauerndes Monitoring soll bei Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren (z.B. GvHD, haploidente SZT, frühere EBV-Reaktivierung) erfolgen (Styczynski et al., 2009b) (↑↑).

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 (Kerkar et al., 2010). Daher erscheint ein risikoadaptiertes EBV-DNA-Monitoring mit daraus abgeleiteter präemptiver Therapie (s.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), und die Spezifität signifikant schlechter. Je nach Indikation kann das Monitoring mittels Vollblut oder mittels zellfreiem Material daher aussagekräftiger sein. Für longitudinale Messungen empfiehlt sich die Bestimmung im selben Labor aus demselben Material. Künftige Studien sollten zur besseren Vergleichbarkeit mit dem WHO Standard durchgeführt werden.

(iii) Veränderungen der Viruslast um mehr als 0.5-0,7 log₁₀ sollten als relevant eingestuft werden, da dieser Bereich oberhalb der Messungenauigkeit 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.

Empfehlungen für SOT Patienten:

(i) Nach SOT sollte ein EBV-DNA-Monitoring bei seronegativen Empfängern von seronegativen Organen wegen des Risikos der *community-acquired* Primärinfektion (CAI) bis zur festgestellten Infektion erfolgen (Preiksaitis et al., 2023) (↑).

(ii) Ein EBV-DNA-Monitoring soll insbesondere jedoch bei seronegativen Empfängern seropositiver Organe durchgeführt werden (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 (↑).

(ii) Die Testung sollte je nach Erfahrungen des lokalen Zentrums aus EDTA-Vollblut, ggf. aus Plasma oder Serum, erfolgen (Bakker et al., 2008; Hakim et al., 2007; Kullberg-Lindh et al., 2008) (↑).

(iii) Bei seropositiven SOT-Empfängern wird ein EBV-DNA-Monitoring nicht routinemäßig empfohlen, kann aber bei Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren (z.B. T-Zelldepletion, kürzlich zurückliegende Infektion, intestinale SOT, Re-Transplantation) erwogen werden (↔).

(iv) Bei SOT Patienten mit PTLD soll der Verlauf der EBV-Last nicht allein zur Beurteilung der Remission herangezogen werden (↑).

(v) Eine LMP1 Mutationsanalyse sollte bei SOT Empfängern mit chronisch erhöhter EBV-Last erwogen werden (↔).

Begründung:

- (i) 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.
- (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), und die Spezifität signifikant schlechter. Je nach Indikation kann das Monitoring mittels Vollblut oder mittels zellfreiem Material daher aussagekräftiger sein. Für longitudinale Messungen empfiehlt sich die Bestimmung im selben Labor aus demselben Material. Künftige Studien sollten zur besseren Vergleichbarkeit mit dem WHO Standard durchgeführt werden.
- (iii) 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, daher kann für diesen Zeitraum keine Empfehlung gegeben werden.
- (iv) Für SOT Patienten gibt es keine Hinweise, dass der EBV Viruslastverlauf mit dem Therapieansprechen korreliert; in zwei Publikationen wurden unter Rituximabtherapie unterschiedlichste Verläufe beschrieben, die nicht mit dem klinischen Ansprechen korrelierten (Oertel et al., 2006; Yang et al., 2000).
- (v) Eine prospektive Studie an 872 pädiatrischen SOT-Empfängern hat für zwei Mutationen im EBV-LMP1-Gen (Positionen 212 und 366) ein fast 12-fach erhöhtes Risiko für das Auftreten einer EBV-positiven PTLD nachgewiesen (Martinez et al., 2023). Dagegen war der fehlende Nachweis dieser Mutationen mit einem hohen negativen prädiktiven Wert assoziiert.

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 fehlende Reduktion der Tumormasse, ggf. mit fehlendem Abfall der Viruslast (↑↑).
- (iv)** Nach erfolgreicher Behandlung einer PTLD wird eine individualisierte Nachbeobachtung zur Erfassung von Rezidiven und Therapiekomplicationen 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 gast-

rointestinale 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) Das Ansprechen sollte klinisch bewertet werden; die EBV Last kann, insbesondere bei SZT Patienten, als Zusatzinformation zugezogen werden. Ein Abfall der EBV-DNA $\geq 0,5-0,7 \log_{10}$ 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 molekulopathologische 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 sollen B- und T-Zell-charakteristische Moleküle (z.B. CD20, CD3, etc.) dargestellt werden (Parker et al., 2010a) (↑↑). Zusätzlich soll die Anzahl der latent EBV-infizierten Zellen über die EBER-ISH bestimmt werden. Der Nachweis von Latenzantigenen (EBNA-1, EBNA-2, LMP-1) sowie des BZLF1-Proteins (Übergang der latenten in die lytische Infektionsphase) kann unterstützend erfolgen (Allen et al., 2013). Die Diagnose einer EBV-assoziierten PTLD soll gestellt werden, wenn zusätzlich zur histologischen Diagnose der PTLD mindestens ein latentes EBV-Antigen oder EBERs nachweisbar sind (Styczynski et al., 2009b) (↑↑).

¹ Als Kontakt steht B. Maecker-Kolhoff zur Verfügung.

- (iii) Eine ergänzende molekulargenetische Analyse der Klonalität EBV-positiver Wirtszellen (IgH, TCR) und ggf. des EBV-Genoms sollte ebenfalls erfolgen (Parker et al., 2010a) (↑). Neben der formalinfixierten Probe sollte Nativmaterial für die erweiterte Molekulargenetik as-serviert werden (↑).
- (iv) Die Präsenz einer c-myc Translokation als Charakteristikum des Burkitt-Lymphoms soll mittels FISH-Analyse oder molekulargenetisch überprüft werden (↑↑).
- (v) In Notfallsituationen kann eine durchflusszytometrische Analyse von frischem Tumorge-webe oder von Zellen aus Körperflüssigkeiten (Aszites, Pleura-, Perikarderguss, Knochen-mark) erfolgen, um die Diagnose und Untersuchung auf CD20-Expression zu beschleunigen (↔).
- (vi) 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:

(i-iv) Goldstandard ist die Durchführung einer Biopsie aus einem PTLD-verdächtigen Areal mit Standardhistologie einschließlich Immunhistochemie mit Nachweis von B- und T-Zell-Antigenen (z.B. CD20, CD3), *in situ*-Hybridisierung für EBV-RNA (EBER-ISH) und dem immunhistologischen Nachweis latenter EBV-Proteine (EBNA-1, EBNA-2, LMP-1) (Allen et al., 2013). Ein Übergang der latenten in die lytische Infektionsphase kann durch den Nachweis einer BZLF-Expression erbracht werden (Allen et al., 2013). Begleitend wird neben der Immunphänotypisierung eine molekulare Analyse der Poly-, Oligo- oder Monoklonalität der Immunglobulinschwerketten (IgH) oder der T-Zellrezeptorgene (TCR) und ggf. auch des EBV-Genoms 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). Wegen therapeutischer Konsequenz ist der Nachweis bzw. Ausschluss einer c-myc Translokation obligat.

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, Kompetenznetz Maligne Lymphome, DPTLDSG, <http://www.lymphome.de/Gruppen/DPTLDSG/Protokolle/PTLD-D-2006-2012/index.jsp>; Ansprechpartner: U. Trappe) eingeschlossen werden.

(v) Der präemptive oder therapeutische Einsatz von Rituximab setzt die Expression von CD20 auf den Tumorzellen voraus.

(vi) Eine histologische Sicherung der Diagnose ist wünschenswert, aber bei vitaler Gefährdung des Patienten nicht immer vor Therapiebeginn möglich.

2.2. Prophylaxe der PTLD

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) (↓).

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).

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 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 Immunsuppression 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 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)** 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 während und nach erfolgreicher PTLD-Therapie sollte 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) 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).

Es gibt wenig Daten für den Wiedereinsatz von Calcineurininhibitoren nach PTLD Therapie hinsichtlich der Transplantatfunktion und des Rezidivrisikos. Eine prospektive Untersuchung bei 20 Kindern nach Nierentransplantation konnte keinen Einfluss der Immunsuppression in der Nachsorge auf das Rezidivrisiko nachweisen (Zierhut et al., 2021).

2.2.4. Rituximab

Empfehlung:

- (i)** 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) (↑↑). Die Behandlung erfolgt initial wöchentlich und soll sich in der Dauer am Abfall der Viruslast und der allgemeinen bzw. EBV-spezifischen Rekonstitution orientieren (↑).

(ii) Bei SOT Patienten soll außerhalb klinischer Studien keine präemptive Therapie mit Rituximab bei alleiniger Erhöhung der EBV-Last durchgeführt werden.

Begründung:

(i) Bei allo-SZT ist eine präemptive Gabe von Rituximab (375 mg/m² KOF i.v., 1x/Woche für 1-4 Wochen) empfohlen (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). Die Anzahl der Behandlungen sollte sich am Rückgang der Viruslast und idealerweise dem Monitoring EBV-spezifischer T Zellen orientieren (Clave et al., 2004; D'Aveni et al., 2011).

(ii) Für SOT Patienten gibt es keine gesicherten Daten, die eine Risikoreduktion bei präemptiver Rituximabgabe nahelegen (Green et al., 2022).

2.2.5. Adoptive T-Zell-Gabe in prophylaktischer oder präemptiver Anwendung

Empfehlungen:

(i) 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) 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).

2.3. Therapie der PTLD

2.3.1. Virostatika

Empfehlung:

(i) Bei gesicherter EBV-assoziiierter PTLD sollte auf den Einsatz von Virostatika zur Therapie der PTLD verzichtet werden (EBV Work Group, 2011a; Styczynski et al., 2009b) (↓).

Begründung:

(i) Bei der PTLD treten latent infizierte B-Zellen auf, die einer Therapie mit heute verfügbaren Virostatika (ACV, GCV) nicht zugänglich sind. Es finden sich keine gesicherten Hinweise auf den Nutzen einer antiviralen Therapie bei manifester EBV-assoziiierter PTLD.

2.3.2. 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 Therapie einer PTLD eingesetzt werden (↓).

Begründung:

(i) 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).

2.3.3. Reduktion der Immunsuppression

Empfehlung:

(i) Calcineurininhibitoren (CNI) sollten bei 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) (↑).

(ii) Bei Vorliegen einer nicht-destruktiven PTLD (Swerdlow, 2017) sollte eine alleinige Reduktion der Immunsuppression erwogen werden (↑).

(iii) Eine Behandlung mit einem mTOR-Inhibitor zur Immunsuppression während der PTLD-Therapie kann erwogen werden (EBV Work Group, 2011b) (↔).

Begründung:

(i) Das Risiko der PTLD Entstehung ist unter Einnahme von CNI, insbesondere Tacrolimus, nach SOT erhöht (Cao et al., 1999; Opelz and Dohler, 2004; Younes et al., 2000). In Einzelfällen sind komplette Remissionen der PTLD nach Reduktion oder Absetzen der immunsuppressiven Therapie berichtet worden. Auch wenn große prospektive Studien zur kontrollierten Reduktion der Immunsuppression nicht verfügbar sind, ist die Wiederherstellung einer Immunkompetenz durch möglichst weitgehende Reduktion der Immunsuppression und insbesondere des CNI Konsens. Dabei muss dieses Ziel immer abgewogen werden gegen eine mögliche Transplantatabstoßung (SOT) (Rabot et al., 2014) bzw. Induktion oder Verschlechterung einer Transplantat-gegen-Wirt Erkrankung (GvHD bei SZT).

(ii) Bei nicht-destruktiver PTLD kann die alleinige Reduktion der Immunsuppression zur Remission führen.

(iii) 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). In präklinischen Untersuchungen hemmt Sirolimus selektiv naive T-Zellen, während die Proliferation von (antiviralen) Effektor-T Zellen gefördert wird (Bak et al., 2018).

2.3.4. Rituximab

Empfehlung:

(i) Bei CD20-positiver PTLD nach SOT soll Rituximab (375 mg/m² KOF Einzeldosis pro Woche) anstelle von oder zusätzlich zur Reduktion der Immunsuppression gegeben 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 bei nicht-destruktiver PTLD 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 mit Nachweis einer c-myc Translokation, sollte Rituximab nicht alleine gegeben werden (EBV Work Group, 2011b) (↓).

(iv) Bei progredienter ZNS-PTLD kann eine intrathekale Gabe von Rituximab erwogen werden (↔).

Begründung:

(i) Durch die Gabe von Rituximab bei CD20-exprimierenden B-Zell-Tumoren nach SOT wurden 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 als intrathekale Therapie bei ZNS-PTLD eingesetzt (Bonney et al., 2012; Czyzewski et al., 2013; van de Glind et al., 2008).

2.3.5. 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, insbesondere beim isolierten Befall der Tonsillen (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 (Me-chlorethamine, 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 (z.B. isolierter Befall der Tonsillen) eine operative Entfernung 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). Diese kann eine Radiatio einschließen.

2.3.6. Adoptive T-Zell-Therapie

Empfehlungen:

(i) In der Salvage-Situation soll die Gabe von EBV-spezifischen T-Zellen bei allo SZT und SOT Patienten erfolgen (↑↑).

(ii) Die Behandlung sollte wenn möglich im Rahmen von klinischen Studien erfolgen (↑). Offene klinische Studien in Deutschland können bei den Verfassern erfragt werden.

Begründung:

(i) In der Salvage-Situation und als präemptive Maßnahme ist 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). Im Jahr 2022 hat das erste EBV-spezifische T-Zellprodukt eine FDA- und EMA Zulassung für die Behandlung der refraktären oder rezidierten EBV-assoziierten PTLD nach SOT und SZT erhalten (Talecleucel®), welches bei 50% (SOT) bis 70% (SZT) der Patienten zu einem Ansprechen bei Versagen vorheriger Therapien geführt hat (Mahadeo et al., 2024; Prockop et al., 2020). Das Produkt ist eingefroren und wird bei Bedarf mit einer minimalen Übereinstimmung von 1 HLA-Allel zum Patienten alloziert, in der Regel sind repetitive Gaben notwendig (1 Kurs= 4 Gaben, mediane Therapiedauer 2 Kurse).

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 Familienspender oder Register mit vortypisierten Spendern zur Verfügung stehen (Li Pira et al., 2014; Sukdolak et al., 2013). In einer retrospektiven Fallserie haben 70-90% der SZT Patienten und vier von fünf SOT Patienten auf die Gabe dieser T-Zellen angesprochen (Bonifacius et al., 2023). Bei einigen SZT Patienten kam es zur Neuentwicklung oder Verschlechterung einer bestehenden GvHD, vor allem nach Zellprodukten vom Stammzellspender. GvHD war deutlich seltener bei HLA-teilgematchten Drittspender-Produkten. Momentan gibt es keine randomisiert vergleichenden Daten zwischen den beiden häufigsten Herstellverfahren (Ex vivo Expansion nach Stimulation mit EBV-Antigen (Prockop et al., 2020; Tzannou et al., 2017) vs. direkte Isolation aus peripheren Blutzellen mittels kurzer Stimulation und Zytokinsekretion) (Bonifacius et al., 2023; Icheva et al., 2013)). Grundsätzlich können beide Verfahren sowohl vom Stammzellspender als auch vom HLA-teilgematchten Spender angewendet werden, wobei in den letzten Jahren aufgrund der raschen Verfügbarkeit Zellen von Drittspendern bevorzugt verwendet werden. Die angewandte Zellzahl unterscheidet sich bei beiden Verfahren, Wirkungen und Nebenwirkungen erscheinen weitgehend vergleichbar. Weitere Studien, auch zum früheren Einsatz in der PTLD-Therapie, sind wünschenswert.

(ii) Aktuell ist eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie zum Einsatz multivirusspezifischer T-Zellpräparate vom Stammzellspender offen (TRACE; www.clinicaltrials.gov/study/NCT04832607).

Verfasser²:

Hermann Einsele (DGHO)

Britta Eiz-Vesper (DGTI)

Christa Flechtenmacher (DGP, BDP)

Barbara Gärtner (DVV)

Britta Höcker (GPN)

Britta Maecker-Kolhoff (GPOH)

Andreas Rosenwald (DGP, BDP)

Barbara Schmidt (GfV)

Martina Sester (DVV)

Burkhard Tönshoff (DTG)

Jürgen Wenzel (GfV)

² Wir danken Uta Behrends (DGPI) und Ernst Holler (DAG-KBT) für ihren Beitrag zur ursprünglichen Fassung dieses Kapitels.

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.
- Alaggio, R., Amador, C., Anagnostopoulos, I., Attygalle, A.D., Araujo, I.B.O., Berti, E., Bhagat, G., Borges, A.M., Boyer, D., Calaminici, M., *et al.* (2022). The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 36, 1720-1748.
- 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.
- Bak, S., Tischer, S., Dragon, A., Ravens, S., Pape, L., Koenecke, C., Oelke, M., Blasczyk, R., Maecker-Kolhoff, B., and Eiz-Vesper, B. (2018). Selective Effects of mTOR Inhibitor Sirolimus on Naïve and CMV-Specific T Cells Extending Its Applicable Range Beyond Immunosuppression. *Frontiers in immunology* 9, 2953.
- 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.

Bonifacius, A., Lamottke, B., Tischer-Zimmermann, S., Schultze-Florey, R., Goudeva, L., Heuft, H.G., Arseniev, L., Beier, R., Beutel, G., Cario, G., *et al.* (2023). Patient-tailored adoptive immunotherapy with EBV-specific T cells from related and unrelated donors. *J Clin Invest* 133.

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.

Campo, E., Jaffe, E.S., Cook, J.R., Quintanilla-Martinez, L., Swerdlow, S.H., Anderson, K.C., Brousset, P., Cerroni, L., de Leval, L., Dirnhofer, S., *et al.* (2022). The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood* 140, 1229-1253.

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.

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.

Clave, E., Agbalika, F., Bajzik, V., Peffault de Latour, R., Trillard, M., Rabian, C., Scieux, C., Devergie, A., Socie, G., Ribaud, P., *et al.* (2004). Epstein-Barr virus (EBV) reactivation in allogeneic stem-cell transplantation: relationship between viral load, EBV-specific T-cell reconstitution and rituximab therapy. *Transplantation* 77, 76-84.

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 PTLT. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 13, 343-348.

D'Aveni, M., Aissi-Rothe, L., Venard, V., Salmon, A., Falenga, A., Decot, V., Virion, J.M., Wang, Y., Clement, L., Latger-Cannard, V., *et al.* (2011). The clinical value of concomitant Epstein Barr virus (EBV)-DNA load and specific immune reconstitution monitoring after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant immunology* 24, 224-232.

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 PTLT 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., Oflaz-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 PTLT 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.

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.

Green, M., Squires, J.E., Chinnock, R.E., Comoli, P., Danziger-Isakov, L., Dulek, D.E., Esquivel, C.O., Hocker, B., L'Huillier, A.G., Mazariegos, G.V., *et al.* (2022). The IPTA Nashville consensus conference on Post-Transplant lymphoproliferative disorders after solid organ transplantation in children: II-consensus guidelines for prevention. *Pediatric transplantation*, e14350.

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.

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., 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 PTLD 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., Karabacak, 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 PTLD 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., Holida, 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.

Mahadeo, K.M., Baiocchi, R., Beitinjane, A., Chaganti, S., Choquet, S., Dierickx, D., Dinavahi, R., Duan, X., Gamelin, L., Ghobadi, A., *et al.* (2024). Tabelecleucel for allogeneic haematopoietic stem-cell or solid organ transplant recipients with Epstein-Barr virus-positive post-transplant lymphoproliferative disease after failure of rituximab or rituximab and chemotherapy (ALLELE): a phase 3, multicentre, open-label trial. *Lancet Oncol* 25, 376-387.

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.

Martinez, O.M., Krams, S.M., Robien, M.A., Lapasaran, M.G., Arvedson, M.P., Reitsma, A., Balachandran, Y., Harris-Arnold, A., Weinberg, K., Boyd, S.D., *et al.* (2023). Mutations in latent membrane protein 1 of Epstein-Barr virus are associated with increased risk of posttransplant lymphoproliferative disorder in children. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 23, 611-618.

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., Trappe, R.U., Zeidler, K., Babel, N., Reinke, P., Hummel, M., Jonas, S., Papp-Vary, M., Subklewe, M., Dorken, B., *et al.* (2006). Epstein-Barr viral load in whole blood of adults with posttransplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation does not correlate with clinical course. *Annals of hematology* 85, 478-484.

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.

Papadopolou, 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.

Patriarca, F., Medeot, M., Isola, M., Battista, M.L., Sperotto, A., Pipan, C., Toffoletti, E., Dozzo, M., Michelutti, A., Gregoraci, G., *et al.* (2013). Prognostic factors and outcome of Epstein-Barr virus DNAemia in high-risk recipients of allogeneic stem cell transplantation treated with preemptive rituximab. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society* 15, 259-267.

Preiksaitis, J., Allen, U., Bollard, C.M., Dharnidharka, V.R., Dulek, D.E., Green, M., Martinez, O.M., Metes, D.M., Michaels, M.G., Smets, F., *et al.* (2023). The IPTA Nashville Consensus Conference on Post-Transplant lymphoproliferative disorders after solid organ transplantation in children: III - Consensus guidelines for Epstein-Barr virus load and other biomarker monitoring. *Pediatric transplantation*, e14471.

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.

Prockop, S., Doubrovina, E., Suser, S., Heller, G., Barker, J., Dahi, P., Perales, M.A., Papadopoulos, E., Sauter, C., Castro-Malaspina, H., *et al.* (2020). Off-the-shelf EBV-specific T cell immunotherapy for rituximab-refractory EBV-associated lymphoma following transplantation. *J Clin Invest* 130, 733-747.

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., Debiais, 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., Hadjiladis, 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.

Rzepka, M., Depka, D., Gospodarek-Komkowska, E., and Bogiel, T. (2023). Diagnostic Value of Whole-Blood and Plasma Samples in Epstein-Barr Virus Infections. *Diagnostics (Basel)* 13.

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-Tejeira, 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-Khaliq, 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-Khaliq, 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., Mittra, E., and Iagaru, 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., Puliyaanda, 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., Lehmkühl, 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., Lehmkühl, 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.

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.

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.

Uhlin, 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 de Glind, G., de Graaf, S., Klein, C., Cornelissen, M., Maecker, B., and Loeffen, J. (2008). Intrathecal rituximab treatment for pediatric post-transplant lymphoproliferative disorder of the central nervous system. *Pediatric blood & cancer* 50, 886-888.

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 Bucsky, 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.

Yang, J., Tao, Q., Flinn, I.W., Murray, P.G., Post, L.E., Ma, H., Piantadosi, S., Caligiuri, M.A., and Ambinder, R.F. (2000). Characterization of Epstein-Barr virus-infected B cells in patients with posttransplantation lymphoproliferative disease: disappearance after rituximab therapy does not predict clinical response. *Blood* 96, 4055-4063.

Younes, B.S., McDiarmid, S.V., Martin, M.G., Vargas, J.H., Goss, J.A., Busuttil, R.W., and Ament, M.E. (2000). The effect of immunosuppression on posttransplant lymphoproliferative disease in pediatric liver transplant patients. *Transplantation* 70, 94-99.

Zierhut, H., Kanzelmeyer, N., Buescher, A., Hocker, B., Mauz-Korholz, C., Tonshoff, B., Metzler, M., Pohl, M., Pape, L., and Maecker-Kolhoff, B. (2021). Course of renal allograft function after diagnosis and treatment of post-transplant lymphoproliferative disorders in pediatric kidney transplant recipients. *Pediatric transplantation* 25, e14042.

Zimmermann, H., and Trappe, R.U. (2011). Therapeutic options in post-transplant lymphoproliferative disorders. *Therapeutic advances in hematology* 2, 393-407.

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, wahrscheinlich Stunden bis Tage auf unbelebten Oberflächen (Kramer et al., 2006)
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 Tage
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 (Immungesunde)	
(I) akute (Primär-)Infektion	HHV-6B: bei Kleinkindern Dreitagefieber (Exanthema subitum, Roseola infantum), bei älteren Kindern/ Erwachsenen evtl. mononukleoseartiges 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	asymptomatisch (Agut et al., 2015)
Infektiosität/Kontagiosität	HHV-6 Ausscheidung im Speichel im Rahmen der akuten Infektion und intermittierend nach Primärinfektion unabhängig von klinischer Symptomatik

Antivirale Therapie

verfügbar (siehe Allgemeiner Teil: Therapie)

Prophylaxe

Impfung

nicht verfügbar

Passive Immunisierung

nicht verfügbar

1.2. Allgemeiner Teil: 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 3-5 tägigem hohem Fieber und makulopapulösem Exanthem nach Entfieberung zeigen ca. 20% der Infizierten. Bei älteren Kindern und Erwachsenen wurden selten mononukleoseartige 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 SOT und SZT eine Rarität. HHV-6 Reaktivierungen sind dagegen sowohl nach SOT als auch nach 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, wobei es sich hierbei in der Regel um HHV-6B handelt (Duver et al., 2020; Hill, 2019; Lautenschlager and Razonable, 2014; Pellett Madan et al., 2019; Scheurer et al., 2013; Zerr and Ogata, 2014). Bei der Mehrheit der Patienten nach SOT geht die HHV-6B-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, Diarrhoe, Myelosuppression, Transplantatdysfunktion, Pneumonitis, Hepatitis oder Enzephalitis beschrieben. Die Kausalität von HHV-6 ist jedoch nicht in allen Fällen abschließend geklärt (Lautenschlager and Razonable, 2014; Mysore et al., 2021; Pellett Madan et al., 2019; Phan et al., 2018b; Pischke et al., 2012; Wang et al., 2021b).

Ähnliche Symptome wurden auch bei Patienten nach allogener SZT mit einer HHV-6B Reaktivierung assoziiert. Ein kausaler Zusammenhang mit HHV-6 kann jedoch bisher nur für die Enzephalitis als erwiesen angesehen werden (Ogata et al., 2015; Toomey et al., 2023; Zerr and Ogata, 2014). Angaben zur Inzidenz der HHV-6-Enzephalitis nach allogener 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). Die Letalität der HHV-6-Enzephalitis nach SZT wird in einem systematischen Review mit 10,8% angegeben (Toomey et al., 2023). Einige Studien legen einen Zusammenhang zwischen HHV-6 Reaktivierung und Entwicklung einer Pneumonitis oder ähnlicher pulmonaler Syndrome nach Transplantation nahe (Hill et al., 2019; Zhou et al., 2019). Ein zeitlicher Zusammenhang zwischen HHV-6B Reaktivierung und Myelosuppression bzw. sekundärem Transplantatversagen nach SZT wurde ebenfalls immer wieder beobachtet, die Kausalität ist jedoch auch hier nicht abschließend geklärt (Zerr and Ogata, 2014). Ebenso wurde eine Assoziation der HHV-6B-Reaktivierung mit GvHD, verzögerter Immunrekonstitution,

insbesondere der CD4-positiven T-Lymphozyten (Phan et al., 2018c) und schlechterem Outcome bzw. höherer Nicht-Rezidiv-Mortalität (NRM) beobachtet (Aoki et al., 2015; de Pagter et al., 2013; Fule Robles et al., 2014; Greco et al., 2016; Le Bourgeois et al., 2014; Pichereau et al., 2012; Quintela et al., 2016; Verhoeven et al., 2015; Zerr et al., 2012). Insbesondere für ein erhöhtes Risiko des Auftretens einer aGvHD Grad II bis IV nach allogener HSCT in Zusammenhang mit einer HHV-6B-Reaktivierung erhärtet sich die Datenlage (Han et al., 2021; Noviello et al., 2023; Phan et al., 2018a). Es gibt jedoch auch Studien, die keine Assoziation zwischen HHV-6 Reaktivierung und beispielsweise GvHD, NRM, verzögerter Immunrekonstitution oder gastrointestinalen Symptomen zeigen konnten (Mousset et al., 2012; Violago et al., 2015).

Risikofaktoren für HHV-6-Reaktivierung nach allogener HSCT sind Haplo-idente Transplantationen, sowohl bei der Verwendung von post-Transplantations-Cyclophosphamid als auch von T-Zell-depletierten Transplantaten (Retiere et al., 2018; Singh et al., 2022; Sisinni et al., 2018) sowie die Verwendung von Nabelschnurtransplantaten (UCB) (Toomey et al., 2023). Bei den Immunsuppressiva scheint insbesondere der Einsatz von Mycophenolatmofetil (MMF) das Risiko zu erhöhen (Inui et al., 2019).

Auch nach autologer Stammzelltransplantation wurden in retrospektiven Analysen sowohl asymptomatische HHV-6-Reaktivierungen als auch Reaktivierungen mit möglicherweise HHV-6 assoziierter klinischer Symptomatik ähnlich derer nach allogener SZT beschrieben (Balsat et al., 2019; Colombier et al., 2017; Scordo et al., 2018; Shargian-Alon et al., 2019).

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 haben Antikörpernachweise in der Regel keine Bedeutung (Agut et al., 2015; Gautheret-Dejean and Agut, 2014; Hill et al., 2014b; Miller et al., 2024).

Tabelle 1.3.1. 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 PCR aus Blut oder anderen Materialien. Eine Unterscheidung zwischen Viruslatenz und aktiver Infektion im Rahmen einer Primärinfektion oder Reaktivierung ist jedoch schwierig (Miller et al., 2024). Nur eine quantitative PCR kann über die Höhe der gemessenen Viruslast hierauf einen Hinweis geben. Es ist jedoch kein Schwellenwert für die Höhe der HHV-6 Viruslast definiert, bei dem man zwischen Viruslatenz und aktiver Infektion unterscheiden könnte. Auch wenn seit kurzem zumindest ein WHO-Standard für die Kalibration der quantitativen HHV-6B PCR zur Verfügung steht, ist eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse zwischen Laboren oder mit (z.T. historischen) publizierten Messwerten nur eingeschränkt möglich (Ward et al., 2019).

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 (Aimola et al., 2020). CiHHV-6 (oder auch genauer iciHHV-6 „inherited chromosomally integrated HHV-6“ bezeichnet (Aimola et al., 2020; Flamand, 2018)) 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; Collin and Flamand, 2022; Gautheret-Dejean and Agut, 2014; Hill et al., 2014b; Miller et al., 2024).

Tabelle 1.3.2. Übersicht der Methoden zum direkten Nachweis von HHV-6

Prinzip	Methode	Untersuchungs-material	Anmerkungen
Virus-DNA-Nachweis	quantitative PCR, qualitative PCR	EDTA-Blut, Plasma, Liquor, Biopsien	Routinemethode, Unterscheidung HHV-6A und HHV-6B möglich
Nachweis von mRNA-Transkripten (lytische und latente Transkripte)	RT-PCR	EDTA-Blut u.a.	Unterscheidung aktiver von latenter Infektion, sehr aufwendig, selten verfügbar
Virusantigen-Nachweis	Nachweis von HHV-6 Antigenen in PBMCs	EDTA-Blut u.a.	Zeigt aktive Infektion an, Semiquantifizierung möglich, eingeschränkte

	mittels spezifischer Antikörper		Sensitivität, selten verfügbar
Virusisolierung	Nachweis infektiöser Viruspartikel in Zellkultur	EDTA-Blut u.a.	Sehr aufwendig, niedrige Sensitivität, selten verfügbar

1.3.3. T-Zelldiagnostik

HHV-6 spezifische T-Zell-Diagnostik kann in spezialisierten Laboratorien angefordert werden (Ansprechpartner können bei den Autoren erfragt werden). Für die Interpretation fehlen allerdings prospektive klinische Daten.

1.4. Allgemeiner Teil: Therapie

1.4.1. Antiinfektiva

1.4.1.1. Virostatika

Es gibt keine in Deutschland für die spezifische Behandlung von HHV-6 Infektionen zugelassene antivirale Therapie. Die für die Therapie der CMV-Infektion etablierten Substanzen Ganciclovir, Foscarnet und Cidofovir zeigen jedoch eine *in vitro* Wirksamkeit gegen HHV-6 und wurden in Einzelfallberichten und Fallserien zur Behandlung von HHV-6 Infektionen eingesetzt. Größere kontrollierte Studien zur Wirksamkeit der Substanzen bei HHV-6 Infektionen fehlen. In Japan wurde 2019 Foscarnet für die Behandlung der HHV-6 Enzephalitis nach HSCT zugelassen (Ogata et al., 2020).

Weitere in der Entwicklung befindliche antivirale Substanzen wie z.B. Brincidofovir (CMX001), Valomaciclovir und Cyclopropavir (MBX-400) ebenso wie das in einigen Ländern für die Malariatherapie zugelassene Artesunat zeigen ebenfalls eine *in vitro* bzw. *in vivo* Wirksamkeit gegen HHV-6 (Agut et al., 2015; Chemaly et al., 2019; Hill et al., 2020; Prichard and Whitley, 2014; Pritchett et al., 2014; Wang et al., 2021a).

Tabelle 1.4.1.1. Virostatika zur antiviralen Therapie von HHV-6 Infektionen („Off-Label-Use“)

Substanz	Applikationsform	Standarddosierung	Wesentliche Nebenwirkungen
Ganciclovir	i.v.	2x5mg/kg/d	Myelosuppression
Valganciclovir	oral	2x900mg/d	Myelosuppression
Foscarnet	i.v.	2x90 (3x60) mg/kg/d	Nephrotoxizität
Cidofovir	i.v.	1x5mg/kg/Wo	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

Der adoptive Transfer HHV-6-spezifischer T-Zellen hat in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen. Publierte Daten liegen für ein Multivirus-spezifisches Produkt vor, welches auf der Basis eines partiellen HLA Matches verabreicht wird. In zwei Folgestudien fand sich ein Ansprechen von 2/3 Patienten bzw. partielles Ansprechen in 3/3 Patienten (Pfeiffer et

al., 2023; Tzannou et al., 2020). Zusätzlich wurde bei einem Patienten mit primärer Immundefizienz ein komplettes Ansprechen auf HHV-6-spezifische T-Zellen berichtet (Naik et al., 2016). Das Produkt ist allerdings bisher nicht kommerziell verfügbar. Eine weitere Option ist die Herstellung HHV-6-spezifischer T-Zellen vom Stammzellspender bzw. von einem HLA-teilpassenden Drittsponder, hierzu sind uns allerdings bisher keine publizierten Daten bekannt.

1.5. Allgemeiner Teil: 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; Hiramatsu et al., 2015; Piret and Boivin, 2014).

1.5.2. Geno-/phänotypische Resistenz und Kreuzresistenz gegenüber Virostatika

Resistenz gegenüber Ganciclovir, Foscarnet und Cidofovir 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 Ganciclovir-Resistenz führen (Piret and Boivin, 2014) [40].

2. Spezieller Teil jeweils mit konsensbasierten 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)** Eine routinemäßige HHV-6-Diagnostik wird sowohl vor Transplantation solider Organe als auch vor Transplantation hämatopoetischer Stammzellpräparate nicht empfohlen (↓). Auf eine routinemäßige Testung des Spenders kann ebenfalls verzichtet werden (↓).
- (ii)** Die Asservierung einer Blutprobe des Empfängers vor Transplantation und ggf. des Spenders sollte erwogen werden (↑).

Begründung der Empfehlung:

Zu (i) Aus den Testergebnissen ergeben sich keine Handlungskonsequenzen (Pellett Madan et al., 2019). Bei einem sehr jungen pädiatrischen Patientenkollektiv konnten Mysore *et al.* in einer retrospektiven Studie an 101 Leber-transplantierten Kindern zeigen, dass eine HHV-6-Virämie bei vor Transplantation seronegativen Kindern häufiger, früher und mit höheren Viruslasten auftrat. Die Autoren folgern daraus, dass die Kenntnis des Prä-Tx-Serostatus in diesem speziellen Kollektiv zur Risikostratifizierung beitragen könnte (Mysore et al., 2021).

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 Transplantation solider Organe wird nicht routinemäßig empfohlen (↓). Eine präemptive Therapie sollte nicht durchgeführt werden (↓).
- (ii) Ein Monitoring der HHV-6-Viruslast im peripheren Blut nach Transplantation hämatopoetischer Stammzellpräparate 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, Pneumonitis, 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; Pellett Madan et al., 2019; Zerr, 2012). Größere Studien zum Nutzen eines HHV-6 Monitorings und einer präemptiven HHV-6 Therapie nach SOT fehlen daher weitgehend (Hill, 2019; Malahe et al., 2023; Phan et al., 2018b).

In einer randomisierten Studie mit 129 Patienten nach Leber-Transplantation 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 Ermessen des behandelnden Arztes (Fernandez-Ruiz et al., 2015). In einer „Substudy“ einer internationalen randomisierten Studie zum Vergleich der Gabe von oralem Valganciclovir versus intravenösem Ganciclovir 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 ist 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 Ganciclovir (mit oder ohne Foscarnet) oder Valganciclovir. 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 Transplantation hämatopoetischer Stammzellpräparate (Agut et al., 2015; Brissot et al., 2017; Dadwal et al., 2023; Gautheret-Dejean and Agut, 2014; Handley, 2022; Hill, 2019; Hill and Zerr, 2014; Ogata et al., 2020; Ward et al., 2019; 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., 2013; 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 SZT-Patienten erhielten 20 Patienten mit HHV-6-Nachweis im Vollblut unabhängig von der Höhe der Viruslast eine Therapie mit Foscarnet, Ganciclovir oder Cidofovir. 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 SZT-Patienten keinen signifikanten Unterschied in der Dauer der HHV-6-Virämie zwischen einer Gruppe mit Foscarnet-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 SZT-Patienten mit und ohne präemptiver bzw. therapeutischer Ganciclovir-Gabe (Ogata et al., 2008).

In einer kleinen Fallserie beschrieben Vittayawacharin *et al.* die erfolgreiche präemptive Therapie (im Sinne des Verschwindens der Virämie) mit einer einmal täglichen Gabe von 60 bis 90 mg/kg KG Foscarnet (Vittayawacharin et al., 2023). Die Studie ist allerdings durch eine kleine Fallzahl ($n=11$) und das Fehlen einer Kontrollgruppe stark limitiert. Eine prospektive kontrollierte Studie mit größeren Fallzahlen fehlt bislang.

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 SZT-Empfängern die Wirksamkeit eines wöchentlichen Monitorings der Plasma-HHV-6-Last (im Median von Tag 4 bis Tag 72) in Verbindung mit Beginn einer präemptiven Ganciclovir-Therapie (5-10mg/kg/d) bei Überschreiten eines Schwellenwertes von 10.000 Kopien/ml bezüglich der Verhinderung einer HHV-6-Enzephalitis. Es gab keine Kontrollgruppe. 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 Ganciclovir-Gabe erhalten hatten. Aus einer retrospektiven Analyse der Viruslast-Kinetik der beiden Patienten folgern die Autoren, dass das Viruslastmonitoring 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 Foscarnet (90mg/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 Foscarnet wurde begonnen, sobald die Viruslast 500 Kopien/ml überschritten hatte. Es gab auch in dieser Studie keine Kontrollgruppe ohne Foscarnet. Trotz Monitorings 3x pro Woche trat ein Fall von limbischer Enzephalitis auf, der 3 Stunden nach der ersten präemptiven Foscarnet-Gabe symptomatisch wurde. Es wurden nur

milde und transiente Nebenwirkungen der präemptiven Therapie mit Foscarnet beobachtet (Ishiyama et al., 2011).

Daher hat sich bisher keine internationale Fachgesellschaft für das routinemäßige Monitoring und eine daraus resultierende präemptive Therapie ausgesprochen (Brissot et al., 2017; Ogata et al., 2020; Olson et al., 2021; Ward et al., 2019).

Einige Autoren empfehlen jedoch, in speziellen Risikosituationen (Haplo-identische Transplantation mit T-Zelldepletion, post-Transplantations Cyclophosphamid oder Nabelschnurblut-Transplantationen ein Monitoring ggf. mit dem Ziel einer präemptiven Therapie zu erwägen (Handley, 2022; Ogata et al., 2020; Olson et al., 2021; Perruccio et al., 2018).

2.3. Antivirale Prophylaxe

Empfehlung:

(i) Eine antivirale Prophylaxe der HHV-6-Infektion bzw. -Reaktivierung nach Transplantation solider Organe sollte nicht routinemäßig durchgeführt werden (↓).

(ii) Eine antivirale Prophylaxe der HHV-6-Infektion bzw. -Reaktivierung nach Transplantation hämatopoetischer Stammzellpräparate sollte nicht routinemäßig durchgeführt werden (↓).

Begründung der Empfehlung:

Zu (i) Es gibt keine Evidenz für den Nutzen einer HHV-6-Prophylaxe nach Transplantation solider Organe (Lautenschlager and Razonable, 2014; Le et al., 2013; Malahe et al., 2023; Pellett Madan et al., 2019; Phan et al., 2018b; 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 Ganciclovir i.v. oder Valganciclovir. Aufgrund des Fehlens einer Kontrollgruppe ohne Virostatikum bleibt ein möglicher prophylaktischer Effekt der Ganciclovir- bzw. Valganciclovirgabe 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 Ganciclovir oder Valganciclovir (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) - Ganciclovir-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“ (Valganciclovir versus orales Ganciclovir 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 Valganciclovir oder oralem Ganciclovir. 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 Transplantation hämatopoetischer Stammzellpräparate (Agut et al., 2015; Dadwal et al., 2023; Hill, 2019; Ogata et al., 2015; Ogata et al., 2020; Ward et al., 2019; 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 Ganciclovir-Prophylaxe (2x5mg/kg/d über 7 Tage bis zur Transplantation und 1x5mg/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 SZT-Patienten zeigte sich ebenfalls eine niedrigere Rate an HHV-6-Reaktivierungen in der Gruppe (n=6) mit Ganciclovir-Prophylaxe (10mg/kg/d von d-6 bis d-1 gefolgt von i.v. Aciclovir (1500mg/m²/d) bis zum Engraftment, danach i.v. Ganciclovir 10mg/kg/d für 5 Tage, danach i.v. Ganciclovir 5mg/kg 3x/Woche bis d100) im Vergleich zu einer Gruppe (n=8) mit i.v. Aciclovir (1500mg/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 SZT trat in der Gruppe (n=10) mit Foscarnet-Prophylaxe (90mg/kg/d) von Tag 7 bis 21 bzw. bei CBT bis Tag 28 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 Foscarnet (>60mg/kg/d) ab Tag 11 (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 (Ganciclovir 5mg/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 2x500mg/d). Inwieweit auch das Risiko für das Auftreten HHV-6 assoziierter Komplikationen reduziert wird, wurde in dieser Studie nicht untersucht (Hill et al., 2015).

Mehrere 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 Foscarnet 50mg/kg/d für 10 Tage ab dem Tag des Engraftments oder spätestens ab Tag 18 (n=67) im Vergleich zu einer historischen Kontrollgruppe ohne Prophylaxe (n= 51) untersucht. Die Plasma-HHV-6-Viruslast wurde wöchentlich bestimmt. Es konnte keine signifikante Reduktion der Häufigkeit des Auftretens einer hohen HHV-6-Viruslast (definiert als >10⁴ Kopien/ml) bis zu Tag 70 in der Kohorte mit Prophylaxe (19,4%) im Vergleich zu der Kohorte ohne Prophylaxe (33,8%; *p*=0,095) 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., 2013).

Ebenso fanden El Jurdi *et al.* in einer kleinen retrospektiven Studie bei Nabelschnurbluttransplantierten keinen signifikanten Einfluss einer Prophylaxe mit Foscarnet auf das Auftreten einer HHV6-Virämie im Vergleich zu einer historischen Kontrollgruppe (El Jurdi et al., 2021).

In einer prospektiven Studie mit historischer Kontrollgruppe ebenfalls bei Empfängern von Stammzellpräparaten aus Nabelschnurblut konnten Ogata M. *et al.* zwar in der Gruppe mit Foscarnet-Prophylaxe eine signifikant niedrigere Rate an höhergradigen HHV6-Reaktivierungen feststellen (definiert als HHV-6 Viruslast ≥10⁴ Kopien/ml Plasma), jedoch zeigte sich kein Unterschied in der kumulativen Inzidenz des Auftretens einer Enzephalitis oder einer aGvHD zwischen beiden Gruppen (Ogata et al., 2018).

In einer retrospektiven Analyse pädiatrischer Patienten nach SZT wurde die HHV-6-Enzephalitis-Rate in einem Zeitraum ohne Prophylaxe mit einem Zeitraum mit Prophylaxe mit Ganciclovir 2x5mg/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) [69].

In einer Ad-hoc-Analyse einer Untergruppe einer randomisierten Studie zum Vergleich der Gabe von oralem Brincidofovir versus Placebo zur Prophylaxe der CMV-Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Patienten nach allogener HCT („SUPPRESS trial“) konnte bei Patienten mit Brincidofovir-Prophylaxe eine signifikant niedrigere kumulative Inzidenz der HHV-6 Reaktivierungen (definiert als HHV-6 Nachweis im Plasma) und im Mittel niedrigere Viruslasten festgestellt werden, eine Aussage zur möglichen Reduktion der Enzephalitis-Rate war jedoch aufgrund der niedrigen Fallzahlen nicht möglich (Hill et al., 2020).

2.4. Diagnostik und Therapie bei Auftreten von entsprechenden Symptomen

Wann soll bei Patienten nach SOT bzw. 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 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 (Ogata et al., 2020; Schmidt-Hieber et al., 2016; Ward et al., 2019; Zerr and Ogata, 2014).

Zu (i-iii) Insbesondere bei Patienten nach SZT mit folgenden Risikofaktoren sollte an die Möglichkeit des Auftretens einer symptomatischen HHV6-Infektion/-Reaktivierung gedacht werden: Nabelschnurblut als Stammzellquelle, GvHD-Prophylaxe mit MMF oder Post-Transplantations Cyclophosphamid, zweite allogene SZT und Auftreten eines Engraftment-Syndroms (Miyashita et al., 2017). Auch bei Patienten, die eine haplo-idente Transplantation erhalten, besteht ein erhöhtes Risiko dafür (Baker et al., 2016). Nach SOT sind insbesondere sehr junge (<2-3 Jahre), noch seronegative Kinder eine Risikogruppe für das Auftreten HHV6-typischer Symptome, da diese nach Transplantation häufig ihre Primärinfektion durchmachen. Bei entsprechender klinischer Symptomatik (Fieber, Hautausschlag, Durchfall, Krampfanfälle oder Anstieg der Transaminasen) muss daher differentialdiagnostisch auch an HHV-6 gedacht werden (Mysore et al., 2021; Ylinen et al., 2017).

Wie sollte die HHV-6-Diagnostik bei klinischem Verdacht auf eine HHV-6-Enzephalitis nach 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 (Vollblut oder Plasma) durchgeführt werden (↑↑).

Empfehlung zur Interpretation der HHV-6-PCR im Liquor:

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; Ogata et al., 2020; Ward et al., 2019; Zerr and Ogata, 2014; Zhu et al., 2022). Es konnte bisher 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; Miller et al., 2024; Zhu et al., 2022). Selbst im zellfreien Plasma ist der qualitative Nachweis von HHV-6-DNA nicht automatisch gleichbedeutend mit dem Nachweis einer aktiven Infektion, da HHV-6-DNA auch durch Lyse infizierter PBMCs im Plasma nachweisbar wird (Achour et al., 2007) [74]. Eine Differenzierung zwischen HHV-6A und HHV-6B kann hilfreich sein.

Zur Empfehlung zur Interpretation der HHV-6-PCR im Liquor: 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). Berzero *et al.* postulieren in einer kleinen retrospektiven Analyse, dass ein Quotient von >1 für das Verhältnis der Viruslast von HHV-6 im Liquor zur Viruslast peripheren Blut (Vollblut) einen Hinweis auf das Vorliegen einer HHV-6-Enzephalitis liefert (Berzero et al., 2021). Für SOT liegen keine vergleichbaren Daten vor.

Wann/wie muss ein ciHHV-6 ausgeschlossen werden?

Empfehlung:

(i) 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 soll 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 Leukopenie können jedoch im Vollblut niedrige Viruslasten trotz Vorliegen eines ciHHV-6 auftreten. Daher sollte bei Patienten in der Leukopenie 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 (Pellett Madan et al., 2019; Ward et al., 2019) (↑).

Falls keine Vollblutproben getestet werden können, kann zum Ausschluss eines ciHHV-6 auch die HHV-6-DNA in Haarfollikeln oder Nagelschnipseln bestimmt werden (Hubacek et al., 2009) (↔). Nur bei Vorliegen eines ciHHV-6 findet man auch in diesem Gewebe HHV-6-DNA (Pellett et al., 2012).

(ii) Nach 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 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; Aimola et al., 2020; Brissot et al., 2017; Gautheret-Dejean and Agut, 2014; Pellett Madan et al., 2019; Pellett et al., 2012; Ward et al., 2019). In einer monozentrischen retrospektiven Analyse von 689 Patienten nach allogener SZT konnte bei immerhin ca. 10% der Patienten mit positiver HHV-6-PCR im Blut der Nachweis eines ciHHV6 erbracht werden (Berneking et al., 2022).

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 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 SZT-Empfänger ein ciHHV-6 vorliegt, verhält es sich genau umgekehrt (Clark et al., 2006; Hill, 2019; Ward et al., 2019).

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 (Hill, 2019).

Wie sollte die HHV-6-Diagnostik bei klinischem Verdacht auf andere HHV-6-assoziierte Krankheitsbilder (außer Enzephalitis) nach SZT bzw. SOT aussehen? Wie sind die Befunde zu interpretieren?

Empfehlung:

(i) Bei Verdacht auf eine HHV-6-assoziierte Myelosuppression nach SZT kann die Durchführung einer quantitativen HHV-6-PCR aus Blut (Vollblut oder Plasma) erwogen werden (↔). Nach Ausschluss anderer Ursachen und nach Ausschluss eines ciHHV-6 (s.o.) 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 (Ward et al., 2019).

(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 (↔). 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; Pellett Madan et al., 2019; Ward et al., 2019).

(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 Leittiter durch Gabe von Blutprodukten ausgeschlossen werden können.

Begründung der Empfehlung:

Zu (ii) Der positiv prädiktive Wert einer HHV-6-PCR aus Organbiopsien ist niedrig (Pellett Madan et al., 2019; Ward et al., 2019). 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; Phan et al., 2018b). Allerdings konnte HHV-6-Antigen in Organbiopsien auch bei Abwesenheit klinischer Symptome nachgewiesen werden (Le et al., 2013).

Zu (iii) Sehr junge Kinder (<2 Jahre) sind eine Risikogruppe für das Auftreten HHV-6 typischer Symptome nach SOT, da sie zum Zeitpunkt der Transplantation häufig noch seronegativ sind und nach Transplantation ihre Primärinfektion durchmachen. Ylinen et al. empfehlen daher, Kleinkinder beispielsweise bei Symptomen wie Fieber, Exanthem, Diarrhoe und erhöhten Leberwerten zeitnah auf das Vorliegen einer HHV-6 DNAämie zu untersuchen (Ylinen et al., 2017).

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 Foscarnet (2x90mg/kg/d bzw. 3x60mg/kg/d) oder Ganciclovir (2x5mg/kg/d) begonnen werden (Brissot et al., 2017; Le et al., 2013; Ogata et al., 2020; Pellett Madan et al., 2019; Schmidt-Hieber et al., 2016; Ward et al., 2019) (↑). Bei Vorliegen von Kontraindikationen gegen eines der beiden Medikamente kann eine Therapie mit Cidofovir erwogen werden (Brissot et al., 2017; Pellett Madan et al., 2019) (↔). Die erforderliche Therapiedauer ist unklar.

(ii) Bei anderen Krankheitsbildern, die möglicherweise mit einer HHV-6-Infektion assoziiert sein können, kann nach Ausschluss anderer Ursachen eine Therapie mit Foscarnet, Ganciclovir oder Cidofovir erwogen werden (Pellett Madan et al., 2019) (↔).

(iii) Bei therapierefraktären Verläufen sollte der Einsatz HHV-6-spezifischer T-Zellen erwogen werden (↑).

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. Kein Medikament ist in Deutschland für die Behandlung von HHV-6-Infektionen zugelassen. Therapieempfehlungen beruhen lediglich auf *in vitro* Daten und Fallberichten bzw. kleineren Fallserien (Pellett Madan et al., 2019; Ward et al., 2019). In einer Datenanalyse von 52 in PubMed veröffentlichten Fallberichten zur Behandlung der HHV-6-Enzephalitis nach allogener HSZT fanden Toomey *et al.* einen Hinweis auf eine geringere Rate an Sequelae bei Patienten nach einer Kombinationstherapie aus Foscarnet und Ganciclovir im Vergleich zu Patienten mit

einer Monotherapie aus Ganciclovir oder Foscarnet, jedoch zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Mortalität zwischen den Gruppen. Das zugrundeliegende Patientenkollektiv war allerdings in den untersuchten Fallberichten sehr unterschiedlich, so beinhaltete beispielsweise die Gruppe mit Kombinationstherapie mit Abstand den geringsten Anteil an Empfängern von Stammzellpräparaten aus Nabelschnurblut (Toomey et al., 2021).

Zur optimalen Dauer der Therapie fehlen bisher aussagekräftige Daten. Einige Autoren empfehlen eine Therapiedauer bei HHV-6 Enzephalitis von mindestens 2-3 Wochen (Brissot et al., 2017; Ogata et al., 2020; Ward et al., 2019)

Zu (iii) Bisher weisen 2 Studien auf die potentielle Wirksamkeit von HHV-6-spezifischen T-Zellen vom HLA-teilpassenden Drittsponder hin, jeweils mit einer kompletten bzw. drei partiellen Remissionen (Pfeiffer et al., 2023; Tzannou et al., 2020). Aufgrund der ansonsten sehr limitierten Therapieoptionen ist der Einsatz HHV-6-spezifischer T Zellen bei Foscavir-resistenten Verläufen frühzeitig in Betracht zu ziehen. HHV-6-spezifische T Zellen können patientenindividuell in GMP Herstellungslaboren angefordert werden.

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; Ogata et al., 2020). 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 Therapieempfehlung bei Vorliegen eines ciHHV-6 kann nach derzeitigem Kenntnisstand nicht gegeben werden ($\leftrightarrow$).

Begründung der Empfehlung:

Zu (i) Das Vorliegen eines ciHHV-6 hat per se in der Regel keinen Krankheitswert (Pellett et al., 2012). So fanden Heldman *et al.* in einer retrospektiven Analyse bei allogenen stammzelltransplantierten Patienten mit ciHHV-6 beim Patienten selbst oder beim Spender keine erhöhte Rate von ZNS-Symptomen bzw. dem Auftreten einer HHV-6-Enzephalitis im Vergleich zu Spender-/Empfängerpaaren ohne ciHHV-6 (Heldman et al., 2021). Ebenso ließ sich in einer weiteren Analyse von Hill, *et al.*, kein negativer Einfluss des ciHHV6-Status auf das Risiko der Entwicklung einer chronischen GvHD, auf Engraftment, Mortalität oder Non-Relapse-Mortalität zeigen (Hill et al., 2017). Es gibt jedoch Hinweise in der Literatur, die in Einzelfällen die Möglichkeit einer aktiven Virusreplikation auch bei Vorliegen eines ciHHV-6 nahelegen (ggf. Diagnostik mittels HHV-6-mRNA in spezialisierten Laboren) (Aimola et al., 2020; Bonnafeous et al., 2020; Luppi et al., 2014; Pellett et al., 2012; Petit et al., 2020; Strenger et al., 2014; Ward et al., 2019; Wood and Royle, 2017; Wood et al., 2021).

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.
- Aimola, G., Beythien, G., Aswad, A., and Kaufer, B.B. (2020). Current understanding of human herpesvirus 6 (HHV-6) chromosomal integration. *Antiviral Res* 176, 104720.
- 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. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 21, 2017-2022.
- 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.
- Balsat, M., Pillet, S., Tavernier, E., Cacheux, V., Escuret, V., Molucon-Chabrot, C., Augeul-Meunier, K., Mirand, A., Regagnon, C., Tinquaut, F., *et al.* (2019). Human herpesvirus 6 infection after autologous stem cell transplantation: A multicenter prospective study in adult patients. *The Journal of infection* 79, 36-42.
- Berneking, L., Both, A., Langebrake, C., Aepfelbacher, M., Lutgehetmann, M., Kroger, N., and Christopeit, M. (2022). Detection of human herpesvirus 6 DNA and chromosomal integration after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A retrospective single center analysis. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society* 24, e13836.
- Berzero, G., Campanini, G., Vegezzi, E., Paoletti, M., Pichiecchio, A., Simoncelli, A.M., Colombo, A.A., Bernasconi, P., Borsani, O., Di Matteo, A., *et al.* (2021). Human Herpesvirus 6 Encephalitis in Immunocompetent and Immunocompromised Hosts. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 8.
- 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? *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 17, 1562-1568.
- Bonnafous, P., Phan, T.L., Himes, R., Eldin, K., Gautheret-Dejean, A., Prusty, B.K., Agut, H., and Munoz, F.M. (2020). Evaluation of liver failure in a pediatric transplant recipient of a liver allograft with inherited chromosomally integrated HHV-6B. *Journal of medical virology* 92, 241-250.
- 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. *Reviews in medical virology* 23, 97-125.
- Brissot, E., Alsuliman, T., Gruson, B., Hermet, E., Tirefort, Y., Yakoub-Agha, I., and Alain, S. (2017). [How to manage EBV reactivation and EBV-PTLD, CMV and human herpesvirus 6 reactivation and infection after allogeneic stem cell transplantation: A report of the SFGM-TC (update)]. *Bulletin du cancer* 104, S181-S187.
- 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.
- Chemaly, R.F., Hill, J.A., Voigt, S., and Peggs, K.S. (2019). In vitro comparison of currently available and investigational antiviral agents against pathogenic human double-stranded DNA viruses: A systematic literature review. *Antiviral Res* 163, 50-58.
- 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., Planché, L., Guillaume, T., Bressolette-Bodin, C., Coste-Burel, M., Rialland, F., Mohty, M., and Imbert-Marçille, 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 transplantation* 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.
- Collin, V., and Flamand, L. (2022). [The importance of telomeres in human herpesvirus-6A/B infections]. *Medecine sciences : M/S* 38, 168-176.
- Colombier, M.A., Amorim, S., Salmona, M., Thieblemont, C., Legoff, J., and Lafaurie, M. (2017). HHV-6 reactivation as a cause of fever in autologous hematopoietic stem cell transplant recipients. *The Journal of infection* 75, 155-159.
- Dadwal, S.S., Papanicolaou, G.A., and Boeckh, M. (2023). How I prevent viral reactivation in high-risk patients. *Blood* 141, 2062-2074.

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 transplantation* 48, 1460-1464.

Deconinck, E., Dalle, J.H., Berceanu, 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.

Duver, F., Weissbrich, B., Eylich, M., Wolfl, M., Schlegel, P.G., and Wiegering, V. (2020). Viral reactivations following hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients - A single center 11-year analysis. *PLoS One* 15, e0228451.

El Jurdi, N., Rogosheske, J., DeFor, T., Bejanyan, N., Arora, M., Bachanova, V., Betts, B., He, F., Holtan, S., Janakiram, M., *et al.* (2021). Prophylactic Foscarnet for Human Herpesvirus 6: Effect on Hematopoietic Engraftment after Reduced-Intensity Conditioning Umbilical Cord Blood Transplantation. *Transplant Cell Ther* 27, 84 e81-84 e85.

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.

Flamand, L. (2018). Chromosomal Integration by Human Herpesviruses 6A and 6B. *Advances in experimental medicine and biology* 1045, 209-226.

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).

Greco, R., Crucitti, L., Noviello, M., Racca, S., Mannina, D., Forcina, A., Lorentino, F., Valtolina, V., Rolla, S., Dvir, R., *et al.* (2016). Human Herpesvirus 6 Infection Following Haploidentical Transplantation: Immune Recovery and Outcome. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 22, 2250-2255.

Han, T.T., Zhang, Y.N., Sun, Y.Q., Kong, J., Wang, F.R., Wang, Z.D., Cheng, Y.F., Yan, C.H., Wang, Y., Xu, L.P., *et al.* (2021). Human herpesvirus 6 reactivation in unmanipulated haploidentical hematopoietic stem cell transplantation predicts the occurrence of grade II to IV acute graft-versus-host disease. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society* 23, e13544.

Handley, G. (2022). Current Role of Prospective Monitoring and Preemptive and Prophylactic Therapy for Human Herpesvirus 6 After Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Open forum infectious diseases* 9, ofac398.

Heldman, M.R., Job, C., Maalouf, J., Morris, J., Xie, H., Davis, C., Stevens-Ayers, T., Huang, M.L., Jerome, K.R., Fann, J.R., *et al.* (2021). Association of Inherited Chromosomally Integrated Human Herpesvirus 6 with Neurologic Symptoms and Management after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Transplant Cell Ther* 27, 795 e791-795 e798.

Hill, J.A. (2019). Human herpesvirus 6 in transplant recipients: an update on diagnostic and treatment strategies. *Current opinion in infectious diseases* 32, 584-590.

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 transplantation* 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. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 18, 1638-1648.

Hill, J.A., Magaret, A.S., Hall-Sedlak, R., Mikhaylova, A., Huang, M.L., Sandmaier, B.M., Hansen, J.A., Jerome, K.R., Zerr, D.M., and Boeckh, M. (2017). Outcomes of hematopoietic cell transplantation using donors or recipients with inherited chromosomally integrated HHV-6. *Blood* 130, 1062-1069.

Hill, J.A., Nichols, W.G., Marty, F.M., Papanicolaou, G.A., Brundage, T.M., Lanier, R., Zerr, D.M., and Boeckh, M.J. (2020). Oral brincidofovir decreases the incidence of HHV-6B viremia after allogeneic HCT. *Blood* 135, 1447-1451.

Hill, J.A., Sedlak, R.H., and Jerome, K.R. (2014b). Past, present, and future perspectives on the diagnosis of Roseolovirus infections. *Current opinion in virology* 9, 84-90.

Hill, J.A., Vande Vusse, L.K., Xie, H., Chung, E.L., Yeung, C.C.S., Seo, S., Stevens-Ayers, T., Fisher, C.E., Huang, M.L., Stewart, F.M., *et al.* (2019). Human Herpesvirus 6B and Lower Respiratory Tract Disease After Hematopoietic Cell Transplantation. *J Clin Oncol* 37, 2670-2681.

Hill, J.A., and Zerr, D.M. (2014). Roseoloviruses in transplant recipients: clinical consequences and prospects for treatment and prevention trials. *Current opinion in virology* 9, 53-60.

Hiramatsu, H., Suzuki, R., Yamada, S., Ihira, M., Isegawa, Y., Kawamura, Y., Matsuoka, E., Miura, H., and Yoshikawa, T. (2015). Analysis of ganciclovir-resistant human herpesvirus 6B clinical isolates using quenching probe PCR methodology. *Antimicrob Agents Chemother* 59, 2618-2624.

Hubacek, P., Muzikova, K., Hrdlickova, A., Cinek, O., Hyncicova, K., Hrstkova, H., Sedlacek, P., and Stary, J. (2009). Prevalence of HHV-6 integrated chromosomally among children treated for acute lymphoblastic or myeloid leukemia in the Czech Republic. *Journal of medical virology* 81, 258-263.

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.

Inui, Y., Yakushijin, K., Okamura, A., Tanaka, Y., Shinzato, I., Nomura, T., Ichikawa, H., Mizutani, Y., Kitao, A., Kurata, K., *et al.* (2019). Human herpesvirus 6 encephalitis in patients administered mycophenolate mofetil as prophylaxis for graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society* 21, e13024.

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 transplantation* 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.

Kramer, A., Schwebke, I., and Kampf, G. (2006). How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. *BMC infectious diseases* 6, 130.

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.

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).

Malahe, S.R.K., van Kampen, J.J.A., Manintveld, O.C., Hoek, R.A.S., den Hoed, C.M., Baan, C.C., Kho, M.M.L., and Verjans, G. (2023). Current Perspectives on the Management of Herpesvirus Infections in Solid Organ Transplant Recipients. *Viruses* 15.

Miller, J.M., Binnicker, M.J., Campbell, S., Carroll, K.C., Chapin, K.C., Gonzalez, M.D., Harrington, A., Jerris, R.C., Kehl, S.C., Leal, S.M., Jr., *et al.* (2024). Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2024 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM). *Clin Infect Dis*.

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.

Mysore, K.R., Phan, T.L., Himes, R.W., Schady, D., Eldin, K.W., Prusty, B.K., and Munoz, F.M. (2021). Human Herpesvirus 6 Infection in Pediatric Liver Transplantation: Single-Center Study of Incidence, Outcomes, and Management. *J Pediatric Infect Dis Soc* 10, 599-606.

Naik, S., Nicholas, S.K., Martinez, C.A., Leen, A.M., Hanley, P.J., Gottschalk, S.M., Rooney, C.M., Hanson, I.C., Krance, R.A., Shpall, E.J., *et al.* (2016). Adoptive immunotherapy for primary immunodeficiency disorders with virus-specific T lymphocytes. *J Allergy Clin Immunol* 137, 1498-1505 e1491.

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.

Noviello, M., Lorentino, F., Xue, E., Racca, S., Furnari, G., Valtolina, V., Campodonico, E., Dvir, R., Lupo-Stanghellini, M.T., Giglio, F., *et al.* (2023). Human herpesvirus 6-specific T-cell immunity in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Blood Adv* 7, 5446-5457.

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 transplantation*.

Ogata, M., Satou, T., Inoue, Y., Takano, K., Ikebe, T., Ando, T., Ikewaki, J., Kohno, K., Nishida, A., Saburi, M., *et al.* (2013). Foscarnet against human herpesvirus (HHV)-6 reactivation after allo-SCT: breakthrough HHV-6 encephalitis following antiviral prophylaxis. *Bone marrow transplantation* 48, 257-264.

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 transplantation* 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 transplantation* 45, 129-136.

Ogata, M., Takano, K., Moriuchi, Y., Kondo, T., Ueki, T., Nakano, N., Mori, T., Uoshima, N., Nagafuji, K., Yamasaki, S., *et al.* (2018). Effects of Prophylactic Foscarnet on Human Herpesvirus-6 Reactivation and Encephalitis in Cord Blood Transplant Recipients: A Prospective Multicenter Trial with an Historical Control Group. *Biol Blood Marrow Transplant* 24, 1264-1273.

Ogata, M., Uchida, N., Fukuda, T., Ikegame, K., Kamimura, T., Onizuka, M., Kato, K., Kobayashi, H., Sasahara, Y., Sawa, M., *et al.* (2020). Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of human herpesvirus-6B encephalitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Bone marrow transplantation* 55, 1004-1013.

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., Giral, 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. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 20, 787-793.

Olson, A.L., Politikos, I., Brunstein, C., Milano, F., Barker, J., Hill, J.A., American Society for, T., and Cellular Therapy Cord Blood Special Interest, G. (2021). Guidelines for Infection Prophylaxis, Monitoring and Therapy in Cord Blood Transplantation. *Transplant Cell Ther* 27, 359-362.

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.

Pellet Madan, R., Hand, J., and Practice, A.S.T.I.D.C.o. (2019). Human herpesvirus 6, 7, and 8 in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* 33, e13518.

Pellet, 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.

Perruccio, K., Sisinni, L., Perez-Martinez, A., Valentin, J., Capolsini, I., Massei, M.S., Caniglia, M., and Cesaro, S. (2018). High Incidence of Early Human Herpesvirus-6 Infection in Children Undergoing Haploidentical Manipulated Stem Cell Transplantation for Hematologic Malignancies. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 24, 2549-2557.

Petit, V., Bonnafous, P., Fages, V., Gautheret-Dejean, A., Engelmann, I., Baras, A., Hober, D., Gerard, R., Gibier, J.B., Leteurtre, E., *et al.* (2020). Donor-to-recipient transmission and reactivation in a kidney transplant recipient of an inherited chromosomally integrated HHV-6A: Evidence and outcomes. *Am J Transplant* 20, 3667-3672.

Pfeiffer, T., Tzannou, I., Wu, M., Ramos, C., Sasa, G., Martinez, C., Lulla, P., Krance, R.A., Scherer, L., Ruderfer, D., *et al.* (2023). Posoleucel, an Allogeneic, Off-the-Shelf Multivirus-Specific T-Cell Therapy, for the Treatment of Refractory Viral Infections in the Post-HCT Setting. *Clin Cancer Res* 29, 324-330.

Phan, T.L., Carlin, K., Ljungman, P., Politikos, I., Boussiotis, V., Boeckh, M., Shaffer, M.L., and Zerr, D.M. (2018a). Human Herpesvirus-6B Reactivation Is a Risk Factor for Grades II to IV Acute Graft-versus-Host Disease after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 24, 2324-2336.

Phan, T.L., Lautenschlager, I., Razonable, R.R., and Munoz, F.M. (2018b). HHV-6 in liver transplantation: A literature review. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 38, 210-223.

Phan, T.L., Pritchett, J.C., Leifer, C., Zerr, D.M., Koelle, D.M., Di Luca, D., and Lusso, P. (2018c). HHV-6B infection, T-cell reconstitution, and graft-vs-host disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation* 53, 1508-1517.

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. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 18, 141-144.

Piret, J., and Boivin, G. (2014). Antiviral drug resistance in herpesviruses other than cytomegalovirus. *Reviews in medical virology* 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. *Current opinion in virology* 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., Bonnafeous, 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.

Retiere, C., Willem, C., Guillaume, T., Vie, H., Gautreau-Rolland, L., Scotet, E., Saulquin, X., Gagne, K., Bene, M.C., Imbert, B.M., *et al.* (2018). Impact on early outcomes and immune reconstitution of high-dose post-transplant cyclophosphamide vs anti-thymocyte globulin after reduced intensity conditioning peripheral blood stem cell allogeneic transplantation. *Oncotarget* 9, 11451-11464.

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 transplantation* 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.

Scordo, M., Morjaria, S.M., Littmann, E.R., Bhatia, A., Chung, H.H., Maloy, M., DeAngelis, L.M., Giral, S.A., Taur, Y., and Sauter, C.S. (2018). Distinctive Infectious Complications in Patients with Central Nervous System Lymphoma Undergoing Thiotepa, Busulfan, and Cyclophosphamide-conditioned Autologous Stem Cell Transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 24, 1914-1919.

Shargian-Alon, L., Yahav, D., Rozovski, U., Dovrat, S., Amitai, I., Sela-Navon, M., Pasvolsky, O., Raanani, P., and Yeshurun, M. (2019). Human herpes virus 6 reactivation following autologous hematopoietic cell transplantation - a single-center experience. *Leuk Lymphoma* 60, 2230-2236.

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.

Singh, A., Dandoy, C.E., Chen, M., Kim, S., Mulrone, C.M., Kharfan-Dabaja, M.A., Ganguly, S., Maziarz, R.T., Kanakry, C.G., Kanakry, J.A., *et al.* (2022). Post-Transplantation Cyclophosphamide Is Associated with an Increase in Non-Cytomegalovirus Herpesvirus Infections in Patients with Acute Leukemia and Myelodysplastic Syndrome. *Transplant Cell Ther* 28, 48 e41-48 e10.

Sisinni, L., Gasior, M., de Paz, R., Querol, S., Bueno, D., Fernandez, L., Marsal, J., Sastre, A., Gimeno, R., Alonso, L., *et al.* (2018). Unexpected High Incidence of Human Herpesvirus-6 Encephalitis after Naive T Cell-Depleted Graft of Haploidentical Stem Cell Transplantation in Pediatric Patients. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 24, 2316-2323.

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. *Current opinion in virology* 9, 91-96.

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 transplantation* 29, 595-598.

Toomey, D., Phan, T.L., Nguyen, V., Phan, T.T., and Ogata, M. (2021). Retrospective case analysis of antiviral therapies for HHV-6 encephalitis after hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society* 23, e13443.

Toomey, D., Phan, T.L., Phan, T., Hill, J.A., and Zerr, D.M. (2023). Viral Encephalitis after Hematopoietic Cell Transplantation: A Systematic Review. *Transplant Cell Ther*.

Tzannou, I., Watanabe, A., Papadopoulou, A., Kuvalekar, M., Naik, S., Lulla, P., Krance, R.A., Ramos, C.A., Heslop, H.E., Leen, A.M., *et al.* (2020). Treatment of Severe, Drug-Refractory Viral Infections with Allogeneic, Off-the-Shelf Multi-Virus Specific T Cells in Patients Following HSCT: Results from a Phase 2 Study. *Blood* 136, 2-3.

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.

Vittayawacharin, P., E'Leimat, G., Lee, B.J., Griffin, S., Doh, J., Nam, H., Blodget, E., Jeyakumar, D., Kongtim, P., and Ciurea, S.O. (2023). Once-Daily Foscarnet Is Effective for Human Herpesvirus 6 Reactivation after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transplant Cell Ther* 29, 397 e391-397 e396.

Wang, X., Patel, S.A., Haddadin, M., and Cerny, J. (2021a). Post-allogeneic hematopoietic stem cell transplantation viral reactivations and viremias: a focused review on human herpesvirus-6, BK virus and adenovirus. *Therapeutic advances in infectious disease* 8, 20499361211018027.

Wang, Y., Wang, D., and Tao, X. (2021b). Human herpesvirus 6B encephalitis in a liver transplant recipient: A case report and review of the literature. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society* 23, e13403.

Ward, K.N. (2014). Child and adult forms of human herpesvirus 6 encephalitis: looking back, looking forward. *Current opinion in neurology* 27, 349-355.

Ward, K.N., Hill, J.A., Hubacek, P., de la Camara, R., Crocchiolo, R., Einsele, H., Navarro, D., Robin, C., Cordonnier, C., and Ljungman, P. (2019). Guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia for management of HHV-6 infection in patients with hematologic malignancies and after hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 104, 2155-2163.

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.

Wood, M.L., and Royle, N.J. (2017). Chromosomally Integrated Human Herpesvirus 6: Models of Viral Genome Release from the Telomere and Impacts on Human Health. *Viruses* 9.

Wood, M.L., Veal, C.D., Neumann, R., Suarez, N.M., Nichols, J., Parker, A.J., Martin, D., Romaine, S.P., Codd, V., Samani, N.J., *et al.* (2021). Variation in human herpesvirus 6B telomeric integration, excision, and transmission between tissues and individuals. *Elife* 10.

Ylinen, E., Lehtinen, S., Jahnukainen, T., Karlsson, T., Loginov, R., Mannonen, L., Lautenschlager, I., and Jalanko, H. (2017). Human herpes virus 6 infection in pediatric organ transplant patients. *Pediatric transplantation* 21.

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. *Current opinion in infectious diseases* 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. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 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.

Zhou, X., O'Dwyer, D.N., Xia, M., Miller, H.K., Chan, P.R., Trulik, K., Chadwick, M.M., Hoffman, T.C., Bulte, C., Sekerak, K., *et al.* (2019). First-Onset Herpesviral Infection and Lung Injury in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 200, 63-74.

Zhu, H., Ali, A., Woan, K.V., Tam, E., Yaghmour, G., Flores, A., and Chaudhary, P. (2022). Unique Challenges to Diagnosing Human Herpesvirus-6 (HHV-6) Encephalitis Following Post-Hematopoietic Stem Cell Transplant: A Case and Brief Review. *Cell Transplant* 31, 9636897221119734.

1. Allgemeiner Teil**1.1. Virus**

Bezeichnung	Humanes Adenovirus (7 Spezies: A bis G, mit z.Z. 114 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</i> / - / <i>Mastadenovirus</i>
Umweltstabilität	Hoch (siehe Infektiosität/Kontagiosität)
Desinfektionsmittelwirkungsbereich	„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; Sadari 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:

	<u>Spezies AdV-C:</u> meist URTI (Infekte der oberen Luftwege, engl. <i>upper respiratory tract infection</i>) mit milder Symptomatik (<i>common cold</i>, ILI, <i>influenza like illness</i>), z.T. mit Begleitdiarrhoe, Pharyngitis, Tonsillitis), selten "<i>pertussis-like syndrome</i>"; <u>Spezies AdV-B</u> (insbesondere Typen 3, 7, 14, 21, 55, 66) und <u>AdV-E:</u> URTI, aber auch öfter LRTI (engl. <i>lower respiratory tract infection</i>) (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) <u>Spezies AdV-D:</u> epidemische Keratokonjunktivitis (Typen 8, 37, 53, 54, 64 (früher: 19a); andere Typen der Spezies AdV-D: keine klare Krankheitsassoziation (gelegentlich URTI, gastrointestinale Symptomatik) <u>Spezies AdV-A und AdV-F:</u> 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, 104), 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, 55, 66) 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 (außer beim epidemischen Auftreten) 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). Nosokomiale Ausbrüche, auch auf SZT-Stationen, wurden insbesondere für die Typen 31 und 41 beschrieben (Fattouh et al., 2022; Lefevre et al., 2021; Mattner et al., 2008; Myers et al., 2021; Swartling et al., 2015). Allerdings ist der Nachweis einer Infektkette selbst durch komplett genomische Sequenzierung kaum möglich, da (nahezu) sequenzidentische Adenoviren über viele Jahre und in verschiedenen Regionen zirkulieren können (Fattouh et al., 2022; Gotting et al., 2022).

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 Tests 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

Methode	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 Nukleinsäure-Amplifikationstest (NAT) 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 NATs werden nur selten angeboten und sind auch diagnostisch kaum sinnvoll. Eine Ausnahme davon sind kommerziell angebotene gastrointestinale Multiplex- bzw. Panel-NATs zur molekularen Detektion von Durchfallerregern, die nur die AdV-Typen der Spezies AdV-F erfassen bzw. nur für diese validiert sind (Claas et al., 2013). Diese Tests 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 NAT Methode der Wahl („Viruslast“). Hierfür stehen inzwischen CE-markierte *in vitro* Diagnostika von drei Herstellern neben einer Vielzahl von *lab-developed* Tests (LDTs) zur Verfügung. Auch bei auf ein Organsystem begrenzten Infektionen kann es zu passageren Virämien kommen, wobei diese aber nur intermittierend sind und niedrigere 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* NATs und eine zumindest semi-quantitative Auswertung empfiehlt. 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*“) NATs für den AdV-DNA-Nachweis werden insbesondere als Teil von Multiplex-Systemen (CE markierte *in vitro* Diagnostika) zum Nachweis mehrerer respiratorischer Viren durchgeführt. Nachteil dieser Systeme ist, dass die Bedeutung des AdV-DNA-Nachweises bei Proben, die für mehrere Viren positiv sind, 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 NAT (<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)
Virusantigen-Nachweis	A) Kommerzielle Verfahren (Ligandenassays, Latexagglutination, <i>lateral flow</i>)	A) Stuhl	A) zur Gastroenteritis-Diagnostik immungesunder Patienten (Achtung: Testsysteme detektieren meist nur Typ 40 und 41). Ein Testsystem auch für Augenabstriche verfügbar (Nachweisgrenze aber deutlich höher als bei NAT)
	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. Typisierung, Sequenzierung und "Next Generation Sequencing"

Klassisch wurden Adenovirusisolate durch Neutralisation typisiert (Serotypen 1 bis 52). Die Ergebnisse dieser heute zu teuren und zeitaufwändigen Methode lassen sich auch durch die einfache Sanger-Sequenzierung von NAT-Produkten des Hexongens erzielen (Madisch et al., 2006; Sarantis et al., 2004). Für die genaue Typisierung der neueren Genotypen 53 bis 114 ist jedoch eine komplett genomische Sequenzierung (durch "*next generation sequencing*", NGS) erforderlich, diese ermöglicht auch eine genauere Differenzierung von Stämmen des gleichen AdV-Typs (Dhingra et al., 2019; Gotting et al., 2022). Abwandlungen des NGS Verfahrens können auch zur Viruslastdiagnostik (als Alternative zur quantitativen PCR) verwendet werden, sind jedoch diagnostisch noch nicht etabliert (Sam et al., 2021).

1.3.4. T-Zell-Diagnostik

AdV-spezifische T-Zell-Diagnostik ist nicht generell etabliert, wird aber in einigen Zentren 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. 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; Riggsbee et al., 2023; Stern et al., 2021). 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; oder 3 x 1 mg/kg/Woche	Nephrotoxizität
Brincidofovir (BCV) (ohne Zulassung)	oral	100 mg (2 mg/kg KG falls <50 kg), 2x wöchentlich	Diarrhoe

1.4.2. Immuntherapie

Das Vorhandensein einer AdV-spezifischen Immunkompetenz ist Voraussetzung für eine dauerhafte Viruselimination. Der adoptive Transfer AdV-spezifischer T-Zellen ist möglich und wurde in kleineren Fallserien durchgeführt; eine größere kontrollierte Studie zur Wirksamkeit ist derzeit offen zur Rekrutierung. Grundsätzlich gibt es zwei Methoden der Herstellung, die Stimulation mit AdV-Antigen und *in vitro* Expansion (Tzannou et al., 2017) sowie die kurzzeitige Stimulation und direkte Aufreinigung der reagiblen Zellen über Zytokinsekretion und magnetische Separation (Feucht et al., 2015). Zellen können sowohl vom Stammzellspender als auch von HLA-teilkompatiblen Drittspendern generiert werden. Präliminäre Daten lassen ähnliche Wirksamkeit unabhängig von Spender und Herstellungsart erwarten. 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; Kinchington et al., 2002). Diagnostische Methoden sind nicht etabliert, eine Sequenzierung des Polymerase-Gens 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 konsensbasierten 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 Stammzellspender (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.
- (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 (ii) Die Herstellung AdV-spezifischer T-Zellen zum adoptiven Transfer erfolgt in Deutschland in der Regel durch direkte Isolation aus einer Lymphozytenapherese ohne vorherige und anschließende Expansion der Zellen. Dieser Ansatz ist nur von Spendern mit nachweisbaren Memory-T Zellen möglich. Daher ist die Testung des Stammzellspenders auf AdV-spezifische T Zellen in Einzelfällen auch vor Transplantation sinnvoll, wenn der Patient bereits vor Transplantation an einer AdV-Infektion leidet und man diese durch die Spenderauswahl günstig beeinflussen will oder schon die Notwendigkeit des AdV-spezifischen T-Zelltransfers absehbar ist. Routinemäßig wird der Spender vor einer etwaigen Herstellung AdV-spezifischer T-Zellen getestet (Feucht et al., 2013; Feucht et al., 2015; Sukdolak et al., 2013).

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 relative 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,

fürte 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 pädiatrischen SZT wird als Risikofaktor für eine nachfolgende AdV-Infektion beschrieben und ist in einer Studie hoch signifikant mit dem Auftreten einer Virämie nach Transplantation assoziiert (Kosulin et al., 2018; 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 anderen 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 spezifischer T-Zell-Immunität oder ein AdV-DNA-Nachweis (↓).

Begründung der Empfehlung:

Ausreichende 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 NAT für Risikopatienten durchgeführt werden (**↑↑ Kinder/↑ Erwachsene**), analog zu einer europäischen *Guideline*, die auch auslösende Risikofaktoren für das Screening definiert. 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, ggf. anderer Grenzwert in der Gesamteinschätzung möglich)
- Behandlung mit Alemtuzumab

(ii) Das Screening sollte wöchentlich durchgeführt werden für die Dauer der Risikoperiode, die mit zunehmender Immunrekonstitution 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. 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 Blutscreening 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 ein "Position Statement" der *European Society of Blood and Marrow Transplantation* (Hiwarkar et al., 2018), drei Reviews (Cesaro, 2023; Ison and Hayden, 2016; Lion, 2019) und zwölf Originalarbeiten (Feghoul et al., 2015; Fisher et al., 2019; Hubmann et al., 2016; Kosulin et al., 2019; Lee et al., 2013; Lee et al., 2016; Morfin et al., 2005; Mynarek et al., 2014; Rynans et al., 2015; Sedlacek et al., 2019; Sive et al., 2012; Yilmaz et al., 2013), die mit zwei Ausnahmen (Fisher et al., 2019; 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 (Faktor 5 bis 10) geringer (Sedlacek et al., 2019), 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 allogen 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 NAT-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 Spezies 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 Stuhlscreeing 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 (Kosulin et al., 2016). 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; Kosulin et al., 2018; Lion et al., 2010; Mynarek et al., 2014; Srinivasan et al., 2015). Alle diese Studien verwendeten als Methode zum Virusnachweis im Stuhl eine quantitative NAT (für die Auswahlkriterien für NAT-Verfahren siehe den Abschnitt über Blut-Screening). Die Ergebnisse dieser Studien zeigen zugleich, dass qualitative NAT-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 NATs 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 Stuhlscreeing kann aber ein Blutscreeing 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 für Erwachsene gegeben werden kann.

Empfehlungen zu SOT:

Aufgrund von fehlenden Studien kann ein systematisches Monitoring nicht empfohlen werden (↓). Die Diagnostik erfolgt bei klinischem Verdacht auf AdV-Infektion (siehe 1.5.).

Begründung der Empfehlung

Diese Empfehlung ist in Übereinstimmung mit den 2019 publizierten "*Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice*" (Florescu et al., 2019). Neuere Studiendaten, die ein systematisches Monitoring nach SOT unterstützen würden, liegen nicht vor.

2.3. Präemptive Therapie

Empfehlungen für allo-SZT:

- (i) Die Immunsuppression soll soweit wie möglich reduziert werden (↑↑).
- (ii) Eine präemptive antivirale Therapie soll für signifikant virämische Patienten mit wenigstens einem Risikofaktor (siehe oben) frühzeitig durchgeführt werden (↑↑), z.B. mit i.v. CDV (3–5 mg/kg/Woche für 2 Wochen; danach jede zweite Woche); ein alternatives Dosierungsschema ist 1mg/kg/ dreimal wöchentlich, ggf. Brincidofovir als Patienten-individuelle Anfertigung (keine Zulassung verfügbar). Nephroprotektive Maßnahmen sollten auch bei der präemptiven Gabe von CDV ergriffen werden (↑).
- (iii) Für den CDV-Therapiebeginn sollten laborabhängige Grenzwerte evaluiert werden, solange nicht belegt ist, dass ein internationaler Standard zur besseren Übereinstimmung von Viruslastwerten führt 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 (↔).
- (iv) Wenn sich ein Versagen der präemptiven Therapie durch steigende Viruslasten abzeichnet, sollte die Herstellung AdV-spezifischer T Zellen vorbereitet werden (↑).

Begründung der Empfehlung:

Zu (i-iv) Auch wenn es keine kontrollierte klinische Studie zur präemptiven Cidofovir-Therapie gibt, erfolgt die Empfehlung analog zur ECIL *guideline*, Literatur und Begründung siehe dort (Matthes-Martin et al., 2012). Eine neuere retrospektive, multizentrische Kohorten-Studie zum Einsatz von Cidofovir bei erwachsenen SZT Patienten unter verschiedenen Indikationen zeigte eine hoch signifikante Senkung der AdV Viruslasten (Stern et al., 2021), eine weitere Studie zur präemptiven Therapie bei pädiatrischen SZT-Patienten verglich verschiedene Dosierungen, wobei es einen nicht signifikanten Trend zum besseren Ansprechen bei 1mg/kg dreimal wöchentlich gab (Guerra Sanchez et al., 2018).

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. Die Verwendung von Angaben in *international units* (IU) statt Kopien ist neuerdings möglich, da die WHO einen Standard zur Verfügung gestellt hat (Fryer et al., 2018). Allerdings gibt es keine

Studie, die eine bessere Interlabor-Übereinstimmung von Viruslasten bei einer Kalibration in IU/ml statt Kopien/ml belegt hat, ferner ist bei keiner der im Folgenden noch zitierten neueren Arbeiten eine Kalibration in IU/ml erfolgt. Der o.g. Grenzwert von 1×10^4 Kopien/ml wurde auch für zukünftige Therapiestudien vorgeschlagen (Lee et al., 2013) bzw. Patienten mit einer "peak" Viruslast $< 1 \times 10^4$ Kopien/ml wurden als Referenzgruppe verwendet, auf die sich die *Hazard Ratios* bei Patientengruppen mit höheren Viruslasten beziehen (Kosulin et al., 2019). Ein "Position Statement" der *European Society of Blood and Marrow Transplantation* empfiehlt allerdings bereits den Beginn einer präemptiven Therapie bei Viruslasten $> 10^3$ Kopien/ml (Hiwarkar et al., 2018).

Niedrige Viruslasten haben sicher keinen Einfluss auf die Mortalität (Mynarek et al., 2014; Rynans et al., 2015), sind auch nicht mit einer AdV-Erkrankung assoziiert (Ganzenmueller et al., 2011; Lee et al., 2013) und werden sogar sporadisch im EDTA-Vollblut (max. $1,7 \times 10^3$ Kopien/ml) von gesunden Blutspendern nachgewiesen, allerdings wahrscheinlich nicht im Plasma (Heim et al., 2003; Patel et al., 2015). Eine große multinationale Studie (241 Patienten eingeschlossen) zur Assoziation von Viruslasten und Mortalität bei pädiatrischer allo-SZT bestätigte diese Ergebnisse eindrucksvoll (Zecca et al., 2019). Viruslasten $< 10^3$ Kopien/ml waren ebenso wie negative Viruslastbefunde mit niedriger Mortalität assoziiert, jeder (weitere) Anstieg der "peak" Viruslast um eine log Stufe (Faktor 10) aber mit einem Anstieg der "Hazard ratio" um 47%. Patienten mit peak Viruslasten oberhalb der 90% Perzentile (d.h. $> 4,75 \times 10^6$ Kopien/ml) hatten eine Mortalität von 58% im Vergleich zu 13% Mortalität bei allen anderen Patienten unter der 90% Viruslastperzentile.

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. Interessant sind in diesem Zusammenhang die Ergebnisse einer retrospektiven Studie, in der bereits der Nachweis einer Virämie (nicht das Überschreiten eines Grenzwertes) eine präemptive Therapie auslöste, für diese dann aber keine Reduktion der Mortalität nachgewiesen werden konnte (Fisher et al., 2019).

Letztlich ist es aufgrund der nicht vollständigen Vergleichbarkeit von Viruslastwerten zwischen verschiedenen Testverfahren und Laboren weiterhin nicht möglich, einen allgemein gültigen Viruslast Grenzwert für den Therapiebeginn festzulegen, allerdings dürfte dieser je nach Zentrum im Bereich von 1×10^3 bis 1×10^4 Kopien (bzw. IU)/ml liegen. Ein späterer Therapiebeginn bei deutlich höheren Viruslasten ist nicht ratsam, da ein Nichtansprechen auf CDV bei hohen Viruslasten ($> 1 \times 10^6$ Kopien/ml) beschrieben wurde (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). Auch beim epidemischen Auftreten von AdV-F (Typ 41) Infektionen auf pädiatrischen SZT Stationen wurden keine disseminierte Erkrankung bzw. Mortalität beschrieben, was die geringe Pathogenität von AdV-F im SZT Bereich belegt (Lefevre et al., 2021; Mattner et al., 2008). Bislang gibt es nur einen einzigen Fallbericht über eine tödlich verlaufende Spezies AdV-F-Infektion (Slatter et al., 2005) und eine Arbeit, die eine potentielle Leberschädigung bei vier erwachsenen SZT Patienten beschreibt, wobei allerdings eine direkte Ätiologie durch AdV-F fraglich ist (Lefevre et al., 2023).

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.

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 und in vitro niedrigere IC₅₀ als CDV bei allen bislang untersuchten AdV Typen aufweist (Florescu and Keck, 2014; Hanaoka et al., 2022). BCV ist allerdings bislang auch für andere Indikationen nicht zugelassen. 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 am Studiendesign liegen (zwei Behandlungsgruppen mit wöchentlicher bzw. zweimal wöchentlicher oraler BCV-Gabe 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 von BCV 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. Die Ergebnisse einer Phase III-Studie, die den präemptiven Einsatz (bzw. die Behandlung von Patienten mit lokalisierten Infektionen) mit der Behandlung disseminierter Infektionen verglich, sind nur online verfügbar (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02087306>). Im Wesentlichen zeigte sich eine niedrigere Mortalität in der präemptiv behandelten Gruppe, aber in beiden Gruppen eine ähnliche starke Senkung der Viruslast um 2 bis 3 log-Stufen. Publierte Fallserien bzw. retrospektive Studien beurteilen die Wirkung einer präemptiven BCV-Gabe ebenfalls positiv, insbesondere auch als "salvage therapy" bei fehlendem Ansprechen auf CDV (Ehlert et al., 2021; Lee et al., 2016).

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).

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).

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

Empfehlungen zur SOT und allo-SZT:

Eine antivirale Prophylaxe kann nicht empfohlen werden (↓).

Begründung: 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 NAT erfolgen (↔).

(ii) Wenn möglich, soll die immunsuppressive Therapie reduziert bzw. abgesetzt werden (↑↑).

(iii) Es soll eine antivirale Therapie durchgeführt werden, z.B. mit i.v. CDV (5 mg/kg/Woche für 2-3 Wochen (↑↑); dann jede zweite Woche. Ggf. ist eine alternative Therapie mit Brincidofovir als Patienten-individuelle Anfertigung (keine Zulassung verfügbar) möglich. Als Nephroprotektion sollte am Tag der CDV-Gabe unter Hyperhydration 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 frühzeitig für Patienten, die nicht auf eine antivirale Therapie ansprechen, und wenn möglich im Rahmen von klinischen Studien durchgeführt werden (↑).

Begründung der Empfehlung:

Zu (i) Neben der Diagnostik durch Viruslastbestimmung im peripheren Blut mittels quantitativer NAT sollten (analog zu nicht immunsupprimierten Patienten) an der Symptomatik ausgerichtete Proben entnommen und untersucht werden 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 (Begründung und Literaturzitate siehe allgemeiner Teil).

zu (ii) und (iii) Die Therapieempfehlungen entsprechen der *ECIL guideline* (Matthes-Martin et al., 2012). Aufgrund der neueren Literatur zum therapeutischen Einsatz von CDV (Caruso Brown et al., 2015; Lee et al., 2016; Mynarek et al., 2014; Riggsbee et al., 2023; Sive et al., 2012; Stern et al., 2021) erscheint keine Überarbeitung dieser Empfehlungen erforderlich. Eine kontrollierte klinische Studie hierzu liegt weiterhin nicht vor. In der Literatur werden zum Teil auch andere Cidofovir-Dosierungen verwendet: zum Teil wird nach zwei bis drei Wochen auf die Verlängerung der Dosierungsfrequenz auf jede zweite Woche verzichtet, gelegentlich wird niedriger dosiert (3mg/kg wöchentlich), zum Teil werden 1mg/kg dreimal wöchentlich i.v. gegeben (Lindemans et al., 2010; Stern et al., 2021). Eine multizentrische, retrospektive Analyse, die verschiedene Indikationen und Dosierungen von CDV einschloss, zeigte eine signifikante Senkungen der ADV-Virämien (Stern et al., 2021). Allerdings berichtete eine andere retrospektive Studie über eine längere Krankheitsdauer bei CDV (und BCV) behandelten pädiatrischen

Patienten im Vergleich zu unbehandelten Patienten (Thomas et al., 2021). Da aber keine einheitlichen Kriterien für die Indikation zur antiviralen Therapie bestanden, deshalb überwiegend die Patienten mit einer schwereren Erkrankung behandelt wurden und keine Viruslastdaten veröffentlicht wurden, ist dieses Ergebnis nur wenig aussagekräftig.

BCV hat aufgrund geringerer Nephrotoxizität und niedrigerer (*in vitro*) IC₅₀ Werte eine größere therapeutische Breite und ist somit potentiell besser wirksam als CDV (Chittick et al., 2017; Florescu and Keck, 2014; Hanaoka et al., 2022; Matthes-Martin et al., 2012). Allerdings ist es nicht zugelassen und zum Einsatz von BCV bei symptomatischen AdV-Infektionen liegen keine kontrollierten Studien vor, allerdings eine größere Zahl von Fallberichten und Fallsammlungen mit weit überwiegend positiven Ergebnissen (Chan et al., 2021; Florescu et al., 2012; Keyes et al., 2016; Lee et al., 2016; Meena et al., 2019; Paolino et al., 2011; Ramsay et al., 2017; Voigt et al., 2016). Eine abgeschlossene Phase III-Studie, die die präemptiven BCV Gabe mit dem Einsatz bei disseminierter AdV-Erkrankung vergleicht, wurde noch nicht publiziert, zeigt aber eine ähnliche Senkung der Viruslast in beiden Gruppen, jedoch eine deutlich höhere Mortalität in der bereits schwer erkrankten Gruppe (<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 noch nicht gegeben werden. Bei Versagen von CDV und AdV-spezifischer T-Zellen sollte der Einsatz von BCV im individuellen Heilversuch erwogen werden. Das Medikament ist als individuelle Rezeptur erhältlich, Bezugsadressen können bei den Autoren erfragt werden.

Zu (iv) Der adoptive Transfer AdV-spezifischer T-Zellen hat in Fallserien zu Ansprechraten zwischen 71% und 86% geführt bei Patienten mit refraktärer AdV-Infektion (Feucht et al., 2015; Tzannou et al., 2017). Obwohl die Ergebnisse einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase III-Studie zum Wirksamkeitsnachweis derzeit noch nicht vorliegen, empfehlen wir wegen der hohen Letalität der symptomatischen Infektion bei Versagen der antiviralen Therapie den frühzeitigen Einsatz AdV-spezifischer T-Zellen.

Empfehlungen zu SOT:

(i) Neben der Diagnostik durch Viruslastbestimmung im peripheren Blut durch quantitative NAT soll eine an der Symptomatik ausgerichtete Probe entnommen und untersucht werden (↑↑). Die Untersuchung dieser Proben sollte mittels quantitativer NAT 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 soll wenn möglich die immunsuppressive Therapie reduziert werden (↑↑). Eine antivirale Therapie mit i.v. CDV (3–5 mg/kg /Woche für 2–3 Wochen; danach jede zweite Woche) kann durchgeführt werden (↔).

Begründung der Empfehlung:

Zu (i) Neben der Viruslastbestimmung im peripheren Blut durch quantitative NAT 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 NAT-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 NATs 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.

Diese Empfehlung ist in Übereinstimmung mit einer 2019 erschienen Leitlinie der *Infectious Diseases Community of Practice of the American Society of Transplantation* (Florescu et al., 2019), die dort zitierten Arbeiten wurden hier nicht noch einmal aufgeführt. Allerdings betont die Amerikanische Leitlinie die histopathologische Untersuchung von Biopsien als diagnostischen "Gold Standard". Aufgrund der invasiven Vorgehensweise sollten Biopsien aber nur entnommen werden, wenn mit den weiter oben genannten Verfahren keine AdV Diagnose gestellt werden konnte.

Zu (ii) Bei NTX wird oft, aber nicht immer 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; Jagannathan et al., 2023; 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; Watanabe et al., 2021). 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-getriggelter 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; Lee et al., 2018; Mihaylov et al., 2022; Myerowitz et al., 1975; Norris et al., 1989; Saquib et al., 2010; Sudhindra et al., 2019), 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). In Einzelfällen wurde auch die Übertragung von AdV mit der transplantierten Niere berichtet und versucht, diese durch Sequenzierungen zu belegen (Pettengill et al., 2019; Sherman et al., 2021). Allerdings ist selbst bei Sequenzidentität in der komplett genomischen Sequenzierung dies nicht beweisbar, da sequenzidentische Stämme von Adenoviren weiträumig und über viele Jahre zirkulieren können (Gotting et al., 2022).

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). Auch AdV assoziierte Abszesse in der Transplantatleber wurden beschrieben (Matar et al., 2021). 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. Ebenso ist eine retrospektive Studie zur Häufigkeit von positiven AdV-PCRs bei verschiedenen SOT Patienten zu beurteilen, bei der am häufigsten (in 14,8%) positive Ergebnisse bei LTx Patienten gefunden wurden (Boge et al., 2019). 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; Florescu et al., 2019). 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 und kombinierter Her-/Nierentransplantation auftreten (Bruminhent et al., 2015; Ivan et al., 2004; Serrano et al., 2018; Xu et al., 2018) und mit quantitativer NAT 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; Philo et al., 2018). 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) Diese Empfehlung ist in Übereinstimmung mit einer 2019 erschienen Leitlinie der *Infectious Diseases Community of Practice of the American Society of Transplantation* (Florescu et al., 2019). Zahlreiche Fallberichte und Fallsammlungen mit meist positiven Ergebnissen sind zur CDV Therapie veröffentlicht worden, eine kontrollierte klinische Studie ist aber nicht verfügbar (Bruminhent et al., 2015; Carter et al., 2002; Cimsit et al., 2012; Doan et al., 2007; Engelmann et al., 2009; Grasa et al., 2023; Hatakeyama et al., 2003; Kerensky et al., 2013; Kim et al., 2015; Matar et al., 2021; Riggsbee et al., 2023; Saquib et al., 2010; Seidemann et al., 2004; Serrano et al., 2018; Xu et al., 2018). Für die Behandlung mit BCV liegen noch nur wenige Erfahrungen vor (Londeree et al., 2020; Philo et al., 2018; Sherman et al., 2021; Sudhindra et al., 2019; Sulejmani et al., 2018), außerdem ist BCV nicht zugelassen, deshalb kann derzeit keine Empfehlung gegeben werden.

Für die Verfasser¹:

Hermann Einsele (DGHO)

Lutz Fischer (DTG)

Albert Heim (GfV)

Britta Maecker-Kolhoff (GPOH)

Ansgar Schulz (API)

¹ Wir danken Manfred Hönig (DGKI) und Jörg Kalfß (DGCH) für ihren Beitrag zur ursprünglichen Fassung dieses Kapitels.

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.
- Boge, C.L.K., Fisher, B.T., Petersen, H., Seif, A.E., Purdy, D.R., Galetaki, D.M., Hodinka, R.L., Cardenas, A.M., and Kajon, A.E. (2019). Outcomes of human adenovirus infection and disease in a retrospective cohort of pediatric solid organ transplant recipients. *Pediatr Transplant* 23, e13510.
- 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.
- 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. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 59, 3718-3725.
- Cesaro, S. (2023). Adenovirus infection in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Transpl Infect Dis*, e14173.
- Chan, S.Y., Prockop, S.E., Boulad, F., Papanicolaou, G.A., and Lee, Y.J. (2021). Rapid Virologic Response to Brincidofovir in Children with Disseminated Adenovirus Infection. *Infect Chemother* 53, 572-577.
- 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. *Clin Infect Dis* 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*.
- Dhingra, A., Hage, E., Ganzenmueller, T., Bottcher, S., Hofmann, J., Hamprecht, K., Obermeier, P., Rath, B., Hausmann, F., Dobner, T., *et al.* (2019). Molecular Evolution of Human Adenovirus (HAdV) Species C. *Sci Rep* 9, 1039.
- 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.
- Ehlert, K., Schulte, J.H., Kuhl, J.S., Lang, P., Eggert, A., and Voigt, S. (2021). Efficacy of Brincidofovir in Pediatric Stem Cell Transplant Recipients With Adenovirus Infections. *J Pediatric Infect Dis Soc*.
- 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.
- Fattouh, R., Stapleton, P.J., Eshaghi, A., Thomas, A.D., Science, M.E., Schechter, T., Streitenberger, L., Hubacek, P., Yau, Y.C.W., Brown, M., *et al.* (2022). A Prolonged Outbreak of Human Adenovirus A31 (HAdV-A31) Infection on a Pediatric Hematopoietic

Stem Cell Transplantation Ward with Whole Genome Sequencing Evidence of International Linkages. *Journal of clinical microbiology* 60, e0066522.

Feghoul, L., Chevret, S., Cuinet, A., Dalle, J.H., Ouachee, M., Yacouben, K., Fahd, M., Guerin-El Khourouj, V., Roupert-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., Opher, 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.

Fisher, B.T., Boge, C.L.K., Petersen, H., Seif, A.E., Bryan, M., Hodinka, R.L., Cardenas, A.M., Purdy, D.R., Loudon, B., and Kajon, A.E. (2019). Outcomes of Human Adenovirus Infection and Disease in a Retrospective Cohort of Pediatric Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *J Pediatric Infect Dis Soc* 8, 317-324.

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, D.F., Schaeffer, J.M., and Practice, A.S.T.I.D.C.o. (2019). Adenovirus in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* 33, e13527.

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.

Forstmeier, 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. *J Med Virol* 80, 294-297.

Franz, A., Adams, O., Willems, R., Bonzel, L., Neuhausen, N., Schweizer-Krantz, S., Ruggeberg, 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.

Fryer, J.F., Hockley, J.G., Govind, S., Morris, C.L., and Group, a.t.C.S. (2018). Collaborative Study to Evaluate the Proposed 1st WHO International Standard for Human Adenovirus (HAdV) DNA for Nucleic Acid Amplification Techniques (NAT). In WHO ECBS Report.

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.

Gotting, J., Baier, C., Panagiota, V., Maecker-Kolhoff, B., Dhingra, A., and Heim, A. (2022). High genetic stability of co-circulating human adenovirus type 31 lineages over 59 years. *Virus Evol* 8, veac067.

Grasa, C., Monteagudo-Vilavedra, E., Perez-Arenas, E., Falces-Romero, I., Mozo Del Castillo, Y., Schuffelmann-Gutierrez, C., Del Rosal, T., Mendez-Echevarria, A., Baquero-Artigao, F., Zarauza Santovena, A., *et al.* (2023). Adenovirus Infection in Hematopoietic and Solid Organ Paediatric Transplant Recipients: Treatment, Outcomes, and Use of Cidofovir. *Microorganisms* 11.

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.

Guerra Sanchez, C.H., Lorica, C.D., Arheart, K.L., Perez, M.M., Tekin, A., and Gonzalez, I.A. (2018). Virologic response with 2 different cidofovir dosing regimens for preemptive treatment of adenovirus DNAemia in pediatric solid organ transplant recipients. *Pediatr Transplant*, e13231.

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.

Hanaoka, N., Hazama, M., Fukushima, K., and Fujimoto, T. (2022). Sensitivity of Human Mastadenovirus, the Causal Agent of Pharyngoconjunctival Fever, Epidemic Keratoconjunctivitis, and Hemorrhagic Cystitis in Immunocompromised Individuals, to Brincidofovir. *Microbiol Spectr* 10, e0156921.

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. *J Med Virol* 70, 228-239.

Hiwarkar, P., Amrolia, P., Sivaprakasam, P., Lum, S.H., Doss, H., O'Rafferty, C., Petterson, T., Patrick, K., Silva, J., Slatte, M., *et al.* (2017). Brincidofovir is highly efficacious in controlling adenoviremia in pediatric recipients of hematopoietic cell transplant. *Blood*.

Hiwarkar, P., Kosulin, K., Cesaro, S., Mikulska, M., Styczynski, J., Wynn, R., and Lion, T. (2018). Management of adenovirus infection in patients after haematopoietic stem cell transplantation: State-of-the-art and real-life current approach: A position statement on behalf of the Infectious Diseases Working Party of the European Society of Blood and Marrow Transplantation. *Rev Med Virol* 28, e1980.

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.

Jagannathan, G., Weins, A., Daniel, E., Crew, R.J., Swanson, S.J., Markowitz, G.S., D'Agati, V.D., Andeen, N.K., Rennke, H.G., and Batal, I. (2023). The pathologic spectrum of adenovirus nephritis in the kidney allograft. *Kidney Int* 103, 378-390.

Kerensky, T., Hasan, A., Schain, D., Trikha, G., Liu, C., Rand, K., Soldevila-Pico, C., and Gupte, 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., Wieczorek, 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., Berkowitsch, B., Matthes, S., Pichler, H., Lawitschka, A., Potschger, U., Fritsch, G., and Lion, T. (2018). Intestinal Adenovirus Shedding Before Allogeneic Stem Cell Transplantation Is a Risk Factor for Invasive Infection Post-transplant. *EBioMedicine* 28, 114-119.

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.

Kosulin, K., Pichler, H., Lawitschka, A., Geyeregger, R., and Lion, T. (2019). Diagnostic Parameters of Adenoviremia in Pediatric Stem Cell Transplant Recipients. *Front Microbiol* 10, 414.

Lee, B., Park, E., Ha, J., Ha, I.S., Il Cheong, H., and Kang, H.G. (2018). Disseminated adenovirus infection in a 10-year-old renal allograft recipient. *Kidney Res Clin Pract* 37, 414-417.

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.

Lefevre, C., Salmona, M., Feghoul, L., Ranger, N., Mercier-Delarue, S., Nizery, L., Alimi, A., Dalle, J.H., and LeGoff, J. (2021). Deciphering an Adenovirus F41 Outbreak in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients by Whole-Genome Sequencing. *Journal of clinical microbiology* 59.

Lefevre, C., Thepot, S., Mercier-Delarue, S., Bouille, T., Michonneau, D., Le Goff, J., and Salmona, M. (2023). Adenovirus F41 infection and liver cytolysis in adult hematopoietic stem cell transplant recipients. *J Med Virol* 95, e28922.

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. *Clin Infect Dis* 38, 45-52.

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. *Clin Microbiol Rev* 27, 441-462.

Lion, T. (2019). Adenovirus persistence, reactivation, and clinical management. *FEBS Lett* 593, 3571-3582.

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.

Londeree, J., Winterberg, P.D., Garro, R., George, R.P., Shin, S., Liverman, R., Serluco, A., Romero, R., and Yildirim, I. (2020). Brincidofovir for the treatment of human adenovirus infection in pediatric solid organ transplant recipients: A case series. *Pediatr Transplant* 24, e13769.

Madisch, I., Wolfel, R., Harste, G., Pommer, H., and Heim, A. (2006). Molecular identification of adenovirus sequences: a rapid scheme for early typing of human adenoviruses in diagnostic samples of immunocompetent and immunodeficient patients. *J Med Virol* 78, 1210-1217.

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. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 24, 518-521.

Matar, A.J., Yoon, J.C., Mehta, A.K., Phadke, V.K., Guarner, J., Greer, A.M., Lo, D.J., Magliocca, J.F., and Kitchens, W.H. (2021). Adenovirus causing hepatic abscess formation and unexplained fever in adult liver transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 23, e13435.

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.

Mattner, F., Sykora, K.W., Meissner, B., and Heim, A. (2008). An adenovirus type F41 outbreak in a pediatric bone marrow transplant unit: analysis of clinical impact and preventive strategies. *Pediatr Infect Dis J* 27, 419-424.

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. *J Infect Dis* 177, 459-462.

Meena, J.P., Phillips, R.S., and Kinsey, S. (2019). Brincidofovir as a Salvage Therapy in Controlling Adenoviremia in Pediatric Recipients of Hematopoietic Stem Cell Transplant. *J Pediatr Hematol Oncol* 41, e467-e472.

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. *J Infect Dis* 165, 170-174.

Mihaylov, P., Lutz, A.J., Oppliger, F., and Lin, J. (2022). Adenovirus-Related Fulminant Liver Failure After Kidney Transplantation. *Am J Case Rep* 23, e936564.

Morfin, F., Dupuis-Girod, S., Mundweiler, S., Falcon, D., Carrington, D., Sedlacek, P., Bierings, M., Cetkovsky, P., Kroes, A.C., van Tol, M.J., *et al.* (2005). In vitro susceptibility of adenovirus to antiviral drugs is species-dependent. *Antivir Ther* 10, 225-229.

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.

Myers, C.E., Houldcroft, C.J., Roy, S., Margetts, B.K., Best, T., Venturini, C., Guerra-Assuncao, J.A., Williams, C.A., Williams, R., Dunn, H., *et al.* (2021). Using Whole Genome Sequences to Investigate Adenovirus Outbreaks in a Hematopoietic Stem Cell Transplant Unit. *Front Microbiol* 12, 667790.

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.

Pettengill, M.A., Babu, T.M., Prasad, P., Chuang, S., Drage, M.G., Menegus, M., Lamson, D.M., Lu, X., Erdman, D., and Pecora, N. (2019). Probable Donor-Derived Human Adenovirus Type 34 Infection in 2 Kidney Transplant Recipients From the Same Donor. *Open Forum Infect Dis* 6, ofy354.

Philo, S.E., Anderson, B.D., Costa, S.F., Henshaw, N., Lewis, S.S., Reynolds, J.M., Jayakumar, J., Su, Y.C.F., and Gray, G.C. (2018). Adenovirus Type 21 Outbreak Among Lung Transplant Patients at a Large Tertiary Care Hospital. *Open Forum Infect Dis* 5, ofy188.

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.

Riggsbee, D.L., Alali, M., and Kussin, M.L. (2023). Cidofovir for Viral Infections in Immunocompromised Children: Guidance on Dosing, Safety, Efficacy, and a Review of the Literature. *Ann Pharmacother*, 10600280231176135.

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.

Sam, S.S., Rogers, R., Gillani, F.S., Tsongalis, G.J., Kraft, C.S., and Caliendo, A.M. (2021). Evaluation of a Next-Generation Sequencing Metagenomics Assay to Detect and Quantify DNA Viruses in Plasma from Transplant Recipients. *J Mol Diagn* 23, 719-731.

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.

Saib, 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.

Sarantis, H., Johnson, G., Brown, M., Petric, M., and Tellier, R. (2004). Comprehensive detection and serotyping of human adenoviruses by PCR and sequencing. *Journal of clinical microbiology* 42, 3963-3969.

Sedlacek, P., Petterson, T., Robin, M., Sivaprakasam, P., Vainorius, E., Brundage, T., Chandak, A., Mozaffari, E., Nichols, G., and Voigt, S. (2019). Incidence of Adenovirus Infection in Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients: Findings from the AdVance Study. *Biol Blood Marrow Transplant* 25, 810-818.

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.

Serrano, R.M., Darragh, R.K., and Parent, J.J. (2018). Successful treatment of disseminated adenovirus infection with cidofovir and intravenous immunoglobulin in an infant following heart transplant. *Cardiol Young* 28, 888-889.

Sherman, A.C., Lu, X., Schneider, E., Langston, A., Ellis, C.L., Pastan, S., Bhatnagar, J., Reagan-Steiner, S., Annambhotla, P., Lindstrom, S., *et al.* (2021). Human Adenovirus 11 in 2 Renal Transplant Recipients: Suspected Donor-Derived Infection. *Open Forum Infect Dis* 8, ofab092.

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. *Clin Infect Dis* 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.

Stern, A., Alonso, C.D., Garcia-Vidal, C., Cardozo, C., Slavin, M., Yong, M.K., Ho, S.A., Mehta Steinke, S., Avery, R.K., Koehler, P., *et al.* (2021). Safety and efficacy of intravenously administered cidofovir in adult haematopoietic cell transplant recipients: a retrospective multicentre cohort study. *J Antimicrob Chemother* 76, 3020-3028.

Storsley, L., and Gibson, I.W. (2011). Adenovirus interstitial nephritis and rejection in an allograft. *J Am Soc Nephrol* 22, 1423-1427.

Sudhindra, P., Knoll, B., Nog, R., Singh, N., and Dhand, A. (2019). Brincidofovir (CMX001) for the Treatment of Severe Adenoviral Pneumonia in Kidney Transplant Recipient. *Cureus* 11, e5296.

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. *Biol Blood Marrow Transplant* 19, 1480-1492.

Sulejmani, N., Nagai, S., Safwan, M., Rizzari, M.D., Raoufi, M., Abouljoud, M.S., and Ramesh, M. (2018). Brincidofovir as Salvage Therapy for Adenovirus Disease in Intestinal Transplant Recipients. *Pharmacotherapy* 38, 470-475.

Swartling, L., Allard, A., Torlen, J., Ljungman, P., Mattsson, J., and Sparrelid, E. (2015). Prolonged outbreak of adenovirus A31 in allogeneic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 17, 785-794.

Thomas, S.J., Young, R.T., Steinbach, W.J., and Lugo, D.J. (2021). Risks and outcomes of adenovirus disease in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients-Comparison of current antiviral treatment options. *Transpl Infect Dis* 23, e13505.

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.

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. *J Clin Oncol* 35, 3547-3557.

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. *Clin Infect Dis* 52, 1405-1413.

Voigt, S., Hofmann, J., Edelmann, A., Sauerbrei, A., and Kuhl, J.S. (2016). Brincidofovir clearance of acyclovir-resistant herpes simplex virus-1 and adenovirus infection after stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis* 18, 791-794.

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.

Watanabe, M., Kaneko, S., Usui, J., Takahashi, K., Kawanishi, K., Takahashi-Kobayashi, M., Shimizu, T., Ishii, R., Tawara, T., Tsunoda, R., *et al.* (2021). Literature review of allograft adenovirus nephritis and a case presenting as mass lesions in a transplanted kidney without symptoms of urinary tract infection or acute kidney injury. *Transpl Infect Dis* 23, e13468.

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.

Xu, J., Patel, K.V., Dsouza, M., Almendral, J., Mody, K., and Iyer, D. (2018). Disseminated adenovirus infection in heart and kidney transplant. *Turk Kardiyol Dern Ars* 46, 231-233.

Yilmaz, M., Chemaly, R.F., Han, X.Y., Thall, P.F., Fox, P.S., Tarrand, J.J., De Lima, M.J., Hosing, C.M., Popat, 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. *Clin Infect Dis* 46, 1935-1936.

Zecca, M., Wynn, R., Dalle, J.H., Feuchtinger, T., Vainorius, E., Brundage, T.M., Chandak, A., Mozaffari, E., Nichols, G., and Locatelli, F. (2019). Association between adenovirus viral load and mortality in pediatric allo-HCT recipients: the multinational AdVance study. *Bone Marrow Transplant* 54, 1632-1642.

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 Hauptgenotypen bzw. Serotypen (I-IV) (70-80% Typ I, 10-20% Typ IV); 10 Subtypen
Umweltstabilität	Relativ umweltresistent (unbehülltes, stabiles Virus)
Desinfektionsmittelwirkungsbereich	Viruzide Desinfektionsmittel notwendig (RKI-Liste Bereich B)
Wirt	Mensch (kein Tierreservoir)
Verbreitung	Weltweit
Seroprävalenz	Altersabhängig (Knowles, Pipkin et al. 2003, Gossai, Waterboer et al. 2016) • 4 Jahre: 64% • 9 Jahre: 91% • Erwachsene: 80-90%
Inkubationszeit	unbekannt (i.d.R. asymptomatische Primärinfektion)
Ausscheidung/Übertragung	Primärinfektion wahrscheinlich über den Respirationstrakt. Schmierinfektionen (Urin, Faeces), transplazentare Übertragung und Übertragung mittels Bluttransfusionen (Kuppachi, Kaur et al. 2016) wurden beschrieben. 7% gesunder Blutspender und ca. 50% Stammzelltransplantierter haben eine BKPyV-Virurie. Bei Nierentransplantation (NTX) durch Donor-Organ übertragbar.
Erkrankung Immungesunde	Keine: Primärinfektion asymptomatisch oder milde respiratorische Symptome, nach Primärinfektion im Kindesalter lebenslange Persistenz u.a. im Urogenitaltrakt; Reaktivierung bei Immunkompetenten asymptomatisch.
Erkrankung Immunsupprimierte	Primärinfektion: nicht bekannt Solide Organtransplantation (SOT): Polyomavirus-assoziierte Nephropathie (PyVAN); allogene Stammzelltransplantation (allo-SZT): hämorrhagische Cystitis (HC), Enzephalitis (selten) (Lopes da Silva 2011, Bourlon, Alamoudi et al. 2017, Zhang, 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, Orlando et al. 2014), ins-

besondere bei myeloablativer Konditionierung mit Cyclophosphamid und/oder Busulfan (Cesaro, Dalianis 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 (Gras, Le Flécher et al. 2023). 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, Randhawa 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, Papadimitriou et al. 2004).

Die Quelle des viralen Stammes, der für die PyVAN verantwortlich ist, ist nicht klar. Es wird angenommen, dass der Spender die Hauptquelle der Infektion bei Empfängern ist. Es wurde gezeigt, dass der neutralisierende Serostatus des Spenders mit dem Risiko von BKPyV-Virämie korreliert und Empfänger mit einer schwach neutralisierenden Reaktion gegen den Spenderstamm ein höheres Risiko für BKPyV-Virämie und Nephropathie haben (Dakroub, Touzé et al. 2019). Jedoch ergab die sequenzielle Analyse von BKPyV-positiven Biopsien von der Transplantation bis zur Krankheit, dass bei einigen Patienten der Genotyp, der in der Ausgangsnierenbiopsie identifiziert wurde, im Vergleich zum Genotyp zum Zeitpunkt der PyVAN unterschiedlich war. Dies deutet darauf hin, dass der Spenderstamm nicht allein zur Pathogenese der PyVAN bei diesen Empfängern beitrug (Gras, Nere et al. 2023).

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, Randhawa et al. 2013, Hirsch, Babel et al. 2014, Trofe-Clark and Sawinski 2016, Wunderink, van der Meijden et al. 2017, Hocker, Schneble et al. 2018, Solis, Velay et al. 2018).

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%) (Kloos, Boelens et al. 2013, Gargiulo, Orlando et al. 2014, Rorije, Shea et al. 2014, Cesaro, Dalianis et al. 2018). 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, Orlando et al. 2014). Die Symptome reichen von Hämaturie ohne Dysurie bis zu schmerzhafter Hämaturie mit Abdominalschmerzen. Eine Blasentamponade 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, Hamdi et al. 2016, Schneidewind, Neumann et al. 2016, Wychera, Imlay et al. 2023). Dabei werden chemotherapiebedingte BKPyV-Reaktivierungen in Verbindung mit immunologischen Reaktionen von Spender-Lymphozyten gegen BKPyV-Antigene im uroepithelialen Empfängergerewebe und zelltoxische Wirkungen der verwendeten Immunsuppressiva als Auslöser von Harnverhalt und Nierenversagen angesehen (Leung, Suen et al. 2001, Leung, Yuen et al. 2005). Möglicherweise können BKPyV-Reaktivierungen mit sehr hoher Plasma-Viruslast bei allo-SZT mit HC auch zu gastrointestinalen Blutungen führen (Koskenvuo, Lautenschlager 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, Hamad 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, Randhawa et al. 2013, Hirsch, Babel et al. 2014, Viswesh, Yost et al. 2015, Kuppachi, Kaur et al. 2016, Crowhurst, Nolan et al. 2020). 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 (Lopes da Silva 2011, Chittick, Williamson et al. 2013, Hirsch, Randhawa et al. 2013, Zhang, 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, Baan et al. 2012, Dalianis and Hirsch 2013, Papadimitriou, Randhawa et al. 2016, Shoraka, Abobakri et al. 2020). Aktuelle Daten deuten darauf hin, dass BKPyV eine Rolle bei der Entstehung von Harnblasenkrebs bei Patienten nach solider Organtransplantation spielen kann (Starrett, Yu et al. 2023).

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, Knowles et al. 2002, Kuppachi, Kaur et al. 2016). Es ist zu berücksichtigen, dass Decoy-Zellen nicht spezifisch für BKPyV sind, sondern auch Folge einer hohen JCPyV-Replikation sein können (Kotton, Kamar et al. 2024).
Quantitative <i>Real-time</i> NAT (qNAT) aus Urin	Nach NTX ist die qNAT 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 (Hirsch, Knowles et al. 2002, Hirsch, Randhawa et al. 2013, Hirsch, Babel et al. 2014, Sawinski and Goral 2015, Kuppachi, Kaur et al. 2016, Cesaro, Dalianis et al. 2018). Der konkrete Umrechnungsfaktor zwischen Kopien/ml und Internationalen Units (IU)/ml muss beim jeweiligen Labor erfragt werden.

qNAT aus EDTA-Plasma	Nach NTX ist die qNAT 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, Denburg et al. 2013) als auch bei Erwachsenen ($>10^4$/ml) (Erard, Storer et al. 2004), wobei bei asymptomatischen Patienten kein BKPyV-Screening, weder im Plasma noch im Urin empfohlen wird (Ghosh, Tan et al. 2016, Cesaro, Dalianis et al. 2018). Nach Reduktion der Immunsuppression fällt die Viruslast im Plasma schneller als im Urin (Hirsch, Knowles et al. 2002, Hirsch, Randhawa et al. 2013, Hirsch, Babel et al. 2014, Sawinski and Goral 2015, Boan, Hewison et al. 2016, Sharma, Tzetzso 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-qNAT 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 (Ding, Medeiros et al. 2002, Bergallo, Astegiano et al. 2010, Dadhania, Snopkowski et al. 2010, Astegiano, Bergallo et al. 2011).
BKPyV-microRNA-B1 im Plasma und Urin	Ergänzend zur DNA-NAT als Maß für die BKPyV-Replikation; nur wenige Untersuchungen liegen vor, keine etablierte und validierte Methode (Li, McNicholas et al. 2014, Sharma, Tzetzso et al. 2016, Demey, Bentz et al. 2022).
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 (Singh, Andreoni et al. 2009, Singh, Reisner et al. 2015, Laskin, Singh et al. 2016).

Methode	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, Waterboer 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. Die Messung neutralisierender Antikörper wurde vorgeschlagen zur Risikostratifizierung für BKPyV-Infektionen und als Ersatzparameter für die zelluläre Immunität (Solis, Velay et al. 2018, Leuzinger, Kaur et al. 2023). Verfahren zum Nachweis neutralisierender Antikörper sind allerdings komplex, derzeit weder standardisiert noch validiert und somit für die Routine-Diagnostik nicht geeignet (Pastrana, Brennan et al. 2012, Sharma, Tzetzso et al. 2016, Solis, Velay 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, Tzetzso et al. 2016). Eine erste systematische Meta-Analyse mit 9 Publikationen zeigte, dass Patienten mit einem negativen BKPyV-ELISPOT (Enzyme Linked Immuno Spot Assay) ein signifikant höheres Risiko für eine aktive BKPyV-Infektion hatten (Udomkarnjananun, Kerr et al. 2021).

Nierentransplantatbiopsie und Immunhistologie	Eine Nierentransplantatbiopsie ist bei Verschlechterung der Nierenfunktion (Serumkreatinin-Anstieg, Proteinurie, Hämaturie) zur differential-diagnostischen Abgrenzung zur Transplantat-Abstoßung indiziert. Nur sehr selten bestehen PyVAN und Abstoßung gleichzeitig. Eine eindeutige Differenzierung zwischen diesen beiden Pathophysiologien ist gegenwärtig (noch) nicht eindeutig möglich. Bei der pathologischen Beurteilung sollten daher klinische und Labordaten des Patienten sowie frühere Biopsat-Ergebnisse integriert werden. Für die konkrete Vorgehensweise bei der histologischen Diagnosesicherung der PyVAN wird auf die aktuellen Empfehlungen der zweiten internationalen Konsensus-Leitlinie zum Management von BKPyV bei Nierentransplantation verwiesen (siehe Textfeld 1) (Kotton, Kamar et al. 2024).
Virusisolierung in Zellkulturen	möglich, für die Routinediagnostik nicht geeignet

Die qNAT 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 qNAT 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, Randhawa et al. 2013, Hirsch, Babel et al. 2014).

Vor und nach allo-SZT wird kein generelles BKPyV-Screening empfohlen (Cesaro, Dalianis et al. 2018) (siehe auch 2.1 und 2.2). Die qNAT ist auch bei Stammzelltransplantierten wesentlicher Teil der diagnostischen Abklärung bei Verdacht auf HC (Material: Urin) und bei Auftreten von Hinweisen auf Nierenfunktionseinschränkung (Material: EDTA-Plasma) (Cesaro, Dalianis et al. 2018).

1.4. (Präemptive) Therapie

Die Reduktion bzw. Modifikation der Immunsuppression ist der therapeutische Ansatz der Wahl bei PyVAN (Kuppachi, Kaur et al. 2016) [für Details siehe (Hirsch, Randhawa et al. 2013, Hirsch, Babel et al. 2014, Pham, Schaenman et al. 2014, Barth, Solis et al. 2017)].

Eine optimale Strategie zur Reduzierung der Immunsuppression ist noch nicht definiert worden. Zwei Hauptstrategien zur Reduzierung der Immunsuppression werden empfohlen: entweder werden zuerst die antiproliferativen Medikamente reduziert, oder zuerst die Calcineurininhibitoren (CNI) (siehe Textfeld 2) (Kotton, Kamar et al. 2024). Die Umstellung der Immunsuppression auf alternative Substanzen wurde vorgeschlagen, wenn die virale Clearance nicht allein durch die Reduzierung der Immunsuppression erreicht wird (Tohme, Kalil et al. 2015, Pascual, Berger et al. 2018, Berger, Sommerer et al. 2019, Myint, Chong et al. 2022).

Bei allo-SZT ist Hyperhydratation (intravenöse Gabe isotoner Lösungen) als Prophylaxe für HC beschrieben, insbesondere bei myeloablativer Konditionierung mit Cyclophosphamid und/oder Busulfan (Cesaro, Dalianis et al. 2018).

Zur supportiven Behandlung der HC nach allo-SZT wurden Katheterisierung, i.v. (Hyper-)Hydratierung, Spasmolytika, Analgetika, Blasenspülungen und hyperbare Oxygenierung (Überdruckkammer) eingesetzt (Kloos, Boelens et al. 2013, Rinaldo, Tylden et al. 2013, Gargiulo, Orlando et al. 2014, Cesaro, Dalianis et al. 2018).

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 (Vats, Shapiro et al. 2003, Kuypers, Vandooren et al. 2005, Wadei,

Rule et al. 2006, Savona, Newton et al. 2007, Araya, Lew et al. 2008, Cesaro, Hirsch et al. 2009, Kuypers, Bammens et al. 2009, Wu, Chang et al. 2009, Ganguly, Clough et al. 2010, Johnston, Jaswal et al. 2010, Cesaro, Pillon et al. 2013, Hirsch, Randhawa et al. 2013, Koskenvuo, Dumoulin et al. 2013, Kwon, Kang et al. 2013). Auch die optimale Dosierung für maximale Wirksamkeit bei möglichst geringer Nierentoxizität ist noch nicht abschließend evaluiert (Philippe, Ranchon 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, Dalianis et al. 2018). Eine Reihe von Fallsammlungen weisen auf eine mögliche Wirksamkeit der intravesikalen Gabe von CDV hin (Sakurada, Kondo et al. 2016, Schneidewind, Neumann 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 in einzelnen Fällen eine Therapieoption für HC sein (Hirsch, Randhawa et al. 2013, Rinaldo, Tylden et al. 2013, Papanicolaou, Lee et al. 2015, Tylden, Hirsch et al. 2015), wobei die Substanz derzeit für die Therapie von BKPyV-Infektionen in Deutschland nur nach individueller Rezeptur verfügbar ist.

Intravenöse Immunglobulin-Präparate (IVIG) enthalten BKPyV-spezifische Antikörper mit neutralisierender Aktivität gegen die am meisten verbreiteten BKPyV-Genotypen (Randhawa, Pastrana et al. 2015) und besitzen immunmodulatorische Eigenschaften. Ihre Rolle für die Prophylaxe und Therapie von BKPyV-Infektionen bei solider Organtransplantation (SOT) (inklusive NTX) bzw. allo-SZT wurde in randomisierten prospektiven Studien noch nicht untersucht. Einige Daten aus nicht-randomisierten Kohortenstudien mit relativ kleiner Patientenzahl zeigten, dass die Gabe von IVIG in Kombination mit der Reduktion der Immunsuppression mit einer erhöhten viralen Clearance bei Patienten mit BKPyV-Virämie und PyVAN assoziiert ist (Sener, House et al. 2006, Anyaegbu, Almond et al. 2012, Vu, Shah et al. 2015, Kable, Davies et al. 2017, Mohammad, Kim et al. 2022), so dass in Einzelfällen bei drohendem Transplantatverlust ein Therapieversuch mit IVIG gerechtfertigt ist. Jedoch zeigte eine Studie mit 860 Nierentransplantatempfängern, dass die Verabreichung von IVIG keinen signifikanten Einfluss auf die Dauer der BKPyV-Virämie oder das Auftreten von immunologischen unerwünschten Ereignissen hatte (Naef, Nilsson et al. 2021). Nichtsdestotrotz, 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.

Als prophylaktische Strategie bei Nierentransplantatempfängern mit einem erhöhten Risiko für eine BKPyV-Infektion (definiert als niedriger neutralisierender Antikörpertiter gegen den BKPyV-Stamm des Spenders zum Zeitpunkt der Transplantation) zeigte die Verwendung von IVIG eine deutliche niedrigere Inzidenz von BKPyV-Virämie und PyVAN im Vergleich zur unbehandelten Hochrisikogruppe (Benotmane, Solis et al. 2021). In einer zweiten Studie war die adjuvante Gabe von IVIG bei Patienten mit PyVAN mit einer niedrigeren Viruslast assoziiert (Moon, Chang et al. 2020).

Der Einsatz von BKPyV-neutralisierenden monoklonalen Antikörpern (mAB) stellt eine weitere potenziell therapeutische Option für Transplantatempfänger dar (Nguyen, Devilder et al. 2023). Mehrere klinische Studien zur Wirksamkeit von mAbs- und IVIG-Präparaten gegen BKPyV werden aktuell durchgeführt (NCT04294472, NCT05264259, NCT04222023 und NCT05358106). Experimente im Tiermodell (Makaken) mit einer VLP (*virus like particles*)-basierten Impfung zeigten, dass die aktive Immunisierung in der Lage ist, hohe und stabil neutralisierende Antikörpertiter gegen verschiedene BKPyV-Typen zu induzieren (Peretti, Scorpio et al. 2023).

Der Einsatz des Antirheumatikums Leflunomid im Rahmen der Modifikation der immunsuppressiven Therapie wird nicht mehr empfohlen (Sener, House et al. 2006, Johnston, Jaswal et al. 2010, Hirsch, Randhawa et al. 2013, Rinaldo, Tylden et al. 2013, Hirsch, Babel et al. 2014, Pham, Schaenman et al. 2014, Cesaro, Dalianis et al. 2018).

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 sollte (Knoll, Humar et al. 2014, Lee, Gabardi et al. 2014). Für die Verwendung von Ciprofloxacin ist die Datenlage uneinheitlich (Leung, Yuen et al. 2005, Miller, Glode et al. 2011, Lebreton, Esposito et al. 2016).

Als neue Option erwies sich der Transfer BKPyV-spezifischer T-Zellen von HLA-teilkompatiblen gesunden Spendern bei Patienten mit BKPyV-assoziiierter HC nach allo-SZT sowohl zur Prophylaxe (Gottlieb, Clancy et al. 2021) als auch Therapie (Nelson, Heyenbruch et al. 2020, Koldehoff, Eiz-Vesper et al. 2023) als sehr vielversprechend.

Obwohl noch nicht abschließend beurteilbar, unterstützen sich häufende Beweise den potenziellen Einsatz von BKPyV-spezifischen T-Zellen auch bei Empfängern von soliden Organtransplantaten. Die ersten Einsätze bei Empfängern mit einer BKPyV-Virämie ($>10^4$ Kopien/ml) zeigten, dass diese Patienten klinische Vorteile ohne Nebenwirkungen hatten (Nelson, Heyenbruch et al. 2020). Darüber hinaus wurden BKPyV- oder JCPyV-T-Zell-Präparate bei Patienten mit PML mit vielversprechenden Ergebnissen eingesetzt (Berzero, Basso et al. 2021, Hopfner, Möhn et al. 2021). Derzeit steht diese Therapie nur in spezialisierten und im Rahmen klinischer Studien zur Verfügung.

Der Zusammenhang zwischen genetischer Diversität und klinischem Verlauf ist bei BKPyV wenig untersucht (Blackard, Davies et al. 2020). Wenige Autoren untersuchten die Hypothese, dass bestimmte BKPyV-Genotypen oder Subtypen möglicherweise ein größeres pathogenes Potenzial haben im Vergleich zu anderen. Die Variabilität der VP-1- und NCCR-Regionen scheint die Replikationsrate und die Pathogenese beeinflussen zu können (Olsen, Hirsch et al. 2009, Varella, Zalona et al. 2018).

Die genetische Diversität von BKPyV innerhalb eines Individuums wurde ebenfalls analysiert und zeigte, dass die NCCR-Region einzigartige Nukleotid-Unterschiede (Quasispezies) innerhalb jeder Variante hat. Die Quasispezies entwickelt sich im Laufe der Zeit weiter, und Rearrangements im NCCR-Bereich können potentiell die Virusreplikationsrate beeinflussen (Zhao and Imperiale 2021).

1.5. Virusresistenz

Entfällt

2. Spezieller Teil mit jeweils konsensbasierten Empfehlungen

2.1. Virologisches Screening vor Transplantation

2.1.1 Empfehlungen vor NTX:

Bei Patienten mit terminalem Nierenversagen als Folge einer PyVAN **sollte** unmittelbar vor NTX eine BKPyV-Viruslastbestimmung mittels qNAT als Ausgangswert im Plasma durchgeführt werden (Hirsch, Babel et al. 2014) (↑). Weitere BKPyV-spezifische Untersuchungen von Spender und Empfänger vor NTX (Antikörperbestimmungen, T-Zell-Diagnostik) werden derzeit nicht empfohlen (Hirsch, Babel 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, Babel et al. 2014) (↑).

2.1.2 Empfehlungen vor SOT (außer NTX):

BKPyV-spezifische Diagnostik (Serologie und Molekularbiologie) **soll** weder beim Spender noch beim Empfänger erfolgen (Hirsch, Babel et al. 2014) (↓).

2.1.3 Empfehlungen vor allo-SZT:

Es **sollte** keine BKPyV-spezifische Diagnostik (Serologie und Molekularbiologie) bei Spender und Empfänger erfolgen (Tomblyn, Chiller et al. 2009, Rorije, Shea et al. 2014, Ghosh, Tan et al. 2016, Cesaro, Dalianis et al. 2018) (↓).

2.2. Virologisches Monitoring nach Transplantation

2.2.1 Empfehlungen nach NTX:

Bei Erwachsenen **soll** einmal pro Monat ein BKPyV-Monitoring mittels qNAT im EDTA-Plasma für die ersten 9 Monate nach NTX, danach alle 3 Monate bis 2 Jahre nach Transplantation durchgeführt werden (Hirsch, Randhawa et al. 2013, Hirsch, Babel et al. 2014) (↑↑). Das BKPyV-Monitoring **kann** nach einer Multi-Organ-Transplantation bis 3 Jahre verlängert werden (Kotton, Kamar et al. 2024) (↔).

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, Babel et al. 2014) (↔).

Bei einer BKPyV-Virurie $> 10^7$ Kopien/ml **soll** eine Bestimmung der BKPyV-Viruslast im EDTA-Plasma erfolgen (Hirsch, Randhawa et al. 2013, Hirsch, Babel et al. 2014) (↑↑).

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, Knowles et al. 2002, Hirsch, Randhawa et al. 2013, Hirsch, Babel et al. 2014, Sawinski and Goral 2015).

Bei einer unklaren Nierenfunktionsstörung in Kombination mit einer persistierenden BKPyV-Virämie **soll** eine Nierentransplantat-Biopsie zum Ausschluss von anderen Differentialdiagnosen durchgeführt werden (Hirsch, Randhawa et al. 2013, Hirsch, Babel et al. 2014) (siehe auch den unten folgenden Hinweis zu Nierentransplantat-Biopsien) (Kotton, Kamar et al. 2024) (↑↑). Mindestens zwei Biopsien **sollten** entnommen werden, die vorzugsweise Medullage-webe enthalten **sollten** (↑).

Bei persistierender BKPyV-Virämie ($> 10^3$ Kopien/ml für 2-3 Wochen) **sollte** alle 2-4 Wochen eine Bestimmung der BKPyV-Viruslast im EDTA-Plasma durchgeführt werden, um die Dynamik und Reaktion auf die Intervention zu beurteilen (Reduktion bzw. Modifikation der Immunsuppression) (Hirsch, Babel et al. 2014, Kotton, Kamar et al. 2024) (↑).

Die Empfehlungen zur Durchführung und histopathologischen Untersuchung einer Nierentransplantat-Biopsie sind dem nachfolgenden Textfeld 1 zu entnehmen.

Textfeld 1: Empfehlungen zur histologischen Sicherung einer PyVAN gemäß der zweiten internationalen Konsensusrichtlinie zur Behandlung des BK-Polyomavirus (BKPyV) nach Nierentransplantation (Kotton, Kamar et al. 2024).

Bei einer nachweisbaren BKPyV-Virämie soll eine Nierenbiopsie bei klinischer Indikation (Serumkreatinin-Anstieg, Proteinurie, Hämaturie) erfolgen (↑↑).
Bei einer nachweisbaren BKPyV-Virämie und stabiler Nierenfunktion sollte eine Nierenbiopsie erwogen werden für Patienten mit einem hohen immunologischen oder virologischen Risiko (↑).
Bei der Interpretation von Nierenbiopsien sollten die Ergebnisse der klinischen, labortechnischen und virologischen Daten sowie die Ergebnisse früherer Nierenbiopsien berücksichtigt werden (↑).
Bei der histologischen Diagnosesicherung soll die semiquantitative BKPyV-Viruslast im Gewebe (polyoma tissue viral load score, PyVL) bestimmt werden, um eine Klassifikation gemäß den aktuellen Banff-Kriterien zu ermöglichen (↑↑).
Parallel dazu soll bei der histologischen Diagnosesicherung die Klassifikation der <i>American Society of Transplantation</i> unter Verwendung der fünf Klassen PyVAN-A, B1, B2, B3 und C erfolgen, um das Ausmaß der Inflammation und Tubulitis abschätzen zu können (↑↑).
Bei einer nachweisbaren BKPyV-Virämie soll eine Antikörper-vermittelte Abstoßung diagnostiziert werden, wenn die diagnostischen Banff-Kriterien erfüllt sind (↑↑).
Eine begleitende, interstitielle TCMR (T-Zellvermittelte Abstoßung, Banff-Klasse IA/B) soll nicht anhand der Inflammation und Tubulitis diagnostiziert werden (↓); stattdessen soll eine erläuternde diagnostische Kommentierung unter Berücksichtigung einer interdisziplinären Diskussion erfolgen (↑↑).
Die histologische Bestätigung der Diagnose einer PyVAN soll anhand der Immunhistochemie (Klon PAb 416 gegen SV40 <i>large T-Antigen</i>) erfolgen (↑↑).
Bei Patienten mit einer nachweisbaren BKPyV-Virämie soll routinemäßig eine Immunhistologie unter Verwendung des SV40 <i>large T-Antigen</i> erfolgen (↑↑).
Bei Patienten mit unbekannter BKPyV-Virämie und Entzündungszeichen in der Biopsie sollte eine Immunhistologie unter Verwendung des SV40 <i>large T-Antigen</i> erfolgen (↑).
Eine routinemäßige Immunhistologie unter Verwendung des SV40 <i>large T-Antigen</i> sollte nicht bei Patienten mit nicht nachweisbarer BKPyV-Virämie erfolgen (↓).
Eine Nierenbiopsie im Allograft-Transplantat sollte nicht während der Rückbildung einer BKPyV-Virämie bzw. PyVAN erfolgen (↓), außer eine Abstoßung oder andere renale Erkrankungen werden vermutet und bei einem Nachweis zu einem veränderten Management führen (↑).

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) **soll**, ähnlich zu den Erwachsenen, einmal pro Monat ein BKPyV-Monitoring mittels qNAT im EDTA-Plasma für die ersten 9 Monate nach NTX, danach alle 3 Monate bis 2 Jahre nach Transplantation durchgeführt werden (↑↑). Das 3-monatliche Screening-Intervall **kann** bis 36 Monate nach NTX verlängert werden (Kotton, Kamar et al. 2024) (↔). Der Grund für die verlängerte BKPyV-Überwachung besteht darin,

dass bei knapp 10% der Kinder mit einer BKPyV-Virämie dieses Ereignis spät, d.h. jenseits des 2. Jahres nach NTX auftritt (Hymes and Warshaw 2006, Hymes, Greenbaum et al. 2007, Harambat, van Stralen et al. 2013, Hirsch, Babel et al. 2014, Hocker, Schneble et al. 2018).

Bei einer BKPyV-Virurie $> 10^7$ Kopien/ml **soll** eine Bestimmung der BKPyV-Viruslast im EDTA-Plasma durchgeführt werden (Hirsch, Randhawa et al. 2013, Hirsch, Babel et al. 2014) (↑↑).

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, Knowles et al. 2002, Hirsch, Randhawa et al. 2013, Hirsch, Babel et al. 2014, Sawinski and Goral 2015).

Das weitere Vorgehen bei Virämie und Nierenfunktionsstörung **sollte** analog zu dem bei Erwachsenen durchgeführt werden (↑). Bei persistierender Virämie $> 10^4$ Kopien/ml unter Reduktion der Immunsuppression und stabiler renaler Funktion **kann** die Durchführung einer Biopsie in Betracht gezogen werden, da der Kreatinin-Anstieg bei Kindern mit einer signifikanten Nierenschädigung verzögert auftreten kann (Kotton, Kamar et al. 2024) (↔).

2.2.2 Empfehlungen nach SOT (außer NTX):

Es **soll** kein generelles BKPyV-qNAT-Monitoring durchgeführt werden (Hirsch, Babel et al. 2014, Kuppachi, Kaur et al. 2016) (↓). Allerdings ist die Durchführung einer BKPyV-Testung mittels qNAT aus EDTA-Plasma aus differentialdiagnostischen Überlegungen bei Zeichen einer renalen Dysfunktion empfehlenswert (Kuppachi, Kaur et al. 2016) (↑). Dies schließt bei positivem BKPyV-qNAT Resultat die Entnahme und immunhistochemische Untersuchung einer Nierenbiopsie mit ein (vgl. 2.4) (Kotton, Kamar et al. 2024) (↑).

2.2.3 Empfehlungen nach allo-SZT:

Es **sollte** kein generelles BKPyV-NAT-Monitoring durchgeführt werden (↓). Bei Auftreten von Hinweisen auf eine Nierenfunktionseinschränkung oder HC **sollte** die Bestimmung der BKPyV-Viruslast mittels qNAT im Plasma erfolgen (Cesaro, Dalianis 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, Rorije, Shea et al. 2014, Ghosh, Tan et al. 2016). BKPyV-Viruslasten im Plasma von $>10^3$ - 10^4 Kopien/ml werden in mehr als zwei Drittel der Episoden einer BKPyV-bedingten HC gefunden (Tomblyn, Chiller et al. 2009, Zaia, Baden et al. 2009, Kloos, Boelens et al. 2013, Gargiulo, Orlando et al. 2014, Ghosh, Tan et al. 2016, Cesaro, Dalianis et al. 2018). 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, Dalianis et al. 2018).

2.3. Empfehlungen zur (präemptiven) Therapie

2.3.1 Empfehlungen für erwachsene und pädiatrische NTX:

Bei einer BKPyV-Virämie $> 10^4$ Kopien/ml (präsumptive PyVAN) **soll** eine Reduktion der immunsuppressiven Therapie (zum konkreten Vorgehen siehe Textfeld 2) sowie eine Kontrolle der Viruslast im Plasma alle 2-4 Wochen erfolgen (↑↑) (Kotton, Kamar et al. 2024).

Textfeld 2: Empfehlungen zur Reduzierung der Immunsuppression gemäß der zweiten internationalen Konsensusrichtlinie zur Behandlung des BK-Polyomavirus (BKPyV) nach Nierentransplantation (Kotton, Kamar et al. 2024)

<u>Allgemeine Empfehlungen:</u>	• Überprüfung der Dosierungen und Konzentrationen von Immunsuppressiva im institutionellen Zielbereich (↑) • Überwachung der BKPyV-Virämie alle 2-4 Wochen bis zur Clearance oder zur stabilen Viruslast < 10³ Kopien/ml (↑↑) • Bei einer BKPyV Virämie < 10³ Kopien/ml unter der niedrigsten akzeptablen Immunsuppression sollten BKPyV-Virämie und Serumkreatinin alle 3 Monate kontrolliert werden (↑)	
Strategieempfehlungen zur Reduzierung der Immunsuppression		
<u>Primäre therapeutische Maßnahme:</u>	Reduzierung des Antimetaboliten zuerst Reduktion der Dosis des Antimetaboliten um mindestens 50%	Reduzierung des Calcineurininhibitors (CNI) zuerst Reduktion der Dosis des CNI um 25% - 50% in einem oder zwei Schritten auf Ziel-Talspiegelkonzentrationen von Tacrolimus von 3 ng - 5 ng/ml und Cyclosporin-Talspiegel von 75 ng/ml - 125 ng/ml
Wenn die BKPyV-Virämie nach 4 Wochen nicht um das 10-Fache abnimmt oder nicht unter die untere Nachweisgrenze fällt, sollte eine weitere Reduktion der Immunsuppression erfolgen, wie folgt (↑):		
<u>Weitere therapeutische Maßnahmen:</u>	Absetzen des Antimetaboliten und Ausschleichen der Kortikosteroiddosis auf 5-10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent, falls zutreffend Bei Patienten, die keine Kortikosteroide erhalten, 5-10 mg/Tag Prednison (oder Äquivalent) hinzufügen, um eine CNI-Monotherapie zu vermeiden Wenn eine weitere Reduzierung der Immunsuppression erforderlich ist, sollte eine stufenweise Reduzierung der Dosis des CNI erfolgen (Tacrolimus-Talspiegelziel 5 ng/ml; Cyclosporin-Talspiegelziel 100 ng/ml)	Reduzierung des Antimetaboliten um 50 % und Ausschleichen der Kortikosteroiddosis auf 5-10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent, falls zutreffend Absetzen des Antimetaboliten Bei Patienten, die keine Kortikosteroide erhalten, 5-10 mg/Tag Prednison (oder Äquivalent) hinzufügen, um eine CNI-Monotherapie zu vermeiden
	Die Zielkonzentrationen für weitere Reduktionen sind nicht gut definiert und müssen individuell angepasst werden	

Bei persistierender BKPyV-Virämie (> 10³ - < 10⁴ Kopien/ml für 2-3 Wochen) (mögliche PyVAN), **sollte** die Immunsuppression reevaluiert werden (zum konkreten Vorgehen siehe Textfeld 2) und die BKPyV-Viruslast im Plasma alle 2-4 Wochen bestimmt werden bis zur BKPyV-Virämie-Clearance (oder bis zur stabilen Viruslast im Plasma < 10³ Kopien/ml) (Kotton, Kamar et al. 2024) (↑).

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 2-4 Wochen erfolgen (↑↑); bei fehlendem Viruslastabfall im Plasma **sollte** eine weitere Adaption der Immunsuppression erfolgen (z.B. Umstellung von Tacrolimus auf Cyclosporin A; in einzelnen Fällen Umstellung von einem CNI auf einen mTOR-Inhibitor) (↑).

Der Einsatz von IVIG als adjuvante Therapie **kann** bei Patienten mit einer refraktären Virämie oder mit einem höheren Risiko für Abstoßungen unter Reduktion der Immunsuppression in Betracht gezogen werden (siehe 1.4) (Hirsch, Randhawa et al. 2013, Hirsch, Babel et al. 2014) (↔). Der prophylaktische oder therapeutische Einsatz von CDV, Fluorochinolonen und Leflunomid bei BKPyV-Virämie oder PyVAN **ist nicht zu empfehlen** (Kotton, Kamar et al. 2024) (↓).

2.3.2 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, Kaur et al. 2016). Bei fehlendem Viruslastabfall kann die Beteiligung von Nephrologen mit Erfahrung im Management von BKPyV-Infektion nach NTX sinnvoll sein (Kuppachi, Kaur et al. 2016).

2.3.3 Empfehlungen für erwachsene und pädiatrische allo-SZT:

Eine präemptive Therapie wird bei HC nicht durchgeführt. Neben der Reduktion der Immunsuppression (soweit möglich) **soll** die Behandlung symptomatisch 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-Virurie **kann** eine *off-label* Therapie mit CDV i.v. bzw. intravesikal erwogen werden, wobei dies kontrovers diskutiert wird (Cesaro, Dalianis et al. 2018, Schneidewind, Neumann et al. 2018) (↔). Retrospektive Studien zur Therapie der HC bei Kindern (Kwon, Kang et al. 2013) und bei Erwachsenen (Cesaro, Hirsch et al. 2009, Cesaro, Pillon 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 (Savona, Newton et al. 2007, Cesaro, Hirsch et al. 2009, Ganguly, Clough et al. 2010). Für weitere Details siehe auch 1.4 (Harkensee, Vasdev et al. 2008, Kloos, Boelens et al. 2013, Rinaldo, Tylden et al. 2013, Gargiulo, Orlando et al. 2014, Philippe, Ranchon et al. 2016, Barth, Solis et al. 2017, Cesaro, Dalianis et al. 2018).

Die Gabe von BKPyV-spezifischen T Zellen stellt bei BKPyV-assoziiierter HC nach SZT eine neue Behandlungsmöglichkeit dar und **kann** bei refraktären Infektionen als therapeutische Option in Betracht gezogen werden (Nelson, Heyenbruch et al. 2020, Koldehoff, Eiz-Vesper et al. 2023) (↔). Derzeit steht diese Therapie nur in spezialisierten Zentren zur Verfügung, wie z.B. am Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) und am Universitätsklinikum Tübingen (UKT). Das Produkt Posoleucel (ALVR105, Viralym-M), ein spezifisches T-Zellpräparat gegen 6 Viren (CMV, EBV, AdV, BKPyV, JCPyV, HHV-6) zur gebrauchsfertigen Anwendung, befand sich bis Ende 2023 in der Phase-3 einer weltweit multizentrischen Studie (NCT05305040) (Olson, Lin et al. 2021, Pfeiffer, Tzannou et al. 2023). Allerdings hat der Hersteller AlloVir durch Pressemit-

teilung vom 22.12.2023 mitgeteilt, dass die Phase 3-Studie für allogene Stammzelltransplantationen aufgrund des voraussichtlichen Verfehlens der primären Endpunkte nicht fortgesetzt wird (AlloVir 2023). Erste Hinweise bei Nierentransplantierten in einer Phase 2-Studie (NCT04605484) deuten dagegen auf eine größere Reduktion der BKPyV-Virämie im Vergleich zu Placebo bei guter Verträglichkeit und Sicherheit hin (Chandraker, Regmi et al. 2024).

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 **soll** unabhängig von der BKPyV-Viruslast im Urin eine BKPyV-Viruslastbestimmung mittels qNAT im EDTA-Plasma erfolgen (Hirsch, Babel 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 **soll** frühzeitig eine differentialdiagnostische Abklärung einer PyVAN durch BKPyV-Viruslastbestimmung mittels qNAT im EDTA-Plasma erfolgen (↑↑) und bei positivem Ergebnis durch Gewinnung und immunhistochemische Untersuchung von Nierenbiopsiematerial ergänzt werden (Hirsch, Babel et al. 2014, Kuppachi, Kaur 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-qNAT aus Urin erfolgen (Tomblyn, Chiller et al. 2009, Zaia, Baden et al. 2009, Kloos, Boelens et al. 2013, Gargiulo, Orlando et al. 2014, Ghosh, Tan et al. 2016, Cesaro, Dalianis et al. 2018) (↑↑). BKPyV-Viruslasten im Plasma von $>10^3$ - 10^4 Kopien/ml werden in mehr als zwei Drittel der Episoden einer BKPyV-bedingten HC gefunden (Tomblyn, Chiller et al. 2009, Zaia, Baden et al. 2009, Kloos, Boelens et al. 2013, Gargiulo, Orlando et al. 2014, Ghosh, Tan et al. 2016, Cesaro, Dalianis et al. 2018). Bei Hinweisen auf eine Nierenfunktionseinschränkung **sollte** zusätzlich die Testung von BKPyV aus EDTA-Plasma durchgeführt werden (Cesaro, Dalianis et al. 2018) (↑).

2.4.2. Therapie bei Auftreten von Symptomen (siehe 2.3)

2.5 Empfehlungen bei Verdacht auf eine JC-Polyomavirus (JCPyV) assoziierte PyVAN (JCPyVAN)

Eine Replikation von JCPyV ist bei Patienten unter Immunsuppression nichts Ungewöhnliches und tritt beispielsweise bei pädiatrischen Patienten nach Nierentransplantation mit 24,5% sogar vergleichsweise häufig auf (Höcker et al. 2018). Allerdings ist eine mit JCPyV assoziierte PyVAN (JCPyVAN) relativ selten (Drachenberg, Hirsch et al. 2007). Die Prävalenz bei Nierentransplantierten liegt etwa sechs- bis siebenfach niedriger als für die BKPyV-assozierte PyVAN. Im Vergleich zu BKPyV- treten JCPyV-assozierte PyVAN häufig zu einem späteren Zeitpunkt nach Transplantation auf (Wiegley, Walavalkar et al. 2021).

Bei im Urin und Plasma BKPyV-negativer und histologisch bestätigter PyVAN (SV40-positive IHC) **sollte** an JCPyV gedacht werden (Yang, Keys et al. 2017, Aguilar, Chang et al. 2020) (↑). Dabei ist zu berücksichtigen, dass morphologisch kein Unterschied zwischen einer BKPyV- oder

einer JCPyV-assoziierten Nephropathie besteht (Kotton, Kamar et al. 2024). Die eindeutige Diagnose einer JCPyVAN **soll** durch den immunhistochemischen Nachweis unter Verwendung von JCPyV-spezifischen Antikörpern, die gegen das große Kapsid VP1-Protein von JCPyV gerichtet sind, oder die in-situ-Hybridisierung mit JCPyV-spezifischen Proben erfolgen (**↑↑**). Auch der Nachweis von JCPyV-DNA in Biopsiematerial mittels (semi-)quantitativer NAT **kann** eine denkbare Diagnostikoption sein (**↔**). Bei JCPyVAN tritt charakteristischerweise eine JCPyV-Replikation von über 10^6 Kopien/ml im Urin bei niedrigem oder negativem BKPyV-DNA-Nachweis im Urin mittels (semi-)quantitativer NAT auf (Kotton, Kamar et al. 2024).

Wegen der Seltenheit sollte ein generelles Screening auf JCPyV bei NTX **nicht** durchgeführt werden (Hirsch, Randhawa et al. 2013, Hirsch, Babel et al. 2014, Hocker, Tabatabai et al. 2018) (**↓**). Dabei spielt eine Rolle, dass im Unterschied zum BKPyV-Screening der Nachweis von JCPyV-DNA im Plasma kein zuverlässiger Parameter für den Nachweis sowie das Monitoring einer JCPyVAN ist (Kotton, Kamar et al. 2024).

Die Immunsuppression ist der Hauptrisikofaktor für eine JCPyV-Reaktivierung mit hoher Replikationsrate (qNAT-Nachweis von JCPyV-DNA im Urin, Plasma und ggf. in der Nierenbiopsie) und das Auftreten von klinischen Manifestationen. Neben der Nephropathie kann JCPyV die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) verursachen (Nachweis von JCPyV-DNA im Liquor und/oder ZNS-Biopsie sowie charakteristische Bildveränderungen im MRT) (Hocker, Tabatabai et al. 2018).

Bei JCPyV-assoziierten Erkrankungen **soll** eine Reduktion der Immunsuppression durchgeführt werden (**↑↑**). Spezifische Empfehlungen zur konkreten Vorgehensweise (vergleichbar der Empfehlung zu BKPyV) liegen derzeit noch nicht vor.

Das Risiko, eine PML nach einer Transplantation zu entwickeln, liegt bei ca. 1.24 per 1000 Personenjahre (Anand, Montez-Rath et al. 2022). Einzelne Fallberichte hierzu wurden kürzlich veröffentlicht (Ahmadinejad, Talebi et al. 2019, Bennett, Storrar et al. 2020, Lippa, Ocwieja et al. 2020). Eine Voraussetzung für die Entwicklung einer PML ist die Entstehung von PML-assoziierten JCPyV-Varianten durch Umstrukturierung bestimmter variabler Genomabschnitte (so genannte Prototypen) (Wilczek, Pike et al. 2022). Eine vielversprechende Behandlungsoption ist die T-Zell-Therapie mit BKPyV- oder JCPyV-spezifischen Lymphozyten (Muftuoglu, Olson et al. 2018, Cortese, Beck et al. 2021, Hopfner, Möhn et al. 2021). Derzeit steht diese Therapie nur in spezialisierten Zentren zur Verfügung, wie z.B. am Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) und am Universitätsklinikum Tübingen (UKT).

Verfasser¹:

Veronica di Cristanziano (GfV)

Hermann Einsele (DGHO)

Britta Höcker (GPN)

Johannes Korth (DGIM)

Britta Maecker-Kolhoff (GPOH)

Jürgen Rissland (GfV)

Burkhard Tönshoff (DTG)

Oliver Witzke (DGfN)

¹ Wir danken Ulrike Wieland für ihren Beitrag zur ursprünglichen Fassung dieses Kapitels.

Referenzen

- Abudayyeh, A., A. Hamdi, H. Lin, M. Abdelrahim, G. Rondon, B. S. Andersson, A. Afrough, C. S. Martinez, J. J. Tarrand, D. P. Kontoyiannis, D. Marin, A. O. Gaber, A. Salahudeen, B. Oran, R. F. Chemaly, A. Olson, R. Jones, U. Popat, R. E. Champlin, E. J. Shpall, W. C. Winkelmayer and K. Rezvani (2016). "Symptomatic BK Virus Infection Is Associated With Kidney Function Decline and Poor Overall Survival in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Recipients." *Am J Transplant* **16**(5): 1492-1502.
- Aguilar, J., D. H. Chang, M. Lin, J. Hou, E. Huang, M. Kittleson, J. Patel and J. Kobashigawa (2020). "JC virus-associated nephropathy in a post-heart and -kidney transplantation patient." *Transpl Infect Dis* **22**(3): e13288.
- Ahmadinejad, Z., F. Talebi, N. A. Yazdi and F. Ghiasvand (2019). "A 41-year-old female with progressive multifocal leukoencephalopathy after liver transplant." *J Neurovirol* **25**(4): 605-607.
- Anand, S., M. E. Montez-Rath, J. Han, P. Garcia, L. Cadden, P. Hunsader, C. Morgan, R. Kerschmann, P. Beyer, M. Dittrich, G. A. Block, G. M. Chertow and J. Parsonnet (2022). "SARS-CoV-2 Vaccine Antibody Response and Breakthrough Infection in Patients Receiving Dialysis." *Ann Intern Med* **175**(3): 371-378.
- Anyagbu, E. I., P. S. Almond, T. Milligan, W. R. Allen, S. Gharaybeh and S. I. Al-Akash (2012). "Intravenous immunoglobulin therapy in the treatment of BK viremia and nephropathy in pediatric renal transplant recipients." *Pediatr Transplant* **16**(1): E19-24.
- Araya, C. E., J. F. Lew, R. S. Fennell, R. E. Neiberger and V. R. Dharnidharka (2008). "Intermediate dose cidofovir does not cause additive nephrotoxicity in BK virus allograft nephropathy." *Pediatr Transplant* **12**(7): 790-795.
- Astegiano, S., M. Bergallo, M. E. Terlizzi, F. Sidoti, S. Gambarino, M. Messina, C. Costa, G. P. Segoloni and R. Cavallo (2011). "Combined measurement of serum DNA and urine VP1 messenger RNA in monitoring BK virus replication in kidney graft recipients." *Transplant Proc* **43**(4): 1052-1054.
- Barth, H., M. Solis, Q. Lepiller, C. Sueur, E. Soulier, S. Caillard, F. Stoll-Keller and S. Fafi-Kremer (2017). "45 years after the discovery of human polyomaviruses BK and JC: Time to speed up the understanding of associated diseases and treatment approaches." *Crit Rev Microbiol* **43**(2): 178-195.
- Bennett, K. M., N. Storrar, P. Johnson and P. M. Fernandes (2020). "Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) following autologous peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma." *Clin Case Rep* **8**(6): 938-943.
- Benotmane, I., M. Solis, A. Velay, N. Cognard, J. Olgne, G. Gautier Vargas, P. Perrin, D. Marx, E. Soulier, F. Gallais, B. Moulin, S. Fafi-Kremer and S. Caillard (2021). "Intravenous immunoglobulin as a preventive strategy against BK virus viremia and BKV-associated nephropathy in kidney transplant recipients-Results from a proof-of-concept study." *Am J Transplant* **21**(1): 329-337.
- Bergallo, M., S. Astegiano, F. Sidoti, S. Mantovani, G. P. Segoloni, R. Cavallo and C. Costa (2010). "Real-time RT-PCR assay for the quantitation of polyomavirus BK VP1 mRNA levels in urine." *Mol Biotechnol* **45**(1): 82-86.
- Berger, S. P., C. Sommerer, O. Witzke, H. Tedesco, S. Chadban, S. Mulgaonkar, Y. Qazi, J. W. de Fijter, F. Oppenheimer, J. M. Cruzado, Y. Watarai, P. Massari, C. Legendre, F. Citterio, M. Henry, T. R. Srinivas, F. Vincenti, M. P. H. Gutierrez, A. M. Marti, P. Bernhardt and J. Pascual (2019). "Two-year outcomes in de novo renal transplant recipients receiving everolimus-facilitated calcineurin inhibitor reduction regimen from the TRANSFORM study." *Am J Transplant* **19**(11): 3018-3034.
- Berzero, G., S. Basso, L. Stoppini, A. Palermo, A. Pichiecchio, M. Paoletti, F. Lucev, S. Gerevini, A. Rossi, E. Vegezzi, L. Diamanti, P. Bini, M. Gastaldi, S. Delbue, C. Perotti, E. Seminari, M. Faraci, M. Luppi, F. Baldanti, M. Zecca, E. Marchioni and P. Comoli (2021). "Adoptive Transfer of JC Virus-Specific T Lymphocytes for the Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy." *Ann Neurol* **89**(4): 769-779.
- Blackard, J. T., S. M. Davies and B. L. Laskin (2020). "BK polyomavirus diversity-Why viral variation matters." *Rev Med Virol* **30**(4): e2102.
- Boan, P., C. Hewison, R. Swaminathan, A. Irish, K. Warr, R. Sinniah, T. M. Pryce and J. Flexman (2016). "Optimal use of plasma and urine BK viral loads for screening and predicting BK nephropathy." *BMC Infect Dis* **16**: 342.
- Bourlon, C., S. Alamoudi, D. Kumar, A. Viswabandya, S. Thyagu, F. V. Michelis, D. D. Kim, J. H. Lipton, H. A. Messner and U. Deotare (2017). "A short tale of blood, kidney and brain: BK virus encephalitis in an allogeneic stem cell transplant recipient." *Bone Marrow Transplant* **52**(6): 907-909.
- Bouvard, V., R. A. Baan, Y. Grosse, B. Lauby-Secretan, F. El Ghissassi, L. Benbrahim-Tallaa, N. Guha, K. Straif and W. H. O. I. A. f. R. o. C. M. W. Group (2012). "Carcinogenicity of malaria and of some polyomaviruses." *Lancet Oncol* **13**(4): 339-340.
- Cesaro, S., T. Dalianis, C. Hanssen Rinaldo, M. Koskenvuo, A. Pegoraro, H. Einsele, C. Cordonnier, H. H. Hirsch and E.-. Group (2018). "ECIL guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of BK polyomavirus-associated haemorrhagic cystitis in haematopoietic stem cell transplant recipients." *J Antimicrob Chemother* **73**(1): 12-21.
- Cesaro, S., H. H. Hirsch, M. Faraci, J. Owoc-Lempach, A. Beltrame, A. Tendas, I. Baltadakis, J. H. Dalle, Y. Koc, J. Toporski, J. Styczynski, M. A. Yesilipek, W. Heinz, M. Caniglia, J. Rascon, A. A. Fauser, M. Michallet, L. Lopez-Corral, S. Neuburger, G. Tridello, H. Einsele, B. European Group for and T. Marrow (2009). "Cidofovir for BK virus-associated hemorrhagic cystitis: a retrospective study." *Clin Infect Dis* **49**(2): 233-240.
- Cesaro, S., M. Pillon, G. Tridello, M. Aljurf, R. Martino, W. Schroyens, C. Nozzoli, P. Barba, M. Faraci, F. Fagioli, B. Cappelli, C. Cordonnier, F. Al-Mohareb, Y. Floisand, J. Greil, I. S. Panizzolo and S. Santarone (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 Transplant* **48**(6): 809-813.
- Chandraker, A., A. Regmi, R. Gohh, A. Sharma, E. S. Woodle, M. J. Ansari, V. Nair, L. X. Chen, T. Alhamad, S. Norman, D. Cibrik, M. Singh, A. Alper, D. Jain, Z. Zaky, S. Knechtle, A. Sharfuddin, G. Gupta, B. E. Lonze, J. H. Young, D. Adey, A. Faravard, D. M. Dadhania, A. P. Rossi, D. Florescu, F. Cardarelli, J. Ma, S. Gilmore, S. Vasileiou, P. T. Jindra and D. Wojciechowski (2024). "Posoleucel in Kidney Transplant Recipients with BK Viremia: Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Trial." *J Am Soc Nephrol* **35**(5): 618-629.

Chittick, P., J. C. Williamson and C. A. Ohl (2013). "BK virus encephalitis: case report, review of the literature, and description of a novel treatment modality." *Ann Pharmacother* **47**(9): 1229-1233.

Cinque, P., Dumoulin, A., Hirsch, H.H. (2010). Diagnosis of Polyomavirus Infection, Replication, and Disease. *Lenette's Laboratory Diagnosis of Viral Infections*. K. R. Jerome, Informa Healthcare. **4th edition**: 401-410.

Cortese, I., E. S. Beck, O. Al-Louzi, J. Ohayon, F. Andrada, I. Osuorah, J. Dwyer, B. J. Billioux, N. Dargah-Zada, M. K. Schindler, K. Binder, L. Reoma, G. Norato, Y. Enose-Akahata, B. R. Smith, M. C. Monaco, E. O. Major, S. Jacobson, D. Stroncek, S. Highfill, S. Panch, D. S. Reich, J. Barrett, A. Nath and P. Muranski (2021). "BK virus-specific T cells for immunotherapy of progressive multifocal leukoencephalopathy: an open-label, single-cohort pilot study." *Lancet Neurol* **20**(8): 639-652.

Crowhurst, T., J. Nolan, R. Faull, M. Holmes and C. L. Holmes-Liew (2020). "BK virus-associated nephropathy in a lung transplant patient: case report and literature review." *BMC Infect Dis* **20**(1): 600.

Dadhadania, D., C. Snopkowski, R. Ding, T. Muthukumar, J. Lee, H. Bang, V. K. Sharma, S. Seshan, P. August, S. Kapur and M. Suthanthiran (2010). "Validation of noninvasive diagnosis of BK virus nephropathy and identification of prognostic biomarkers." *Transplantation* **90**(2): 189-197.

Dakroub, F., A. Touzé, H. Akl and E. Brochot (2019). "Pre-Transplantation Assessment of BK Virus Serostatus: Significance, Current Methods, and Obstacles." *Viruses* **11**(10).

Dalianis, T. and H. H. Hirsch (2013). "Human polyomaviruses in disease and cancer." *Virology* **437**(2): 63-72.

Dalianis, T. and P. Ljungman (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 Res* **31**(3): 939-944.

De Caprio, J. A., Imperiale, M.J., Major, E.O. (2013). Polyomaviruses. *Fields Virology*. D. M. Knipe, Howley, P.M. Philadelphia, Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins. **6th edition**: 1633ff.

Demey, B., M. Bentz, V. Descamps, V. Morel, C. Francois, S. Castelain, F. Helle and E. Brochot (2022). "BK Polyomavirus bkv-miR-B1-5p: A Stable Micro-RNA to Monitor Active Viral Replication after Kidney Transplantation." *Int J Mol Sci* **23**(13).

Ding, R., M. Medeiros, D. Dadhadania, T. Muthukumar, D. Kracker, J. M. Kong, S. R. Epstein, V. K. Sharma, S. V. Seshan, B. Li and M. Suthanthiran (2002). "Noninvasive diagnosis of BK virus nephritis by measurement of messenger RNA for BK virus VP1 in urine." *Transplantation* **74**(7): 987-994.

Drachenberg, C. B., H. H. Hirsch, J. C. Papadimitriou, R. Gosert, R. K. Wali, R. Munivenkatappa, J. Nogueira, C. B. Cangro, A. Haririan, S. Mendley and E. Ramos (2007). "Polyomavirus BK versus JC replication and nephropathy in renal transplant recipients: a prospective evaluation." *Transplantation* **84**(3): 323-330.

Drachenberg, C. B., J. C. Papadimitriou, H. H. Hirsch, R. Wali, C. Crowder, J. Nogueira, C. B. Cangro, S. Mendley, A. Mian and E. Ramos (2004). "Histological patterns of polyomavirus nephropathy: correlation with graft outcome and viral load." *Am J Transplant* **4**(12): 2082-2092.

Erard, V., B. Storer, L. Corey, J. Nollkamper, M. L. Huang, A. Limaye and M. Boeckh (2004). "BK virus infection in hematopoietic stem cell transplant recipients: frequency, risk factors, and association with postengraftment hemorrhagic cystitis." *Clin Infect Dis* **39**(12): 1861-1865.

Ganguly, N., L. A. Clough, L. K. Dubois, J. P. McGuirk, S. Abhyankar, O. S. Aljitawi, N. O'Neal, C. L. Divine and S. Ganguly (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." *Transpl Infect Dis* **12**(5): 406-411.

Gargiulo, G., L. Orlando, F. Alberani, G. Crabu, A. Di Maio, L. Duranti, A. Errico, S. Liptrott, R. Pitrone, S. Santarone, C. Soliman, A. Trunfio, C. Selleri, B. Bruno, S. Mammoliti and F. Pane (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)." *Eccancermedicallscience* **8**: 420.

Ghosh, A., T. T. Tan, Y. C. Linn, S. Gopalakrishnan, Y. T. Goh, W. Hwang, B. H. Tan, A. Ho and C. Phipps (2016). "What We Learned From Plasma BK-Virus Monitoring in Allogeneic Hematopoietic Transplant Recipients." *Transplantation* **100**(4): e17-18.

Gossai, A., T. Waterboer, H. H. Nelson, A. Michel, M. Willhauck-Fleckenstein, S. F. Farzan, A. G. Hoen, B. C. Christensen, K. T. Kelsey, C. J. Marsit, M. Pawlita and M. R. Karagas (2016). "Seroepidemiology of Human Polyomaviruses in a US Population." *Am J Epidemiol* **183**(1): 61-69.

Gottlieb, D. J., L. E. Clancy, B. Withers, H. M. McGuire, F. Luciani, M. Singh, B. Hughes, B. Gloss, D. Kliman, C. K. K. Ma, S. Panicker, D. Bishop, M. C. Dubosq, Z. Li, S. Avdic, K. Micklethwaite and E. Blyth (2021). "Prophylactic antigen-specific T-cells targeting seven viral and fungal pathogens after allogeneic haematopoietic stem cell transplant." *Clin Transl Immunology* **10**(3): e1249.

Gras, J., A. Le Flécher, A. Dupont, J. Vérine, A. Amara, C. Delaugerre, J. M. Molina and M. N. Peraldi (2023). "Characteristics, risk factors and outcome of BKV nephropathy in kidney transplant recipients: a case-control study." *BMC Infect Dis* **23**(1): 74.

Gras, J., M. L. Nere, M. N. Peraldi, L. Bonnet-Madin, M. Salmona, J. L. Taupin, F. Desgrandchamps, J. Verine, E. Brochot, A. Amara, J. M. Molina and C. Delaugerre (2023). "BK virus genotypes and humoral response in kidney transplant recipients with BKV associated nephropathy." *Transpl Infect Dis* **25**(2): e14012.

Harambat, J., K. J. van Stralen, F. Schaefer, R. Grenda, A. Jankauskiene, M. Kostic, M. A. Macher, H. Maxwell, Z. Puretic, A. Raes, J. Rubik, S. S. Sorensen, U. Toots, R. Topaloglu, B. Tonshoff, E. Verrina and K. J. Jager (2013). "Disparities in policies, practices and rates of pediatric kidney transplantation in Europe." *Am J Transplant* **13**(8): 2066-2074.

Harkensee, C., N. Vasdev, A. R. Gennery, I. E. Willetts and C. Taylor (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." *Br J Haematol* **142**(5): 717-731.

Hirsch, H. H., N. Babel, P. Comoli, V. Friman, F. Ginevri, A. Jardine, I. Lautenschlager, C. Legendre, K. Midtvedt, P. Munoz, P. Randhawa, C. H. Rinaldo, A. Wieszek and E. S. G. o. I. i. C. Hosts (2014). "European perspective on human polyomavirus infection, replication and disease in solid organ transplantation." *Clin Microbiol Infect* **20 Suppl 7**: 74-88.

Hirsch, H. H., W. Knowles, M. Dickenmann, J. Passweg, T. Klimkait, M. J. Mihatsch and J. Steiger (2002). "Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients." *N Engl J Med* **347**(7): 488-496.

Hirsch, H. H., P. Randhawa and A. S. T. I. D. C. o. Practice (2013). "BK polyomavirus in solid organ transplantation." *Am J Transplant* **13 Suppl 4**: 179-188.

Hocker, B., L. Schneble, L. Murer, A. Carraro, L. Pape, B. Kranz, J. Oh, M. Zirngibl, L. Dello Strologo, A. Buscher, L. T. Weber, A. Awan, M. Pohl, M. Bald, N. Printza, K. Rusai, L. Peruzzi, R. Topaloglu, A. Fichtner, K. Krupka, L. Koster, T. Bruckner, P. Schnitzler, H. H. Hirsch and B. Tonshoff (2018). "Epidemiology of and Risk Factors for BK Polyomavirus Replication and Nephropathy in Pediatric Renal Transplantation Recipients: An International CERTAIN Registry Study." *Transplantation* 2018 Aug 20. doi: 10.1097/TP.0000000000002414.

Hocker, B., J. Tabatabai, L. Schneble, J. Oh, F. Thiel, L. Pape, K. Rusai, R. Topaloglu, B. Kranz, G. Klaus, N. Printza, O. Yavascan, A. Fichtner, K. Krupka, T. Bruckner, R. Waldherr, M. Pawlita, P. Schnitzler, H. H. Hirsch and B. Tonshoff (2018). "JC polyomavirus replication and associated disease in pediatric renal transplantation: an international CERTAIN Registry study." *Pediatr Nephrol* **33**(12): 2343-2352.

Hopfner, F., N. Möhn, B. Eiz-Vesper, B. Maecker-Kolhoff, J. Gottlieb, R. Blasczyk, N. Mahmoudi, K. Pars, O. Adams, M. Stangel, M. P. Wattjes, G. Höglinger and T. Skripulec (2021). "Allogeneic BK Virus-Specific T-Cell Treatment in 2 Patients With Progressive Multifocal Leukoencephalopathy." *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* **8**(4).

Hymes, L. C., L. Greenbaum, S. G. Amaral and B. L. Warshaw (2007). "Surveillance renal transplant biopsies and subclinical rejection at three months post-transplant in pediatric recipients." *Pediatr Transplant* **11**(5): 536-539.

Hymes, L. C. and B. L. Warshaw (2006). "Polyomavirus (BK) in pediatric renal transplants: evaluation of viremic patients with and without BK associated nephritis." *Pediatr Transplant* **10**(8): 920-922.

Johnston, O., D. Jaswal, J. S. Gill, S. Doucette, D. A. Fergusson and G. A. Knoll (2010). "Treatment of polyomavirus infection in kidney transplant recipients: a systematic review." *Transplantation* **89**(9): 1057-1070.

Kable, K., C. D. Davies, J. O'Connell P, J. R. Chapman and B. J. Nankivell (2017). "Clearance of BK Virus Nephropathy by Combination Antiviral Therapy With Intravenous Immunoglobulin." *Transplant Direct* **3**(4): e142.

Kloos, R. Q., J. J. Boelens, T. P. de Jong, B. Versluys and M. Bierings (2013). "Hemorrhagic cystitis in a cohort of pediatric transplantations: incidence, treatment, outcome, and risk factors." *Biol Blood Marrow Transplant* **19**(8): 1263-1266.

Knoll, G. A., A. Humar, D. Fergusson, O. Johnston, A. A. House, S. J. Kim, T. Ramsay, M. Chasse, X. Pang, J. Zaltzman, S. Cockfield, M. Cantarovitch, M. Karpinski, L. Lebel and J. S. Gill (2014). "Levofloxacin for BK virus prophylaxis following kidney transplantation: a randomized clinical trial." *JAMA* **312**(20): 2106-2114.

Knowles, W. A., P. Pipkin, N. Andrews, A. Vyse, P. Minor, D. W. Brown and E. Miller (2003). "Population-based study of antibody to the human polyomaviruses BKV and JCV and the simian polyomavirus SV40." *J Med Virol* **71**(1): 115-123.

Koldehoff, M., B. Eiz-Vesper, B. Maecker-Kolhoff, N. K. Steckel, U. Dittmer, P. A. Horn and M. Lindemann (2023). "Long-Term Follow-Up after Adoptive Transfer of BK-Virus-Specific T Cells in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients." *Vaccines (Basel)* **11**(4).

Koskenvuo, M., A. Dumoulin, I. Lautenschlager, E. Auvinen, L. Mannonen, V. J. Anttila, K. Jahnukainen, U. M. Saarinen-Pihkala and H. H. Hirsch (2013). "BK polyomavirus-associated hemorrhagic cystitis among pediatric allogeneic bone marrow transplant recipients: treatment response and evidence for nosocomial transmission." *J Clin Virol* **56**(1): 77-81.

Koskenvuo, M., I. Lautenschlager, P. Kardas, E. Auvinen, L. Mannonen, P. Huttunen, M. Taskinen, K. Vetteranta and H. H. Hirsch (2015). "Diffuse gastrointestinal bleeding and BK polyomavirus replication in a pediatric allogeneic haematopoietic stem cell transplant patient." *J Clin Virol* **62**: 72-74.

Kotton, C. N., N. Kamar, D. Wojciechowski, M. Eder, H. Hopfer, P. Randhawa, M. Sester, P. Comoli, H. Tedesco Silva, G. Knoll, D. C. Brennan, J. Trofe-Clark, L. Pape, D. Axelrod, B. Kiberd, G. Wong, H. H. Hirsch and B. K. P. C. G. Transplantation Society International (2024). "The Second International Consensus Guidelines on the Management of BK Polyomavirus in Kidney Transplantation." *Transplantation*.

Kuppachi, S., D. Kaur, D. G. Holanda and C. P. Thomas (2016). "BK polyoma virus infection and renal disease in non-renal solid organ transplantation." *Clin Kidney J* **9**(2): 310-318.

Kuypers, D. R., B. Bammens, K. Claes, P. Evenepoel, E. Lerut and Y. Vanrenterghem (2009). "A single-centre study of adjuvant cidofovir therapy for BK virus interstitial nephritis (BKVIN) in renal allograft recipients." *J Antimicrob Chemother* **63**(2): 417-419.

Kuypers, D. R., A. K. Vandooren, E. Lerut, P. Evenepoel, K. Claes, R. Snoeck, L. Naesens and Y. Vanrenterghem (2005). "Adjuvant low-dose cidofovir therapy for BK polyomavirus interstitial nephritis in renal transplant recipients." *Am J Transplant* **5**(8): 1997-2004.

Kwon, H. J., J. H. Kang, J. W. Lee, N. G. Chung, H. K. Kim and B. Cho (2013). "Treatment of BK virus-associated hemorrhagic cystitis in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients with cidofovir: a single-center experience." *Transpl Infect Dis* **15**(6): 569-574.

Laskin, B. L., M. Denburg, S. Furth, D. Diorio, J. Goebel, S. M. Davies and S. Jodele (2013). "BK viremia precedes hemorrhagic cystitis in children undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation." *Biol Blood Marrow Transplant* **19**(8): 1175-1182.

Laskin, B. L., H. K. Singh, U. H. Beier, T. Moatz, S. L. Furth, N. Bunin, D. Witte, J. Goebel, S. M. Davies, C. Dandoy, S. Jodele and V. Nickleit (2016). "The Noninvasive Urinary Polyomavirus Hausen Test Predicts BK Virus Nephropathy in Children After Hematopoietic Cell Transplantation: A Pilot Study." *Transplantation* **100**(10): e81-87.

Lebreton, M., L. Esposito, C. Mengelle, A. Del Bello, A. Delarche, G. Dorr, D. Milongo, O. Marion, J. Izopet and N. Kamar (2016). "A 3-month course of ciprofloxacin does not prevent BK virus replication in heavily immunosuppressed kidney-transplant patients." *J Clin Virol* **79**: 61-67.

Lee, B. T., S. Gabardi, M. Grafals, R. M. Hofmann, E. Akalin, A. Aljanabi, D. A. Mandelbrot, D. B. Adey, E. Heher, P. Y. Fan, S. Conte, C. Dyer-Ward and A. Chandraker (2014). "Efficacy of levofloxacin in the treatment of BK viremia: a multicenter, double-blinded, randomized, placebo-controlled trial." *Clin J Am Soc Nephrol* **9**(3): 583-589.

Leung, A. Y., C. K. Suen, A. K. Lie, R. H. Liang, K. Y. Yuen and Y. L. Kwong (2001). "Quantification of polyoma BK viruria in hemorrhagic cystitis complicating bone marrow transplantation." *Blood* **98**(6): 1971-1978.

Leung, A. Y., K. Y. Yuen and Y. L. Kwong (2005). "Polyoma BK virus and haemorrhagic cystitis in haematopoietic stem cell transplantation: a changing paradigm." *Bone Marrow Transplant* **36**(11): 929-937.

Leuzinger, K., A. Kaur, M. Wilhelm, K. Frank, C. A. Hillenbrand, F. H. Weissbach and H. H. Hirsch (2023). "Molecular Characterization of BK Polyomavirus Replication in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation Patients." *J Infect Dis* **227**(7): 888-900.

Li, J. Y., K. McNicholas, T. Y. Yong, N. Rao, P. T. Coates, G. D. Higgins, R. P. Carroll, R. J. Woodman, M. Z. Michael and J. M. Gleadle (2014). "BK virus encoded microRNAs are present in blood of renal transplant recipients with BK viral nephropathy." *Am J Transplant* **14**(5): 1183-1190.

Lippa, A. M., K. E. Ocwieja, J. Iglesias, R. Fawaz, S. Elisofon, C. Lee and T. S. Sharma (2020). "Progressive multifocal leukoencephalopathy presenting with acute sensorineural hearing loss in an intestinal transplant recipient." *Transpl Infect Dis* **22**(4): e13304.

Lopes da Silva, R. (2011). "BK virus neurotropism." *J Infect Public Health* **4**(2): 103-104.

Miller, A. N., A. Glode, K. R. Hogan, C. Schaub, C. Kramer, R. K. Stuart and L. J. Costa (2011). "Efficacy and safety of ciprofloxacin for prophylaxis of polyomavirus BK virus-associated hemorrhagic cystitis in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients." *Biol Blood Marrow Transplant* **17**(8): 1176-1181.

Mohammad, D., D. Y. Kim, R. Baracco, G. Kapur and A. Jain (2022). "Treatment of BK virus with a stepwise immunosuppression reduction and intravenous immunoglobulin in pediatric kidney transplant." *Pediatr Transplant* **26**(4): e14241.

Moon, J., Y. Chang, T. Shah and D. I. Min (2020). "Effects of intravenous immunoglobulin therapy and Fc gamma receptor polymorphisms on BK virus nephropathy in kidney transplant recipients." *Transpl Infect Dis* **22**(4): e13300.

Muftuoglu, M., A. Olson, D. Marin, S. Ahmed, V. Mulanovich, S. Tummala, T. L. Chi, A. Ferrajoli, I. Kaur, L. Li, R. Champlin, E. J. Shpall and K. Rezvani (2018). "Allogeneic BK Virus-Specific T Cells for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy." *N Engl J Med* **379**(15): 1443-1451.

Myint, T. M., C. H. Y. Chong, M. Wyld, B. Nankivell, K. Kable and G. Wong (2022). "Polyoma BK Virus in Kidney Transplant Recipients: Screening, Monitoring, and Management." *Transplantation* **106**(1): e76-e89.

Naef, B., J. Nilsson, R. P. Wuethrich, T. F. Mueller and T. Schachtner (2021). "Intravenous immunoglobulins do not prove beneficial to reduce alloimmunity among kidney transplant recipients with BKV-associated nephropathy." *Transpl Int* **34**(8): 1481-1493.

Nelson, A. S., D. Heyenbruch, J. D. Rubinstein, A. Sabulski, S. Jodele, S. Thomas, C. Lutzko, X. Zhu, T. Leemhuis, J. A. Cancelas, M. Keller, C. M. Bollard, P. J. Hanley, S. M. Davies and M. S. Grimley (2020). "Virus-specific T-cell therapy to treat BK polyomavirus infection in bone marrow and solid organ transplant recipients." *Blood Adv* **4**(22): 5745-5754.

Nguyen, N. K., M. C. Devilder, L. Gautreau-Rolland, C. Fourgeux, D. Sinha, J. Poschmann, M. Hourmant, C. Bressollette-Bodin, X. Saulquin and D. McIlroy (2023). "A cluster of broadly neutralizing IgG against BK polyomavirus in a repertoire dominated by IgM." *Life Sci Alliance* **6**(4).

Olsen, G. H., H. H. Hirsch and C. H. Rinaldo (2009). "Functional analysis of polyomavirus BK non-coding control region quasiespecies from kidney transplant recipients." *J Med Virol* **81**(11): 1959-1967.

Olson, A., R. Lin, D. Marin, H. Rafei, M. H. Bdaiwi, P. F. Thall, R. Basar, A. Abudayyeh, P. Banerjee, F. M. Aung, I. Kaur, G. Abueg, S. Rao, R. Chemaly, V. Mulanovich, G. Al-Atrash, A. M. Alousi, B. S. Andersson, P. Anderlini, Q. Bashir, K. M. Castro, M. Daher, I. M. Galvan, C. Hosing, J. S. Im, R. B. Jones, P. Kebriaei, I. Khouri, R. Mehta, J. Molldrem, Y. Nieto, B. Oran, U. Popat, M. Qazilbash, G. Rondon, N. Saini, B. Spencer, S. Srour, D. Washington, M. Barnett, R. E. Champlin, E. J. Shpall and K. Rezvani (2021). "Third-Party BK Virus-Specific Cytotoxic T Lymphocyte Therapy for Hemorrhagic Cystitis Following Allogeneic Transplantation." *J Clin Oncol* **39**(24): 2710-2719.

Papadimitriou, J. C., P. Randhawa, C. H. Rinaldo, C. B. Drachenberg, B. Alexiev and H. H. Hirsch (2016). "BK Polyomavirus Infection and Renourinary Tumorigenesis." *Am J Transplant* **16**(2): 398-406.

Papanicolaou, G. A., Y. J. Lee, J. W. Young, S. V. Seshan, A. M. Boruchov, G. Chittick, H. Mommeja-Marin and I. G. Glezerman (2015). "Bricidofovir for polyomavirus-associated nephropathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation." *Am J Kidney Dis* **65**(5): 780-784.

Pascual, J., S. P. Berger, O. Witzke, H. Tedesco, S. Mulgaonkar, Y. Qazi, S. Chadban, F. Oppenheimer, C. Sommerer, R. Oberbauer, Y. Watarai, C. Legendre, F. Citterio, M. Henry, T. R. Srinivas, W. L. Luo, A. Marti, P. Bernhardt, F. Vincenti and T. Investigators (2018). "Everolimus with Reduced Calcineurin Inhibitor Exposure in Renal Transplantation." *J Am Soc Nephrol* **29**(7): 1979-1991.

Pastrana, D. V., D. C. Brennan, N. Cuburu, G. A. Storch, R. P. Viscidi, P. S. Randhawa and C. B. Buck (2012). "Neutralization serotyping of BK polyomavirus infection in kidney transplant recipients." *PLoS Pathog* **8**(4): e1002650.

Peretti, A., D. G. Scorpio, W. P. Kong, Y. S. Pang, M. P. McCarthy, K. Ren, M. Jackson, B. S. Graham, C. B. Buck, P. M. McTamney and D. V. Pastrana (2023). "A multivalent polyomavirus vaccine elicits durable neutralizing antibody responses in macaques." *Vaccine* **41**(10): 1735-1742.

Pfeiffer, T., I. Tzannou, M. Wu, C. Ramos, G. Sasa, C. Martinez, P. Lulla, R. A. Krance, L. Scherer, D. Ruderfer, S. Naik, C. Bocchini, I. P. Fraser, B. Patel, D. Ward, T. Wang, H. E. Heslop, A. M. Leen and B. Omer (2023). "Posoleucel, an Allogeneic, Off-the-Shelf Multivirus-Specific T-Cell Therapy, for the Treatment of Refractory Viral Infections in the Post-HCT Setting." *Clin Cancer Res* **29**(2): 324-330.

Pham, P. T., J. Schaeffer and P. C. Pham (2014). "BK virus infection following kidney transplantation: an overview of risk factors, screening strategies, and therapeutic interventions." *Curr Opin Organ Transplant* **19**(4): 401-412.

Philippe, M., F. Ranchon, L. Gilis, V. Schwiertz, N. Vantard, F. Ader, H. Labussiere-Wallet, X. Thomas, F. E. Nicolini, E. Wattel, S. Ducastelle-Lepretre, F. Barraco, L. Lebras, G. Salles, M. Michallet and C. Rioufol (2016). "Cidofovir in the

Treatment of BK Virus-Associated Hemorrhagic Cystitis after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation." *Biol Blood Marrow Transplant* **22**(4): 723-730.

Randhawa, P., D. V. Pastrana, G. Zeng, Y. Huang, R. Shapiro, P. Sood, C. Puttarajappa, M. Berger, S. Hariharan and C. B. Buck (2015). "Commercially available immunoglobulins contain virus neutralizing antibodies against all major genotypes of polyomavirus BK." *Am J Transplant* **15**(4): 1014-1020.

Rinaldo, C. H., G. D. Tylden and B. N. Sharma (2013). "The human polyomavirus BK (BKPyV): virological background and clinical implications." *APMIS* **121**(8): 728-745.

Rorije, N. M., M. M. Shea, G. Satyanarayana, S. P. Hammond, V. T. Ho, L. R. Baden, J. H. Antin, R. J. Soiffer and F. M. Marty (2014). "BK virus disease after allogeneic stem cell transplantation: a cohort analysis." *Biol Blood Marrow Transplant* **20**(4): 564-570.

Sakurada, M., T. Kondo, M. Umeda, H. Kawabata, K. Yamashita and A. Takaori-Kondo (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." *J Infect Chemother* **22**(7): 495-500.

Savona, M. R., D. Newton, D. Frame, J. E. Levine, S. Mineishi and D. R. Kaul (2007). "Low-dose cidofovir treatment of BK virus-associated hemorrhagic cystitis in recipients of hematopoietic stem cell transplant." *Bone Marrow Transplant* **39**(12): 783-787.

Sawinski, D. and S. Goral (2015). "BK virus infection: an update on diagnosis and treatment." *Nephrol Dial Transplant* **30**(2): 209-217.

Schneidewind, L., T. Neumann, M. Burchardt and W. Kruger (2016). "Urological Complications and BK Virus-Associated Diseases Under Allogeneic Stem Cell Transplantation." *Urol Int* **97**(4): 434-439.

Schneidewind, L., T. Neumann, C. A. Schmidt and W. Kruger (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." *Transpl Infect Dis* **20**(4): e12914.

Sener, A., A. A. House, A. M. Jevnikar, N. Boudville, V. C. McAlister, N. Muirhead, F. Rehman and P. P. Luke (2006). "Intravenous immunoglobulin as a treatment for BK virus associated nephropathy: one-year follow-up of renal allograft recipients." *Transplantation* **81**(1): 117-120.

Sharma, R., S. Tzetzio, S. Patel, M. Zachariah, S. Sharma and T. Melendy (2016). "BK Virus in Kidney Transplant: Current Concepts, Recent Advances, and Future Directions." *Exp Clin Transplant* **14**(4): 377-384.

Shoraka, H. R., O. Abobakri, A. Naghibzade Tahami, H. R. Mollaei, Z. Bagherinajad, R. Malekpour Afshar and A. Shahesmaeili (2020). "Prevalence of JC and BK viruses in Patients with Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Asian Pac J Cancer Prev* **21**(6): 1499-1509.

Singh, H. K., K. A. Andreoni, V. Madden, K. True, R. Detwiler, K. Weck and V. Nickeleit (2009). "Presence of urinary Haufen accurately predicts polyomavirus nephropathy." *J Am Soc Nephrol* **20**(2): 416-427.

Singh, H. K., H. Reisner, V. K. Derebail, T. Kozlowski and V. Nickeleit (2015). "Polyomavirus nephropathy: quantitative urinary polyomavirus-Haufen testing accurately predicts the degree of intrarenal viral disease." *Transplantation* **99**(3): 609-615.

Solis, M., A. Velay, R. Porcher, P. Domingo-Calap, E. Soulier, M. Joly, M. Meddeb, W. Kack-Kack, B. Moulin, S. Bahram, F. Stoll-Keller, H. Barth, S. Caillard and S. Fafi-Kremer (2018). "Neutralizing Antibody-Mediated Response and Risk of BK Virus-Associated Nephropathy." *J Am Soc Nephrol* **29**(1): 326-334.

Starrett, G. J., K. Yu, Y. Golubeva, P. Lenz, M. L. Piaskowski, D. Petersen, M. Dean, A. Israni, B. Y. Hernandez, T. C. Tucker, I. Cheng, L. Gonsalves, C. R. Morris, S. K. Hussain, C. F. Lynch, R. S. Harris, L. Prokunina-Olsson, P. S. Meltzer, C. B. Buck and E. A. Engels (2023). "Evidence for virus-mediated oncogenesis in bladder cancers arising in solid organ transplant recipients." *Elife* **12**.

Tohme, F. A., R. S. Kalil and C. P. Thomas (2015). "Conversion to a sirolimus-based regimen is associated with lower incidence of BK viremia in low-risk kidney transplant recipients." *Transpl Infect Dis* **17**(1): 66-72.

Tomblyn, M., T. Chiller, H. Einsele, R. Gress, K. Sepkowitz, J. Storek, J. R. Wingard, J. A. Young, M. J. Boeckh, B. Center for International, R. Marrow, p. National Marrow Donor, B. European, G. MarrowTransplant, B. American Society of, T. Marrow, B. Canadian, G. Marrow Transplant, A. Infectious Diseases Society of, A. Society for Healthcare Epidemiology of, M. Association of Medical, C. Infectious Disease, C. Centers for Disease and Prevention (2009). "Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective." *Biol Blood Marrow Transplant* **15**(10): 1143-1238.

Trofe-Clark, J. and D. Sawinski (2016). "BK and Other Polyomaviruses in Kidney Transplantation." *Semin Nephrol* **36**(5): 372-385.

Tylden, G. D., H. H. Hirsch and C. H. Rinaldo (2015). "Brincidofovir (CMX001) inhibits BK polyomavirus replication in primary human urothelial cells." *Antimicrob Agents Chemother* **59**(6): 3306-3316.

Udomkarnjananun, S., S. J. Kerr, M. I. Francke, Y. Avihingsanon, N. M. van Besouw, C. C. Baan and D. A. Hesselink (2021). "A systematic review and meta-analysis of enzyme-linked immunosorbent spot (ELISPOT) assay for BK polyomavirus immune response monitoring after kidney transplantation." *J Clin Virol* **140**: 104848.

Uhm, J., N. Hamad, F. V. Michelis, M. Shanavas, J. Kuruvilla, V. Gupta, J. H. Lipton, H. A. Messner, M. Seftel and D. D. Kim (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 Transplant* **49**(12): 1528-1534.

Varella, R. B., A. C. J. Zalona, N. C. Diaz, M. G. Zalis and G. Santoro-Lopes (2018). "BK polyomavirus genotypes Ia and Ib1 exhibit different biological properties in renal transplant recipients." *Virus Res* **243**: 65-68.

Vats, A., R. Shapiro, P. Singh Randhawa, V. Scantlebury, A. Tuzuner, M. Saxena, M. L. Moritz, T. J. Beattie, T. Gonwa, M. D. Green and D. Ellis (2003). "Quantitative viral load monitoring and cidofovir therapy for the management of BK virus-associated nephropathy in children and adults." *Transplantation* **75**(1): 105-112.

Viswesh, V., S. E. Yost and B. Kaplan (2015). "The prevalence and implications of BK virus replication in non-renal solid organ transplant recipients: A systematic review." *Transplant Rev (Orlando)* **29**(3): 175-180.

Vu, D., T. Shah, J. Ansari, R. Naraghi and D. Min (2015). "Efficacy of intravenous immunoglobulin in the treatment of persistent BK viremia and BK virus nephropathy in renal transplant recipients." *Transplant Proc* **47**(2): 394-398.

Wadei, H. M., A. D. Rule, M. Lewin, A. S. Mahale, H. A. Khamash, T. R. Schwab, J. M. Gloor, S. C. Textor, M. E. Fidler, D. J. Lager, T. S. Larson, M. D. Stegall, F. G. Cosio and M. D. Griffin (2006). "Kidney transplant function and histological clearance of virus following diagnosis of polyomavirus-associated nephropathy (PVAN)." *Am J Transplant* **6**(5 Pt 1): 1025-1032.

Wiegley, N., V. Walavalkar, H. Aujla, L. X. Chen, Y. Huang, B. K. Lee and K. Y. Jen (2021). "Clinicopathologic Characteristics of JC Virus Nephropathy in Kidney Transplant Recipients." *Transplantation* **105**(5): 1069-1076.

Wilczek, M. P., A. M. C. Pike, S. E. Craig, M. S. Maginnis and B. L. King (2022). "Rearrangement in the Hypervariable Region of JC Polyomavirus Genomes Isolated from Patient Samples and Impact on Transcription Factor-Binding Sites and Disease Outcomes." *Int J Mol Sci* **23**(10).

Wu, S. W., H. R. Chang and J. D. Lian (2009). "The effect of low-dose cidofovir on the long-term outcome of polyomavirus-associated nephropathy in renal transplant recipients." *Nephrol Dial Transplant* **24**(3): 1034-1038.

Wunderink, H. F., E. van der Meijden, C. S. van der Blij-de Brouwer, M. J. Mallat, G. W. Haasnoot, E. W. van Zwet, E. C. Claas, J. W. de Fijter, A. C. Kroes, F. Arnold, A. Touze, F. H. Claas, J. I. Rotmans and M. C. Feltkamp (2017). "Pretransplantation Donor-Recipient Pair Seroreactivity Against BK Polyomavirus Predicts Viremia and Nephropathy After Kidney Transplantation." *Am J Transplant* **17**(1): 161-172.

Wychera, C., H. N. Imlay, E. R. Duke, A. Faino, M. Li-Huang, T. Stevens-Ayers, C. Davis, B. Lange-Sperandio, K. K. Mallhi, J. A. Hill, M. Boeckh, J. A. Englund and S. Hingorani (2023). "BK Viremia and Changes in Estimated Glomerular Filtration Rate in Children and Young Adults after Hematopoietic Cell Transplantation." *Transplant Cell Ther* **29**(3): 187.e181-187.e188.

Yang, D., B. Keys, J. C. D, L. Foulke, K. Stellrecht, L. Cook and R. I. Lopez-Soler (2017). "JC polyomavirus nephropathy, a rare cause of transplant dysfunction: Case report and review of literature." *Transpl Infect Dis* **19**(2).

Zaia, J., L. Baden, M. J. Boeckh, S. Chakrabarti, H. Einsele, P. Ljungman, G. B. McDonald, H. Hirsch, B. Center for International, R. Marrow Transplant, P. National Marrow Donor, B. European, G. Marrow Transplant, B. American Society of, T. Marrow, B. Canadian, G. Marrow Transplant, A. Infectious Disease Society of, A. Society for Healthcare Epidemiology of, M. Association of Medical, C. Infectious Diseases, C. Centers for Disease and Prevention (2009). "Viral disease prevention after hematopoietic cell transplantation." *Bone Marrow Transplant* **44**(8): 471-482.

Zhang, X. H., J. M. Zhang, W. Han, H. Chen, Y. H. Chen, F. R. Wang, J. Z. Wang, Y. Y. Zhang, X. D. Mo, Y. Chen, Y. Wang, Y. J. Chang, L. P. Xu, K. Y. Liu and X. J. Huang (2017). "Viral encephalitis after haplo-identical hematopoietic stem cell transplantation: Causative viral spectrum, characteristics, and risk factors." *Eur J Haematol* **98**(5): 450-458.

Zhao, L. and M. J. Imperiale (2021). "A Cell Culture Model of BK Polyomavirus Persistence, Genome Recombination, and Reactivation." *mBio* **12**(5): e0235621.

H.8. Parvovirus B19

1. Allgemeiner Teil

1.1. Virus

Bezeichnung/Abkürzung	Parvovirus B19/B19V
Familie/Unterfamilie/Gattung/Spezies	<i>Parvoviridae/Parvovirinae/Erythroparvovirus/Erythroparvovirus primate1</i>
Umweltstabilität	sehr stabil
Desinfektionsmittelwirkungsbereich	„viruzide“ Desinfektionsmittel sind wirksam
Wirt	Mensch
Verbreitung	weltweit
Seroprävalenz (Deutschland)	(Enders et al., 2007b; Reinheimer et al., 2010; Rohrer et al., 2008; Warnecke et al., 2020) Kinder (4-6 Jahre): 35% Kinder (7-10 Jahre): 50% Junge Erwachsene (18-25 Jahre): 47-65% Ältere Erwachsene (65-75 Jahre): 80%
Inkubationszeit	7-14(-21) Tage
Ausscheidung/Übertragung	Speichel: Tröpfchen-/Schmierinfektion Blut: Schmierinfektion, Transfusion, Organtransplantation
Erkrankung	
(I) akute Infektion	Ringelröteln (Erythema infectiosum) Hautausschlag, Fieber, transiente Anämie, transiente Arthritis
Asymptomatische Verläufe	häufig chronische Anämie/Thrombozytopenie, Arthritis selten bei Immungesunden, häufig bei Immunsupprimierten
(II) rekurrende Infektion	
Reaktivierung	möglich, asymptomatisch bei Immungesunden
Reinfektion	möglich, asymptomatisch bei Immungesunden
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; Leung et al., 2023; Soderlund-Venermo, 2019). 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; Soderlund-Venermo, 2019; 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; Marks and Marks, 2016; Pongratz et al., 2009). Gelegentlich finden sich auch die Symptome des *gloves-and-socks*-Syndrom, Thrombo- und Granulozytopenien 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, -Granulo- und -Thrombozytopenien) etablieren, die neben den Gelenken das Gefäßsystem und Blutzellen betreffen (Lehmann et al., 2002; Lehmann et al., 2008a; Means, 2016).

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; Holterhus et al., 2023; Huang et al., 2022; Koda et al., 2013; Liefeldt et al., 2002; Liefeldt et al., 2005; Plentz et al., 2004; Rosado-Canto et al., 2019; Schroder et al., 2021; Waldman and Kopp, 2007; Wasak-Szulkowska et al., 2008; Zhong et al., 2022). Selten sind bei Transplantatempfängern auch Organmanifestationen wie Myokarditis, Pneumonitis oder Hepatitis beschrieben (Eid et al., 2019). Die Infektion kann sich ohne Exanthem manifestieren.

Aufgrund der Epidemiologie der B19V-Infektion sind insbesondere Kinder gefährdet (Bertazza Partigiani et al., 2023; Holterhus et al., 2023). Vor allem Kinder im Alter von unter 6 Jahren 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; Ersal et al., 2022; Gosset et

al., 2012; Kaya and Paydas, 2019; Liefeldt et al., 2005; Pinto et al., 2019; Rivas-Delgado et al., 2016; Yaghoubi et al., 2023).

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; in Einzelfällen entwickeln diese Patienten jedoch auch behandlungsbedürftige schwere Anämien (PRCA) (Inoue et al., 2021). Bei Kindern scheinen diese Situationen häufiger zu (hypo-)regeneratorischen, erythropoetinresistenten) 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 einen Nukleinsäure-Amplifikationstest (NAT) 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 einen NAT 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 NAT; Internationaler Standard verfügbar. Quantitative Angabe der Viruslast in Einheiten (IU/ml), ggf. in Genomäquivalenten (geq/ml)	Serum, Plasma, EDTA-Blut

Genotypisierung	Verwendung spezifischer Primer/ Sonden für die NAT oder der 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 NAT- 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 den 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

Methode	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, Westernblot/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 den 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 (Kueth 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 (Crabol et al., 2013; Eid et al., 2019; Holterhus et al., 2023; 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 konsensbasierten 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 (auch hämolytisch), Thrombozytopenie, Exanthem, Arthralgien, Arthritiden), 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 vor der Transplantation wird nicht empfohlen (↓).

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 aus dem Blut?

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) oder lang anhaltend mittelgradige B19V-DNA-Last ($<10^6$ geq/ml) 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) 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 sollte, falls möglich, die medikamentöse Immunsuppression reduziert werden (↑).

(iv) Bei hochvirämischen Patienten ($>10^6$ geq/ml) 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.
- Bertazza Partigiani, N., Negrisolo, S., Carraro, A., Marzenta, D., Manaresi, E., Gallinella, G., Barzon, L., and Benetti, E. (2023). Pre-Existing Intrarenal Parvovirus B19 Infection May Relate to Antibody-Mediated Rejection in Pediatric Kidney Transplant Patients. *Int J Mol Sci* 24.
- 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.
- Eid, A.J., Ardura, M.I., and Practice, A.S.T.I.D.C.o. (2019). Human parvovirus B19 in solid organ transplantation: Guidelines from the American society of transplantation infectious diseases community of practice. *Clin Transplant* 33, e13535.
- 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.
- Ersal, T., Ozkalemkas, F., Ozkocaman, V., Sezen, M., Yalcin, C., Orhan, B., Candar, O., Cubukcu, S., and Koca, T.G. (2022). Two Cases of Kidney Transplant Recipients With Multiple Relapsing Pure Red Cell Aplasia Due to Parvovirus B19 Infection. *Experimental and clinical transplantation : official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation*.
- 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.
- Holterhus, M., Hennies, M., Hillmann, H., Thorner, H., Rossig, C., Burkhardt, B., and Groll, A.H. (2023). Parvovirus B19 infection in pediatric allogeneic hematopoietic cell transplantation - Single-center experience and review. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society* 25, e14028.
- Huang, Q., Wang, Y., Chen, R., Zhao, Y., Wang, H., Ma, X., Li, D., Liu, Q., Chen, X., He, L., *et al.* (2022). Parvovirus B19 infection in kidney transplant recipients: A prospective study in a teaching hospital in Shanghai, China. *Transpl Immunol* 74, 101667.
- 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.
- Inoue, D., Oda, T., Iwama, S., Uchida, T., Kojima, T., Tomiyasu, T., Yoshikawa, N., Yamada, M., Okihara, M., Akashi, I., *et al.* (2021). Development of pure red cell aplasia by transmission and persistent infection of parvovirus B19 through a kidney allograft. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society* 23, e13462.
- 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.

Kaya, B., and Paydas, S. (2019). Recurrence of Pure Red Cell Aplasia in a Kidney Transplant Recipient Due to Reactivation of Parvovirus B19 Infection Despite Two Cycles of Intravenous Immunoglobulin Therapy. *Experimental and clinical transplantation : official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation* 17, 195-197.

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.

Leung, A.K.C., Lam, J.M., Barankin, B., Leong, K.F., and Hon, K.L. (2023). Erythema Infectiosum: A Narrative Review. *Curr Pediatr Rev*.

Liefeldt, L., Buhl, M., Schweickert, B., Engelmann, E., Sezer, O., Laschinski, P., Preuschof, 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 Ciftcioglu, 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.

Marks, M., and Marks, J.L. (2016). Viral arthritis. *Clin Med (Lond)* 16, 129-134.

Means, R.T., Jr. (2016). Pure red cell aplasia. *Blood* 128, 2504-2509.

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). Bioprotfolio: 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.

Pinto, N.C., Newman, C., Gomez, C.A., Khush, K.K., Moayed, Y., Lee, R., Teuteberg, J.J., and Montoya, J.G. (2019). Parvovirus B19-induced severe anemia in heart transplant recipients: Case report and review of the literature. *Clin Transplant* 33, e13498.

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.

Rosado-Canto, R., Carrillo-Perez, D.L., Jimenez, J.V., Cuellar-Rodriguez, J., Parra-Avila, I., Alberu, J., and Morales-Buenrostro, L.E. (2019). Treatment Strategies and Outcome of Parvovirus B19 Infection in Kidney Transplant Recipients: A Case Series and Literature Review of 128 Patients. *Rev Invest Clin* 71, 265-274.

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.

Schroder, C., Roeles, J., Schwarzer, A., Heuser, M., Retzlaff, J., and Hiss, M. (2021). [Treatment-refractory anaemia in a 35-year-old heart transplant recipient on chronic hemodialysis]. *Internist (Berl)* 62, 768-771.

Soderlund-Venermo, M. (2019). Emerging Human Parvoviruses: The Rocky Road to Fame. *Annu Rev Virol* 6, 71-91.

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.

Warnecke, J.M., Pollmann, M., Borchardt-Loholter, V., Moreira-Soto, A., Kaya, S., Sener, A.G., Gomez-Guzman, E., Figueroa-Hernandez, L., Li, W., Li, F., *et al.* (2020). Seroprevalences of antibodies against ToRCH infectious pathogens in women of childbearing age residing in Brazil, Mexico, Germany, Poland, Turkey and China. *Epidemiology and infection* 148, e271.

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.

Yaghoubi, F., Dalil, D., Tavakoli, F., and Hosseini, S.M. (2023). Relapsing anemia associated with parvovirus B19 infection in a kidney transplant recipient: A case report and review of the literature. *Clin Case Rep* 11, e7906.

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

Zhong, Q., Zeng, J., Lin, T., and Song, T. (2022). The detection, treatment of parvovirus B19 infection induced anemia in solid organ transplants: A case series and literature review of 194 patients. *Transfus Clin Biol* 29, 168-174.

1. Allgemeiner Teil

1.1. Virus

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	Coronavirus 229E, OC43, NL63, HKU-1
Abkürzung	CoV
Taxonomisch	Coronaviridae
Bezeichnung	Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2
Abkürzung	SARS-CoV-2
Taxonomisch	Coronaviridae
Bezeichnung	Rhinoviren (> 150 Serotypen)
Abkürzung	HRV
Taxonomisch	Picornaviridae
Bezeichnung	Enteroviren
Abkürzung	HEV
Taxonomisch	Picornaviridae
Bezeichnung	Parechoviren
Abkürzung	HPeV
Taxonomisch	Picornaviridae
Bezeichnung	Adenoviren
Abkürzung	HAdV
Taxonomisch	Adenoviridae
Bezeichnung	Bocaviren
Abkürzung	HBoV
Taxonomisch	Parvoviridae
Umweltstabilität	auf feuchtem Material bis zu mehrere Tage

Desinfektionsmittelwirkbereich	„begrenzt viruzide“, „begrenzt viruzid plus“ (HAdV) und „viruzide“ (Picornaviridae) Desinfektionsmittel sind wirksam
Wirt	Mensch; Influenza: Vögel, Säugetiere
Verbreitung	weltweit
Prävalenz	z.T. starke Saisonalität (siehe auch RespVir Netzwerk zur aktuellen Verbreitung respiratorischer Viren unter https://public.clinical-virology.net Inf A/B, RSV, HMPV, CoV, SARS-CoV-2: Wintermonate HPIV: Herbst und Frühsommer HRV, HEnV, HPeV: ganzjährig, Häufung im Spätfrühling und Frühherbst HBoV, HAdV: ganzjährig
Inkubationszeit	Influenza: 1-3 Tage RSV, HMPV, HPIV, CoV, SARS-CoV-2, HRV, HPeV, HEnV, HAdV, HBoV: 2-10 Tage
Ausscheidung/Übertragung	aerogen durch Tröpfchen- und Schmierinfektion, teilweise fäkal-oral
Erkrankung	<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). <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. <u>SARS-CoV-2:</u> akute Infektion häufig mit Husten, Fieber, Schnupfen, Geruchs- und Geschmacksverlust. Starke Variation der Krankheitsschwere mit asymptomatischen Infektionen bis hin zu schweren Pneumonien, die in ein <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i> (ARDS) fortschreiten können. Neben der Lunge können auch andere Organsysteme (ZNS, Herz-Kreislauf- und Gefäßsystem, Nieren und Gastrointestinaltrakt) akut, postakut oder langfristig betroffen sein. <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 Re-Infektionen bei immunkompetenten Erwachsenen mit mildem Verlauf. Komplikation: besonders schwerer Verlauf mit Apnoen bei Frühgeborenen, Kindern mit einer Bronchodysplasie oder angeborenem Herzfehler.

HMPV: klinisches Bild ähnlich der RSV Infektion

HPIV: hohe Infektionsraten im Kleinkindalter, meist auf den Respirationstrakt beschränkte Infektion

HRV/CoV: Rhinitis, Rhinopharyngitis, Tracheobronchitis, Komplikation: bei Kindern und Immunsupprimierten Pneumonien möglich

HEnV: Infektionen des oberen Respirationstrakts mit Rhinitis und Pharyngitis, Komplikation: Meningitis, hämorrhagische Konjunktivitis, Myokarditis

HAdV: Pharyngitis, Bronchopneumonie, Keratokonjunktivitis epidemica, Komplikation: Pneumonie bei Immunsupprimierten, Befall anderer Organsysteme möglich.

HPeV, HBoV: Mehrzahl der Infektionen klinisch inapparent bis leichte Symptome, Bedeutung bei komplizierten klinischen Verlaufsformen z.B. bei Immunsupprimierten wird diskutiert

Infektiosität/Kontagiosität

Influenza: bis 7 Tage nach Symptombeginn

RSV: 3-8 Tage (bis 3 Wochen)

In Abhängigkeit vom Ausmaß der Immunsuppression: ggf. längere, Wochen bis Monate dauernde Virusausscheidung (eventuell auch ohne Symptome – für Vermeidung nosokomialer Infektionen relevant)

Antivirale Therapie

z. T. verfügbar (siehe Spezieller Teil: Therapie)

Prophylaxe

Impfung

für Influenza, SARS-CoV-2 und RSV verfügbar. Für RSV sind seit 2023 zwei Impfstoffe für Menschen ab 60 Jahren zugelassen. Die DGHO empfiehlt in einer Stellungnahme 2023: „eine Erweiterung der RSV-Schutzimpfung bei immundefizienten Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 18 Jahren. Für die Kostenübernahme durch die Krankenkasse ist ein Antrag auf Off-Label-Use erforderlich.“

Influenza und SARS-CoV-2: die STIKO empfiehlt eine jährliche (vorzugsweise im Herbst) an aktuelle Varianten adaptierte Impfung gegen Influenza und SARS-CoV-2 für Personen ab einem Alter von 6 Monaten mit angeborener oder erworbener Immundefizienz sowie für besondere Risikogruppen (z.B. medizinisches Personal und Angehörige abwehrgeschwächter Personen). Für SARS-CoV-2 sind zum Erreichen einer SARS-CoV-2 Basisimmunität zuvor mind. 3 Antigenexpositionen empfohlen. Bei Personen mit einer relevanten Einschränkung der Immunantwort können An-

tikörperkontrollen und zum Erreichen einer Basisimmunität ggf. weitere Impfstoffdosen im Abstand von 4 Wochen notwendig sein. Für Auffrischimpfungen kann es notwendig sein den Mindestabstand von 12 Monaten zu verkürzen. Da die Empfehlungen kontinuierlich angepasst werden wird auf die aktuellste Empfehlung der STIKO verwiesen (RKI STIKO, 2024)

Antiviral

für SARS-CoV-2 und Influenza verfügbar.
Influenza (siehe Tabelle 1.4.1.1). 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.
SARS-CoV-2: wir verweisen auf die AWMF S3 Leitlinie „Empfehlungen zur Therapie von Patienten mit COVID-19“ [AWMF Register-Nr. 113/001].

Passive Immunisierung

für SARS-CoV-2 und RSV verfügbar

RSV:

Palivizumab – Synagis®:

Bei Frühgeborenen, Kindern mit bronchopulmonaler Dysplasie, Kindern mit angeborenem Herzfehler, Kindern mit angeborenem oder erworbenem schweren Immundefekt, gegebenenfalls auch bei Kindern nach Stammzelltransplantation (SZT) oder Kindern unter ausgeprägter Immunsuppression (*Off-label-use*), die bei Beginn der RSV-Saison jünger als <24 Monate sind. Gabe von Palivizumab ist mit geringerer Hospitalisierungsrate und kürzerer Verweildauer assoziiert [The Impact-RSV Study Group, 1998, AWMF S2k Leitlinie Register Nr. 048-012: Prophylaxe-von-schweren-RSV-Erkrankungen-Risikokindern-Palivizumab].
Monatliche Applikation in Abhängigkeit der saisonalen Prävalenz (5x ab Ende Oktober/Anfang November bis Februar/März, in Abhängigkeit von der epidemiologischen Situation/Melddaten). Palivizumab ist zur Anwendung bei Erwachsenen nicht zugelassen [Forster et al., 2016].

Nirsevimab (Beyfortus®):

Im November 2022 von der EMA zugelassener langwirksamer monoklonaler Antikörper. Eine einmalige Injektion von Nirsevimab, die vor der ersten erlebten RSV-Saison verabreicht wurde, schützte gesunde Neugeborene im Alter von ≤12 Monate vor medizinisch betreuten RSV-assoziierten Infektionen der unteren Atemwege (MELODY trial) [Hammit et al., 2022]. In der 2023 modifizierte AWMF S2k-Leitlinie (s.o.) wird festgehalten, dass "eine RSV-Prophylaxe mit Nirsevimab [...] bei Kindern mit angeborenen o-

der erworbenen Formen der schweren Immundefizienz nicht untersucht“ ist, aber „bei Kindern gemäß Zulassung im Rahmen einer individuellen Nutzen-Risikobewertung erwogen werden“ kann.

SARS-CoV-2: Für aktuelle Empfehlungen zum Einsatz von Antikörpern verweisen wir auf die AWMF S3 Leitlinie „Empfehlungen zur Therapie von Patienten mit COVID-19“, sowie auf die Seiten des RKI.

1.2. Klinische Symptomatik

Virale Infektionen des Respirationstraktes können nach Lokalisation in solche der oberen und unteren tiefen 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 Infekt bedingt ist. Bei der ILI muss zudem eines der folgenden systemischen Symptome vorliegen: Fieber, Cephalgien, Myalgien oder Unwohlsein [Definitions of ECDC]. Die Diagnose einer Infektion der unteren, tiefen 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 therapierelevant. Virus Surveillance Studien konnten allerdings zeigen, dass auch asymptomatische Patienten eine Virusausscheidung zeigen können [Mikulska et al., 2014; Shachor-Meyouhas et al., 2013; Milano et al., 2010; Peck et al., 2007; Harvala et al., 2012].

Virale respiratorische Infektionen können prolongierte und schwerere Verläufe bei immunsupprimierten Patienten zeigen, insbesondere bei Stammzelltransplantierten [Whimbey et al., 1996; Geis et al., 2013; Lehnert et al., 2016; Rachow et al., 2020; Tabatabai et al., 2022]. Infektionen der unteren, tiefen Atemwege sind bei diesen Patienten mit signifikant erhöhter Morbidität und Mortalität assoziiert [Whimbey et al., 1996; Avetisyan et al., 2009; Lehnert et al., 2016; Tabatabai et al. 2022] 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, tiefen Atemwege [Ison, 2010]. Bei Organtransplantierten ist eine Infektion mit Influenzaviren und RSV mit einem schwereren Verlauf assoziiert [Manuel and Estabrook, 2013].

Die Rate an Infektionen der unteren, tiefen Atemwege bei Stammzell-Transplantierten liegt bei einer Influenza bei ca. 30%, mit einer damit assoziierten Mortalität von 25% [Ljungman et al., 2011; Chemaly et al., 2012; Choi et al., 2012; Schnell D et al., 2010; Hermann et al., 2017].

Dies entspricht ungefähr auch den Raten bei einer RSV Infektion mit dem Auftreten von Infektionen der unteren tiefen Atemwege in ca. 33% der Fälle und einer Mortalität von ca. 27% [Chu et al., 2014]. Allerdings stammen diese Daten von Stammzell-Transplantierten, viele Berichte von Infektionsausbrüchen auf allgemeinen hämatologischen und onkologischen Stationen zeigen die klinische Bedeutung der RSV Infektionen auch in diesem Patientenkollektiv [Lehners et al., 2013].

HMPV und HPIV können asymptomatische Infektionen verursachen [Peck et al., 2007; Debiaggi et al., 2006], es existieren aber mehrere Fallserien, die zeigen, dass die Rate von Infektionen des unteren tiefen Respirationstraktes sowie die Mortalität derer von Influenza und RSV ähneln [Harvala et al., 2012; Nichols et al., 2001; Hoellein et al., 2015; Marcolini et al., 2003; Williams et al., 2005; Renaud et al., 2013; Debur et al., 2010; Ustun et al., 2012].

Dagegen gibt es bis auf Fallberichte über fatale Verläufe keine systematischen Daten über Infektionen der unteren tiefen Atemwege durch HRV und CoV. Hier scheinen Komplikationen in Rahmen von Ko-Infektionen zu überwiegen [Mikulska et al., 2014; Milano et al., 2010; Parody et al., 2007]. In einer Studie bei hämato-onkologischen Patienten mit PIV-Infektion entwickelte ein großer Teil einen Infekt der unteren Atemwege (43%) und es wurde eine Sterblichkeit von 19% beobachtet. Schwere Leukopenie, vorherige Steroidtherapie und das Vorhandensein von Ko-Infektionen waren in der multivariaten Analyse signifikante Risikofaktoren für die Entwicklung einer unteren Atemwegsinfektion durch PIV [Tabatabai et al. 2022].

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 Ko-Infektion sind derzeit keine Aussagen zu treffen, und weitere Studien sind erforderlich [Ogimi et al., 2021].

1.3. Diagnostische Methoden

1.3.1. Serologie

Ein serologischer Antikörpernachweis zum Nachweis einer akuten Virusinfektion soll nicht durchgeführt werden.

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 Nukleinsäureamplifikationstechniken (NAT) wie z.B. der Polymerase Kettenreaktion (PCR), der Antigennachweis mittels ELISA und im Schnelltest mittels Immunchromatographie 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 z.B. den jeweiligen Nationalen Referenzzentren vorbehalten und aufgrund der längeren Testdauer nicht von diagnostischer Bedeutung.

Der Antigennachweis mittels Schnelltest für Influenza, RSV und SARS-CoV-2 bietet als *point of care* Test Orientierung im klinischen Setting. Die Sensitivität dieser Tests ist allerdings eingeschränkt und insbesondere bei erwachsenen Patienten eher mäßig [Pfeil et al., 2014; Jung et al., 2016]. 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 Erkrankungsstagen zumindest bei Menschen ohne Abwehrschwäche kontinuierlich abnimmt und Abstriche aus der Nase eine höhere Sensitivität haben als Proben aus dem Rachenraum. Neuere NAT-basierte Schnelltests bieten eine höhere Sensitivität bei einer Testdauer von ca. 15-45 Minuten [Hoos et al., 2017; Peters et al., 2017].

Tabelle 1.3.2: Übersicht der Methoden zum direkten Nachweis von respiratorischen Viren bzw. von viraler Nukleinsäure (RNA oder DNA)

Prinzip	Charakteristika	Untersuchungsmaterial*	Verwendungszweck
Nukleinsäure-Nachweis (NAT)	Mittel der Wahl Für die meisten Erreger als Routinediagnostik verfügbar, z. T. in Multiplexverfahren integriert, z. T. als Schnelldiagnostik (insbes. Influenza, RSV, SARS-CoV-2)	Nasen-/Rachenabstrich (Mittel der Wahl zum Infektionsnachweis), Trachealsekret, Rachenspülwasser, BAL (Nachweis einer Infektion des unteren Respirationstrakts)	Diagnostisches Mittel der Wahl bei Infektionsverdacht (wenn möglich im Multiplex-Verfahren)
Virusantigen-Nachweis	Immunfluoreszenztest mit monoklonalen Antikörpern Antigen-ELISA (Schnelltest) für Influenza, RSV und SARS-CoV-2 Eingeschränkte Sensitivität	Nasen-/Rachenabstrich	Zur Identifikation hoch-infektiöser Patienten als Instrument der Infektionskontrolle/Prävention
Virusisolierung	Anzüchtung in der Zellkultur, Nachweis mittels monoklonaler Antikörper Spezialdiagnostik	Nasen-/Rachenabstrich Trachealsekret, Rachenspülwasser, BAL	Für spezielle Fragestellungen (z. B. Resistenztestung, Infektiositätsnachweis)

*: z. T. bei kommerziellen Testsystemen in der Regel nicht alle Materialien zugelassen (ggf. Rücksprache mit dem diagnostischen Labor)

1.3.3. T-Zelldiagnostik

Spezifische T-Zell-Tests auf Basis der virusinduzierten Interferon-Freisetzung sind für respiratorische Viren keine Standardverfahren.

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 einer Bronchiolitis nicht. Eine antibakterielle Therapie ist bei einer bakteriellen Ko-Infektion indiziert.

Zur antiviralen Therapie von respiratorischen Virusinfektionen stehen nur für Influenza, SARS-CoV-2 und RSV zugelassene Therapeutika zur Verfügung (siehe spezieller Teil – 2.3. Empfehlungen zur antiviralen Prophylaxe und Therapie).

Insbesondere bei Hypogammaglobulinämie wie z.B. nach Stammzelltransplantation 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 [Whimbey et al., 1995; von Lilienfeld-Toal et al., 2016]. In diesem Kollektiv sollte überprüft werden, ob nicht von vornherein die Gabe von iv-Immunglobulinen gemäß EMA-Empfehlung indiziert ist [EMA].

Bei organtransplantierten Patienten kann eine therapeutische Reduktion der Immunsuppression unter Risikoabwägung einer Transplantatabstoßung erwogen werden [Weikert und Blumberg, 2008; Manuel et al., 2013].

1.5. Virusresistenz

1.5.1. Methoden der Diagnostik

Indikationen: Es gibt keine generellen Empfehlungen zur Durchführung von Resistenztestungen. 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 konsensbasierten Empfehlungen

2.1. Labordiagnostik – Screening vor und nach Transplantation

Ein routinemäßiges Screening soll nicht durchgeführt werden. Dagegen soll bei respiratorischen Symptomen getestet werden (↑↑).

Es bestehen ggf. zentrumsspezifische Regeln (insbesondere für SARS-CoV-2, Influenza und RSV), abhängig von der epidemiologischen Situation.

Eine Spendertestung kann ggf. indiziert sein, ist aber kein Ausschlusskriterium.

Die Vermeidung nosokomialer Infektionen hat eine hohe Priorität. Für allgemeine Schutz- und Hygienemaßnahmen wird auf zentrumsspezifische Regelungen und die Richtlinie für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention verwiesen [RKI Krankenhaushygiene].

2.2. Empfehlungen zur antiviralen Therapie und Prophylaxe

Eine kausale Therapie wird im Wesentlichen für Patienten, die zum aktuellen Zeitpunkt eine relevante Immunsuppression haben, empfohlen. Patienten, deren Transplantation Jahre zurückliegt und die nicht immunsuppressiv behandelt werden, sind bezüglich Infektionen mit respiratorischen Viren ähnlich immunkompetent wie gesunde Menschen. Im Gegensatz dazu stehen Patienten unmittelbar nach Transplantation bzw. mit schwerer Immunsuppression aufgrund von GvHD oder Abstoßungsreaktionen. Die Einschätzung der aktuellen Immunsuppression obliegt letztendlich dem behandelnden Arzt.

Zur Behandlung von SARS-CoV-2 verweisen wir auf die regelmäßig aktualisierte AWMF S3 Leitlinie „Empfehlungen zur Therapie von Patienten mit COVID-19“.

2.2.1. Virustatika

Influenza:

Die Neuramidasehemmer Oseltamivir (Tamiflu®) und Zanamivir (Relenza™) 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 (↓) [Fiore et al., 2011; Bright et al., 2006; Englund et al., 1998; 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]. Es wird eine möglichst frühzeitige Therapie innerhalb von <48 Stunden (bei Kindern <36 Stunden) nach Beginn der Symptomatik für Risikopatienten wie immunsupprimierte Patienten empfohlen (↑, Tabellen 2.4.1) [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 bis 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 Prophylaxe eingesetzt werden [http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/I/Influenza/IPV/IPV_Node.html oder Fiore et al., 2011; Casper et al., 2010; Engelhard et al., 2013], die Wirksamkeit bei Patienten mit Immunsuppression ist allerdings nur mit wenigen Daten und überwiegend für Stammzelltransplantierte belegt [Vu et al., 2007; Tomblyn et al., 2009]. Daher kann keine generelle Empfehlung für oder gegen den Einsatz von Neuraminidaseinhibitoren zur Influenza-Prophylaxe gegeben werden.

Peramivir ist von der FDA seit 2009 zugelassen zur Therapie von Patienten mit einer Influenza H1N1 Infektion, bei denen keine orale Medikation möglich ist [Birnkrant et Cox, 2009]. Diese Substanz ist in Deutschland nicht verfügbar (Tabelle 2.2.1.). Eine Anwendung sollte 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].

Baloxavir ist von der EMA seit 2021 bei Personen ab 12 Jahren zur Behandlung einer unkomplizierten Influenza und zur Postexpositionsprophylaxe zugelassen, aber derzeit nicht in Deutschland verfügbar. Es hat in der klinischen Erprobung eine Reduktion der Dauer der Virusausscheidung und der Symptome im Vergleich zum Placebo gezeigt [Hayden et al., 2018].

RSV:

Inhalatives Ribavirin war lange Zeit Mittel der Wahl zur Therapie einer RSV Infektion. Aufgrund der mutagenen und fruchtschädigenden Wirkung [Kilham et al., 1977] und des damit verbundenen besonderen Risikos auch für das Behandlungspersonal wird die inhalative Anwendung nicht mehr empfohlen. Mehreren unkontrollierten Fallserien zufolge ist die orale Applikation mit einer ähnlichen Effizienz verbunden [Lehners et al., 2013; Khanna et al., 2008; Marcelin et al., 2014; Casey et al., 2013; Gueller et al., 2013] 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 von positiven Verläufen bei RSV Infektionen bei immunsupprimierten Patienten auch ohne Therapie gibt, ist die Anwendung von Ribavirin bei immunsupprimierten Patienten mit RSV Infektion gerechtfertigt (↑, Tabelle 2.3.3). Bei Hochrisikopatienten 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].

Aktuell befinden sich verschiedene Kandidaten für eine antivirale Therapie von RSV-Infektionen in frühen Phasen klinischer Studien.

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.

Tab. 2.2.1: Substanzen zur antiviralen Therapie von respiratorischen Virus-Infektionen bei Patienten nach Transplantation unter relevanter Immunsuppression ^a

Substanz	Indikation	Applikation	Standarddosierung	Nebenwirkungen
Oselta-mivir ^b	Influenza Therapie	oral	Erw./Jugendl. (>40 kg): 2x75 mg/d für 5 – 10 Tage bzw. bis zum negativen Erregernachweis Sgl. und Kinder <40 kg: Siehe Fachinformation	Erbrechen, Übelkeit
Zanamivir	Influenza Therapie	Inhalation	Erw./Kinder ab 5 J.: 2x10 mg/d für 5 Tage	Hautreaktionen, allergische Reaktionen
		Intravenös ^c	2x600 mg/d für 5 Tage	
Peramivir ^d	Influenza Therapie	intravenös	Erw.: 600 mg/d	Durchfall, Hautreaktionen
Ribavirin	RSV-, HPIV ^d -, HMPV ^d -Therapie	oral	10 - 30 mg/kg und Tag in 3 Einzeldosen ^e	CAVE: V. a. mutagene und fruchtschädigende Wirkung
		intravenös		
Cidofovir ^d	HAdV-Therapie	intravenös	3-5 mg/kg 1x wöchentlich	Nephrotoxizität, Neutropenie, Augenerkrankungen, Erbrechen, Übelkeit
Brincidofovir ^d	HAdV-Therapie	oral	z.B. 100mg (Erwachsene) oder 2mg/kg (Kinder) 2 x wöchentlich	Diarrhoen, Pankreatitis

^a Für die Verordnung sind die aktuellen Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel zu beachten

^b saisonale und Post-Expositions-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): 1 x 75 mg/Tag bis zu 6 Wochen; Post-Expositions-Prophylaxe: Erw./Jugendl. (>40 kg): 1 x 75 mg/Tag für 10 Tage

^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 bzw. nicht für diese Indikation zugelassen

^e Von der ECIL-Gruppe werden Dosierungen zwischen 10 und 30 mg/kg und Tag in 3 Einzeldosen empfohlen – in Fallserien eingesetzte Dosierungen waren unter anderem: Initialdosis: 10 mg/kg, dann 3x 400 mg Tag 2, 3 x 600 mg ab Tag 3 [Khanna et al., 2008]; 1800 mg/Tag [Gueller et al., 2013]; <65 kg Körpergewicht: 2x 400 mg/Tag; 65-80 kg Körpergewicht: 2 x 500 mg/Tag; >80 kg Körpergewicht: 2 x 600 mg/Tag [Lehners et al., 2013]; <75 kg Körpergewicht: 2 x 600 mg/Tag, >75 kg Körpergewicht: 2x 800 mg/Tag [Marcelin et al., 2014]; 20 mg/kg/Tag in vier Einzeldosen alle 24-48 h aufsteigend dosiert bis zu 60 mg/kg/Tag, wenn gut verträglich.

2.2.2. Immuntherapie (monoklonale Antikörper, Immunglobuline, virusspezifische T-Zellen)

Ein additiver Effekt einer Gabe von Palivizumab oder Nirsevimab 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 und Chemaly, 2011]. Die Routinegabe von intravenösen Immunglobulinen bei Hypogammaglobulinämie wie z.B. bei Stammzelltransplantierten sollte durchgeführt werden (**RSV: ↑, Inf A/B, HPIV und HMPV: ↔**) [Tomblyn et al., 2009, von Lilienfeld-Toal et al., 2016].

2.3. Diagnostik und Therapie bei Auftreten von entsprechenden Symptomen

Für den Erregernachweis wird die Entnahme von Proben aus dem Respirationstrakt empfohlen. Dies schließt nasopharyngeale Aspire/Abstriche, Trachealsekret und bronchoalveoläre Lavage ein. Eine Testung auf ein breites Spektrum respiratorischer Erreger wird empfohlen. Hierzu verwenden viele Zentren NAT-basierte respiratorische Panels in einem Multiplex-Testverfahren [Hirsch et al. 2017]. Für Immunsupprimierte soll minimal die Testung auf INF A/B, SARS-CoV-2, RSV, HMPV und HPIV durchgeführt werden (**↑↑**) [Tomblyn et al., 2009; Hirsch et al., 2013]. 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 HSV und HCMV) und das Vorliegen einer *Pneumocystis jirovecii* Pneumonie ausgeschlossen werden.

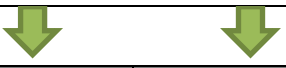
Bei Patienten mit Verdacht auf eine Infektion der tiefen Atemwege soll das anatomische Ausmaß und das Muster der Lungenbeteiligung mittels einer Computertomographie abgeklärt werden (**↑↑**). Eine Röntgenuntersuchung des Thorax zeigt hierbei keine ausreichende Sensitivität und soll daher nicht durchgeführt werden (**↓**).

Je nach Erregernachweis kann dann für INF A/B, SARS-CoV-2, RSV, HPIV, HMPV oder HAdV eine gezielte antivirale Therapie erfolgen (siehe Tabelle 2.3.1). Es ist zu beachten, dass insbesondere bei schwerer Immunsuppression eine sehr langanhaltende Virusscheidung besteht und damit auch potentielle Infektiosität [Khanna et al., 2008, Khanna et al., 2009, Lehnert et al., 2016, Akhmedov et al., 2020, Rachow et al. 2020, Tabatabai et al. 2022]. Daher sollten entsprechende Hygienemaßnahmen gemäß den zentrumsspezifischen Regelungen durchgeführt werden. Dies kann beispielsweise über wöchentliche Testungen erfolgen, wenn für andere Immunsupprimierte ein nosokomiales Infektionsrisiko bestehen könnte.

Tabelle 2.3.1: 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 Onkologie angegeben [von Lilienfeld-Toal et al., 2016].

Intention	Intervention	Empfehlung	Literatur
Diagnose und Erregernachweis	Serologischer Antikörpernachweis	↓	[Ison und Michaels, 2009]
Erregernachweis	Nasen-/Rachenabstrich, Spülwasser, Aspirate, BAL	↑↑	[Covalcivc et al., 1999; Kaiser et al., 1999; Debyle et al., 2012; Heikkinen et al. 2002; 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; Ison und Michaels, 2009; Kuypers et al., 2009; Falsey et al., 2003; Hindiyyeh et al., 2001; Chen et al., 2011]
Nachweis einer Infektion der tieferen Atemwege	Röntgenaufnahme Brustkorb	↓	[Abbo et al., 2010]
Nachweis einer Infektion der tieferen Atemwege	Computertomographie	↑↑	[Kim et al., 2002; Franquet et al., 2006; Franquet et al., 2005; Casper et al., 2010; Abbo et al. 2010; Chandler et al. 2011; El-Badrawy et al., 2012; Elicker et al., 2010; Ko et al., 2000; Laqmani et al., 2012; Oikonomon et al., 2003; Syha et al., 2012]

Tabelle 2.3.2. Vorgehen bei V.a. eine respiratorische Virusinfektion bei immunsupprimierten Patienten

Diagnose	Verdacht auf respiratorische Virusinfektion bei immunsupprimierten Patienten	
	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, SARS-CoV-2, RSV, HMPV, HPIV mittels NAT	Breite Erregerdiagnostik mit Multiplexverfahren (auch an (reaktivierte) Infektionen mit CMV, HSV und PciJ denken)
Gezielte antivirale Therapie	INF A/B, SARS-CoV-2, RSV: insbesondere bei ausgeprägter Immunsuppression frühe Therapie erwägen (s. Tab. 2.3)	INF A/B, SARS-CoV-2, RSV, HPIV, HMPV, HAdV: Antivirale Therapie (s. Tab. 2.3)
Weitere therapeutische Maßnahmen	• Symptomatische Therapie (ausreichend Flüssigkeitszufuhr, Freihalten des Nasopharynx) • Atemtherapie • ggf. Reduktion der Immunsuppression	• Symptomatische Therapie (Flüssigkeits- und Sauerstoffgabe) • ggf. Bronchodilatoren • ggf. i.v. Immunglobuline, insbesondere bei Hypogammaglobulinämie und nach Stammzelltransplantation • 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	Kein generelles Monitoring* Ggf. zentrumspezifische Regelungen (1x/Woche direkter Erregernachweis mittels PCR bis zum signifikanten Virusabfall bzw. negativem Nachweis)	

*: Die Virusausscheidung und damit auch die potentielle Ansteckungsfähigkeit kann bei Immunsuppression deutlich verlängert sein. Allerdings liegen außer für SARS-CoV-2 keine Grenzwerte für die Viruslast vor, die auf eine potentielle Infektiosität des Patienten schließen lassen.

Tabelle 2.3.3: Empfehlungen zur virostatischen Therapie der Influenza-, RSV-, Parainfluenza-, HMPV- und Adenovirus-Infektionen für Patienten nach Transplantation und Immunsuppression. Das Grading der Empfehlungen bezieht sich auf Patienten nach allogener Stammzelltransplantation und wird auf Patienten nach Organtransplantation transferiert [von Lilienfeld-Toal et al., 2016].

Virus	Intention	Intervention	Empfehlung	Referenzen*
Influenza	Verkürzung der Krankheitsdauer und Schutz vor Infektion der unteren Atemwege	Oseltamivir	↑	[Nichols et al., 2004; Machado et al., 2004, Chemaly et al., 2007; Choi et al., 2011]
Influenza	Verkürzung der Krankheitsdauer und Schutz vor Infektion der unteren Atemwege	Zanamivir	↑	[Johnny et al. 2002; Chemaly et al. 2007]
RSV	Schutz vor Infektion der unteren Atemwege und Verbesserung der Überlebenschancen	Ribavirin	↑	[Nichols et al., 2001, Khanna et al. 2008; Shah et al. 2011; Marcelin et al. 2014; Shah et al., 2013; Casey et al., 2013; Gueller et al., 2013]
HPIV	Verbesserung der Überlebenschancen	Ribavirin	↔	[Nichols et al., 2001, Marcolini et al., 2003; Sparrelid et al., 1997; Casey et al., 2013; Maziarz et al., 2010; Hohenthal et al., 2001]
HMPV	Verbesserung der Überlebenschancen	Ribavirin	↔	[Akhmedov et al., 2020]
Adenovirus-assoziierte Pneumonie*	Reduktion der Viruslast	Cidofovir	↑	[Ljungman et al., 2003, Robin et al., 2007; Legrand et al., 2001]

*siehe Adenovirus-Kapitel

Verfasser¹:

Annemarie Berger (GfV)

Andreas Groll (PEG)

Marie von Lilienfeld-Toal (DGHO)

Paul Schnitzler (GfV)

Julia Tabatabai (DGPI)

Maximilian Stich (GPN)

¹ Wir danken Christof Stamm (DGTHG) für seinen Beitrag zur ursprünglichen Fassung dieses Kapitels.

Literatur:

- Abbo L, Quartin A, Morris MI, Saigal G, Ariza-Heredia E, Mariani P, et al. Pulmonary imaging of pandemic influenza H1N1 infection: relationship between clinical presentation and disease burden on chest radiography and CT. *Br J Radiol* 2010; 83(992):645e51.
- Akhmedov M, Wais V, Sala E, Neagoie A, Nguyen TM, Gantner A, von Harsdorf S, Kuchenbauer F, Schubert A, Michel D, Döhner H, Bunjes D. Respiratory syncytial virus and human metapneumovirus after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Impact of the immunodeficiency scoring index, viral load, and ribavirin treatment on the outcomes. *Transpl Infect Dis*. 2020 (4):e13276.
- Anaissie EJ, Mahfouz TH, Aslan T et al. The natural history of respiratory syncytial virus infection in cancer and transplant patients: implications for management. *Blood* 2004; 103: 1611-1617.
- Aslan T, Fassas AB, Desikan R et al. Patients with multiple myeloma may safely undergo autologous transplantation despite ongoing RSV infection and no ribavirin therapy. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24: 505-509.
- Avetisyan G, Mattsson J, Sparrelid E, Ljungman P. Respiratory syncytial virus infection in recipients of allogeneic stem-cell transplantation: a retrospective study of the incidence, clinical features, and outcome. *Transplantation*. 2009; 88: 1222–1226.
- AWMF Register Nr. AWMF-Register-Nr. 113/001 S3-Leitlinie “Empfehlungen zur Therapie von Patienten mit COVID-19”
- AWMF Register Nr. 048-012 S2k-Leitlinie „Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern“
- Birnkrant D, Cox E. The Emergency Use Authorization of peramivir for treatment of 2009 H1N1 influenza. *N Engl J Med* 2009; 361: 2204-2207.
- Bright RA, Shay DK, Shu B et al. Adamantane resistance among influenza A viruses isolated early during the 2005-2006 influenza season in the United States. *JAMA* 2006; 295: 891-894.
- Camps Serra M, Cervera C, Pumarola T, Moreno A, Perello R, Torres A, et al. Virological diagnosis in community-acquired pneumonia in immunocompromised patients. *Eur Respir J* 2008; 31(3):618e24.
- Casey J, Morris K, Narayana M et al. Oral ribavirin for treatment of respiratory syncytial virus and parainfluenza 3 virus infections post allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48: 1558-1561.
- Casper C, Englund J, Boeckh M. How I treat influenza in patients with hematologic malignancies. *Blood* 2010; 115: 1331-1342.
- Chandler TM, Leipsic J, Nicolaou S, Quiney B, Romney M, Muller NL, et al. Confirmed swine-origin influenza A(H1N1) viral pneumonia: computed tomographic findings in the immunocompetent and the immunocompromised. *J Comput Assist Tomogr* 2011;35(5):602e7.
- Chen KF, Rothman RE, Ramachandran P, Blyn L, Sampath R, Ecker DJ, et al. Rapid identification viruses from nasal pharyngeal aspirates in acute viral respiratory infections by RTPCR and electrospray ionization mass spectrometry. *J Virol Methods* 2011;173(1):60e6.
- Chemaly RF, Torres HA, Aguilera EA et al. Neuraminidase inhibitors improve outcome of patients with leukemia and influenza: an observational study. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 964-967.
- Chemaly RF, Vigil KJ, Saad M et al. A multicenter study of pandemic influenza A (H1N1) infection in patients with solid tumors in 3 countries: early therapy improves outcomes. *Cancer* 2012; 118: 4627-4633.
- Choi SM, Boudreault AA, Xie H et al. Differences in clinical outcomes after 2009 influenza A/H1N1 and seasonal influenza among hematopoietic cell transplant recipients. *Blood* 2011; 117: 5050-5056.
- Choi SM, Xie H, Campbell AP et al. Influenza viral RNA detection in blood as a marker to predict disease severity in hematopoietic cell transplant recipients. *J Infect Dis* 2012; 206: 1872-1877.
- Chu HY, Englund JA, Podczervinski S et al. Nosocomial transmission of respiratory syncytial virus in an outpatient cancer center. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; 20: 844-851.
- Covalciuc KA, Webb KH, Carlson CA. Comparison of four clinical specimen types for detection of influenza A and B viruses by optical immunoassay (FLU OIA test) and cell culture methods. *J Clin Microbiol* 1999;37(12):3971e4.
- Debiaggi M, Canducci F, Sampaolo M et al. Persistent symptomless human metapneumovirus infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *J Infect Dis* 2006; 194: 474-478.
- Debur MC, Vidal LR, Stroparo E et al. Human metapneumovirus infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2010; 12: 173-179.

Debyle C, Bulkow L, Miernyk K, Chikoyak L, Hummel KB, Hennessy T, et al. Comparison of nasopharyngeal flocked swabs and nasopharyngeal wash collection methods for respiratory virus detection in hospitalized children using real-time polymerase chain reaction. *J Virol Methods* 2012;185(1):89e93.

Definitions of the ECDC (European Centre for disease Prevention and Control): http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EISN/surveillance/Pages/influenza_case_definitions.aspx

Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, Monto AS. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2015; 385: 1729-1737.

El-Badrawy A, Zeidan A, Ebrahim MA. 64 multidetector CT findings of influenza A (H1N1) virus in patients with hematologic malignancies. *Acta Radiol* 2012;53(6):662e7.

Elicker BM, Schwartz BS, Liu C, Chen EC, Miller SA, Chiu CY, et al. Thoracic CT findings of novel influenza A (H1N1) infection in immunocompromised patients. *Emerg Radiol* 2010;17(4):299e307.

EMA: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-core-smpc-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivig-rev-5_en.pdf (Stand 30.05.2023)

Engelhard D, Mohty B, de la Camara R et al. 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. *Transpl Infect Dis* 2013; 15: 219-232.

Englund JA, Champlin RE, Wyde PR et al. Common emergence of amantadine- and rimantadine-resistant influenza A viruses in symptomatic immunocompromised adults. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1418-1424.

Falsey AR, Formica MA, Treanor JJ, Walsh EE. Comparison of quantitative reverse transcription-PCR to viral culture for assessment of respiratory syncytial virus shedding. *J Clin Microbiol* 2003;41(9):4160e5.

Fiore AE, Fry A, Shay D et al. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza -recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2011; 60: 1-24.

Forster J, Liese J, Herting E, Rose M, Hager A. Respiratorisches Synzytial-Virus: Prophylaxe sollte gemäß der Leitlinie erfolgen. *DtÄrztebl* 2016; 113: 2156-2157.

Franquet T, Rodriguez S, Martino R, Salinas T, Gimenez A, Hidalgo A. Human metapneumovirus infection in hematopoietic stem cell transplant recipients: high-resolution computed tomography findings. *J Comput Assist Tomogr* 2005;29(2):223e7.

Franquet T, Rodriguez S, Martino R, Gimenez A, Salinas T, Hidalgo A. Thin-section CT findings in hematopoietic stem cell transplantation recipients with respiratory virus pneumonia. *Am J Roentgenol* 2006;187(4):1085e90.

Geis S, Prifert C, Weissbrich B, Lehnert N, Egerer G, Eisenbach C, et al. Molecular characterization of a respiratory syncytial virus outbreak in a hematology unit in Heidelberg, Germany. *J Clin Microbiol* 2013;51: 155–162.

Gottlieb J, Torres F, Haddad T et al. A Phase 2b Randomized Controlled Trial of Presatovir, an Oral RSV Fusion Inhibitor, for the Treatment of Respiratory Syncytial Virus (RSV) in Lung Transplant (LT) Recipients. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2018: 37: S155.

Gueller S, Duenzinger U, Wolf T et al. Successful systemic high-dose ribavirin treatment of respiratory syncytial virus-induced infections occurring pre-engraftment in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2013; 15: 435-440.

Hammit LL, Dagan R, Yuan Y, et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *N Engl J Med* 2022;386:837-46.

Harvala H, Gaunt E, McIntyre C et al. Epidemiology and clinical characteristics of parainfluenza virus 3 outbreak in a haemato-oncology unit. *J Infect* 2012; 65: 246-254.

Hayden FG, Sperber SJ, Belshe RB et al. Recovery of drug-resistant influenza A virus during therapeutic use of rimantadine. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 1741-1747.

Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N et al. Baloxavir Marboxil for Uncomplicated Influenza in Adults and Adolescents. *N Engl J Med* 2018;379:913-23.

Hayden FG, Whitley RJ. Respiratory Syncytial Virus Antivirals: Problems and Progress, *The Journal of Infectious Diseases* 2020; 222: 1417–1421. Heikkinen T, Marttila J, Salmi AA, Ruuskanen O. Nasal swab versus nasopharyngeal aspirate for isolation of respiratory viruses. *J Clin Microbiol* 2002;40(11):4337e9.

Hermann B, Lehnert N, Brodhun M, Boden K, Hochhaus A, Kochanek M, Meckel K, Mayer K, Rachow T, Rieger C, Schalk E, Weber T, Schmeier-Jürchott A, Schlattmann P, Teschner D, von Lilienfeld-Toal M. 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). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017; 36: 565-573.

Hindiye M, Hillyard DR, Carroll KC. Evaluation of the Prodesse Hexaplex multiplex PCR assay for direct detection of seven-respiratory viruses in clinical specimens. *Am J Clin Pathol* 2001; 116(2):218e24.

Hirsch H, Boeckh M, Einsele H, Martino R, Ward KN. Community-acquired respiratory virus (CARV) infections other than Influenza and Adenovirus: Respiratory Syncytial -, Human Metapneumo-, Parainfluenza-, Rhino- and Coronavirus [Internet]. 4th European Conference on Infections in Leukemia. [cited 2017 Mar 22]. Available from: https://www.leukemia-net.org/content/treat_research/supportive_care/standards_sop_and_recommendations/e4702/infoboxContent9587/OtherCARVfinalFeb62012.pdf

Hirsch HH, Martino R, Ward KN, Boeckh M, Einsele H, Ljungman P. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis and treatment of human respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, metapneumovirus, rhinovirus, and coronavirus. *Clin Infect Dis*. 2013 Jan;56(2):258-66.

Hoellein A, Hecker J, Hoffmann D et al. Serious outbreak of human metapneumovirus in patients with hematologic malignancies. *Leuk Lymphoma* 2015; 1-5.

Hohenthal U, Nikoskelainen J, Vainionpää R et al. Parainfluenza virus type 3 infections in a hematology unit. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27: 295-300.

Hoos J, Peters RM, Tabatabai J, Grulich-Henn J, Schnitzler P, Pfeil J. Reverse-transcription loop-mediated isothermal amplification for rapid detection of respiratory syncytial virus directly from nasopharyngeal swabs. *J Virol Methods* 2017;242: 53–57.

Ison MG. Respiratory viral infections in transplant recipients. *Antivir Ther* 2007; 12: 627–638.

Ison MG, Michaels MG. RNA respiratory viral infections in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9(Suppl.4):S166e72.

Ison MG. Influenza, including the novel H1N1, in organ transplant patients. *Curr Opin Infect Dis* 2010; 23: 365–373.

Jefferson T, Jones MA, Doshi P et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 4: CD008965.

Johnny AA, Clark A, Price N et al. The use of zanamivir to treat influenza A and B infection after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002; 29: 113-115.

Jung BK, Choi SH, Lee JH, Lee JH, Lim CS. Performance evaluation of four rapid antigen tests for the detection of respiratory syncytial virus. *J Med Virol* 2016; 88: 1720-1724.

Kaiser L, Briones MS, Hayden FG. Performance of virus isolation and Directigen Flu A to detect influenza A virus in experimental human infection. *J Clin Virol* 1999;14(3):191e7.

Kidd IM, Down J, Nastouli E, Shulman R, Grant PR, Howell DC, Singer M. H1N1 pneumonitis treated with intravenous zanamivir. *Lancet* 2009; 374:1036.

Kilham L, Ferm VH. Congenital anomalies induced in hamster embryos with ribavirin. *Science* 1977; 195: 413-414.

Kim EA, Lee KS, Primack SL, Yoon HK, Byun HS, Kim TS, et al. Viral pneumonias in adults: radiologic and pathologic findings. *Radiographics* 2002;22. Spec No:S137e49.

Khanna N, Widmer AF, Decker M et al. Respiratory syncytial virus infection in patients with hematological diseases: single-center study and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 402-412

Khanna N, Steffen I, Studt JD et al. Outcome of influenza infections in outpatients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis* 2009; 11: 100–105.

Ko JP, Shepard JA, Sproule MW, Trotman-Dickenson B, Drucker EA, Ginns LC, et al. CT manifestations of respiratory syncytial virus infection in lung transplant recipients. *J Comput Assist Tomogr* 2000;24(2):235e41.

Kuypers J, Campbell AP, Cent A, Corey L, Boeckh M. Comparison of conventional and molecular detection of respiratory viruses in hematopoietic cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2009;11(4):298e303.

Laqmani A, Adam G, Regier M. Pulmonary manifestation of novel swine-origin influenza A (H1N1) virus (S-OIV) infection in immunocompromised patients: initial findings with multidetector computed tomography. *Med Princ Pract* 2012;21(6): 548e53.

Legrand F, Berrebi D, Houhou N et al. Early diagnosis of adenovirus infection and treatment with cidofovir after bone marrow transplantation in children. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27: 621-626.

Lehners N, Schnitzler P, Geis S et al. Risk factors and containment of respiratory syncytial virus outbreak in a hematology and transplant unit. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48: 1548-1553.

Lehners N, Tabatabai J, Prifert C, Wedde M, Puthenparambil J, Weissbrich B, et al. Long-term shedding of influenza virus, parainfluenza virus, respiratory syncytial virus and nosocomial epidemiology in patients with hematological disorders. *PLoS ONE*. 2016; 11: e0148258.

Lehners N, Puthenparambil J, Schiller M, Ho AD, Schnitzler P, Egerer G. Parainfluenza virus infections in patients with hematologic malignancies or following stem cell transplantation: analysis of clinical characteristics, nosocomial transmission and prolonged viral shedding. *Blood* 2016; 128(22):3401.

Lehnert R, Pletz M, Reuss A, Schaberg T: Antiviral medications in seasonal and pandemic influenza—a systematic review. *Dtsch Aerztebl Int* 2016; 113: 799–807.

Li L, Chen QY, Li YY, Wang YF, Yang ZF, Zhong NS. Comparison among nasopharyngeal swab, nasal wash, and oropharyngeal swab for respiratory virus detection in adults with acute pharyngitis. *BMC Infect Dis* 2013;13:281.

Ljungman P, de la Camara R, Perez-Bercoff L et al. Outcome of pandemic H1N1 infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Haematologica* 2011; 96: 1231-1235.

Ljungman P, Ribaud P, Eyrich M et al. 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 Transplant* 2003; 31: 481-486.

Machado CM, Boas LS, Mendes AV et al. Use of Oseltamivir to control influenza complications after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34: 111-114.

Macfarlane P, Denham J, Assous J, Hughes C. RSV testing in bronchiolitis: which nasal sampling method is best? *Arch Dis Child* 2005;90(6):634e5.

Manuel O, Estabrook M, AST Infectious Diseases Community of Practice. RNA respiratory viruses in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013; 13: 212–219.

Marcelin JR, Wilson JW, Razonable RR. Oral ribavirin therapy for respiratory syncytial virus infections in moderately to severely immunocompromised patients. *Transpl Infect Dis* 2014; 16: 242-250.

Marcolini JA, Malik S, Suki D et al. Respiratory disease due to parainfluenza virus in adult leukemia patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22: 79-84.

Marty FM, Vidal-Puigserver J, Clark C, Gupta SK, Merino E, Garot D, Chapman MJ, Jacobs F, Rodriguez-Noriega E, Husa P, Shortino D, Watson HA, Yates PJ, Peppercorn AF. Intravenous zanamivir or oral oseltamivir for hospitalised patients with influenza: an international, randomised, double-blind, double-dummy, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2017; 5: 135-146.

Maziarz RT, Sridharan P, Slater S et al. Control of an outbreak of human parainfluenza virus 3 in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16: 192-198.

Meerhoff TJ, Houben ML, Coenjaerts FE, Kimpen JL, Hofland RW, Schellevis F, et al. Detection of multiple respiratory pathogens during primary respiratory infection: nasal swab versus nasopharyngeal aspirate using real-time polymerase chain reaction. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010;29(4):365e71.

Mendes ET, Ramos J, Peixoto D et al. An outbreak of respiratory syncytial virus infection in hematopoietic stem cell transplantation outpatients: good outcome without specific antiviral treatment. *Transpl Infect Dis* 2013; 15: 42-48.

Mikulska M, Del Bono V, Gandolfo N et al. Epidemiology of viral respiratory tract infections in an outpatient haematology facility. *Ann Hematol* 2014; 93: 669-676.

Milano F, Campbell AP, Guthrie KA et al. Human rhinovirus and coronavirus detection among allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Blood* 2010; 115: 2088-2094.

Moesker FM, van Kampen JJA, Aron G, Schutten M, van de Vijver DAMC, Koopmans MPG, Osterhaus ADME, Fraaij PLA. Diagnostic performance of influenza viruses and RSV rapid antigen detection tests in children in tertiary care. *J Clin Virol* 2016; 79: 12-17.

Nichols WG, Corey L, Gooley T et al. Parainfluenza virus infections after hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, response to antiviral therapy, and effect on transplant outcome. *Blood* 2001; 98: 573-578.

Nichols WG, Guthrie KA, Corey L, Boeckh M. Influenza infections after hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, mortality, and the effect of antiviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1300-1306.

Ogimi C, Martin ET, Xie H, Campbell AP, Waghmare A, Jerome KR, Leisenring WM, Milano F, Englund JA, Boeckh M. Role of Human Bocavirus Respiratory Tract Infection in Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *Clin Infect Dis*. 2021; 73(11):e4392-e4399.

Oikonomou A, Muller NL, Nantel S. Radiographic and highresolution CT findings of influenza virus pneumonia in patients with hematologic malignancies. *Am J Roentgenol* 2003; 181(2):507e11.

Parody R, Rabella N, Martino R et al. Upper and lower respiratory tract infections by human enterovirus and rhinovirus in adult patients with hematological malignancies. *Am J Hematol* 2007; 82: 807-811.

Peck AJ, Englund JA, Kuypers J et al. Respiratory virus infection among hematopoietic cell transplant recipients: evidence for asymptomatic parainfluenza virus infection. *Blood* 2007; 110: 1681-1688.

Peters RM, Schnee SV, Tabatabai J, Schnitzler P, Pfeil J. Evaluation of Alere™ i RSV for rapid detection of respiratory syncytial virus in children hospitalized with acute respiratory tract infection. *J Clin Microbiol* 2017; 55: 1032-1036.

Pfeil J, Tabatabai J, Sander A, Ries M, Grulich-Henn J, Schnitzler P. Screening for respiratory syncytial virus and isolation strategies in children hospitalized with acute respiratory tract infection. *Medicine* 2014; 93: e144.

Rachow T, Lamik T, Kalkreuth J, Kurze S, Wagner K, Stier P, Hammersen FJ, Rütthrich MM, Winkelmann N, Klink A, Hilgendorf I, Hermann B, Lang S, Hochhaus A, von Lilienfeld-Toal M. *Transpl Infect Dis*. 2020 Dec;22(6): e13415

Renaud C, Xie H, Seo S et al. Mortality rates of human metapneumovirus and respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in hematopoietic cell transplantation recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19: 1220-1226.

Robin M, Marque-Juillet S, Scieux C et al. Disseminated adenovirus infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: incidence, risk factors and outcome. *Haematologica* 2007; 92: 1254-1257.

RKI COVID-19 Therapie: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Therapie/Therapie_Tab.html (Stand 30.05.2023)

RKI Krankenhaushygiene: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/krankenhaushygiene_node.html (Stand 20.06.2023)

RKI - STIKO: https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/Impfempfehlungen_node.html (Stand: 07.03.2024)

Sahin U, Toprak SK, Atila PA, Atila E, Demirel T. An overview of infectious complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Infect Chemother*. 2016; 22: 505-14.

Schnell D, Mayaux J, de Bazelaire C et al. Risk factors for pneumonia in immunocompromised patients with influenza. *Respir Med* 2010; 104: 1050-1056.

Shachor-Meyouhas Y, Zaidman I, Kra-Oz Z et al. Detection, control, and management of a respiratory syncytial virus outbreak in a pediatric hematology-oncology department. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013; 35: 124-128.

Shah JN, Chemaly RF. Management of RSV infections in adult recipients of hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2011; 117:2755-2763.

Shah DP, Ghantaji SS, Shah JN et al. Impact of aerosolized ribavirin on mortality in 280 allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients with respiratory syncytial virus infections. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 1872-1880.

Sparrelid E, Ljungman P, Ekelof-Andstrom E et al. Ribavirin therapy in bone marrow transplant recipients with viral respiratory tract infections. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19: 905-908.

Sung RY, Chan PK, Choi KC, Yeung AC, Li AM, Tang JW, et al. Comparative study of nasopharyngeal aspirate and nasal swab specimens for diagnosis of acute viral respiratory infection. *J Clin Microbiol* 2008;46(9):3073e6.

Syha R, Beck R, Hetzel J, Ketelsen D, Grosse U, Springer F, et al. Human metapneumovirus (HMPV) associated pulmonary infections in immunocompromised adult: initial CT findings, disease course and comparison to respiratory-syncytial-virus (RSV) induced pulmonary infections. *Eur J Radiol* 2012;81(12):4173e8.

Tabatabai J, Schnitzler P, Prifert C, Schiller M, Weissbrich B, Lilienfeld-Toal M von, Teschner D, Jordan K, Müller-Tidow C, Egerer G, Giesen N. Parainfluenza virus infections in patients with hematological malignancies or stem cell transplantation: Analysis of clinical characteristics, nosocomial transmission and viral shedding. *Plos One*. 2022;17(7). e0271756.

The IMPact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics*. 1998;102:531-537.

Tomblyn M, Chiller T, Einsele H et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15: 1143-1238.

Ustun C, Slaby J, Shanley RM et al. Human parainfluenza virus infection after hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, management, mortality, and changes over time. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18: 1580-1588.

von Lilienfeld-Toal M, Berger A, Christopeit M, Hentrich M, Heussel CP, Kalkreuth J, Klein M, Kochanek M, Penack O, Hauf E, Rieger C, Silling G, Vehreschild M, Weber T, Wolf HH, Lehnert N, Schalk E, Mayer K. 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. *Eur J Cancer*. 2016; 67: 200-212.

Vu D, Peck AJ, Nichols WG et al. Safety and tolerability of oseltamivir prophylaxis in hematopoietic stem cell transplant recipients: a retrospective case-control study. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 187-193.

Waris M, Osterback R, Lahti E, Vuorinen T, Ruuskanen O, Peltola V. Comparison of sampling methods for the detection of human rhinovirus RNA. *J Clin Virol* 2013;58(1):200e4.

Weikert BC, Blumberg EA. Viral infection after renal transplantation: surveillance and management. *CJASN*. 2008;3(Suppl 2):S76-S86.

Williams JV, Martino R, Rabella N et al. A prospective study comparing human metapneumovirus with other respiratory viruses in adults with hematologic malignancies and respiratory tract infections. *J Infect Dis* 2005; 192: 1061-1065.

Whimbey E, Champlin RE, Englund JA, et al. Combination therapy with aerosolized ribavirin and intravenous immunoglobulin for respiratory syncytial virus disease in adult bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1995;16(3):393-399

Whimbey E, Champlin RE, Couch RB, Englund JA, Goodrich JM, Raad I, et al. Community respiratory virus infections among hospitalized adult bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1996;22: 778–782.

Verfasser:

Annemarie Berger (GfV)
Veronica di Cristanziano (GfV)
Hermann Einsele (DGHO)
Britta Eiz-Vesper (DGTI)
Lutz Fischer (DTG)
Helmut Fickenschner (DVG)
Christa Flechtenmacher (DGP, BDP)
Barbara Gärtner (DVG)
Andreas Groll (PEG)
Joachim Hahn (DGHO)
Albert Heim (GfV)
Britta Höcker (GPN)
Ulrike Holtkamp (DLH)
Johannes Korth (DGIM)
Andi Krumbholz (GfV)
Marie von Lilienfeld-Toal (DGHO)
Britta Maecker-Kolhoff (GPOH)
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 (DVG)
Helmut Sitter (zertifizierter Leitlinienberater der AWMF)
Christoph Steininger (externer Gutachter)
Maximilian Stich (GPN)
Julia Tabatabai (DGPI)
Jörg Timm (GfV)
Burkhard Tönshoff (DTG)
Jürgen Wenzel (GfV)
Oliver Witzke (DGfN)

Versionsnummer:	2.0
Erstveröffentlichung:	05/2019
Überarbeitung von:	09/2024
Nächste Überprüfung geplant:	09/2028

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!**