Aus den Abteilungen
Virologie
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Th. Mertens
und
Viszeral- und Transplantationschirurgie
Ärztliche Direktorin: Prof. Dr. D. Henne-Bruns

Einfluss der Zytomegalievirus-Infektion auf die Morbidität nach Nierentransplantation

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der
Universität Ulm

vorgelegt von
Christian Schliep
aus Günzburg

2005

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Thomas Mertens

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Dietmar Abendroth

Tag der Promotion: 30. Juni 2006

Inhaltsverzeichnis

Seite

Abkürzungsverzeichnis 1

I. Einleitung

I.1 Geschichte der Nierentransplantation 3
I.2 Geschichte des Zytomegalievirus (CMV) 5
I.3 CMV-Infektion nach Nierentransplantation 6
I.4 Immunsuppression nach Nierentransplantation 6
I.5 Klinische Manifestationen der CMV-Erkrankung 7
I.6 CMV-Diagnostik nach Nierentransplantation 9
I.7 Strategien zur Bekämpfung von CMV nach Transplantation 9
I.8 Zielsetzung der Studie 12

II. Methodik und Patientengut

II.1 Patientencharakteristik und Studiendesign 13
II.2 Virologie 17
II.3 Statistische Analyse 18

III. Ergebnisse

III.1 Kasuistik 19
III.2 CMV-Infektion nach Nierentransplantation 22
III.3 Aktive CMV-Infektion nach Nierentransplantation 28
III.4 Organabstoßung und aktive CMV-Infektion nach NTX 32

IV. Diskussion

IV.1 Klinische Bedeutung von CMV-Infektionen 38
IV.2 Beziehung von Organabstoßung und CMV-Infektion 43
IV.3 Antivirale Therapie 48
IV.4 Selektion von Risikogruppen 49

V. Zusammenfassung 52

VI. Literaturverzeichnis 54

Danksagung

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACV	Aciclovir
Ag	Antigen
AIDS	acquired immunodeficiency syndrome (erworbene Immuninsuffizienz)
AK	Antikörper
ALG	Anti-Lymphozyten-Globulin
ATG	Anti-Thymozyten-Globulin
AZA	Azathioprin
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
CID	cytomegalic inclusion disease (Einschlusskörperchenkrankheit)
CI 95%	Konfidenzintervall 95%
CMV	Zytomegalievirus
CSA	Cyclosporin A
D	donor (Organspender)
DNA	Desoxyribonucleinsäure
et al.	et alii (und andere)
GCV	Ganciclovir
G	Giga (10^9)
HLA-A /-B /-DR	Histokompatibilitäts-Leukozyten-Antigene-A / -B/ -DR
IgG/ IgM	Immunglobulin Klasse G/ M
i.v.	intravenös
l	Liter
mg	Milligramm
MHC	major histocompatibility complex
MMF	Mycophenolat-Mofetil
n	Anzahl
n.s.	nicht signifikant
NTX	Nierentransplantation

OP	Operation
OR	odds-ratio
p	Signifikanz
PBS	phosphate buffered solution (Phosphat-gepufferte Lösung)
PCR	polymerase chain reaction (Polymerasekettenreaktion)
pp65	Phosphoprotein 65
Rej	rejection (Organabstoßung)
R	recipient (Organempfänger)
Tab.	Tabelle
TX	Transplantation
u.a.	unter anderem
VI-KZK	Virus-Kurzzeitkultur

I. Einleitung

I.1 Geschichte der Nierentransplantation

Die Vorstellung, Organe transplantieren zu können, faszinierte schon seit vielen Jahrhunderten. Eine wichtige Basis wurde im späten 19. Jahrhundert durch die Entwicklungen in der Anästhesie sowie durch die Antisepsis gelegt. Mit den Fortschritten auf dem Gebiet der Chirurgie wurden seit Beginn des 20. Jahrhunderts Transplantationsversuche unterschiedlicher Organe vorgenommen. Dabei war zu dieser Zeit noch nichts über immunologische Mechanismen bei Allo- und Xenotransplantationen bekannt, so dass die meisten Transplantationsversuche nach nur kurzer Zeit scheiterten. 1909 versuchte Ernst Unger (1875-1938) erstmals, eine Niere eines totgeborenen Kindes in einen Affen zu transplantieren (Unger 1909). Der Versuch scheiterte und Unger folgerte, dass zwischen Mensch und Tier eine biochemische Schranke existieren müsse, die als Hindernis bei der Transplantation fungiere. In den folgenden Jahrzehnten scheiterten vielfache Versuche von Nierentransplantationen. Ein Meilenstein in der Geschichte der Nierentransplantation war die erfolgreiche Durchführung einer Nierentransplantation von J. E. Murray 1954 in Boston an monozygoten Zwillingen. Die transplantierte Niere funktionierte unmittelbar und ohne Abstoßungsprobleme - es handelte sich um eine syngene Transplantation - und der Patient überlebte 9 Jahre (Merrill et al. 1956).

Bei immer mehr klinischen und experimentellen Nierentransplantationen wurden zunehmend immunologische Ursachen als Grundlagen der Abstoßungsreaktion angenommen. Es wurde klar, dass für ein Transplantatüberleben bei nicht identischen Spendern eine Immunsuppression notwendig war. Parallel zu diesen Forschungen in den Fünfziger Jahren des 20. Jahrhunderts wurde die Hämodialyse entwickelt. Sie machte fortan das Überleben niereninsuffizienter Patienten ohne eigene Nierenfunktion möglich. Somit konnte auch eine Wartezeit bis zu einer etwaigen Nierentransplantation überbrückt werden. Die Möglichkeit der Hämodialyse ließ, auch wenn es paradox klingt, das Interesse an Nierentransplantationen weiter anwachsen, da hierdurch jederzeit eine rettende Alternative zum Transplantatversagen gegeben war.

In Deutschland müssen sich derzeit etwa 60.000 Patienten, weltweit etwa 1 Million Patienten, mit terminaler Niereninsuffizienz regelmäßiger Hämodialyse unterziehen (Quelle: Deutsche Stiftung Organtransplantation).

Seit Beginn der 60er Jahre wurden längerfristige Erfolge bei allogenen Nierentransplantationen erzielt. Mitverantwortlich für diese Erfolge war u.a. die Kenntnis der schon 1957 durch Jean Dausset erstmals beschriebenen Leukozytenantigene, welche später als HLA-A_2-Antigen erkannt wurden und heute als Major-Histocompatibility-Complex (MHC) eine zentrale Rolle in der Transplantationsbiologie spielen (Dausset 1980). Seit 1962 wird routinemäßig die Gewebetypisierung entsprechend der HLA-Typisierung durchgeführt.

Ständige Verbesserungen auf zahlreichen Gebieten, wie z.B. Histokompatibilitäts-Testung, chirurgische Technik, Organkonservierung und immunsuppressive Therapie haben dazu geführt, dass eine Ausweitung der Indikationsstellung zur Nierentransplantation erfolgte. Mittlerweile haben die am längsten überlebenden Nierentransplantate eine Funktionsdauer von über 30 Jahren erreicht.

Die Nierentransplantation gilt heute als die Therapie der Wahl bei der Behandlung der terminalen Niereninsuffizienz. Limitierender Faktor der Nierentransplantationen ist jedoch die Zahl der verfügbaren Organe. Auf der Warteliste für eine Nierentransplantation befinden sich in Deutschland etwa 10.000 Patienten (Quelle: Eurotransplant). Einerseits ist eine mangelnde Spenderbereitschaft festzustellen, andererseits wird die Zahl der auf den Wartelisten der Transplantationszentren stehenden Patienten dadurch vergrößert, dass eine zunehmende Zahl an Patienten eine zweite Transplantation benötigt, weil das Transplantat versagt hat (Frei u. Schindler 1995). Nach Angaben der Deutschen Stiftung Organtransplantation sind weltweit bereits etwa 470.000, in Deutschland etwa 39.000 Nieren transplantiert worden. Im Jahre 2002 wurden in Deutschland 1.882 Kadaver-Nierentransplantationen durchgeführt. Das Einjahres-Transplantat-Überleben hat sich in den letzten drei Jahrzehnten wesentlich verbessert: lag es 1976 noch bei 56%, stieg es in den 80er-Jahren durch die Einführung von Cyclosporin A auf 76% an und lag Ende der 90er-Jahre bei ca. 90% (Frei et al. 1992).

I.2 Geschichte des Zytomegalievirus (CMV)

In einer Veröffentlichung aus dem Jahr 1904 beschrieb Ribbert eine „Krankheit mit protozoenartigen Zellen“ (Ribbert 1904). Die Beobachtung des typischen morphologischen Erscheinungsbildes machte er bereits 1881. Es handelte sich um die Zytomegalievirus-Infektion. Dabei beschreibt der Name eine morphologische Veränderung der Epithelzellen, die nach Befall aufgetrieben erscheinen. 1921 wurde diese Krankheit von Goodpasture und Talbot als Cytomegalia infantum bezeichnet (Wienand et al. 1985). Bei Autopsien konnten die Riesenzellen bei 1-2% in Organen und in bis zu 10% von Speicheldrüsen verstorbener Kinder nachgewiesen werden. Dabei wurde der Begriff der „zytomegalen Einschlusskörperchenkrankheit“ bzw. im Englischen der CID (cytomegalic inclusion disease) geprägt (Farber u. Wolbach 1932, Weller 2000). Im Jahre 1952 war es erstmals gelungen, die Riesenzellen, die nach Färbung als Eulenaugenzellen bezeichnet werden, bei einem lebenden Kind im Sediment des Urins nachzuweisen (Fetterman 1952). Dass es sich bei dem Erreger um ein Virus handelte, konnte erst 1956 durch den elektronenmikroskopischen Nachweis und die Züchtung des Virus durch Weller et al. und Rowe et al. bestätigt werden (Rowe et al. 1956, Weller et al. 1957). 1965 wurde erstmalig CMV bei einem Nierentransplantations-Patienten gefunden (Brennan 2001).

Das Zytomegalievirus gehört zusammen mit den Herpes simplex-1- und -2-, dem Varizella zoster-, dem Epstein-Barr-Virus und den HHV-6 bis -8-Viren zu den humanen Herpesviren. Das Zytomegalievirus besitzt, wie alle Herpesviren, die Fähigkeit, nach einer Primärinfektion im Organismus zu persistieren, in Phasen der Immunsuppression nach langjähriger Latenz zu reaktivieren und eine klinisch manifeste CMV-Erkrankung auszulösen. Der Durchseuchungsgrad beträgt in den wirtschaftlich entwickelten Staaten 50-70%, in Entwicklungsländern nahezu 100% (Stamminger 1997, Wienand et al. 1985). Die Mehrzahl der Infektionen verläuft inapparent. Das Risiko der Erkrankung wird durch die Situation des Empfängers definiert. Ein hohes Risiko für klinisch apparente Infektionen besteht bei intrauterin oder perinatal (Frühgeborene) übertragenen Zytomegalieviren und bei abwehrgeschwächten Patienten. Als Ursachen von Abwehrschwäche kommen Malignome, AIDS, Urämie, zytostatische Therapien oder immunsuppressive Therapie nach Organtransplantation in Frage (Preiksaitis et al. 2002).

I.3 CMV-Infektion nach Nierentransplantation

CMV ist eine häufige opportunistische Infektion unter Immunsuppression nach Organtransplantation. Ihr kommt hinsichtlich der Morbidität die größte Bedeutung unter den viralen Infektionen zu. Bei vielen Transplantatempfängern sind Viren Auslöser einer postoperativen Infektion. Die Gesamtmortalität von Patienten mit bakteriellen und viralen Infekten nach Nierentransplantation wurde 1980 mit 10% angegeben (Fryd 1980). Zu dieser Zeit starben nach internationalen Erhebungen etwa 2% aller Nierentransplantatempfänger unter Immunsuppression (damals meist mit Azathioprin + Prednisolon) an einer disseminierten CMV-Infektion (Marker et al. 1981). Die CMV-Infektionen bei nierentransplantierten Patienten können durch endogene Reaktivierung einer latenten CMV-Infektion oder durch Neu- bzw. Reinfektion mit Zytomegalieviren, durch das transplantierte Organ übertragen, verursacht werden. Prinzipiell kommt auch eine Virusübertragung durch Blut sowie kontaminierte Gegenstände oder infektiöse Sekrete in Betracht (Betts et al. 1975, Kaden et al. 1985, Pollard 1988).

I.4 Immunsuppression nach Nierentransplantation

Mit der Einführung von Cyclosporin als modernes Immunsuppressivum 1978 durch CALNE war die Hoffnung verbunden, selektiver als bisher in die Immunantwort des Transplantatempfängers eingreifen zu können (Calne et al. 1979). Im Idealfall sollen Abstoßungsreaktionen unterdrückt werden, ohne dass durch gleichzeitige Störung von Infektabwehrmechanismen ein erhöhtes Infektionsrisiko entsteht. Cyclosporin hemmt die Freisetzung von Interleukin-1 und -2 und wirkt somit hauptsächlich auf die Aktivität der T-Helferzellen. Phagozytierende Zellen (Granulozyten, Makrophagen) sowie Stammzellen des Knochenmarkes und funktionell reife zytotoxische T-Lymphozyten werden nicht inhibiert (Borel et al. 1976). Die Hoffung auf gute Immunsuppression ohne Infektabwehrschwächung bestätigte sich jedoch leider nicht (Bia et al. 1985, Boyce et al. 1988, Castro et al. 1985, Dummer et al. 1983).

Im weiteren Verlauf erreichten neue immunsuppressive Substanzen die klinische Anwendung. So stand ab Anfang der 90er-Jahre Mycophenolat-Mofetil (MMF) zur

Verfügung. Es handelt sich dabei um einen Morpholinethylester und Prodrug der Mycophenolsäure (MPA), die 1952 erstmals aus dem Pilz Penicillum brevicompactum isoliert und chemisch aufgeschlüsselt wurde. Die Mycophenolsäure wies experimentell antimicrobielle, antitumoröse, antivirale, wie auch antiparasitäre Wirkung auf. Nach vorübergehenden Versuchen auf die Nutzbarkeit als Tumortherapeutikum - mit geringem Erfolg - fand die Mycophenolsäure mit der Entwicklung der oral applizierbaren Form (Prodrug MMF) Einzug in die Transplantationsmedizin. Dabei ersetzte MMF immer häufiger Azathioprin (AZA), denn MMF wurde eine stärker immunsuppressive Wirkung zugeschrieben (Schülle u. van der Woude 1998). Speziell in der Nierentransplantation konnte in klinischen Studien unter immunsuppressiver Therapie mit MMF ein signifikant niedrigerer Anteil akuter Abstoßungsreaktionen und Therapieversagen beobachtet werden (European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group 1995). Seither entwickelte sich MMF zum Standardmedikament in der Nieren-, Herz-, und Lebertransplantation.

Auch nach Einführung verschiedener neuer immunsuppressiver Substanzklassen zur verbesserten Abstoßungsprophylaxe ist auch heute noch die CMV-Infektion, mit anderen opportunistischen Infektionen, ein bedeutender Grund für Morbidität und Mortalität nach Nierentransplantation.

I.5 Klinische Manifestationen der CMV-Erkrankung

Durch CMV kann eine akute Erkrankung ausgelöst werden. Weiterhin kann es durch das Virus zu immunmodulatorischen Veränderungen kommen. Auch wurde eine Beteiligung an der Pathogenese von Gefäßschäden beschrieben (Brennan 2001, Fishman u. Rubin 1998). Nach einer Primärinfektion persistiert CMV latent im infizierten Wirt und es kann unter Immunsuppression, beispielsweise nach Organtransplantationen, zu einer Reaktivierung des Virus kommen. Dann kann es zu einer klinisch inapparenten Virämie oder zu einer CMV-Erkrankung bei diesen Patienten führen. Das Risiko einer CMV-Erkrankung bei Nierentransplantations-Patienten ist hauptsächlich vom CMV-Immunstatus von Organspender und Empfänger vor der Transplantation, dem Grad der Immunsuppression sowie etwaiger Organabstoßungen abhängig (Jassal et al. 1998). Nach Organtransplantationen

kann es zu einer aktiven CMV-Infektion durch Reaktivierung beim Empfänger (R+) oder durch Übertragung eines CMV-infizierten Organs (einer Primärinfektion) kommen (D+). CMV-Infektionen durch Bluttransfusionen konnten früher beobachtet werden (Preiksaitis et al. 2002), sind jedoch durch veränderte Transfusionsregime heute praktisch ausgeschlossen. CMV-seronegative Patienten, denen ein CMV-positives Organ transplantiert wird, haben das größte Risiko für eine schwere CMV-Erkrankung (Abbott et al. 2002, Marker et al. 1981). Eine CMV-Erkrankung können jedoch auch CMV-positive Empfänger bekommen. Dabei erhebt sich die Frage, ob es sich um die Reaktivierung des eigenen CMV oder um eine etwaige Reinfektion durch ein CMV-positives Organ handelt. Die Art der Immunsuppression ist dabei ein wichtiger Risikofaktor für die Reaktivierung einer CMV-Infektion. Das höchste Risiko einer CMV-Erkrankung haben diejenigen Patienten, die im Falle einer Organabstoßung eine Abstoßungstherapie mit anti-T-Zell-Antikörpern erhalten (Jamil et al. 2000).

Die klinische Ausprägung einer CMV-Infektion reicht von asymptomatischer Infektion bis zu schwerster Erkrankung, die zum Tode führen kann. Die CMV-Erkrankung ist definiert durch den Nachweis von CMV in Biopsien erkrankter Organe. In der täglichen Praxis werden jedoch invasive diagnostische Maßnahmen oftmals vermieden, so dass die Diagnose CMV-Erkrankung meist durch klinische Befunde wie Fieber, Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Hepatitis oder interstitielle Pneumonie plus CMV-Nachweis gestellt wird (Stamminger 1997). Diese Symptome sind jedoch keineswegs spezifisch für eine CMV-Erkrankung.

Tabelle1:
Übersicht von möglichen CMV-Symptomen und Organmanifestationen

Klinische Symptomatik	**Organmanifestationen**
Fieber	Interstitielle Pneumonie
Leukozytopenie	Hepatitis
Thrombozytopenie	Colitis, Gastritis, Ösophagitis
Myalgie	Retinitis
Arthralgie	Enzephalitis

I.6 CMV-Diagnostik nach Nierentransplantation

Während an einigen Transplantationszentren eine engmaschige Kontrolle durch ein CMV-Monitoring mit virologischer Diagnostik und Erhebung klinischer Symptome durchgeführt wird, ist andernorts keine routinemäßige CMV-Kontrolle vorgesehen (Lowance et al. 1999). Wichtig für ein gutes CMV-Monitoring und die zuverlässige Diagnose einer aktiven CMV-Infektion sind schnelle und sensitive Labortests. Diese stehen mit Essays, wie dem quantitativen pp65-Antigenämie-Test oder der CMV-PCR aus Blutzellen zur Verfügung (Fricke et al. 1997, Kim et al. 2003, Klingel et al. 1999, Piiparinen et al. 2001, Rollag et al. 2002, Schaefer et al. 1998, Tanabe et al. 1997, Toyoda et al. 1997, von Müller et al. 2002, Young et al. 1998). Das CMV-Virus kann aus verschiedenen Materialien wie Blut oder Urin auch mittels Zellkultur isoliert werden, jedoch ist diese Untersuchungsmethode weniger sensitiv und benötigt mehr Zeit (Boeckh u. Boivin 1998). Häufig können während einer aktiven CMV-Infektion nach Organtransplantation auch erneut anti-CMV-IgM-Antikörper nachgewiesen werden.

I.7 Strategien zur Bekämpfung von CMV nach Transplantation

CMV ist eine bedeutende Ursache für die Morbidität nach Nierentransplantation. Dafür wurden verschiedene Strategien entwickelt, die entweder auf der Verhinderung von CMV oder bestmöglicher Therapie aktiver CMV-Infektion oder CMV-Erkrankung basieren. Als Konzepte zur Verhinderung einer aktiven CMV-Infektion sind das CMV-Matching bei CMV-seronegativen Patienten sowie eine medikamentöse antivirale Prophylaxe zu nennen. Zur Behandlung einer CMV-Infektion werden präemptive Therapie und Therapie nach Symptombeginn (deferred therapy) unterschieden:

I.7.1 CMV-Match

In der CMV-Risikogruppe D+/ R-, bei der einem CMV-seronegativen Empfänger ein CMV-positives Organ transplantiert wurde, kommt es bei etwa 50% der Patienten zu einer CMV-Primärinfektion mit Serokonversion, die klinisch schwerwiegend

verlaufen kann (Abbott et al. 2002, Marker et al. 1981, McLaughlin et al. 2002, Stamminger 1997). Zu dieser durch das transplantierte Organ übertragenen CMV-Infektion hätte es nicht kommen können, wenn der Transplantatempfänger ein CMV-negatives Transplantat erhalten hätte. Ein CMV-Match würde aber zu einer weiteren Einschränkung der Organverfügbarkeit, besonders für die CMV-seronegativen Patienten, führen. Nachdem effektive Behandlungsmöglichkeiten einer CMV-Erkrankung bestehen, unabhängig davon, ob durch Organübertragung oder durch Reaktivierung erworben, darf ein etwaiges CMV-Match nicht dazu führen, einem Patienten ein Organ vorzuenthalten. Ob ein CMV-Match insgesamt zu einer Verringerung an Morbidität und Kosten führen würde, wäre darüber hinaus durch Studien zu klären.

I.7.2 CMV-Prophylaxe

Mit der Einführung der oralen Applikationsform von Ganciclovir im Jahre 1997 eröffnete sich die Möglichkeit verbesserter antiviraler Prophylaxe (Walton et al. 1999). In diversen Studien wurde entweder allen Patienten mit positivem CMV-Antikörperstatus von Spender und/ oder Empfänger, oder nur bestimmten Risikokollektiven (D+/ R-), meist über einen Zeitraum von drei Monaten ab Transplantation, orales GCV verabreicht. Die Inzidenz aktiver CMV-Infektionen konnte so innerhalb der Beobachtungszeit in diesen Studien signifikant gesenkt und, wenn auftretend, verzögert werden. In vielen Studien war gar keine aktive CMV-Infektion nachweisbar (Ahsan et al. 1997, Brennan et al. 1997 b, Filler et al. 1998, Klingel et al. 1999, McGavin u. Goa 2001, Seu et al. 1997, van der Meer et al. 1996, Walton et al. 1999).

Prophylaxe bedeutet aber, dass auch Patienten, die keiner Therapie bedürfen, Medikamente verabreicht bekommen, die unerwünschte Wirkungen haben können und durch die hohe Therapiekosten entstehen (Sia u. Patel 2000, Singh 2001).

Durch eine CMV-Prophylaxe werden die CMV-assoziierten Komplikationen häufig nur in eine verspätete Phase nach der Transplantation verschoben. Kritisch kann dann der Zeitraum nach einer prophylaktischen CMV-Behandlung werden, wenn es zu einer späten aktiven CMV-Infektion mit CMV-Erkrankung kommt. Diese

kann dann, u.a. durch Resistenzentwicklung, extrem schwierig zu behandeln sein und auch letal verlaufen (Mylonakis et al. 2002, Tenney u. Sakarcan 2001). Somit ist CMV auch mit effektiver prophylaktischer Strategie immer noch eine schwerwiegende Viruserkrankung bei Transplantations-Patienten (Cainelli u. Vento 2002, Lopez-Rocafort u. Brennan 2001).

I.7.3 Präemptive Therapie und Therapie nach Symptombeginn

Die Entwicklung einer CMV-Erkrankung kann bei den meisten Patienten mit antiviraler Therapie abgewendet oder bei klinischer Manifestation gut behandelt werden (Aranda-Verastegui et al. 2002, Crumpacker 1996, Gotti et al. 1996, Jassal et al. 1998, Sagedal et al. 2000, Tolkoff-Rubin u. Rubin 1999, van der Meer et al. 1996). Bei der präemptiven Therapie wird eine antivirale Therapie bei Nachweis einer aktiven CMV-Infektion durchgeführt, wenn eine Antigenämie (pp65) oder DNA-Ämie (CMV-DNA-PCR) nachgewiesen werden kann, jedoch noch keine klinischen Symptome bestehen. Bei der Therapie nach Symptombeginn (deferred therapy) setzt die antivirale Therapie erst beim Auftreten klinischer Symptome und entsprechendem Virusnachweis ein (Brennan et al. 1997 a).

Präemptive Therapie und Therapie nach Symptombeginn sind in der Literatur vergleichbar in der Kontrolle der CMV-Erkrankung bei Nierentransplantations-Patienten (Brennan 1999). Zur nachhaltigen Wirksamkeit der präemptiven Therapie konnte eine Langzeit-Studie über 60 Monate zeigen, dass bei präemptiver CMV-Therapie zwischen den CMV-positiven und CMV-negativen Patienten praktisch kein Unterschied bezüglich des Organ- bzw. Patientenüberlebens besteht (Akposso et al. 1997).

Im Transplantationszentrum Ulm wird eine präemptive Therapie durchgeführt. Der Einfluss der präemptiven antiviralen Therapie zur Vorbeugung einer CMV-Erkrankung konnte in dieser Studie nicht untersucht werden, da keine unbehandelte Kontrollgruppe geführt wurde.

I.7.4 Resistenzentwicklung auf antivirale Medikation

Seit dem immer häufiger notwendig werdenden Einsatz antiviraler Medikation und insbesondere seit der Verfügbarkeit von oralem Ganciclovir und dessen Nutzung als antivirale Prophylaxe häufen sich die Publikationen über die zunehmende Entwicklung von Resistenzen auf die gebräuchlichen Virustatika, besonders in der Risiko-Gruppe D+/ R- (Chou et al. 1997, de Ona Navarro et al. 2002, Isada et al. 2002, Limaye 2002, Limaye et al. 2000, Mylonakis et al. 2002). Bei Transplantation solider Organe wird von 5 bis 10% GCV-resistenter CMV-Infektionen berichtet (Chou 2001). Zu Resistenz auf GCV kommt es durch Mutationen an der Proteinkinase ppUL97 (Mertens et al. 1998). Während der Zeit, in der die antivirale Prophylaxe durchgeführt wird, werden auf diese Weise gute Ergebnisse durch niedrige, CMV-bedingte Morbidität erzielt. Es kann aber zur Entwicklung resistenter CMV-Stämme kommen, die nur noch mit Mühe einer antiviralen Therapie zugänglich sind (Lurain et al. 2002, Rubin et al. 2000, Sia u. Patel 2000).

I.8 Zielsetzung der Studie

Ziel dieser Studie war, Zusammenhänge von CMV-Infektion, Morbidität und Organabstoßung nach Nierentransplantation zu untersuchen. Dabei wurde die Häufigkeit von Symptomen, die im Zusammenhang mit CMV stehen können, für verschiedene Gruppen untersucht. So sollte auch die Frage beantwortet werden, ob die Prädiktion einer CMV-Erkrankung aufgrund klinischer Symptome möglich ist und welche klinischen Parameter dabei die höchste Aussagekraft besitzen.

II. Methodik und Patientengut

II.1 Patientencharakteristik und Studiendesign

In die Studie aufgenommen wurden alle Patienten, die zwischen Januar 1993 und Dezember 1998 am Universitätsklinikum Ulm eine Nierentransplantation (Kadaverspende) erhielten, den gesamten postoperativen stationären Krankenhausaufenthalt in der Gefäß- und Thoraxchirurgie verbrachten und mindestens ein Jahr lang durch das Transplantationszentrum Ulm nachbetreut wurden. Nieren-Lebendspende-Transplantationen und Simultantransplantationen Pankreas-Niere wurden nicht in die Studie mit aufgenommen. Insgesamt konnten so 225 Patienten in die Studie eingeschlossen werden.

II.1.1 Erhebungsbogen

Zur Erhebung der klinischen Parameter wurde ein Datenerhebungsblatt entwickelt. Für jede Woche des stationären Aufenthaltes nach der Transplantation wurde ein eigenes Blatt verwendet. Darin wurde eine Reihe von qualitativen und quantitativen Parametern entweder zeitnah während des Krankenhausaufenthaltes durch den Stationsarzt oder nach Auswertung der Krankenakte aus dem Archiv aufgezeichnet. Nach Entlassung aus der stationären Behandlung wurden die relevanten Daten bei den engmaschigen Kontrollen im Transplantationszentrum erhoben oder aus den Akten des Transplantationszentrums entnommen. Als Langzeitergebnisse der Nierenfunktion wurden die Serum-Kreatininwerte aufgezeichnet.

Die Daten der Erhebungsbögen wurden standardisiert in einer zu diesem Zweck konfigurierten Datenbank (Paradox) erfasst.

II.1.2 Erfasste Daten

Klinische Symptome:	Übelkeit, Kopfschmerzen, Gliederschmerzen, Fieber >37,5°C, Tachypnoe, Dyspnoe, Erbrechen, Diarrhoe, Ileus, Exanthem, Stomatitis, Vigilanzminderung, segmentale Neuralgien, sonstige neurologische Auffälligkeiten
Immunsuppression:	CSA, AZA, MMF, Steroide, Induktionsbehandlung ATG
Abstoßungsbehandlung:	Steroidstoß, ATG, ALG
Antivirale Terapie:	Ganciclovir i.v.
Laborparameter:	Blutbild, Serumkreatinin, Elektrolyte, ALT, Blutkultur
Diagnostik:	Nieren-Biopsie (Beurteilung: Banff-97-Klassifikation), Duplex-Sonographie der Nieren, Thorax-Röntgen, Gastroskopie, ophthalmologisches Konsil
Sonstige Angaben:	Urinmenge, Körpergewicht, Antipyretische Therapie

II.1.3 Patientengut

Von den 225 Transplantations-Patienten, die Aufnahme in diese Studie fanden, waren 80 weiblich und 145 männlich. Das Patientenalter zum Zeitpunkt der Transplantation lag zwischen 19 und 71 Jahren (Median: 47 Jahre). Die renalen Grunderkrankungen der Transplantatempfänger verteilten sich wie folgt:

Chronische Glomerulonephritis	54 Patienten
Diabetische Nephropathie	35 Patienten
Zystennieren	28 Patienten
Nephrosklerose	31 Patienten
Chronische Pyelonephritis	10 Patienten
IgA-Nephritis	8 Patienten
Kongenitale Nieren-Pathologien	6 Patienten
Terminale Niereninsuffizienz unklarer Genese	25 Patienten
Sonstige	28 Patienten

II.1.4 Einteilung in Gruppen

Die Patienten wurden in Gruppen mit und ohne CMV-Infektion eingeteilt. Des wieteren wurde nach dem CMV-Serostatus von Organspender und Empfänger und aufgetretener Organabstoßungen unterschieden, woraus sich weitere Kollektive und Untergruppen ergaben.

Einteilung nach aktiver CMV-Infektion:

1.: aktive CMV-Infektion	77 Patienten
2.: keine aktive CMV-Infektion	148 Patienten

Einteilung nach CMV-Serostatus:

1.: Spender: negativ	Empfänger: negativ	(D-/ R-)
2.: Spender: positiv	Empfänger: negativ	(D+/R-)
3.: Spender: negativ	Empfänger: positiv	(D-/ R+)
4.: Spender: positiv	Empfänger: positiv	(D+/ R+)

Einteilung nach aktiver CMV-Infektion und Organ-Abstoßung

1.: Keine aktive CMV-Infektion	keine Abstoßung	(CMV-/ Rej-)
2.: Keine aktive CMV-Infektion	Abstoßung	(CMV-/ Rej+)
3.: Aktive CMV-Infektion	keine Abstoßung	(CMV+/ Rej-)
4.: Aktive CMV-Infektion	Abstoßung	(CMV+/ Rej+)

II.1.5 Immunsuppressive Therapieschemata

Die meisten Nierentransplantierten (171 Patienten) erhielten primär ein Dreifach-Kombinations-Schema (Triple-Drug-Therapy), bestehend aus Cyclosporin A (CSA; Sandimmun ®), Azathioprin (AZA; Imurek ®) und Prednisolon (Steroide; Decortin ®). Ab 1996 konnte durch eine neue Substanz ein verändertes Therapie-Schema, bestehend aus Mycophenolat-Mofetil (MMF; CellCept ®), Cyclosporin A und Prednisolon angeboten werden, welches in unserer Studie 54 Patienten primär erhielten.

Ein Anteil von 24 Patienten, eine Gruppe mit einem besonders hohen Risiko für eine Organabstoßung, erhielt eine Triple-Drug-Therapie, wie oben beschrieben, mit einer zusätzlichen Induktionstherapie mit einem Anti-T-Zell-Antikörper über eine Woche ab Transplantation.
Insgesamt ereigneten sich 109 Abstoßungsepisoden, die mit einer Steroid-Stoß-Therapie über mehrere Tage behandelt wurden, sowie 55 Abstoßungsepisoden, die mit einer Anti-T-Zell-Antikörper-Therapie behandelt wurden.

II.1.6 Klinische Symptome, die mit CMV in Zusammenhang stehen können

Der primäre Endpunkt der klinischen Evaluation war die Erhebung klinischer Symptome, die mit CMV in Zusammenhang stehen können. Diese Symptome waren Fieber >37,5°C an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen ab Tag 8 post TX. Die Körpertemperatur wurde erst ab Tag 8 post TX berücksichtigt, da in dieser Zeit auftretendes Fieber in der Regel als Allgemeinreaktion auf die Operation zu werten ist. Weitere aufgezeichnete Symptome waren Transaminasenanstieg als Ausdruck einer Hepatitis (ALT >39 U/l), Leukozytopenie (<4 G/l), Thrombozytopenie (<100 G/l), sowie die radiologisch nachgewiesene interstitielle Pneumonie. Für die Diagnose von CMV-Retinitis war ein entsprechender ophthalmologischer Befund notwendig.

Alle pathologischen Laboruntersuchungen mussten unabhängig voneinander in einer zweiten Probe bestätigt sein. Andere klinische Parameter, wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Durchfall, die ebenso mit CMV in Zusammenhang stehen können, wurden nicht berücksichtigt, da diese nicht durchgehend verwertbar aufgezeichnet wurden.

II.1.7 Schwere Organabstoßung und Monitoring der frühen Transplantatfunktion

Schwere Organabstoßungs-Episoden wurden bei allen Patienten mit anti-T-Zell-Antikörper-Therapie (ATG) behandelt. Für diese Therapie wurde Lymphoglobulin (Merieux) oder ATG (Fresenius) verabreicht. Eine Abstoßungstherapie wurde für mindestens fünf aufeinander folgende Tage durchgeführt. Als Beginn der Organ-

abstoßung wurde in der Studie der erste Tag der Anti-T-Zell-Therapie definiert. Bei 54% der Patienten mit schwerer Organabstoßung konnten Nierenbiopsien zur histologischen Diagnostik entnommen werden. Dabei wurde eine Beurteilung der Abstoßung nach der Banff-97-Klassifikation vorgenommen (Racusen et al. 1999). Das Serum-Kreatinin wurde während des primären Krankenhausaufenthaltes bei Transplantation meist täglich kontrolliert. Nach der Entlassung nach Hause wurde ein engmaschiges Monitoring der Nierenfunktion, meist im Rahmen der Transplantations-Sprechstunde oder durch Abfrage bei den weiterbehandelnden niedergelassenen Ärzten, gewährleistet.

II.2 Virologie

II.2.1 Virologische Diagnostik

Während des primären Krankenhausaufenthaltes bei Nierentransplantation wurden die Patienten wöchentlich auf aktive CMV-Infektion hin untersucht. Bei der ambulanten Nachuntersuchung in der Transplantations-Sprechstunde wurde eine virologische Diagnostik nur durchgeführt, wenn klinische Symptome vorlagen. Die CMV-Infektion wurde durch den Nachweis von Virus in der Zellkultur, durch positiven pp65-Antigenämie-Test und/ oder durch positive CMV-IgM-Antikörper gestellt (von Müller et al. 2002).

Durchführung: Blutzellen wurden aus EDTA-Blut durch Dextran-Sedimentierung (1% Dextran in PBS) isoliert und Dublikate von $5x10^5$ Blutzellen wurden durch Immunfluoreszenz auf pp65-Antigen-positive Zellen untersucht (Chemicon; Argène Biosoft). Die Zellkulturen von HEL wurden 72 Stunden nach Infektion ausgewertet. Anti-CMV-IgG und IgM-Antikörper wurden mit ELISA (Medac) nach den Angaben des Herstellers ermittelt.

II.2.2 Antivirale Therapie

Präemptive antivirale Therapie mit Cymeven (GCV, Hofmann-La Roche) wurde bei asymptomatischen Patienten durchgeführt, wenn eine aktive CMV-Infektion

durch Diagnostik von $\geq$ 5 pp65-Antigen-positiven Zellen pro $5x10^5$ Blutzellen nachgewiesen werden konnte. Bei Patienten mit CMV-Erkrankung (aktive Infektion mit klinischen Symptomen) wurde ebenfalls eine intravenöse antivirale Therapie mit Ganciclovir mit angepasster Dosis durchgeführt.

Die antivirale Therapie wurde beendet, wenn der pp65-Antigen-Test zwei Wochen lang negativ war.

Eine antivirale Prophylaxe wurde in dieser Studie nicht durchgeführt.

II.3 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung wurde durch nicht-parametrische Tests (Exakter Fischer Test, Kruskal-Wallis-Test, Mann-Whitney-U-Test) und durch eine Multivarianzanalyse durchgeführt. Dabei wurde die Software von GraphPad Prism oder SAS verwendet.

Für diese Arbeit wurde die statistische Signifikanz bei $p<0,05$ angenommen.

III. Ergebnisse

III.1 Kasuistik

Zur Veranschaulichung der Thematik soll der folgende Fallbericht beitragen: Bei dem 45-jährigen Patienten wurde eine allogene Nierentransplantation (zweite TX) durchgeführt. Die erste Niere wurde 1987 allogen transplantiert. Ab Ende 1993 musste der Patient bei chronischer Transplantatabstoßung an die Hämodialyse zurückkehren.

Bei der zweiten Nierentransplantation konnte im April 1995 ein Organ einer 58-jährigen Patientin mit günstigen Spenderdaten (keine HLA-A, -B, und -DR-Mismatches; kurze Kaltischämiezeit (14h); keine zytotoxischen Antikörper (0%)) transplantiert werden. Der CMV-Serostatus des Spenderorgans war positiv (CMV-IgG; D+). Auch beim Empfänger waren CMV-IgG-Antikörper nachweisbar (R+).

Nach komplikationslosem operativem Verlauf und unter immunsuppressiver Therapie nach einem Triple-Therapie-Schema, bestehend aus Cyclosprion A (Sandimmun ®), Azathioprin (Imurek ®), Prednisolon (Solu-Decortin ®), entwickelte sich eine gute Nierenfunktion bei initial polyurischer Phase mit Abfall des Serum-Kreatinins auf 194 µmol/l bis 20 Tage nach Transplantation (Abb. 1).

Ab Tag 21 kam es zu einem raschen Anstieg des Kreatinins innerhalb einer Woche auf über 450 µmol/l. Nach Durchführung einer Nierenbiopsie mit dem pathologischen Ergebnis einer Abstoßungsreaktion Grad I + II (Banff-97-Klassifikation) wurde eine Abstoßungstherapie mit einer Kortison-Stoß-Therapie und Verabreichung eines polyklonalen Anti-T-Zell-Antikörpers (ATG-Merieux ®) durchgeführt. Die immunsuppressive Dauermedikation wurde auf Cyclosporin-A-Monotherapie reduziert. Die Retentionswerte waren darunter rückläufig, jedoch kam es nun zu Erbrechen und Stuhlverhalt mit klinischer Ileussymptomatik. In der bei zunehmend septischem Geschehen durchgeführten Laparotomie konnte als Ursache eine im retroperitonealen Transplantatlager inkarzerierte Dünndarmschlinge mit Perforation gefunden werden. Es erfolgte eine Dünndarmresektion, Anlage eines Ileostomas und eine kontinuierliche Peritoneal-Lavage. Zwei Wochen später musste bei

erneuter Sepsis eine weitere Laparotomie bei infiziertem Hämatom mit weiterer Dünndarmresektion vorgenommen werden.

Im Anschluss an eine Abstoßungsbehandlung mit einem Anti-T-Zell-Antikörper sowie Steroiden und zusätzlicher Sepsis kam es ab Tag 32 zu einer nachgewiesenen aktiven CMV-Infektion. Klinische Hinweise dafür waren eine zunehmende Leukopenie sowie eine klinisch befundete und radiologisch bestätigte interstitielle Pneumonie. Zusätzlich trat eine ausgeprägte Herpes-Stomatitis auf. Es wurde eine intravenöse Therapie mit Ganciclovir (Cymeven ®) und Aciclovir (Zovirax ®) eingeleitet (10 Tage Therapie). Die CMV-Kontroll-Untersuchungen (VI-KZK, Antigen-Direktnachweis) waren wieder negativ, die Stomatitis war deutlich gebessert.

Die Retentionswerte konnten ab Tag 65 auf unter 250 µmol/l gesenkt werden. Eine wieder plötzlich auftretende Erhöhung des Kreatinins wurde als erneute Abstoßungsepisode gedeutet (keine erneute Nierenbiopsie) und mit einer Kortison-Stoß-Therapie über drei Tage behandelt. So konnten nun dauerhaft rückläufige Retentionswerte, ab Tag 85 auf unter 100 µmol/l, verzeichnet werden. Nach der operativen Rückverlagerung des Ileostomas und gleichzeitiger Entfernung eines Bauchwandhämatoms blieb das Fieber bestehen, und es konnte wieder eine Leukopenie beobachtet werden. Die bakterielle Diagnostik war unauffällig, die virologische Diagnostik erbrachte CMV-Nachweis durch pp65-Antigen-Direktnachweis und Virusisolation in Urin und Blut. Weiterhin konnten steigende CMV-IgM- und CMV-IgG-Antikörper beobachtet werden. Bei sich verbesserndem klinischem Verlauf wurde jedoch auf eine erneute spezifische antivirale Therapie zugunsten eines abwartenden Verhaltens verzichtet.

Nachdem sich die Retentionswerte annähernd im Normbereich einpendelten und sich der Patient zunehmend erholte, konnte die immunsuppressive Triple-Therapie (CSA, AZA, Steroide) wieder aufgenommen werden. Die CMV-Diagnostik ergab im weiteren Verlauf fallende CMV-Immunglobulin-Titer. Die Entlassung aus 113-tägiger stationärer Behandlung konnte schließlich in ordentlichem Zustand erfolgen.

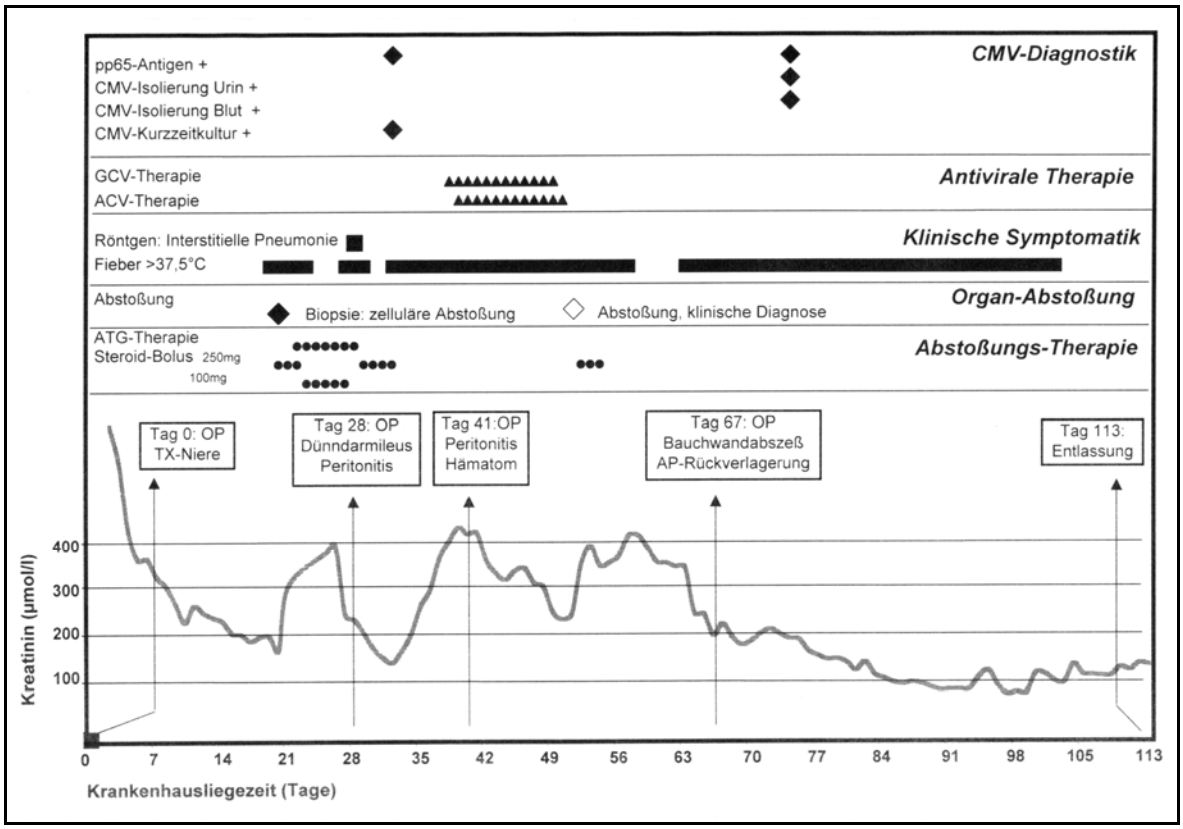


Abbildung 1:
Zeitlicher Verlauf der Kasuistik
Dargestellt sind der Kreatininverlauf, die operativen Eingriffe, die durchgeführte CMV-Diagnostik und CMV-Therapie, die aufgetretenen klinischen Symptome, die Organabstoßungen sowie die Abstoßungs-Therapie.
Abszisse: Krankenhausliegezeit, in Tagen
Ordinate: Kreatinin (µmol/l); CMV-Diagnostik, antivirale Therapie, klinische Symptomatik, Organabstoßung, Abstoßungstherapie

Die geschilderte Kasuistik zeigt exemplarisch einige Charakteristika einer schweren aktiven CMV-Infektion nach Nierentransplantation.

1. Eine Ko-Morbidität durch CMV-Infektion ist häufig mit anderen transplantationsrelevanten Komplikationen assoziiert.
2. Eine Abstoßungsepisode, die mit Anti-T-Zell-Antikörpern behandelt wird, stellt ein hohes Risiko für eine CMV-Reaktivierung dar.
3. Da bei schweren Virusinfektionen die immunsuppressive Therapie reduziert oder abgesetzt werden muss, besteht das Risiko einer Transplantatabsto-ßung, die auch zum Transplantatverlust führen kann.

III.2 CMV-Infektion nach Nierentransplantation

In die Auswertung der Studie konnten 225 Verläufe aufgenommen werden, welche die Einschlusskriterien erfüllten. Die Patienten wurden in verschiedene Gruppen eingeteilt. Dabei wurde zuerst eine Unterteilung in Patienten mit aktiver und ohne aktive CMV-Infektion vorgenommen. Zur weiteren Untersuchung der möglichen Genese bzw. Auswirkungen der CMV-Infektion wurde nach dem CMV-Serostatus von Organspender und -empfänger unterschieden, woraus sich weitere Gruppen und Untergruppen ergaben.

In einem nächsten Schritt wurden die Patienten mit und ohne Organ-Abstoßungsepisoden auf CMV-Infektionen hin untersucht. Abschließend wurde die Organfunktion an verschiedenen Zeitpunkten bis ein Jahr nach Transplantation in den zuvor genannten Gruppen miteinander verglichen.

III.2.1 Vergleichbarkeit der Patienten mit CMV-Infektion

Die demographischen Parameter waren bei allen 77 Patienten mit aktiver CMV-Infektion und bei 148 Patienten ohne aktive CMV-Infektion vergleichbar (Tab. 2). Die immunsuppressive Induktionstherapie war zwischen den beiden Gruppen vergleichbar. Drei Viertel der Patienten erhielten eine Dreifach-Kombinationstherapie auf der Basis von Cyclosporin A (CSA - AZA - Steroide). Ein Viertel der Patienten wurde mit einem immunsuppressiven Regime aus Mycophenolat-Mofetil (MMF) und CSA sowie Kortison behandelt. Etwa 10% der Patienten erhielten zusätzlich eine Induktionstherapie mit einem Anti-T-Zell-Antikörper.

Tabelle 2:
Vergleich der Gruppen mit aktiver/ ohne aktive CMV-Infektion
Dargestellt sind demographische und transplantationsrelevante Daten sowie Parameter, welche möglichen Einfluss auf die Entwicklung aktiver CMV-Infektionen haben können. Angegeben ist die Anzahl an Patienten, welche ein entsprechendes Merkmal aufweisen (mit prozentualem Anteil) für Patienten mit aktiver und ohne aktive CMV-Infektion.

		Aktive CMV-Infektion		**Keine aktive CMV-Infektion**	
		N	%	n	%
		77	(100%)	148	(100%)
Alter (Jahre)		49 (19-69)		46 (20-71)	
Geschlecht:	**männlich**	51	(66%)	94	(64%)
	weiblich	26	(34%)	54	(36%)
Hämodialyse vor Transplantation (Monate)		44 (6-334)		38 (5-208)	
Anzahl HLA-Mismatches		2.3 ± 1.3		2.3 ± 1.5	
Anzahl HLA-DR-Mismatches		0.6 ± 0,6		0.6 ± 0.6	
Kaltischämiezeit des Transplantats (Stunden)		15 ± 5		16 ± 5	
Immunsuppression					
Dreifach-Therapie auf CSA-Basis		60	(78%)	111	(75%)
Dreifach-Therapie auf MMF-Basis		17	(22%)	37	(25%)
+ Induktionstherapie mit anti-T-Zell-AK		8	(10%)	16	(11%)
Grunderkrankungen der Niereninsuffizienz					
Polyzystische Nierenerkrankung		6	(8%)	22	(15%)
Nephrosklerose		10	(13%)	21	(14%)
Chronische Pyelonephritis		4	(5%)	6	(4%)
IgA-Nephritis		3	(4%)	5	(3%)
Angeborene Fehlbildungen/ Syndrome		2	(3%)	4	(3%)
Andere Ursachen		10	(13%)	18	(12%)
Unbekannt		10	(13%)	15	(10%)

III.2.2 Zeitliches Auftreten aktiver CMV-Infektion

Im Allgemeinen entwickelte sich eine aktive CMV-Infektion innerhalb der ersten zwei Monate nach Transplantation.

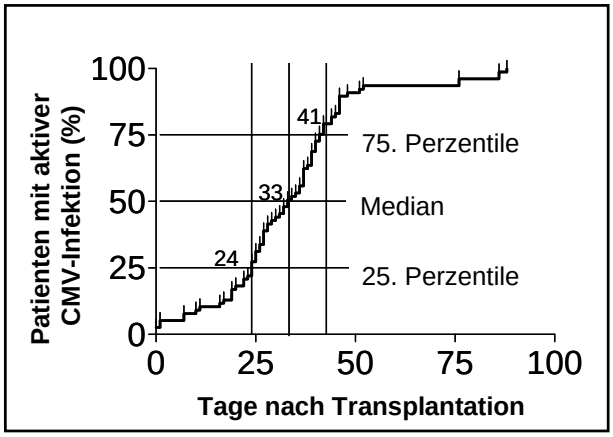


Abbildung 2:
Zeitliches Auftreten aktiver CMV-Infektion
Dargestellt sind alle Patienten, bei welchen im Beobachtungszeitraum eine aktive CMV-Infektion aufgetreten ist. Der Beginn war im Median nach 33 Tagen (25. - 75. Perzentile: 24 - 41 Tage).
Abszisse: Krankenhausliegezeit ab Transplantation, in Tagen
Ordinate: Anteil der Patienten, bei welchen eine aktive CMV-Infektion auftrat, in Prozent

III.2.3 CMV-Infektion bei wiederholter NTX

Bei Patienten mit wiederholter Nierentransplantation konnten mehr aktive CMV-Infektionen gefunden werden, der Unterschied war jedoch nicht signifikant (p=0,085).

Tabelle 3:
Aktive CMV-Infektion bei Patienten mit/ ohne Mehrfach-Transplantation
Aufgeführt ist der Anteil an Patienten, welche mindestens die zweite Nieren-Transplantation erhielten, im Vergleich mit der Gesamtzahl der Patienten bezüglich des Auftretens aktiver bzw. keiner oder nicht-aktiver CMV-Infektion.

	Patienten mit Mehrfach-TX	**Alle Patienten**
	36	225
Keine aktive CMV-Infektion	19 (53%)	148 (66%)
Aktive CMV-Infektion	17 (47%)	77 (34%)

III.2.4 Aktive CMV-Infektion und CMV-Immunstatus

Im Allgemeinen steht das Risiko einer aktiven CMV-Infektion im Zusammenhang mit dem CMV-Immunstatus (CMV IgG) von Spender (D) und Empfänger (R) vor Transplantation. Bei transplantierten Patienten mit der Serokonstellation D-/R- konnten keine aktiven CMV-Infektionen beobachtet werden. Bei Patienten mit einem Risiko für CMV (D+ und/oder R+) entwickelten 43% in den ersten drei Monaten nach Nierentransplantation unter Immunsuppression eine aktive CMV-Infektion.

Tabelle 4:
Aktive CMV-Infektion, nach Immunstatus vor Transplantation
Angegeben ist der Anteil an Patienten, bei welchen eine aktive CMV-Infektion auftrat. Verglichen sind Patienten der serologischen Konstellation D-/ R- mit allen anderen Patienten.
D: Donor (Organ-Spender), R: Recipient (Organ-Empfänger)
-/+: Kein Vorhandensein/ Vorhandensein von CMV-spezifischen IgG-/ IgM-Antikörpern

	D+ und/oder R+		**D-/R-**	
	n		n	
Patienten	180		45	
Aktive CMV-Infektion	77	(43%)	0	(0%)

Die Inzidenz von CMV-Infektionen war in den serologischen Subgruppen mit positivem CMV-Serostatus (CMV-IgG) nicht signifikant verschieden.

Tabelle 5:
Inzidenz aktiver CMV-Infektionen nach serologischen Subgruppen
Angegeben ist der prozentuale Anteil aktiver CMV-Infektionen in den serologischen Subgruppen.
D: Donor (Organ-Spender), R: Recipient (Organ-Empfänger)
-/+: Kein Vorhandensein/ Vorhandensein von CMV-spezifischen IgG-/ IgM-Antikörpern

	D-/ R-	**D+/ R-**	**D-/ R+**	**D+/ R+**
Aktive CMV-Infektion	0%	46%	39%	43%

III.2.5 Klinische Symptome nach NTX

Häufigste klinische Symptome, die nach Nierentransplantation im Zusammenhang mit CMV auftreten können, waren Fieber, Leukozytopenie und Thrombozytopenie. Hepatitis und radiologisch bestätigte interstitielle Pneumonie konnten seltener beobachtet werden. Eine CMV-Retinitis oder weitere schwerwiegende Organkomplikationen traten bei keinem Patienten auf.

Tabelle 6:
Klinische Symptome und technische Befunde
Aufgeführt ist die Gesamtzahl der Patienten und die Anzahl an Patienten, welche angegebenen Befund zeigten, jeweils mit prozentualem Anteil.

	Alle Patienten	
	n	(%)
	225	(100%)
Fieber	87	(39%)
Leukozytopenie	46	(20%)
Thrombozytopenie	35	(16%)
Hepatitis	17	(8%)
Interstitielle Pneumonie	15	(7%)

III.2.6 Klinische Symptome, bezogen auf CMV-Serostatus

Wir konnten keine eindeutige Beziehung zwischen einem dokumentierten klinischen Symptom und den definierten CMV-Risikogruppen nach CMV-Immunstatus vor Transplantation feststellen. Das Auftreten von Leukozytopenie und Thrombozytopenie war in den Serogruppen D+ und/ oder R+ höher als in der D-/R-Gruppe, jedoch war keine signifikante Differenz festzustellen. Fieber und Hepatitis wiederum waren häufiger in der D-/R-Gruppe, aber auch hier ohne statistische Signifikanz. Das Auftreten von interstitieller Pneumonie war in beiden Gruppen gleich. Die Inzidenz von Transplantat-Abstoßungsepisoden, welche die Therapie mit Steroiden oder Anti-T-Zell-Antikörpern notwendig machte, und die Inzidenz von notwendiger Hämodialyse war in den serologisch definierten CMV-Risikogruppen ebenso nicht signifikant unterschiedlich (Tab. 7). Die Länge des primären Krankenhausaufenthaltes bei Transplantation war auch nicht signifikant unterschiedlich (Abb. 3).

Tabelle 7:
Klinische Symptome und notwendige spezifische Therapien nach CMV-Subgruppen
Angegeben sind die Patienten (und prozentualer Anteil), welche aufgetretene Merkmale zeigten.
D: Donor (Organ-Spender), R: Recipient (Organ-Empfänger)
-/+: Kein Vorhandensein/ Vorhandensein von CMV-spezifischen IgG-/ IgM-Antikörpern

	D+ und/ oder R+		**D-/R-**		**OR**	**CI 95%**	**p**
	n	%	n	%			
Patienten	180		45				
Aktive CMV-Infektion	77	(43%)	0	(0%)			
Fieber	64	(36%)	23	(51%)	0.53	0.27-1.02	n.s. (0.06)
Leukozytopenie	40	(22%)	6	(13%)	1.86	0.73-4.70	n.s. (0.22)
Thrombozytopenie	32	(18%)	3	(7%)	3.03	0.88-10.38	n.s. (0.07)
Hepatitis	12	(7%)	5	(11%)	0.57	0.19-1.72	n.s. (0.34)
Pneumonie	12	(7%)	3	(7%)	1.0	0.27-3.71	n.s. (1.0)
Hämodialyse	39	(22%)	8	(18%)	0.68	0.55-2.97	n.s. (0.68)
Abstoßungstherapie (Antikörper)	45	(25%)	10	(22%)	1.17	0.54-2.55	n.s. (0.85)
Abstoßungstherapie (Steroide)	87	(48%)	22	(49%)	0.98	0.51-1.88	n.s. (1.0)

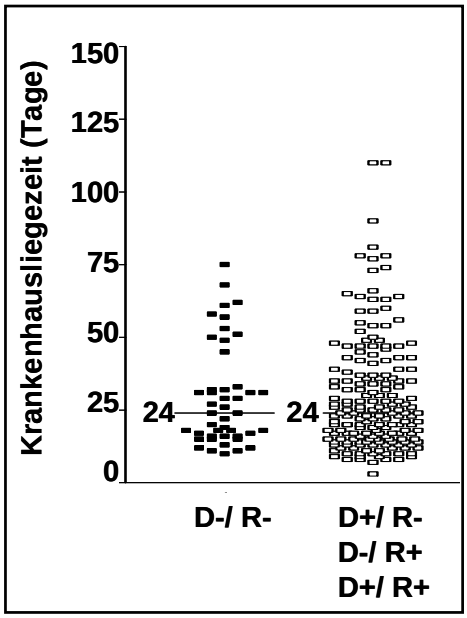


Abbildung 3:
Krankenhausliegezeit nach Transplantation
Dargestellt ist der Vergleich der CMV-serologisch negativen mit den CMV-serologisch positiven Patienten. Die Dauer betrug im Median bei beiden Gruppen 24 Tage.
D: Donor (Organ-Spender), R: Recipient (Organ-Empfänger)
-/+: Kein Vorhandensein/ Vorhandensein von CMV-spezifischen IgG-/ IgM-Antikörpern
Ordinate: Krankenhausliegezeit ab Transplantation, in Tagen

III.3 Aktive CMV-Infektion nach Nierentransplantation

III.3.1 Klinische Symptome bei aktiver CMV-Infektion

Während der ersten drei Monate nach der Transplantation konnte bei 77 Patienten eine aktive CMV-Infektion mit dem pp65-Antigen-Test aus Blutzellen, durch Virusisolierung und/ oder durch CMV-IgM-Antikörper nachgewiesen werden. Eine virologische Diagnostik zur Ermittlung von weiterem Organbefall wurde nicht durchgeführt.

Klinische Symptome, die im Zusammenhang mit CMV auftreten können, wurden mit nicht-parametrischen Tests untersucht und es zeigte sich, dass Patienten, die eine aktive CMV-Infektion entwickelten, ein hohes Risiko für das Auftreten von Fieber ($p<0,001$), Leukozytopenie ($p<0,001$) und interstitielle Pneumonie ($p=0,01$) hatten (Tab. 8). Die Inzidenz von Thrombozytopenie war bei Patienten mit aktiver CMV-Infektion höher, die Differenz war jedoch nicht signifikant ($p=0,08$). Hepatitis trat häufiger bei Patienten ohne aktive CMV-Infektion auf, jedoch war hier der Unterschied ebenfalls nicht signifikant ($p=0,079$).

Die Krankenhaus-Liegezeit der Patienten mit aktiver CMV-Infektion nach Nierentransplantation war deutlich länger ($p<0,001$) (Abb. 4).

Tabelle 8:
Klinische Symptome mit aktiver/ ohne (aktive) CMV-Infektion
Angegeben ist die Anzahl an Patienten (und prozentualer Anteil), welche aufgeführte Befunde aufwiesen. Verglichen sind dabei Patienten mit aktiver und ohne aktive CMV-Infektion.

	Aktive CMV-Infektion		**Keine (aktive) CMV-Infektion**		**OR**	**CI 95%**	**p**
	No.		No.				
Patienten	77		148				
Fieber	43	(56%)	44	(30%)	3.09	1.74-5.48	0.0002
Leukozytopenie	30	(39%)	16	(11%)	5.63	2.80-11.29	<0.0001
Thrombozytopenie	17	(22%)	18	(12%)	2.05	0.99-4.25	n.s. (0.08)
Hepatitis	5	(2%)	12	(8%)	0.79	0.267-2.32	n.s. (0.79)
Interstitielle Pneumonie	10	(13%)	5	(3%)	4.27	1.40-12.98	0.01

Wenn die klinischen Symptome mit einer Multivarianzanalyse verglichen wurden, fiel auf, dass Fieber (p=0,029) und Leukozytopenie (p=0,002) einen signifikanten Zusammenhang mit aktiver CMV-Infektion zeigten. Thrombozytopenie, Hepatitis und interstitielle Pneumonie fielen in diesem Modell jedoch als nicht signifikant auf.

Tabelle 9:
Klinische Symptome im logistischen Regressionsmodell
Angegeben sind die statistischen Werte für die Befunde, welche zwischen Patienten mit aktiver und ohne aktive CMV-Infektion unterscheiden.

	OR	CI (95%)	p
Fieber	2.02	1.075-3.777	0.0289
Leukozytopenie	2.91	1.486-5.679	0.0018
Thrombozytopenie	n.s.		0.288
Interstitielle Pneumonie	n.s.		0.210
Hepatitis	n.s.		0.653

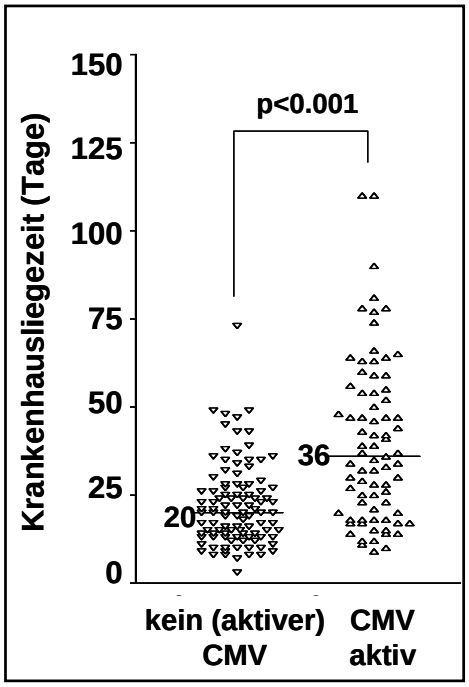


Abbildung 4:
Krankenhausliegezeit nach Transplantation
Dargestellt ist der Vergleich der Patienten mit aktiver und ohne aktive CMV-Infektion. Der Median der Liegezeit betrug ohne (aktive) CMV-Infektion 20 Tage, bei aktiver CMV-Infektion 36 Tage.
Ordinate: Krankenhausliegezeit ab Transplantation, in Tagen

III.3.2 Organabstoßungen bei aktiver CMV-Infektion

In der Gruppe mit aktiver CMV-Infektion trat eine höhere Anzahl an akuten Organabstoßungsepisoden auf, die eine entsprechende Therapie mit Steroiden (p=0,017) oder Anti-T-Zell-Antikörpern (p<0,0001) notwendig machte. Hier waren auch die Anzahl der notwendigen Hämodialysen deutlich höher (p=0,003).

Tabelle 10:
Organabstoßungen bei aktiver/ ohne (aktive) CMV-Infektion
Angegeben ist die Anzahl an Patienten (und prozentualer Anteil), welche hämodialysiert werden mussten oder Abstoßungs-Therapie erhielten. Verglichen sind dabei Patienten mit aktiver und ohne (aktive) CMV-Infektion.

	Aktive CMV-Infektion		**Keine (aktive) CMV-Infektion**		**OR**	**CI 95%**	**p**
	No.		No.				
Patienten	77		148				
Hämodialyse	25	(32%)	22	(15%)	2.75	1.43-5.32	0.003
Abstoßungstherapie (Antikörper)	33	(42%)	22	(16%)	4.30	2.67-8.14	<0.0001
Abstoßungstherapie (Steroide)	46	(60%)	63	(43%)	2.0	1.14-3.51	0.017

III.3.3 Nierenfunktion bei aktiver CMV-Infektion

Serum-Kreatinin wurde im ersten Jahr nach Transplantation aufgezeichnet, und so konnten die Patienten mit Organversagen ermittelt werden. Eine Beziehung von früher Organfunktion (14 Tage nach Transplantation) und Organversagen mit aktiven CMV-Infektionen wurde untersucht. Es konnte ein signifikanter Zusammenhang von schlechter früher Organfunktion und aktiver CMV-Infektion gefunden werden (Abb. 5).

Der CMV-Immunstatus von Spender und Empfänger vor Transplantation hatte dabei keinen signifikanten Einfluss auf die frühe Organfunktion und das Organversagen innerhalb des ersten Jahres (Tabelle 11 A/B).

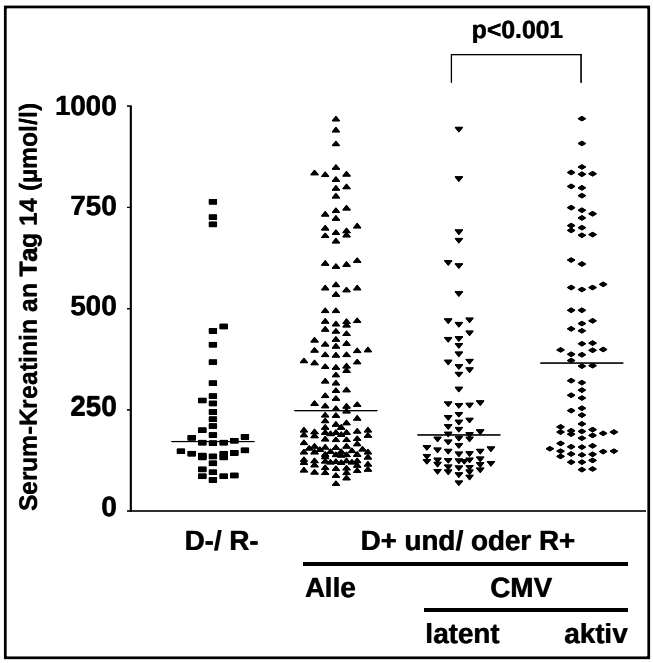


Abbildung 5:
Organfunktion an Tag 14 nach Transplantation, Vergleich nach CMV-Serostatus und aktiver/ nicht aktiver CMV-Infektion
Dargestellt ist der Serum-Kreatinin-Wert an Tag 14 nach Transplantation bei serologisch CMV-negativen und serologisch CMV-positiven Patienten. Die CMV-seropositiven wurden weiter unterteilt in Patienten mit aktiver und nicht aktiver CMV-Infektion.
D: Donor (Organ-Spender), R: Recipient (Organ-Empfänger)
-/ +: Kein Vorhandensein/ Vorhandensein von CMV-spezifischen IgG-/ IgM-Antikörpern
CMV latent/ aktiv: Vorhandensein von CMV-IgG-/ IgM-Antikörpern/ Nachweis aktiver Infektion
Ordinate: Serumkreatinin an Tag 14 nach Transplantation, in µmol/l

Tabelle 11 A/B:
Organversagen innerhalb eines Jahres nach Transplantation
A: Vergleich CMV-seronegativ und CMV-seropositiv
B: Vergleich latenter CMV-Infektion und aktiver CMV-Infektion
Angegeben ist die Anzahl der Patienten (und prozentualer Anteil) in Subgruppen, bei welchen es innerhalb eines Jahres zu Versagen mit Funktionsverlust des transplantierten Organs kam.

A	**D-/ R-**	**D+ und/ oder R+**
Patienten (n)	45	180
Organversagen (1 J.) (n)	2	12
prozentualer Anteil	4%	7%

B	**CMV latent**	**CMV aktiv**
	103	77
	5	7
	5%	9%

III.4 Organabstoßung und aktive CMV-Infektion nach Nierentransplantation

III.4.1 Aktive CMV-Infektion bei Organabstoßung

77% der Patienten mit schwerer Organabstoßung, aber nur 28% ohne Organabstoßung entwickelten eine aktive CMV-Infektion. Es zeigte sich, dass die aktive CMV-Infektion im Durchschnitt 15 Tage nach dem Beginn einer schweren Organabstoßungsepisode beginnt (Abb. 6).

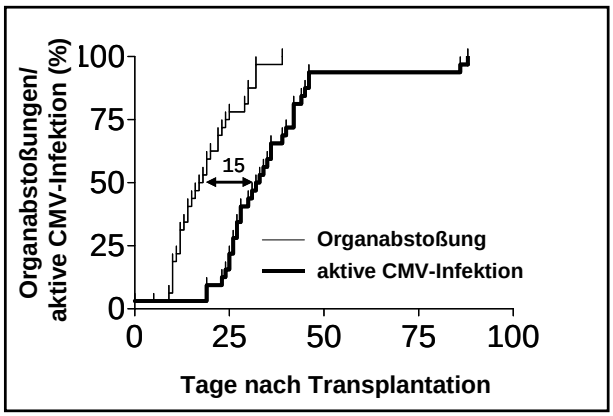


Abbildung 6:
Zeitliches Auftreten von Organabstoßung und aktiver CMV-Infektion
Abstand des Auftretens von CMV-Infektion und Organabstoßung: 15 Tage später (Mittelwert), 25. - 75. Perzentile 6 - 23 Tage.
Ordinate: Alle Patienten mit Organabstoßung und aktiver CMV-Infektion, in Prozent
Abszisse: Krankenhausliegezeit ab Transplantation, in Tagen

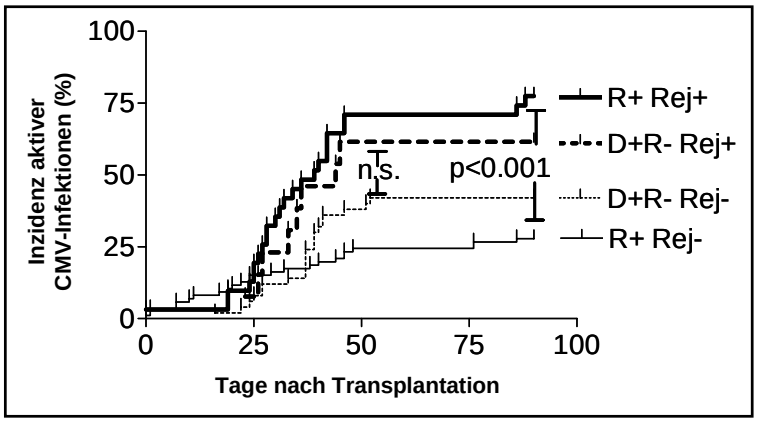


Abbildung 7:
Inzidenz aktiver CMV-Infektionen in Subgruppen nach positivem CMV-Serostatus mit und ohne Organabstoßung
Dargestellt ist das zeitliche Auftreten aller aktiven CMV-Infektionen, aufgeteilt in Subgruppen, nach positivem CMV-Serostatus von Spender und Empfänger mit und ohne Organabstoßung.
D: Donor (Organ-Spender), R: Recipient (Organ-Empfänger)
Rej +/ -: mit/ ohne Rejection (Organabstoßung)

Organabstoßung mit der Notwendigkeit von Anti-T-Zell-Antikörper-Therapie war eine signifikante Ursache für aktive CMV-Infektion bei den Patienten mit positivem CMV-Serostatus (p<0,001) (Abb. 7).

III.4.2 Klinische Symptome bei Organabstoßung und aktiver CMV-Infektion

Die Organabstoßung mit notwendiger Anti-T-Zell-Antikörper-Therapie wurde als unabhängiger Risikofaktor untersucht. Dabei wurde die Inzidenz von Fieber, Leukozytopenie, Thrombozytopenie und interstitieller Pneumonie für Patienten mit aktiver CMV-Infektion ohne Organabstoßung (CMV+/Rej-), nicht aktiver CMV-Infektion mit Organabstoßung (CMV-/ Rej+), aktiver CMV-Infektion mit Organabstoßung (CMV+/Rej+) sowie ohne die potentiellen Risikofaktoren (CMV-/ Rej-) ermittelt.

Die Inzidenz für Fieber (p<0,001) (Abb. 8), Thrombozytopenie (p<0,001) (Abb. 9), interstitielle Pneumonie (p=0,012, keine Graphik) war bei Patienten mit schwerer Organabstoßung signifikant erhöht. Bei aktiver CMV-Infektion ohne Organabstoßung zeigte sich jedoch keine signifikante Differenz.

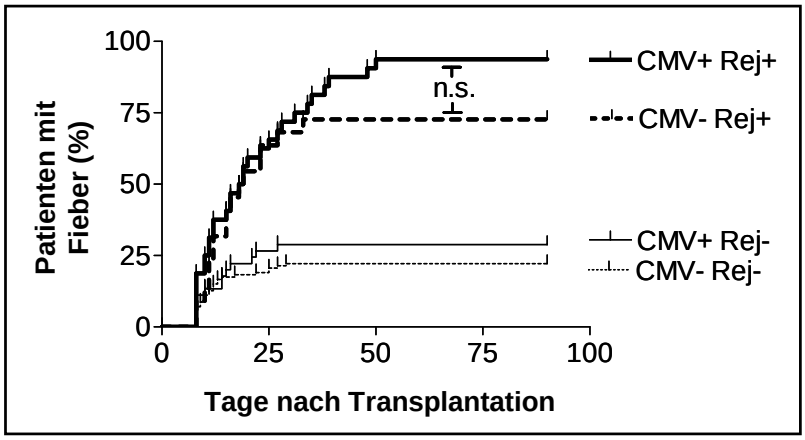


Abbildung 8:
Inzidenz von Fieber in Subgruppen mit aktiver/ ohne (aktive) CMV-Infektion/ mit/ ohne Organabstoßung
Dargestellt ist das zeitliche Auftreten von Fieber bei Patienten mit aktiver CMV-Infektion und Organabstoßung, ohne aktive CMV-Infektion mit Organabstoßung, mit aktiver CMV-Infektion ohne Organabstoßung und ohne aktive CMV-Infektion ohne Organabstoßung.
Abszisse: Krankenhausliegezeit ab Transplantation, in Tagen
Ordinate: Anteil Patienten mit Fieber, in Prozent
CMV +/ -: mit/ ohne aktive CMV-Infektion
Rej +/ -: mit/ ohne Rejection (Organabstoßung)

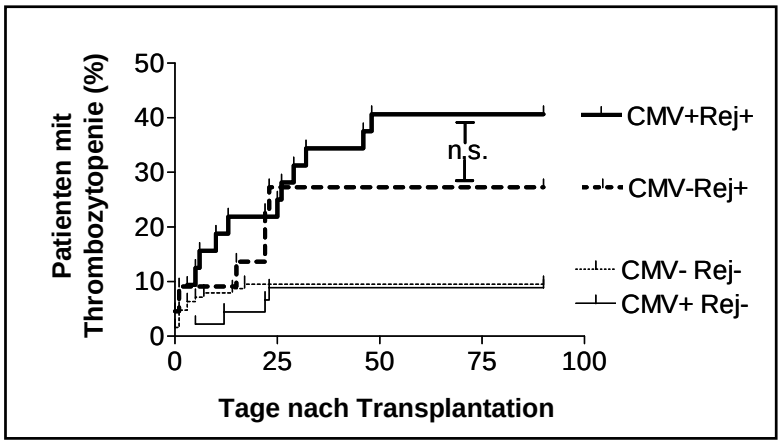


Abbildung 9:
Inzidenz von Thrombozytopenie in Subgruppen mit aktiver/ ohne (aktive) CMV-Infektion/ mit/ ohne Organabstoßung
Dargestellt ist das zeitliche Auftreten von Thrombozytopenie bei Patienten mit aktiver CMV-Infektion und Organabstoßung, ohne aktive CMV-Infektion mit Organabstoßung, mit aktiver CMV-Infektion ohne Organabstoßung und ohne aktive CMV-Infektion ohne Organabstoßung.
Abszisse: Krankenhausliegezeit ab Transplantation, in Tagen
Ordinate: Anteil Patienten mit Fieber, in Prozent
CMV +/ -: mit/ ohne aktive CMV-Infektion, Rej +/ -: mit/ ohne Organabstoßung

Die aktive CMV-Infektion im Zusammenhang mit einer schweren Transplantatabstoßung war signifikant mit einer Leukozytopenie (<4 G/l) assoziiert (p=0,048) (Abb. 10).

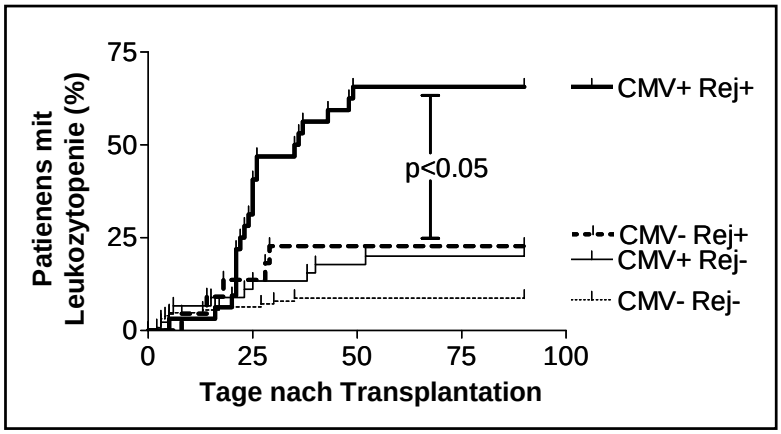


Abbildung 10:
Inzidenz von Leukozytopenie in Subgruppen mit aktiver/ ohne (aktive) CMV-Infektion/ mit/ ohne Organabstoßung
Dargestellt ist das zeitliche Auftreten von Leukozytopenie bei Patienten mit aktiver CMV-Infektion und Organabstoßung, ohne aktive CMV-Infektion mit Organabstoßungen, mit aktiver CMV-Infektion ohne Organabstoßungen und ohne aktive CMV-Infektion ohne Organabstoßung.
Abszisse: Krankenhausliegezeit ab Transplantation, in Tagen
Ordinate: Anteil Patienten mit Fieber, in Prozent
CMV +/ -: mit/ ohne aktive CMV-Infektion
Rej +/ -: mit/ ohne Rejection (Organabstoßung)

Im Vergleich der Krankenhausliegezeit zwischen Patienten mit und ohne Organabstoßung, jedoch ohne (aktive) CMV-Infektion, konnte ein signifikanter Unterschied gefunden werden (p<0,05). Dieser Unterschied konnte auch für den Vergleich von Patienten mit aktiver und ohne (aktive) CMV-Infektion (ohne Organabstoßung) nachgewiesen werden. Deutlich signifikant different zeigte sich die Länge des primären Krankenhausaufenthaltes von Patienten mit oder ohne Organabstoßung und zusätzlicher aktiver CMV-Infektion (Abb. 11).

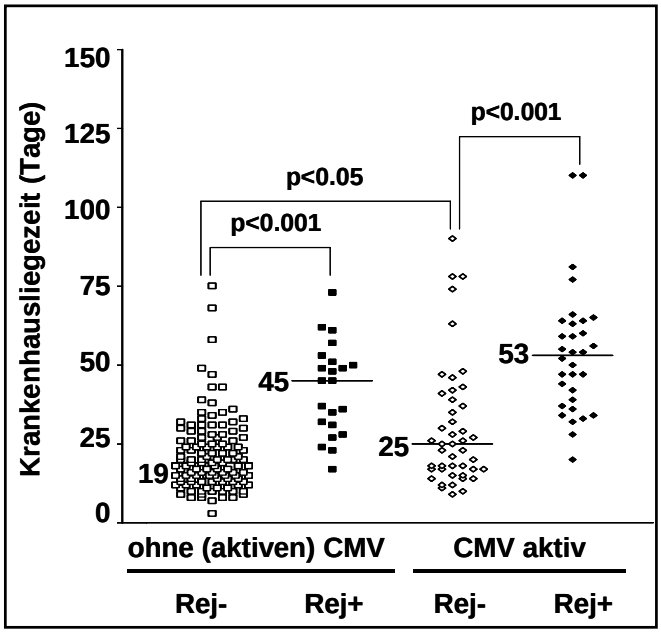


Abbildung 11:
Krankenhausliegezeit nach Transplantation
Dargestellt ist der Vergleich von Patienten ohne (aktive) CMV-Infektion ohne Organabstoßung (Median: 19 Tage) ohne (aktive) CMV-Infektion mit Organabstoßung (Median: 45 Tage), Patienten mit aktiver CMV-Infektion ohne Organabstoßung (Median: 25 Tage) und mit aktiver CMV-Infektion und Organabstoßung (Median: 53 Tage).
D: Donor (Organ-Spender), R: Recipient (Organ-Empfänger)
-/ +: Kein Vorhandensein/ Vorhandensein von CMV-spezifischen IgG-/ IgM-Antikörpern
Ordinate: Krankenhausliegezeit ab Transplantation, in Tagen

Bei allen zuvor beschriebenen Ergebnissen zeigte sich, dass Patienten mit schwerer Organabstoßung, die eine aktive CMV-Infektion entwickelten, die höchste Morbidität aufwiesen. Dies zeigte sich durch die höchste Inzidenz für Fieber, Leukozytopenie, Thrombozytopenie, interstitielle Pneumonie und den längsten Krankenhausaufenthalt.

III.4.3 Nierenfunktion bei Organabstoßung und aktiver CMV-Infektion

Bei Patienten mit Organabstoßung war das Serum-Kreatinin 14 Tage nach TX - unabhängig von der Entwicklung einer aktiven CMV-Infektion - signifikant erhöht (Abb. 12). Innerhalb des ersten Jahres nach TX wurde auch ein hoher Anteil an Organversagen unter den Patienten mit zuvor durchgemachten Organabstoßungsepisoden festgestellt. Eine aktive CMV-Infektion stellte sich nicht als unabhängiger Faktor für Organversagen innerhalb des ersten Jahres nach Nierentransplantation heraus (Tab. 12).

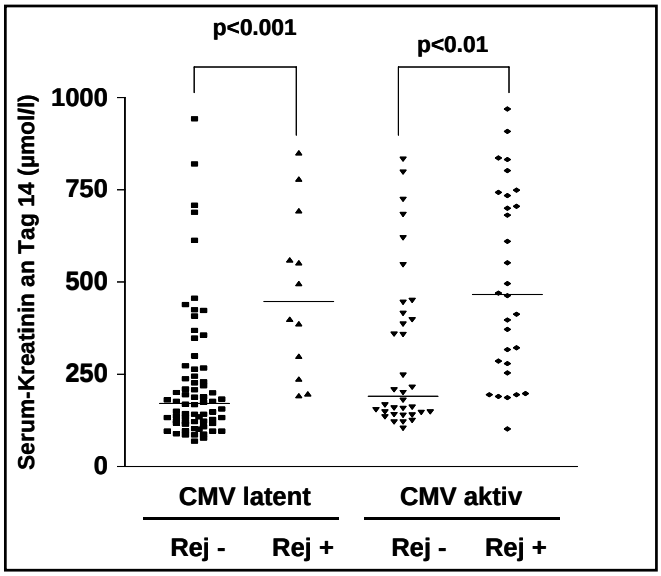


Abbildung 12:
Organfunktion an Tag 14 nach Transplantation, Vergleich nach aktiver/ nicht aktiver CMV-Infektion und Organabstoßung/ keine Organabstoßung
Dargestellt ist der Serum-Kreatinin-Wert an Tag 14 nach Transplantation bei Patienten ohne aktive CMV-Infektion mit und ohne Organabstoßung und Patienten mit aktiver CMV-Infektion mit und ohne Organabstoßung.
CMV latent/ aktiv: Vorhandensein von CMV-IgG-/IgM-Antikörpern/ Nachweis aktiver Infektion
Rej +/ -: mit/ ohne Rejection (Organabstoßung)
Ordinate: Serumkreatinin an Tag 14 nach Transplantation, in µmol/l

Tabelle 12:
Organversagen innerhalb eines Jahres nach Transplantation
Vergleich: latente CMV-Infektion, mit und ohne Organabstoßung und aktive CMV-Infektion, mit und ohne Organabstoßung
Angegeben ist die Anzahl der Patienten (und prozentualer Anteil) in Subgruppen, bei welchen es innerhalb eines Jahres zu Versagen mit Funktionsverlust des transplantierten Organs kam.
CMV latent/ aktiv: Vorhandensein von CMV-IgG-/IgM-Antikörpern/ Nachweis aktiver Infektion
Rej +/ -: mit/ ohne Rejection (Organabstoßung)

	CMV latent Rej -	**CMV latent Rej +**	**CMV aktiv Rej -**	**CMV aktiv Rej +**
Patienten (n)	126	22	45	32
Organversagen (1 J.) (n)	3	4	1	6
prozentualer Anteil	2%	18%	2%	19%

Auf der Grundlage der Beziehung von hohem Serum-Kreatinin-Spiegel in einer frühen Phase nach Transplantation mit Organ-Abstoßung und nachfolgendem Organversagen untersuchten wir auch Patienten mit niedrigem Kreatinin-Spiegel (<250 µmol/l) an Tag 14 nach TX. Diese Konstellation stellte sich als prognostischer Faktor für ein gutes Langzeit-Ergebnis des Organs heraus. Die Inzidenz von Organversagen innerhalb des ersten Jahres nach Nierentransplantation war bei Patienten mit Serum-Kreatinin >250 µmol/l signifikant höher als bei Patienten mit Kreatinin <250 µmol/l an Tag 14 post-TX (p=0,034, 10,2% vs. 2,2%).

Die Rate von aktiven CMV-Infektionen war bei Patienten mit Serum-Kreatinin >250 µmol/l an Tag 14 post-TX (31,8% vs. 24,4%) etwas erhöht, jedoch war der Unterschied nicht signifikant (p=0,27).

IV. Diskussion

IV.1 Klinische Bedeutung von CMV-Infektionen

CMV ist eine häufige opportunistische Infektion nach Nierentransplantation (Brennan 1999, Ljungman et al. 2002, Peterson et al. 1980, Snydman 2001). Dabei ist die klinische Symptomatik sehr variabel: Es kann zu aktiver Infektion mit oder ohne klinische Symptome und der indirekten Beteiligung am Auftreten anderer krankhafter Prozesse kommen (Fishman u. Rubin 1998, Lavie et al. 1998, Tolkoff-Rubin u. Rubin 1999).

Die meisten aktiven CMV-Infektionen und damit auch mögliche CMV-assoziierte klinische Symptome entwickeln sich ohne antivirale Prophylaxe innerhalb der ersten drei Monate nach Nierentransplantation (Abb. 2). Deshalb untersuchten wir diesen kritischen Zeitraum und konnten diese Ergebnisse durch unsere Daten bestätigen. Eine CMV-Infektion kann mit Fieber, Hepatitis, Leukozytopenie, Thrombozytopenie, interstitieller Pneumonie, Kolitis und Retinitis einhergehen und ist assoziiert mit erhöhter Morbidität nach Organtransplantationen (Becker et al. 2002, Kaufman et al. 2001, Klingel et al. 1999, Lopez-Rocafort u. Brennan 2001, Marker et al. 1981, Onuigbo et al. 2002, Paya 1996, Sulowicz et al. 1998).

Sind aber alle hier zuvor genannten Symptome immer auf eine CMV-Infektion zurückzuführen?

IV.1.1 Definition der klinisch apparenten CMV-Infektion

Die Definitionen von „Symptomen im Zusammenhang mit CMV-Infektion“, „verdächtig für CMV-Krankheit“ und „CMV-Erkrankung“ sind oft ungenau und werden in der Literatur sowie zwischen den verschiedenen Transplantationszentren sehr unterschiedlich beschrieben. Das Schwierige bei dieser Erkrankung ist ja, dass es, außer bei der CMV-Retinitis, meist keine Symptome oder Symptomkomplexe gibt, die mit Sicherheit eine CMV-Erkrankung erkennen lassen (van der Meer et al. 1996). Andererseits gibt es heute zuverlässige, sensitive und schnell verfügbare

Verfahren, eine CMV-Infektion und CMV-Erkrankung virologisch zu diagnostizieren. Die gebräuchlichsten zur Verfügung stehenden Marker im klinischen Alltag sind der pp65-Antigenämie-Test und die CMV-DNA-PCR. Zur Diagnostik der CMV-Infektionen wurde bei uns standardmäßig der semiquantitative pp65-Antigenämie-Test verwendet. Dieser ist mit der CMV-DNA-PCR die sensitivste Testmethode (Fricke et al. 1997, von Müller et al. 2002, Schaefer et al. 1998, Tanabe et al. 1997, Toyoda et al. 1997, Young et al. 1998). Ein virologischer Nachweis kann bei systemischer Infektion im Blut nachgewiesen werden. Bei Organbefall kann dies im klinischen Alltag nicht immer gewährleistet werden, was jedoch zur konsequenten Anwendung der CMV-Definitionen der Internationalen CMV-Konferenzen notwendig wäre (Ljungman u. Plotkin 1995).

Tritt beispielsweise eine interstitielle Pneumonie auf, so erlaubt es oftmals der klinische Zustand nicht - wie zur Definition einer CMV-Pneumonie gefordert - durch entsprechende Diagnostik einen Nachweis im Organ selbst zu führen. Oftmals bleibt es so bei dem Verdacht, dass es sich um einen Organbefall im Zusammenhang mit CMV handeln könnte.

Noch viel komplizierter wird die Betrachtung bei klinischen Symptomen wie Fieber. Oft finden sich bei den betroffenen Patienten genügend Ursachen, auch ohne das Auftreten aktiver CMV-Infektion Fieber zu entwickeln. Dafür kommen die Allgemeinreaktion des Organismus nach einer Operation, bakterielle Infekte und Organabstoßungsepisoden in Frage. Insbesondere für bakterielle Infekte finden sich vielfältige Risiken in der postoperativen Phase. Diese können durch Katheter und Drainagen verursacht werden, sind mitbegünstigt durch Immobilität und können unter immunsuppressiver Therapie nicht adäquat durch die körpereigene Abwehr bewältigt werden. Kommt es nun zu Fieber und kann gleichzeitig eine aktive CMV-Infektion nachgewiesen werden, handelt es sich dann um eine CMV-Erkrankung? Diese Frage kann oft nicht sicher beantwortet werden, und so werden in dieser Studie meist die Symptome benannt, die im Zusammenhang mit CMV auftreten können.

IV.1.2 Aussagekräftige Parameter und Vergleichbarkeit der Gruppen

Für diese retrospektive Studie legten wir nach Analyse der vorhandenen Daten den Schwerpunkt der Betrachtung auf bestmöglich vergleichbare klinische und Laborparameter. Als am besten objektivierbare Parameter stellten sich dabei Körpertemperatur, Leukozyten- und Thrombozytenzahl, Leberenzyme, pathologische radiologische Befunde und spezifische Therapien (Abstoßungsbehandlungen und antivirale Therapien) dar. Andere klinische Parameter, wie beispielsweise Kopfschmerzen, Übelkeit, Durchfall, Gliederschmerzen, die im Rahmen dieser Studie auch umfangreich aufgezeichnet wurden und die ebenso mit CMV in Zusammenhang stehen können, wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt. Es zeigte sich, dass diese Parameter durch subjektive Bewertungen der behandelnden Ärzte und des Pflegepersonals und durch unterschiedliche Führung der Patientenakten nicht vergleichbar waren und damit keine Plausibilität gegeben war. Dieses Problem kann bei zukünftigen Studien durch standardisierte Datenerhebung verbessert werden. Dafür notwendig ist ein prospektives Studiendesign mit zuverlässiger Datenerfassung während des stationären Krankenhausaufenthaltes und eine engere Definition der klinischen Parameter.

Bei der Überprüfung der Vergleichbarkeit der unterschiedlichen Gruppen mit und ohne aktive CMV-Infektion stellten sich keine Signifikanzen bezüglich Alter, Geschlecht, HLA-Mismatches, Kaltischämiezeit des Transplantates, Hämodialysen vor Transplantation und immunsuppressiver Regimes heraus (Tab. 2). Bei den Patienten mit wiederholter Nierentransplantation konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich aktiver CMV-Infektionen gefunden werden (Tab. 3). Der CMV-Immunstatus vor Transplantation wurde ermittelt. Bei transplantierten Patienten der Serokonstellation D-/R- konnten erwartungsgemäß keine aktiven CMV-Infektionen beobachtet werden (Tab. 4). Somit konnten die Gruppen verglichen werden.

IV.1.3 Morbidität in den serologischen CMV-Subgruppen

Unter den 225 Patienten nach Transplantation einer Leichenniere konnten wir Fieber (38%), Leukozytopenie (20%), Thrombozytopenie (16%) und interstitielle

Pneumonie (7%) als die häufigsten Symptome feststellen (Tab. 6). Symptome, die „bekannt sind, im Zusammenhang mit aktiver CMV-Infektion zu stehen“, sollten bei Patienten mit hohem Risiko für eine CMV-Erkrankung (D+/ R-) häufiger beobachtet werden. In dieser Studie konnte jedoch keine Beziehung bezüglich dieser Symptome (Fieber, Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Hepatitis, interstitielle Pneumonie) und notwendiger Therapien (Hämodialysen, Abstoßungstherapie) zwischen den unterschiedlichen Risiko-Gruppen, unterteilt nach CMV-Immunstatus von Spender und Empfänger vor Transplantation, festgestellt werden (Tab. 7). Das Auftreten dieser Parameter war zwischen den Gruppen D-/ R- und D+ und/ oder R+ nicht unterschiedlich, obwohl bei den D-/ R-Patienten die Symptome natürlich nicht durch CMV verursacht sein konnten. Ebenso war die primäre Krankenhausliegezeit zwischen Patienten der Gruppe D-/ R- und den CMV-seropositiven Gruppen nicht unterschiedlich (Abb. 3). Dies ist ein Hinweis darauf, dass die im Ulmer Transplantationszentrum durchgeführte präemptive antivirale Therapie ausreichend war, um das Auftreten von klinischen Symptomen, die durch CMV verursacht werden können, zu verhindern, sofern es zu keiner Organabstoßung kam.

Klinische Symptome nach Nierentransplantation können natürlich durch CMV, aber eben auch durch andere Einflüsse, wie Medikamente, weitere virale, bakterielle oder Pilzinfektionen oder durch immunologische Mechanismen verursacht werden (Fishman u. Rubin 1998). Da die klinischen Symptome nicht spezifisch für eine CMV-Erkrankung nach Nierentransplantation sind, sollte diese immer zusätzlich durch virologische Untersuchungen bestätigt werden. Dadurch sind Fehldiagnosen mit der Folge unnötiger antiviraler Therapie zu vermeiden.

In den CMV-seropositiven Subgruppen zeigte das Auftreten aktiver CMV-Infektionen in dieser Studie keine signifikante Differenz (Tab. 5). Auch waren die frühe Organfunktion und das Organversagen innerhalb des ersten Jahres nicht vom CMV-Immunstatus von Spender und Empfänger beeinflusst (Abb. 5, Tab. 11 A/B). CMV-seronegative Transplantatempfänger, die eine CMV-positive Niere erhalten, haben somit kein höheres Risiko für eine aktive CMV-Infektion oder Organversagen innerhalb des ersten Jahres als CMV-seropositive Transplantatempfänger.

IV.1.4 Morbidität bei aktiver CMV-Infektion

Bei den 77 Patienten, die eine aktive CMV-Infektion entwickelten, konnten Fieber (56%), Leukozytopenie (39%), Thrombozytopenie (22%) und Pneumonie (13%) festgestellt werden. Mittels statistischer Tests konnte ein Zusammenhang mit Fieber, Leukozytopenie und interstitieller Pneumonie, nicht jedoch für Thrombozytopenie oder Hepatitis, festgestellt werden (Tab. 8). Obwohl auch mit einer Multivarianzanalyse eine Beziehung von Leukozytopenie und Fieber (nicht Thrombozytopenie, Pneumonie und Hepatitis) mit aktiver CMV-Infektion dargestellt werden konnte, waren die Symptome nicht spezifisch für CMV nach Nierentransplantation.

Das Serum-Kreatinin an Tag 14 nach Transplantation war bei aktiver Infektion unter den CMV-seropositiven Patienten signifikant schlechter (Abb. 5). Der Anteil an Organversagen nach einem Jahr zeigte jedoch keine Signifikanz (Tab. 11 A/B). Bei den Patienten mit aktiver CMV-Infektion konnte eine signifikant höhere Rate an Organabstoßungen beobachtet werden, die eine Therapie mit Anti-T-Zell-Antikörpern notwendig machte. Ebenso war die Anzahl notwendiger Hämodialysen bei Organversagen signifikant höher (Tab. 10). Die Frage, ob die aktive CMV-Infektion für die Abstoßung verantwortlich war oder ob bei Organabstoßung die aktive CMV-Infektion erst durch die Anti-T-Zell-Antikörper-Therapie ausgelöst wurde, konnte zu diesem Zeitpunkt der Auswertung noch nicht beantwortet werden.

Bei Patienten mit aktiver CMV-Infektion war der primäre Krankenhausaufenthalt bei Transplantation signifikant länger als Folge der Symptome, aber auch wegen der Notwendigkeit intravenöser antiviraler Therapie (Abb. 4).

Nach Nierentransplantation konnte keine CMV-verursachte Hepatitis nachgewiesen werden (Tab. 9). Anders ist dies bei Lebertransplantationen, nach denen sich im Zusammenhang mit CMV normalerweise eine Hepatitis entwickelt (Gane et al. 1997).

IV.2 Beziehung von Organabstoßung und CMV-Infektion

In der Literatur ist der Zusammenhang von aktiver CMV-Infektion, Immunsuppression und Organabstoßung nicht gänzlich geklärt. Dabei geht es zuerst um die Frage, ob es überhaupt einen Zusammenhang zwischen CMV-Infektion und Organabstoßung gibt und, wenn ja, ob dieser ursächlich an der Entstehung von Organabstoßungen beteiligt ist, oder ob es zuerst zu einer Organabstoßung und erst in der Folge zu aktiver CMV-Infektion kommt - oder sogar Beides zutreffend ist.

Einige Autoren vertreten die These, dass CMV-Infektionen zu Abstoßungen führen, und beschreiben das Auftreten von aktiven CMV-Erkrankungen vor Transplantatabstoßungen (Becker et al. 2002). So gibt es Untersuchungen, die zeigen, dass eine aktive CMV-Infektion eine Entzündung auslöst, der dann eine Organabstoßung folgt (Reinke et al. 1994). Andererseits konnte gezeigt werden, dass aktive CMV-Infektionen auf Abstoßungsepisoden folgen, diese aber keinen Risikofaktor für Organabstoßungen darstellen (Dickenmann et al. 2001). Andere Autoren finden keinen Zusammenhang zwischen CMV und Abstoßung (Sherlock et al. 1991). Einige kommen sogar zu dem Schluss, dass bei CMV-Infektionen weniger Abstoßungsepisoden auftraten (Carney 1981, Rubin u. Tolkoff-Rubin 1988, Tourkantanis u. Lazaridis 1983). Erklärt wird dies mit der immunsuppressiven Wirkung von CMV-Infektionen. SHANLEY und PESANTI konnten eine herabgesetzte Phagozytosefähigkeit von Makrophagen nach CMV-Infektionen nachweisen (Shanley u. Pesanti 1980).

Der weitaus größte Anteil der Publikationen findet einen Zusammenhang von CMV und Abstoßung. Die Mehrheit dieser Autoren findet die Organabstoßung vor der aktiven CMV-Infektion.

Ursachen für diese gegensätzlichen Thesen sind sicherlich in den verschiedenen Studienbedingungen zu suchen. So kommen als Gründe u.a. unterschiedliche immunsuppressive Dauertherapie-Regimes, Abstoßungsbehandlungen und antivirale Strategien (insbesondere die vielerorts durchgeführte Drei-Monats-Prophylaxe mit Ganciclovir) in Betracht. Wichtig ist auch der Untersuchungszeitraum der Studien. FISHMAN und RUBIN sprechen von einer bidirektionalen Beziehung, bei der CMV Abstoßungen bedingen kann, dass aber auch die Entzündungsreaktion, die

durch die Organabstoßung (und die Rejektionstherapie) verursacht wird, die Virusreplikation begünstigen kann (Fishman u. Rubin 1998).

IV.2.1 Zelluläre (interstitielle) Abstoßung und frühe aktive CMV-Infektion

Betrachtet man einen Zeitraum von Wochen bis einigen Monaten nach Transplantation, wird die Klinik meist von T-Zell-vermittelten Abstoßungsreaktionen und frühen aktiven CMV-Infektionen bestimmt. So wird in manchen Studien die aktive CMV-Infektion als ein wichtiger Grund für die frühe Transplantatdysfunktion angesehen (Tong et al. 2002). Die CMV-Erkrankung konnte dabei als ein unabhängiger Risikofaktor für akute tubulo-interstitielle Abstoßung gefunden werden (Sagedal et al. 2000). LOPEZ et al. sprechen von einer Kreuzreaktion virusspezifischer, zytotoxischer T-Zellen mit fremden Histokompatibilitäts-Antigenen (Lopez et al. 1974). V. WILLEBRAND bemerkt eine vermehrte Expression von HLA-Antigenen des Spenders im Transplantat während einer CMV-Infektion, welche eine Abstoßungsepisode provozieren könnte (von Willebrand et al. 1986).

In unserer Untersuchung war die frühe Organfunktion (Serum-Kreatinin an Tag 14) bei Patienten mit schwerer Organabstoßung deutlich eingeschränkt (Abb. 12). Bei Patienten mit schwerer Organabstoßung kam es innerhalb des ersten Jahres nach der Transplantation signifikant häufiger zu einem Organversagen (Tab. 12), welches aber nicht im Zusammenhang mit einer isolierten aktiven CMV-Infektion stand.

Unstrittig scheint zu sein, dass eine Organ-Abstoßungsbehandlung mit Anti-T-Zell-Antikörpern, mit der Folge herabgesetzter Immunität, zu vermehrten aktiven CMV-Infektionen führt (Bia et al. 1985, Boyce et al. 1988, Castro et al. 1985, Lewis et al. 1988, Pass et al. 1980, Pollard 1988, Rubin et al. 1985, Rubin u. Tokoff-Rubin 1988). Dazu gibt es auch experimentelle Arbeiten, die diesen Zusammenhang untermauern. PASS et al. finden eine deutlich herabgesetzte in-vitro „Lymphozyten-Transformations-Antwort“ nach ATG-Therapie (Pass et al. 1981). Damit ist die Immunantwort auch auf CMV eingeschränkt und das Risiko von erhöhter Virusreplikation gegeben. RAZONABLE et al. benennen Abstoßungsepisoden als Prediktor für das Auftreten später aktiver CMV-Infektionen bei Patienten der Risiko-

gruppe D+/ R- nach GCV-Prophylaxe (Razonable et al. 2001). Dabei muss aber wohl angenommen werden, dass sich ohne GCV-Prophylaxe frühe CMV-Infektionen entwickelt hätten.

IV.2.2 Humorale (vaskuläre) Abstoßung und späte aktive CMV-Infektion

Erweitert man den Blick auf die längerfristige Organfunktion und späte CMV-Infektionen, so kommt vor allem den chronischen Organ-Abstoßungen mit humoralem Immunmechanismus eine größere Rolle zu, und es treten andere Problemstellungen zutage. Die chronische Abstoßung ist die Hauptursache für schlechte Organ-Langzeitfunktion (Tong et al. 2002), wobei sich Veränderungen der Gefäßstrukturen im transplantierten Organ erheblich auswirken (Onuigbo et al. 2002, Yilmaz et al. 1996). Bei diesen Gefäßveränderungen soll CMV eine wichtige Rolle spielen. So könnte chronische Organabstoßung bei Patienten mit geringgradiger Symptomatik durch CMV-Replikation auf niedrigem Niveau verursacht werden (Cainelli u. Vento 2002, Lavie et al. 1998, Reinke et al. 1994). Aus klinischer Sicht ist dieser Umstand vor allem deshalb problematisch, da es bei späten subklinischen Infektionen nach langer Latenzzeit zu relativ schnellen Organverlusten durch Abstoßung kommen kann, das Monitoring aber nicht mehr so engmaschig ist wie kurz nach einer Transplantation (Brennan 1999). Für TOLKOFF-RUBIN und RUBIN wird diese Problematik durch die Infektion der Endothelzellen verursacht, und sie bezeichnen die daraus resultierenden Vorgänge als eine „virale Vaskulitis“ (Tolkoff-Rubin u. Rubin 1999).

HELANTERA et al. konnten Gefäßveränderungen jedoch nur durch vorangegangene Abstoßungen und gleichzeitige Anwesenheit von CMV finden (Helantera et al. 2003). Andere Arbeiten sprechen davon, dass CMV durch Entzündungsvorgänge in die Entwicklung von Gefäßschäden involviert ist (Reinhardt et al. 2002).

IV.2.3 Abstoßungstherapie geht aktiver CMV-Infektion voraus

Wir konnten vorherige Arbeiten bestätigen, dass Abstoßungsreaktionen, die starke immunsuppressive Therapie erfordern, schon vor der Entwicklung einer aktiven CMV-Infektion auftraten (Abb. 5) (Dickenmann et al. 2001). Im Rahmen dieser Untersuchung konnte dabei die immunsuppressive Medikation bei einer Abstoßungsbehandlung mit Anti-T-Zell-Antikörpern als hauptsächlicher Risikofaktor für eine aktive CMV-Infektion festgestellt werden (Shaver et al. 1999, Zhang u. Chang 1994). Interessanterweise war dieser Zusammenhang bei den CMV-seropositiven Patienten (D-/R+, D+/R+) signifikant, bei CMV-negativen Patienten (D+/R-) war der Unterschied nachweisbar aber nicht signifikant (Abb. 6). Der Unterschied zwischen CMV-seronegativen und CMV-seropositiven Patienten könnte seine Ursache in unterschiedlichen Immunmechanismen bei der Reaktivierung einer endogenen CMV-Infektion (D-/R+, D+/R+) im Vergleich mit einer CMV-Primärinfektion (D+/R-) haben (Hummel u. Abecassis 2002, Hummel et al. 2001).

REINKE et al. beschrieben, dass eine Organ-Abstoßungsreaktion wie auch die frühe Phase der CMV-Reaktivierung im Rahmen einer „alloreaktiven Immunantwort“ (Reinke et al. 1999) ablaufen. Wenn dann die spezifische antivirale Immunantwort stark durch eine Abstoßungstherapie (R+ Patienten) eingeschränkt wird, kann es leicht zur aktiven CMV-Infektion kommen. Bei CMV-seronegativen Patienten (D+/R-) ist ja vor der Primärinfektion des Organismus durch das infizierte Spenderorgan noch keine spezifische antivirale Immunantwort vorhanden (Emery et al. 2002).

Unsere Hypothese ist, dass zwei aufeinander folgende Schritte zur Entwicklung einer aktiven systemischen CMV-Infektion notwendig sind: Zuerst kommt es zur Entzündungsreaktion, die meistens durch eine Organabstoßung ausgelöst wird, daraufhin kommt es zu verminderter T-Zell-Immunität. Dies ist in der Risikogruppe D+/ R-, aber bei starker Immunsuppression im Rahmen einer Abstoßungsbehandlung auch bei CMV-seropositiven Patienten der Fall. Diese Hypothese wird dadurch untermauert, dass es nach Organabstoßung, die Abstoßungsbehandlung mit Anti-T-Zell-Antikörpern erforderte, oft zu aktiver CMV-Infektion kam.

Im Gegensatz dazu war eine intensivierte Induktionstherapie mit einem polyklonalen Anti-T-Zell-Antikörper in unserer Studie nicht mit einem signifikant erhöhten Auftreten von aktiven CMV-Infektionen assoziiert. Dies wurde auch bereits durch vorhergehende Arbeiten bestätigt. So fanden LANGE et al. eine nur leicht erhöhte Inzidenz an aktiven CMV-Infektionen, jedoch mit einem erhöhten Schweregrad bei der CMV-Erkrankung. Auch blieben die CMV-IgM-Titer in der ATG-Induktions-Gruppe im Vergleich mit konventioneller Immunsuppression länger bestehen (Lange et al. 1999). Verantwortlich für das nicht deutlich erhöhte Risiko von CMV-Infektionen nach ATG-Induktionstherapie kann auch der oben beschriebene zweistufige Immunmechanismus sein. Nur wenn eine Entzündungsreaktion einer eingeschränkten T-Zell-Funktion durch Anti-T-Zell-Antikörper vorausgeht, kann es zu systemischer aktiver CMV-Infektion kommen. Dafür sprechen auch in-vitro Untersuchungen, die für eine CMV-Reaktivierung in Kulturen sowohl pro-inflammatorische Zytokine wie auch eine eingeschränkte T-Zell-Immunität erforderten (Soderberg 1993).

IV.2.4 Morbidität bei aktiver CMV-Infektion und Abstoßung

Die schwerwiegendsten klinischen Symptome und die längste Krankenhausliegezeit war bei denjenigen Patienten mit schwerer Organabstoßung zu registrieren, die eine aktive CMV-Infektion entwickelten. Somit führt speziell das Zusammentreffen von aktiver CMV-Infektion und Organabstoßung zu einer deutlichen Verschlechterung der klinischen Situation und erhöhtem Ressourcenverbrauch (Mc Carthy et al. 1993). Wir konnten jedoch aufzeigen, dass klinische Symptome wie Fieber (Abb. 8), Thrombozytopenie (Abb. 9) und interstitielle Pneumonie zwar mit Organabstoßungen, jedoch nicht unabhängig davon mit aktiver CMV-Infektion in Beziehung stehen. Wir konnten die aktive CMV-Infektion somit als einen „Confounder“ benennen. Im Gegensatz dazu konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen Leukozytopenie und aktiver CMV-Infektion gezeigt werden (Abb. 10). Damit ist die Leukozytopenie der einzige Parameter, der in unserer Untersuchung als prädominanter Risikofaktor für eine CMV-Infektion ermittelt werden konnte. Alle anderen Parameter erwiesen sich als hauptsächlich durch die Organabstoßung verursacht.

Betrachtet man die primäre Krankenhausliegezeit, so ist ein signifikanter Unterschied sowohl bei aktiver/ nicht aktiver CMV-Infektion zu beobachten ($p<0,05$), aber ein noch gravierenderer Unterschied mit und ohne Organabstoßung ($p<0,001$) (Abb. 11). Ebenso ist bei Analyse der frühen Organfunktion (Serum-Kreatinin an Tag 14) und des Organversagens nach einem Jahr ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Organabstoßung und notwendiger Anti-T-Zell-Therapie zu beobachten (Abb. 12, Tab. 12).

IV.3 Antivirale Therapie

Die gebräuchlichste antivirale Substanz ist Ganciclovir, ein Guanosin-Analogon. Durch Inkorporation des aktiven Metaboliten, Ganciclovir-Triphosphat, kommt es zur Hemmung der Virusreplikation während der DNA-Elongation. Wesentliche unerwünschte Wirkungen sind hämatologischer oder neurologischer Natur, selten kann es zu Nierenfunktionsstörungen mit erhöhten Serum-Kreatininspiegeln kommen (McGavin u. Goa 2001). Mit der Einführung der oralen Applikationsform von Ganciclovir im Jahre 1997 eröffnete sich die Möglichkeit, die Hospitalisierung trotz antiviraler Therapie zu verkürzen und Kosten zu sparen (Brennan 1999, Jordan et al. 2002).

Präepmtive Therapie und Therapie nach Symptombeginn (deferred therapy)

Der Einfluss der im Ulmer Transplantationszentrum durchgeführten antiviralen Strategie (präemptive Therapie) auf CMV-Erkrankung und Organabstoßung mit möglicher CMV-Beteiligung konnte in dieser Studie nicht untersucht werden, da keine unbehandelte Kontrollgruppe geführt wurde. Wir vermuten jedoch, dass sich ohne den frühzeitigen Einsatz antiviraler Therapie mehr CMV-Erkrankungen entwickelt hätten.

Die Entwicklung einer CMV-Erkrankung kann bei den meisten Patienten mit antiviraler Therapie abgewendet oder bei klinischer Manifestation gut behandelt werden (Brennan 1999, Crumpacker 1996, Jassal et al. 1998, Sagedal et al. 2000, Tolkoff-

Rubin u. Rubin 1999, van der Meer et al. 1996). Bei der präemptiven Therapie wird eine antivirale Therapie durchgeführt, wenn eine Antigenämie (pp65) oder DNA-Ämie (CMV-DNA-PCR) nachgewiesen werden kann, jedoch noch keine klinischen Symptome bestehen. Bei der Therapie nach Symptombeginn (deferred therapy) setzt die antivirale Therapie erst beim Auftreten klinischer Symptome und entsprechendem Virusnachweis ein.

Das Konzept der präemptiven Therapie ist sehr erfolgreich bei der Prävention von CMV-Erkrankungen (Aranda-Verastegui et al. 2002, Gomez et al. 1999, Nichols u. Boeckh 2000). Es werden dabei die unerwünschten Wirkungen der antiviralen Medikation im Vergleich mit einer generellen Prophylaxe reduziert (Gotti et al. 1999). Die antivirale GCV-Therapie wurde bei unseren Patienten im Allgemeinen gut vertragen, und sie war auch kein signifikanter Grund für das Auftreten klinischer Symptome. Eine Ursache dafür könnte in der relativ moderaten Dosis von 2 x 100 mg täglich bei intravenöser Gabe liegen.

Präemptive Therapie und Therapie nach Symptombeginn sind in der Literatur vergleichbar in der Kontrolle der CMV-Erkrankung bei Nierentransplantations-Patienten (Brennan et al. 1997 b, Brennan 1999). Voraussetzung für diese Strategie ist aber ein engmaschiges, sensitives CMV-Monitoring, wie es auch bei uns durchgeführt wird. Zur nachhaltigen Wirksamkeit der präemptiven Therapie konnte eine Langzeit-Studie über 60 Monate zeigen, dass bei präemptiver CMV-Therapie zwischen den CMV-seropositiven und CMV-seronegativen Patienten praktisch kein Unterschied bezüglich des Organ- bzw. Patientenüberlebens besteht (Akposso et al. 1997).

IV.4 Selektion von Risikogruppen zur optimalen Strategie gegen CMV

Durch Analyse der Daten aus den verschiedenen Blickwinkeln (CMV-Serostatus, aktive CMV-Infektion und Organabstoßung) ergab sich ein klares Bild von Ursache und Wirkung. Auch konnte ein zeitlicher Ablauf von Organabstoßung und aktiver CMV-Infektion beschrieben werden. Klar war schon vorher, dass die Patienten, bei denen es zu Organabstoßung und aktiver CMV-Infektion kommt, die höchste Mor-

bidität aufweisen. Dass die aktive CMV-Infektion dabei aber erst zum signifikanten Problem wird, nachdem eine Organabstoßung mit notwendiger Anti-T-Zell-Antikörper-Therapie durchgeführt wurde, konnte nun mit dieser Studie ausführlich dargestellt werden. Daraus ergeben sich wichtige Aufgabenstellungen für den klinischen Alltag der Nierentransplantation:

Wichtig zur optimalen Strategie gegen CMV ist eine frühe Identifikation von Patienten mit hohem Risiko. Durch diese Studie konnten wir Patienten mit schweren Organabstoßungen und nachfolgender aktiver CMV-Infektion retrospektiv als Hochrisiko-Patienten benennen. Über 70% der Patienten mit schwerer Organabstoßung und notwendiger Anti-T-Zell-Antikörper-Therapie entwickelten in unserer Studie eine aktive CMV-Infektion. Davon ausgehend könnte eine antivirale Prophylaxe aller R+ Patienten mit schwerer Organabstoßungsreaktion (targeted prophylaxis) gerechtfertigt sein (Noble u. Faulds 1998, Singhal et al. 2003).

Die Identifikation der Hochrisiko-Patienten für Organabstoßungen kann durch die Betrachtung des Serum-Kreatininwertes in hoch (>250 µmol/l) oder niedrig (<250 µmol/l) 14 Tage nach Transplantation erfolgen. Wir konnten zeigen, dass Patienten mit guter Nierenfunktion (Kreatinin <250 µmol/l) ein niedriges Risiko für Organabstoßung und für symptomatische opportunistische Infektionen einschließlich aktiver CMV-Infektion haben. Eine generelle antivirale Prophylaxe ist für diese Patienten nicht notwendig, sie verlagert das Problem aktiver Infektionen in die Zukunft und birgt die Gefahr der Entwicklung von Resistenzen auf antivirale Substanzen (Lurain et al. 2002, Rubin et al. 2000, Sia u. Patel 2000). Ein engmaschiges Monitoring der Organfunktion und der CMV-Infektion ist jedoch nötig. Sobald bei einem dieser Patienten eine hohe Virusreplikation mittels spezifischer Tests mit oder ohne Auftreten klinischer Symptome auffällt, kann so eine frühe antivirale Therapie begonnen werden (präemptive Therapie oder Therapie nach Symptombeginn) (Brennan 1999, Crumpacker 1996, Jassal et al. 1998, Sagedal et al. 2000, Tolkoff-Rubin u. Rubin 1999).

In unserer Studie konnten wir zeigen, dass auch bei CMV-seropositiven Patienten keine erhöhte Morbidität vorlag, wenn es zu keiner Organabstoßung kam. Nach unseren Ergebnissen vertreten wir die Hypothese, dass neue Strategien zur Vermeidung von Organabstoßungen (Pascual et al. 2002) auch die Inzidenz von aktiven CMV-Infektionen und CMV-Erkrankungen nach Nierentransplantation senken werden.

V. Zusammenfassung

Seit Jahrhunderten faszinierte die Vorstellung, Organe transplantieren zu können. Viele Versuche scheiterten, bis die immunologischen Zusammenhänge in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts immer besser verstanden wurden und wirksame immunsuppressive Medikamente entwickelt werden konnten. Das Zytomegalievirus (CMV) wurde bereits 1904 als „Krankheit protozoenartiger Zellen“ beschrieben. Erst 1952 wurde jedoch nachgewiesen, dass es sich um ein Virus handelt. Das CMV gehört zu den humanen Herpesviren und kann nach einer Primärinfektion, die meist inapparent verläuft, im Organismus persistieren. CMV ist eine häufige opportunistische Infektion, die durch Primärinfektion oder Reaktivierung einer latenten CMV-Infektion unter Immunsuppression für bedeutende Morbidität nach Nierentransplantation verantwortlich ist.

In dieser Studie wurden 225 Patienten anhand klinischer und laborchemischer Parameter retrospektiv untersucht, die zwischen 1993 und 1998 am Universitätsklinikum Ulm eine Nierentransplantation erhielten.

Die meisten aktiven CMV-Infektionen und damit auch CMV-assoziierten klinischen Symptome entwickeln sich ohne antivirale Prophylaxe innerhalb der ersten drei Monate nach Nierentransplantation. Dabei konnten in dieser Studie im Rahmen einer aktiven CMV-Infektion Fieber, Leukozytopenie, Thrombozytopenie und interstitielle Pneumonie als häufigste Symptome beobachtet werden. Klinische Symptome sind nicht spezifisch für eine CMV-Erkrankung, deshalb sind virologische Nachweisverfahren, welche sensitiv und schnell verfügbar sein müssen, innerhalb eines engmaschigen Monitorings nach Transplantation sehr wichtig.

In dieser Studie konnte keine Beziehung dieser Symptome zwischen den unterschiedlichen Risiko-Gruppen, unterteilt nach CMV-Immunstatus von Spender und Empfänger vor Transplantation, festgestellt werden. Sofern es zu keiner aktiven CMV-Infektion kam, gab es in unserer Untersuchung keine Hinweise für eine CMV-assoziierte Störung der frühen Organfunktion (Serum-Kreatinin an Tag 14) und bezüglich des Organversagens innerhalb des ersten Jahres.

Kam es zu Organabstoßung, die Anti-T-Zell-Antikörper-Therapie erforderte, traten aktive CMV-Infektionen auf und es stellten sich signifikante Unterschiede bei den klinischen Symptomen, der Krankenhausliegezeit sowie bezüglich der frühen Organfunktion und des Organversagens innerhalb des ersten Jahres heraus. Es konnte gezeigt werden, dass aktive CMV-Infektion nach Abstoßungstherapie auftrat. Die immunsuppressive Medikation im Rahmen einer Abstoßungsbehandlung konnte als hauptsächlicher Risikofaktor für eine aktive CMV-Infektion festgestellt werden.

In der Literatur ist der Zusammenhang von aktiver CMV-Infektion, Immunsuppression und Organabstoßung nicht gänzlich geklärt. Wir gehen davon aus, dass zur Entwicklung einer aktiven CMV-Infektion eine Entzündungsreaktion (durch Organabstoßung) nötig ist. Auf die durch Abstoßungstherapie ausgelöste verminderte T-Zell-Immunität folgt dann die aktive CMV-Infektion.

Patienten mit hohem Risiko für schwere Organabstoßungen und mögliche folgende CMV-Infektionen müssen so frühzeitig wie möglich identifiziert werden. Dies kann durch die Einteilung des Serum-Kreatininwertes in hoch (>250 µmol/l) oder niedrig (<250 µmol/l) 14 Tage nach Transplantation erfolgen. Patienten mit guter Nierenfunktion haben ein niedriges Risiko für Organabstoßung und nachfolgende aktive CMV-Infektionen. Kommt es doch zu aktiver CMV-Infektion, kann eine frühe antivirale Therapie erfolgreich durchgeführt werden (präemptive oder deferred Therapie). Patienten mit hohem Kreatinin-Spiegel und damit hohem Risiko für eine Organabstoßung könnten besonders von einer frühen antiviralen Therapie oder gezielten Prophylaxe (targeted prophylaxis) profitieren.

VI. Literaturverzeichnis

1. Abbott KC, Hypolite IO, Viola R, Poropatich RK, Hshieh P, Cruess D, Hawkes CA, Agodoa LY:
Hospitalizations for cytomegalovirus disease after renal transplantation in the United States.
Ann Epidemiol 12: 402-409 (2002)

2. Ahsan N, Holman MJ, Yang HC:
Efficacy of oral ganciclovir in prevention of cytomegalovirus infection in post-kidney transplant patients.
Clin Transplant 11: 633-639 (1997)

3. Akposso K, Rondeau E, Haymann JP, Peraldi MN, Marlin C, Sraer JD:
Long-term prognosis of renal transplantation after preemptive treatment of cytomegalovirus infection.
Transplantation 63: 974-976 (1997)

4. Aranda-Verastegui F, Alberu J, Soto-Ramirez LE, Gonzalez-Aguirre H, Munoz, Trejo T, Mancilla E, Diliz H, Correa-Rotter R, Sierra-Madero J:
Effectiveness of preemptive therapy with ganciclovir in recipients of renal transplants at high risk (R-/D+) for the development of cytomegalovirus disease.
Rev Invest Clin 54: 198-203 (2002)

5. Becker BN, Becker YT, Leverson GE, Simmons WD, Sollinger HW, Pirsch JD:
Reassessing the impact of cytomegalovirus infection in kidney and kidney-pancreas transplantation.
Am J Kidney Dis 39: 1088-1095 (2002)

6. Betts RF, Freemann RB, Douglas RG, Talley TE, Rundell B:
Transmission of cytomegalovirus infection with renal allograft.
Kidney Int 8: 385-392 (1975)

7. Bia MJ, Audiman W, Gaudio K, Klieger A, Siegel N, Smith D, Flye W:
Effect of treatment with Cyclosporine versus Azathioprine on incidence and severtity of cytomegalovirus infection posttransplantation.
Transplantation 40: 610-614 (1985)

8. Boeckh M, Boivin G: Quantitation of cytomegalovirus:
Methodologic aspects and clinical applications.
Clin Microbiol Rev 11: 533-554 (1998)

9. Boyce NW, Hayes K, Gee D, Holdsworth SR, Thopon NM, Scott D, Atkins RC:
Cytomegalovirus infection complicating renal transplantation and its relationship to acute transplant glomerulopathy.
Transplantation 45: 706-709 (1988)

10. Brennan DC, Garlock KA, Lippmann BA, Buller RS, Gaudreault-Keener M, Lowell JA, Miller SB, Shenoy S, Howard TK, Storch GA:
Control of cytomegalovirus-associated morbidity in renal transplant patients using intensive monitoring and either preemptive or deferred therapy.
J Am Soc Nephrol 8: 118-125 (1997 a)

11. Brennan DC, Garlock KA, Singer GG, Schnitzler MA, Lippmann BJ, Buller RS, Gaudreault-Keener M, Lowell JA, Shenoy S, Howard TK, Storck GA:
Prophylactic oral ganciclovir compared with deferred therapy for control of cytomegalovirus in renal transplant recipients.
Transplantation 64: 1843-1846 (1997 b)

12. Brennan DC:
Cytomegalovirus: Implications, diagnosis and treatment.
Graft 2: 74-77 (1999)

13. Brennan DC:
Cytomegalovirus in renal transplantation.
J Am Soc Nephrol 12: 848-855 (2001)

14. Cainelli F, Vento S:
Infections and solid organ transplant rejection: a cause-and-effect relationship?
Lancet Inf Dis 2: 539-549 (2002)

15. Calne RY, Rolles K, White DJG:
Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs.
Lancet 11: 1033-1036 (1979)

16. Carney WD:
Analysis of T-lymphocyte subsets in cytomegalovirus mononucleosis.
J Immun 126: 2114-2116 (1981)

17. Castro LA, Schleibner S, Hillebrand G, Land W:
Zytomegalievirusinfektionen nach Nierentransplantation - die Bedeutung der primären Infektion.
Immun Infekt 13: 210-213 (1985)

18. Chou S, Marousek G, Guentzel S, Follansbee SE, Poscher ME, Lalezari JP, Miner RC, Drew WL:
Evolution of mutations conferring multidrug resistance during prophylaxis and therapy for cytomegalovirus disease.
J Infect Dis 176: 786-789 (1997)

19. Chou SW:
Cytomegalovirus drug resistance and clinical implications.
Transpl Infect Dis 3, Suppl 2: 20-24 (2001)

20. Crumpacker CS:
Ganciclovir.
N Engl J Med 335: 721-729 (1996)

21. Dausset J:
The challenge of the early days of human histocompatibility.
Immunogenetics 10: 1-5 (1980)

22. de Ona Navarro M, Melon S, Mendez S, Iglesias B, Palacio A, Bernardo MJ, Rodriguez-Lambert JL, Gomez E:
Assay of cytomegalovirus susceptibility to ganciclovir in renal and heart transplant recipients.
Transpl Int 15: 570-573 (2002)

23. Dickenmann MJ, Cathomas G, Steiger J, Mihatsch MJ, Thiel G, Tamm M:
Cytomegalovirus infection and graft rejection in renal transplantation.
Transplantation 71: 764-767 (2001)

24. Dummer SJ, Hardy A, Poorsattar A, Ho M:
Early infections in kidney, heart and liver transplant recipients on cyclosporine.
Transplantation 36: 259-267 (1983)

25. Emery VC, Hassan-Walker AF, Burroughs AK, Griffiths PD:
Human cytomegalovirus (HCMV) replication dynamics in HCMV-naive and -experienced immunocompromised hosts.
J Infect Dis 185: 1723-1728 (2002)

26. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group:
Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporine and corticosteroid for prevention or acute rejection.
Lancet 345: 1321-1325 (1995)

27. Farber S, Wolbach SB:
Intranuclear and cytoplasmic inclusions ("protozoan-like bodies") in the salvary glands and other organs of infants.
Am J Pathol 8: 125-135 (1932)

28. Fetterman GH:
A new laboratory aid in clinical diagnosis of inclusion disease of infancy.
Am J Clin Path 22: 424-425 (1952)

29. Filler G, Lampe D, von Bredow MA, Lappenberg-Pelzer M, Rocher S, Strehlau J, Ehrlich JH:
Prophylactic oral ganciclovir after renal transplantation - dosing and pharmacokinetics.
Pediatr Nephrol 12: 6-9 (1998)

30. Fishman JA, Rubin RH:
Infection in organ-transplant recipients.
N Engl J Med 338: 1741-1751 (1998)

31. Frei U, Bunkhorst R, Repp H, Pichlmayr R, Koch K:
Present status of kidney transplantation.
Clin Nephrol 38: 46-52 (1992)

32. Frei U, Schindler R:
Problems in long-term follow-up after kidney transplantation.
Internist Berl 36: 263-269 (1995)

33. Fricke L, Steinhoff J, Hartwig-Weber I, Bein G:
Bedeutung risikoadaptierter antiviraler Prophylaxe und moderner Virusdiagnostik für das Organüberleben nach Nierentransplantation.
Dtsch Med Wschr 122: 565-571 (1997)

34. Fryd DS:
Cytomegalovirus as risk factor in renal transplantation.
Transplantation 30: 436-438 (1980)

35. Gane E, Saliba F, Valdecasas GJ, O'Grady J, Pescovitz MD, Lyman S, Robinson CA:
Randomised trial of efficacy and safety of oral ganciclovir in the prevention of cytomegalovirus disease in liver-transplant recipients.
Lancet 350: 1729-1733 (1997)

36. Gomez E, de Ona M, Melon S, Alvarez R, Laurez A, Rodriguez M, Pobes A, Alvarez-Grande J:
Control of cytomegalovirus disease in renal transplant patients treated with prednisone, azathioprine and cyclosporine using intensive monitoring and decreased immunosuppression.
Nephron 82: 238-245 (1999)

37. Gotti E, Suter F, Baruzzo S, Perani V, Moioli F, Remuzzi G:
Early ganciclovir therapy effectively controls viremia and avoids the need for cytomegalovirus (CMV) prophylaxis in renal transplant patients with cytomegalovirus antigenemia.
Clin Transplantation 10: 550-555 (1996)

38. Helantera I, Koskinen P, Tornroth T, Loginov R, Gronhagen-Riska C, Lautenschlager I:
The impact of cytomegalovirus infections and acute rejection episodes on the development of vascular changes in 6-month protocol biopsy specimens of cadaveric kidney allograft recipients.
Transplantation 75: 1858-1864 (2003)

39. Hummel M, Zhang Z, Yan S, DePlaen I, Golia P, Varghese T, Thomas G, Abecassis MI:
Allogeneic transplantation induces expression of cytomegalovirus immediate-early genes in vivo: a model for reactivation from latency.
J Virol 75: 4814-4822 (2001)

40. Hummel M, Abecassis MM:
A model for reactivation of CMV from latency.
J Clin Virol 25: Suppl 2: 123-136 (2002)

41. Isada CM, Yen-Lieberman B, Lurain NS, Schilz R, Kohn D, Longworth DL, Taege AJ, Mossad SB, Maurer J, Flechner SM, Mawhorter SD, Braun W, Gordon SM, Schmitt SK, Goldman M, Long J, Haug M, Avery RK:
Clinical characteristics of 13 solid organ transplant recipients with ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection.
Transpl Infect Dis 4: 189-194 (2002)

42. Isenberg AL, Shen GK, Singh TP, Hahn A, Conti DJ:
Failure of ganciclovir prophylaxis to completely eradicate CMV disease in renal transplant recipients treated with intensive anti-rejection immunotherapy.
Clin Transplant 14: 193-198 (2000)

43. Jamil B, Nicholls KM, Becker GJ, Walker RG:
Influence of anti-rejection therapy on the timing of cytomegalovirus disease and other infections in renal transplant recipients.
Clin Transplantation 14: 14-18 (2000)

44. Jassal SV, Roscoe JM, Zaltzman JS, Mazzulli T, Krajden M, Gadawski M, Cattran DC, Cardella CJ, Albert SE, Cole EH:
Clinical practice guidelines: prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation.
J Am Soc Nephrol 9: 1697-1708 (1998)

45. Jordan SC, Vo A, Bunnapradist S, Toyoda M, Kamil E:
Treatment of active cytomegalovirus disease with oral ganciclovir in renal allograft recipients: monitoring efficacy with quantitative cytomegalovirus polymerase chain reaction.
Am J Transplant 2: 671-673 (2002)

46. Kaden J, Scholz D, Eichler C, May G:
Infektionshäufigkeit mit Zytomegalieviren (CMV) nach Nierentransplantation und erste Erfahrungen mit der CMV-Gammaglobulinprophylaxe.
Immun Infekt 13: 290-295 (1985)

47. Kaufman DB, Leventhal JR, Gallon LG, Parker MA, Koffron AJ, Fryer JP, Abecassis MM, Stuart FP:
Risk factors and impact of cytomegalovirus disease in simultaneous pancreas-kidney transplantation.
Transplantation 72: 1940-1945 (2001)

48. Kim CK, Song JH, Kim SM, Peck KR, Oh W, Huh W, Kim YG, Kim SJ, Joh JW, Lee NY, Park CG, Hwang ES, Cha CY, Oh HY:
Clinical usefulness of human cytomegalovirus antigenemia assay after kidney transplantation.
Transplantation 75: 2151-2155 (2003)

49. Klingel R, Post K, Weise K, Ehrenthal W, Wandel E:
Prophylaxe und Frühintervention der Cytomegalievirus-Infektion nach Nierentransplantation mit oralem Ganciclovir.
Tx Med 11: 34-40 (1999)

50. Lange H, Mueller TF, Ebel H, Kuhlmann U, Grebe SO, Heymanns J, Feiber H, Riedmiller:
Immediate and long-term result of ATG induction therapy for delayed graft function compared to conventional therapy for immediate graft function.
Transpl Int 12: 2-9 (1999)

51. Lavie A, Ostermann N, Brundiers R, Goody RS, Reinstein J, Konrad M, Schlichting I:
Structural basis for eficient phosphorylation of 3'-azidothymidine monophosphate by Escherichia coli thymidylate kinase.
Proc Natl Acad Sci USA 95: 14045-14050 (1998)

52. Lewis RM, Johnson PC, Golden D, van Buren CT, Krerman RH, Kahan BD:
The adverse impact of cyotomegalovirus infection on clinical outcome in Cyclosporine - Prednisone treated renal allograft recipients.
Transplantation 45: 353-359 (1988)

53. Limaye AP, Corey L, Koelle DM, Davis CL, Boeckh M:
Emergence of ganciclovir-resistant cytomegalovirus disease among recipients or solid-organ transplants.
Lancet 356: 645-649 (2000)

54. Limaye AP:
Ganciclovir-resistant cytomegalovirus in organ transplant recipients.
Clin Infect Dis 35: 866-872 (2002)

55. Ljungman P, Plotkin S:
CMV definitions and new syndromes. Proceedings from the 5th International Cytomegalovirus Conference (Stockholm).
Scand J Infect Dis 99, Suppl: 87-89 (1995)

56. Ljungman P, Griffiths P, Paya C:
Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients.
Clin Infect Dis 34: 1094-1097 (2002)

57. Lopez C, Simmons RL, Maurer SU, Najarian JS, Good RA:
Association of renal allograft rejection with virus infections.
Am J Med 56: 280-289 (1974)

58. Lopez-Rocafort L, Brennan DC:
Current review of cytomegalovirus in renal transplantation.
Minerva Urol Nefrol 53: 145-158 (2001)

59. Lowance D, Neumayer HH, Legendre CM, Squifflet JP, Kovarik J, Brennan PJ, Norman D, Mendez R, Keating MR, Coggon GL, Crisp A, Lee IC:
Valacyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation.
N Engl J Med 340: 1462-1470 (1999)

60. Lurain NS, Bhorade SM, Pursell KJ, Avery RK, Yeldandi VV, Isada CM, Robert ES, Kohn DJ, Arens MQ, Garrity ER, Taege AJ, Mullen MG, Todd KM, Bremer JW, Yen-Lieberman B:
Analysis and characterization of antiviral drug-resistant cytomegalovirus isolates from solid organ transplant recipients.
J Infect Dis 186: 760-768 (2002)

61. Marker S, Howard RJ, Simmons RL, Kalis JM, Connelly DP, Najarian JS, Balfour HH:
Cytomegalovirus infection: A quantitative prospective study of three houdred twenty consecutive renal transplants.
Surgery 89: 660-671 (1981)

62. McCarthy JM, Karim MA, Krueger H, Keown PA:
The cost impact of cytomegalovirus disease in renal transplant recipients.
Transplantation 55: 1277-1282 (1993)

63. McGavin JK, Goa KL:
Ganciclovir: an update of its use in the prevention of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients.
Drugs 61: 1153-1183 (2001)

64. McLaughlin K, Wu C, Fick G, Muirhead N, Hollomby D, Jevnikar A:
Cytomegalovirus seromismatching increases the risk of acute renal allograft rejection.
Transplantation 74: 813-816 (2002)

65. Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, Guild WR:
Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins.
J Am Med Ass 160: 277-284 (1956)

66. Mertens T, Deng MC, Speich R, Pethig K, Hummel M, Zuckermann A, Weimar W:
Für Klinik und Praxis: 2. Basler Transplantationsgespräch.
Dtsch Med Wschr 123: Beilage (1998)

67. Mylonakis E, Kallas WM, Fishman JA:
Combination antiviral therapy for ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection in solid-organ transplant recipients.
Clin Infect Dis 34:1337-1341 (2002)

68. Nichols WG, Boeckh M:
Recent advances in the therapy and prevention of CMV infections.
J Clin Virol 16: 25-40 (2000)

69. Noble S, Faulds D:
Ganciclovir. An update of its use in the prevention of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients.
Drugs 56: 115-146 (1998)

70. Onuigbo M, Haririan A, Ramos E, Klassen D, Wali R, Drachenberg C:
Cytomegalovirus-induced glomerular vasculopathy in renal allografts: a report of two cases.
Am J Transplant 2: 684-688 (2002)

71. Pascual M, Theruvath T, Kawai T, Tolkoff-Rubin N, Cosimi AB:
Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation.
N Engl J Med 346: 580-590 (2002)

72. Pass RF, Whithy RJ, Diethelm AG Whelchel JD, Reynolds DW, Alford CA:
Cytomegalovirus infection in patients with renal transplants: Potentiation by antithymocyte globulin and an incompatible graft.
J Infect Dis 142: 9-17 (1980)

73. Pass RF, Reynolds DW, Whelchel JD, Diethelm AG, Alford CA:
Impaired lymphocyte transformation response to cytomegalovirus and phytohemagglutinin in recipients of renal transplants: Association with antithymocyte globulin.
J Infect Dis 143: 259-264 (1981)

74. Paya CV:
Defining an optimal regimen for cytomegalovirus prophylaxis in organ transplant recipients.
Transplant Proc 28, Suppl 2: 9-11 (1996)

75. Peterson PK, Balfour HH, Marker SC, Fryd DS, Howard RJ, Simmons RL:
Cytomegalovirus disease in renal allograft recipients: a prospective study of the clinical features, risk factors and impact on renal transplantation. Medicine (Baltimore) 59: 283-300 (1980)

76. Piiparinen H, Hockerstedt K, Gronhagen-Riska C, Lappalainen M, Suni J, Lautenschlager I:
Comparison of plasma polymerase chain reaction and pp65-antigenemia assay in the quantification of cytomegalovirus in liver and kidney transplant patients.
J Clin Virol 22: 111-116 (2001)

77. Pollard RB:
Cytomegalovirus infections in renal, heart, heart-lung and liver transplantation.
Pediatr Infect Dis J 7, Suppl 5: 97-102 (1988)

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

79. Racusen LC, Solez K, Colvin RB, Bonsib SM, Castro MC, Cavallo T, Croker BP, Demetris AJ, Drachenberg CB, Fogo AB, Furness P, Gaber LW, Gibson IW, Glotz D, Goldberg JC, Grande J, Halloran PF, Hansen HE, Hartley B, Hayry PJ, Hill CM, Hoffman EO, Hunsicker LG, Lindblad AS, Yamaguchi Y:
The Banff 97 working classification of renal allograft pathology.
Kidney Int 55: 713-723 (1999)

80. Razonable RR, Rivero A, Rodriguez A, Wilson J, Daniels J, Jenkins G, Larson T, Hellinger WC, Spivey JR, Paya CV:
Allograft rejection predicts the occurrence of late-onset cytomegalovirus (CMV) disease among CMV-mismatched solid organ transplant patients receiving prophylaxis with oral ganciclovir.
J Infect Dis 184: 1461-1464 (2001)

81. Reinhardt B, Minisini R, Mertens T:
Opinion Article: Cytomegalovirus is a risk factor in aterogenesis.
Herpes 9: 21-23 (2002)

82. Reinke P, Fietze E, Ode-Hakim S, Prosch S, Lippert J, Ewert R, Volk HD:
Late-acute renal allograft rejection and symptomless cytomegalovirus infection.
Lancet 344: 1737-1738 (1994)

83. Reinke P, Prösch S, Kern F, Volk H-D:
Mechanisms of human cytomegalovirus (HCMV) (re)activation and its impact on organ transplant patients.
Transpl Inf Dis 1: 157-164 (1999)

84. Ribbert H:
Über protozoenartige Zellen in der Niere eines syphillitischen Neugeborenen und in der Parotis von Kindern.
Zbl allg Path path Anat 15: 945-948 (1904)

85. Rollag H, Sagedal S, Kristiansen KI, Kvale D, Holter E, Degre M, Nordal KP:
Cytomegalovirus DNA concentration in plasma predicts development of cytomegalovirus disease in kidney transplant recipients.
Clin Microbiol Infect 8: 431-434 (2002)

86. Rowe WP, Hartley JW, Watermann S:
Cytopathogenic agent reasembling human salvary gland virus recovered from tissue cultures of human adenoids.
Proc Soc Exp Biol (N.Y.) 92: 418-424 (1956)

87. Rubin RH, Tolkoff-Rubin NE, Oliver D, Rota TR, Hamilton J:
Multicenter seroepidemilogic study of the impact of cytomegalovirus infection on renal transplantation.
Transplantation 40: 243-249 (1985)

88. Rubin RH, Tolkoff-Rubin NE:
Opportunistic infections in renal allograft recipients.
Transplant Proc 20, Suppl 8: 12-18 (1988)

89. Rubin RH, Kemmerly SA, Conti D, Doran M, Murray BM, Neylan JF, Pappas C, Pitts D, Avery R, Pavlakis M, Del Busto R, DeNofrio D, Blumberg EA, Schoenfeld DA, Donohue T, Fisher SA, Fishman JA:
Prevention of primary cytomegalovirus disease in organ transplant recipients with oral ganciclovir or oral acyclovir prophylaxis.
Transpl Infect Dis 2: 112-117 (2000)

90. Sagedal S, Nordal KP, Hartmann A, Degre M, Holter E, Foss A, Osnes K, Leivestad T, Fauchald P, Rollag H:
A prospective study of the natural course of cytomegalovirus infection and disease in renal allograft recipients.
Transplantation 70: 1166-1174 (2000)

91. Schaefer P, Tenschert W, Laufs R:
Cytomegalovirus infections in transplant recipients: Applications of PCR.
Infusionsther Transfusionsmed 25: 347-351 (1998)

92. Schülle P, van der Woude FJ:
Mycophenolate mofetil im Vergleich zu anderen Immunsuppressiva.
Internist 39: 879-886 (1998)

93. Seu P, Winston DJ, Holt CD, Kaldas F, Busuttil RW:
Long-term ganciclovir prophylaxis for successful prevention of primary cytomegalovirus (CMV) disease in CMV-seronegative liver transplant recipients with CMV-seropositive donors.
Transplantation 64: 1614-1617 (1997)

94. Shanley JD, Pesanti EL:
Replication of murine cytomegalovirus in lung macrophages.
Infect Immunity 29: 1152-1159 (1980)

95. Shaver MJ, Bonsib SM, Abul-Ezz S, Barri YM:
Renal allograft dysfunction associated witch cytomegalovirus infection.
Am J Kidney Dis 34: 942-946 (1999)

96. Sherlock CH, Denegri JF, Ashley RL:
Serological responses to cytomegalovirus during renal transplant rejection. Transplantation 52: 272-275 (1991)

97. Sia IG, Patel R:
New strategies for prevention and therapy of cytomegalovirus infection and disease in solid-organ transplant recipients.
Clin Microbiol Rev 13: 83-121 (2000)

98. Singh N:
Preemptive therapy versus universal prophylaxis with ganciclovir for cytomegalovirus in solid organ transplant recipients.
Clin Infect Dis 32: 742-751 (2001)

99. Singhal S, Khan OA, Bramble RA, Mutimer DJ:
Cytomegalovirus disease following liver transplantation: an analysis of prophylaxis strategies.
J Infect 47: 104-109 (2003)

100. Snydman DR:
Epidemiology of infections after solid-organ transplantation.
Clin Infect Dis 33, Suppl 1: 5-8 (2001)

101. Soderberg C, Larsson S, Bergstedt-Lindquist S, Moller E:
Identification of blood mononuclear cells permissive of cytomegalovirus infection in vitro.
Transplant Proc 25: 1416-1418 (1993)

102. Stamminger T:
Zytomegalievirus-Infektionen nach Transplantationen.
Dt Ärztebl 94: 168-173 (1997)

103. Sulowicz W, Ignacak E, Kuzniewski M, Szymczakiewicz-Multanowska A, Zawilinska B, Kryczko E, Rojek-Zakrzewska D, Zgorniak-Nowosielska I:
Cytomegalovirus infection in kidney transplant patients: clinical manifestations and diagnosis.
Zentralbl Bakteriol 287: 489-500 (1998)

104. Tanabe K, Tokumoto T, Ishikawa N, Ichiro K, Takahashi K, Fuchinoue S, Kawai T, Koga S, Yagisawa T, Toma H, Ota K, Nakajima H:
Comparative study of cytomegalovirus (CMV) antigenemia assay, polymerase chain reaction, serology, and shell vial assay in the early diagnosis and monitoring of CMV infection after renal transplantation.
Transplantation 64: 1721-1725 (1997)

105. Tenney F, Sakarcan A:
Fatal cytomegalovirus disease in a high-risk renal transplant recipient.
Pediatr Nephrol 16: 8-10 (2001)

106. Tolkoff-Rubin NE, Rubin RH:
The impact of cytomegalovirus infection on graft function and patient outcome.
Graft 2, Suppl: 101-103 (1999)

107. Tong CY, Bakran A, Peiris JS, Muir P, Simon Herrington C:
The association of viral infection and chronic allograft nephropathy with graft dysfunction after renal transplantation.
Transplantation 74: 576-578 (2002)

108. Tourkantanis A, Lazaridis A:
Interaction between cytomegalovirus infection and renal transplant rejection.
Kidney Int 23, Suppl 14: 46-49 (1983)

109. Toyoda M, Carlos JB, Galera OA, Galfayan K, Zhang X, Sun Z, Czer LSC, Jordan S:
Correlation of cytomegalovirus DNA levels with response to antiviral therapy in cardiac and renal allograft recipients.
Transplantation 63: 957-963 (1997)

110. Unger E:
Über Nierentransplantationen.
Berl Klin Wochenschr 46: 1057 (1909)

111. van der Meer JT, Drew WL, Bowden RA, Galasso GJ, Griffiths PD, Jabs DA, Katlama C, Spector SA, Whitley RJ:
Summary of the international consensus symposium on advances in the diagnosis, treatment and prophylaxis of cytomegalovirus infection.
Antiviral Res 32: 119-140 (1996)

112. von Muller L, Hampl W, Hinz J, Meisel H, Reip A, Engelmann E, Heilbronn R, Gartner B, Kramer O, Einsele H, Hebart H, Ljubicic T, Loffler J, Mertens T:
High variability between results of different in-house tests for cytomegalovirus (CMV) monitoring and a standardized quantitative plasma CMV PCR assay.
J Clin Microbiol 40: 2285-2287 (2002)

113. von Willebrand E, Petterson E, Ahonen J, Havry P:
CMV infection, class II antigen expression and human kidney allograft rejection.
Transplantation 42: 364-367 (1986)

114. Walton T, Sankari B, Wyner L:
Comparison of ganciclovir- and immune globulin-containing regimes in preventing cytomegalovirus infection in patients with renal transplants.
Am J Health Syst Pharm 56: 1831-1834 (1999)

115. Weller TH, Macaulay JC, Craig JM:
Isolation of intranuclear inclusion producing agents from infants with illnesses resembling cytomegalic inclusion disease.
Proc Soc Exp Biol Med 94: 4-12 (1957)

116. Weller TH:
Cytomegaloviruses: a Historical perspective.
Herpes 7: 66-69 (2000)

117. Wienand P, Grundmann R, Runde A, Zippel C:
Zytomegalievirusinfektionen nach Nierentransplantationen und passive Immunisierung.
Immun Infekt 13: 203-209 (1985)

118. Yang CW, Kim YO, Kim YS, Kim SY, Moon IS, Ahn HJ, Koh YB, Bank BK:
Clinical course of cytomegalovirus (CMV) viremia with and without ganciclovir treatment in CMV-seropositive kidney transplant recipients. Longitudinal follow-up of CMV pp65 antigenemia assay.
Am J Nephrol 18: 373-378 (1998)

119. Yilmaz S, Koskinen PK, Kallio E, Bruggeman CA, Havry PJ, Lemstrom KB:
Cytomegalovirus infection-enhanced chronic kidney allograft rejection is linked with intercellular adhesion molecule-1 expression.
Kidney Int 50: 526-537 (1996)

120. Zhang XG, Chan MK:
Cytomegalovirus infections in renal transplant patients.
Int Urol Nephrol 26: 587-593 (1994)

Danksagung

Danken möchte ich Herrn Prof. Abendroth und Herrn Prof. Mertens für die Überlassung des Themas sowie die Unterstützung bei der Bearbeitung der Dissertation.

Mein besonderer Dank gilt meinen Betreuern: Prof. Martin Storck, der bis zu seinem Fortgang aus Ulm diese Arbeit durch seine freundschaftliche Kritik maßgeblich beeinflusst und vorangetrieben hat, und Dr. Lutz von Müller, der durch seine vielfachen Anregungen in unermüdlicher Weise das Gelingen dieser Arbeit gefördert hat.

Des weiteren danke ich Herrn Thomas Schmid für die kompetente und immer freundliche EDV-Unterstützung, die für diese Arbeit unerlässlich war.

In besonderem Maße möchte ich meinen Eltern sowie meiner Frau danken, denn nur durch ihre Unterstützung konnte diese Arbeit schließlich vollendet werden.