

Aus der Klinik für Nephrologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. L. Christian Rump

Pulmonale CMV Replikation ohne begleitende Virämie bei Nierentransplantierten mit interstitieller Pneumonie

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Heinz Bry
2021

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan/in: Prof. Dr. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Prof. Dr. Adina Voiculescu

Zweitgutacher: Prof. Dr. Ortwin Adams

Meinen lieben Eltern gewidmet

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Königshausen, E., Hengel, H., Adams, O., Bry, H., Steiner, S., Priegnitz, C., Voiculescu, A. (2016). Pulmonary cytomegalovirus replication in renal transplant patients with late onset pneumonitis. *Annals of Transplantation*, 21, 235–240. <https://doi.org/10.12659/AOT.896938>

I Abstract Deutsch

Die Infektion mit dem Cytomegalievirus (CMV) ist als häufigste infektiöse Komplikation nach Nierentransplantation bedeutsam für die Prognose der Patienten.

Die CMV-Erkrankung tritt am häufigsten in der frühen Phase nach Nierentransplantation auf (<3 Monate). Eine späte Erkrankung wird selten beobachtet und verläuft meist milder. CMV kann das transplantierte Organ, sowie andere Organe betreffen. Die CMV-Pneumonie ist eine der bekannten Organerkrankungen bei Infektion mit CMV und wird anhand von Klinik, radiologischen Befunden und serologischem CMV-DNA (Desoxyribonukleinsäure) Nachweis diagnostiziert. Eine BAL (Bronchoalveoläre Lavage) mit transbronchialer Biopsie wird empfohlen, aber nicht immer durchgeführt. Unklar ist, ob die lokale pulmonale CMV-Replikation in der BAL eine Bedeutung hat, insbesondere wenn sie ohne gleichzeitige serologische CMV-Replikation auftritt.

Wir analysierten retrospektiv die Charakteristika der Patienten mit interstitieller Pneumonie und positivem CMV-DNA Nachweis in der BAL, bei negativem Nachweis von CMV-DNA im Blut.

Hierzu wurden alle 2004-2008 an unserer Klinik nierentransplantierten Patienten auf das Vorliegen einer Pneumonie überprüft.

Die Patienten mit Pneumonie und positivem CMV-Nachweis in der BAL, bei negativem Serum CMV-DNA Nachweis, wurden in Einzelbetrachtungen untersucht. Erfasst wurden demographische Daten, Nierenfunktion, klinische Symptome, radiologische Befunde, CMV-DNA im Blut und in der BAL mittels PCR (Polymerasekettenreaktion), mikrobiologische Analyse der BAL und klinischer Verlauf nach Erkrankung über einen Beobachtungszeitraum von 2 Jahren.

Von 434 Patienten wurden 25 wegen einer interstitiellen Pneumonie stationär behandelt. Mittels PCR aus bronchoalveolärer Lavage gelang bei zwölf Patienten der Nachweis von CMV-DNA. Davon wiesen sieben Patienten keine gleichzeitige relevante CMV-Virämie auf.

Die Pneumonie trat bei einem Patienten im ersten Monat und bei sechs Patienten in der Spätphase nach Transplantation auf (Median 6,1 Monate nach Transplantation). Drei Patienten waren intubationspflichtig, opportunistische Koinfektionen wurden bei sechs der sieben Patienten festgestellt. Die Therapie bestand in einer Reduktion der Immunsuppression, einer antiviralen Therapie mit Ganciclovir, sowie Antibiotikatherapie der Koinfektionen.

Wir konnten damit zeigen, daß bei Nierentransplantierten eine Pneumonie häufig mit einer isolierten pulmonalen CMV-Replikation vergesellschaftet ist. Dies wird insbesondere in der Spätphase nach Transplantation beobachtet. Die Pathogenität einer isoliert pulmonalen CMV-Replikation für die Pneumonie ist nicht ganz klar. Es erfordert hierzu prospektiver klinischer Studien.

II Abstract English

The infection with cytomegalovirus (CMV) is the most common infectious complication after kidney transplantation and important for the patients overall prognosis.

CMV-disease most often occurs in the early stage after kidney transplantation (<3 months). A late disease is rarely observed and is usually milder. CMV can affect the transplanted organ, as well as other organs. The CMV-pneumonia is the most common manifestation of CMV-disease and is diagnosed on the basis of clinical findings, radiological findings and serological CMV-DNA (deoxyribonucleic acid) detection. A BAL-fluid (bronchoalveolar lavage) with transbronchial biopsy is recommended, but not always performed. It is unclear whether local pulmonary CMV replication is important in BAL, especially if it occurs without concomitant serological CMV replication.

We retrospectively analyzed the characteristics of patients with interstitial pneumonia (pneumonitis) and positive CMV-DNA detection in the BAL-fluid, without evidence of CMV-DNA in the blood.

For this purpose, all patients undergoing kidney transplantation in 2004-2008 in our clinic were reviewed for the occurrence of pneumonia.

The patients with pneumonia and positive CMV detection in BAL as well as negative serum CMV-DNA, were then studied in single assessments. It included demographic data, renal function, clinical symptoms, radiographic findings, CMV-DNA in the blood and BAL by PCR (polymerase chain reaction), microbiological analysis of BAL-fluid and clinical observation over a 2 year period.

Of 434 patients, 25 developed interstitial pneumonia. Of these, 12 patients had CMV-DNR by means of PCR of the BAL of which seven patients had no relevant CMV viremia. One patient had pneumonia in the first month and six patients in the late stage after transplantation (median 6.1 months after transplantation). Three patients had to be intubated, and opportunistic infections occurred in six of the seven patients. The therapy consisted in a reduction of immunosuppression, an antiviral therapy with ganciclovir, as well as antibiotic therapy.

We were able to show that in kidney transplant patients with pneumonia, an isolated pulmonary CMV replication occurs frequently and is observed especially in the late phase after transplantation. The pathogenicity of isolated pulmonary CMV replication for pneumonia is not clear. It requires further prospective clinical trials.

III Abkürzungsverzeichnis

A

AUC.....*area under the curve*

B

BAL..... Bronchoalveoläre Lavage

C

CAPD.....*Peritonealdialyse*

CRP.....*C-reaktives-Protein*

CSA.....*Ciclosporin A*

CT..... *Computertomografie*

CMV*Cytomegalievirus*

D

D.....*Spender / Donor*

DNA.....*Desoxyribonukleinsäure*

E

EBV.....*Eppstein-Barr-Virus*

G

GFR*glomeruläre Filtrationsrate*

H

HD..... *Hämodialyse*

HSV*Herpes-Simplex-Virus*

HLA.....*Haupthistokompatibilitätskomplex*

I

IU.....*International Unit*

L

LDH *Laktatdehydrogenase*

M

MMF *Mycophenolat-Mofetil*

O

OR *overall risk*

P

PCP *Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie*

PCR *Polymerasekettenreaktion*

R

R *Empfänger / Recipient*

RSV *Respiratory-syncitical-virus*

S

SDH *Prednisolon*

SOT *solid organ transplant*

T

TAC *Tacrolimus*

tsd *tausend*

U

U *Unit*

IV Inhaltsverzeichnis

I Abstract Deutsch	I
II Abstract English	II
III Abkürzungsverzeichnis	III
IV Inhaltsverzeichnis	IV
V Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	V
1 Einleitung	1
1.1 Anlaß der Untersuchung	1
1.2 Geschichtliches	2
1.3 Virologie	2
1.4 Epidemiologie	3
1.5 Epidemiologie bei Nierentransplantierten	3
1.6 Risikokonstellationen	4
1.7 Pathogenese und Klinik	4
1.8 CMV-Pneumonie	6
1.9 Radiologische Diagnostik	7
1.10 Virusnachweis	7
1.10.1 Histopathologie	7
1.10.2 Serologie	7
1.10.3 CMV-pp65-Antigennachweis	8
1.10.4 DNA-Nachweis mittels Polymerase-Kettenreaktion	8
1.11 Immunsuppression nach Nierentransplantation	9
1.12 CMV-Prophylaxe	9
1.13 Therapie der CMV-Erkrankung	10
1.13.1 Ganciclovir	10

1.13.2 Valganciclovir	10
2 Patienten und Methoden.....	11
2.1 Definitionen.....	11
2.2 Immunsuppression	12
2.3 Prophylaxe und Therapie	12
2.4 CMV-PCR	13
2.5 Statistik	13
3 Ergebnisse	14
3.1. CMV-Gesamtinzidenz	14
3.2. Alle Patienten mit interstitieller Pneumonie	14
3.3 Patienten mit interstitieller Pneumonie ohne CMV-Virämie und mit CMV-positiver BAL	14
3.2 Einzelbetrachtung der Patienten.....	23
3.2.1 Patient 1	23
3.2.2 Patient 2	25
3.2.3 Patient 3	28
3.2.4 Patient 4	30
3.2.5 Patient 5	33
3.2.6 Patient 6	36
3.2.7 Patient 7	39
4 Diskussion und Schlußfolgerungen.....	43
4.1 Interstitielle Pneumonie nach Nierentransplantation.....	43
4.1.1 Gesamtinzidenz	43
4.1.2 Inzidenz pulmonale CMV Replikation	44
4.2 Isoliert pulmonale CMV-Replikation	45
4.2.1 Positiver CMV-Nachweis in der BAL bei fehlender bzw. nicht relevanter CMV-Virämie	45
4.2.2 Pulmonal-virales Shedding.....	46
4.2.3 BAL Cut-off Werte für eine symptomatische CMV-Replikation	48
4.3 Virämie.....	49
4.3.1 Positiver CMV-PCR-Nachweis	49
4.3.2 Früher Virämieverlauf nach Transplantation	50
4.3.3 Maximale Virämie	51
4.3.4 Serum-PCR Cut-Off Werte für das Vorliegen einer CMV-Erkrankung	53

<i>4.4 Late onset CMV-Replikation und Erkrankung</i>	<i>54</i>
<i>4.5 Radiologische Befunde.....</i>	<i>57</i>
<i>4.6 Pulmonale Koinfektionen</i>	<i>58</i>
4.6.1 Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie (PCP).....	58
4.6.2 Andere Viren	59
4.6.3 Pilze	60
<i>4.7 Lymphopenie.....</i>	<i>60</i>
<i>4.8 Stärken und Schwächen der Arbeit</i>	<i>61</i>
<i>4.9 Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse</i>	<i>62</i>
5 Literatur und Quellenverzeichnis	63

V Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abb. 1: Zeitlicher Verlauf der Virämie nach Transplantation und Zeitpunkt der BAL Patient 1.....	23
Abb. 2: Röntgen-Thorax Patient 1	24
Abb. 3: Zeitlicher Verlauf der Virämie nach Transplantation und Zeitpunkt der BAL Patient 2.....	26
Abb. 4: Röntgen Thorax Patient 2	27
Abb. 5: Zeitlicher Verlauf der Virämie nach Transplantation und Zeitpunkt der BAL Patient 3.....	29
Abb. 6: Röntgen-Thorax Patient 3	30
Abb. 7: Zeitlicher Verlauf der Virämie nach Transplantation und Zeitpunkt der BAL Patient 4.....	31
Abb. 8: Röntgen-Thorax Patient 4	32
Abb. 9: CT-Thorax Patient 4	32
Abb. 10: Zeitlicher Verlauf der Virämie nach Transplantation und Zeitpunkt der BAL Patient 5.....	34
Abb. 11: Röntgen-Thorax Patient 5	35
Abb. 12: CT-Thorax Patient 5	36
Abb. 13: Zeitlicher Verlauf der Virämie nach Transplantation und Zeitpunkt der BAL Patient 6.....	37
Abb. 14: Röntgen-Thorax Patient 6	38
Abb. 15: CT-Thorax Patient 6	38
Abb. 16: Zeitlicher Verlauf der Virämie nach Transplantation und Zeitpunkt der BAL Patient 7	40
Abb. 17: Röntgen-Thorax Patient 7	41
Abb. 18: CT-Thorax Patient 7	41
Tabelle 1: Basisparameter	18
Tabelle 2: Klinik	19
Tabelle 3: Virämie und BAL.....	20
Tabelle 4: Weitere Laborwerte.....	21
Tabelle 5: Lymphozytenwerte	22

1 Einleitung

1.1 Anlaß der Untersuchung

Die Infektion mit dem Cytomegalievirus ist bedeutsam für die Prognose von Patienten nach Nierentransplantation, sie stellt in diesem Kollektiv die am häufigsten auftretende Infektionskrankheit dar ¹.

Ohne präventive Maßnahmen erleiden 40%-100% der Nierentransplantierten eine Infektion mit CMV und bis zu 67% erkranken daran ². Das Risiko ist unter anderem abhängig vom CMV-Serostatus von Spender und Empfänger, sowie dem Grad der Immunsuppression ².

Das Cytomegalievirus kann das transplantierte Organ, sowie andere Organe direkt schädigen, oder durch seine immunsuppressiven Eigenschaften die Superinfektion mit opportunistischen Erregern begünstigen ³. Eine pulmonale Beteiligung tritt meist in Form einer interstitiellen Pneumonie auf ³.

Die Diagnose einer interstitiellen Pneumonie wird in der Regel sowohl klinisch anhand von Symptomen wie Fieber, Dyspnoe und Hypoxämie, als auch zusammen mit radiologischen Veränderungen, sowie mittels Erregernachweis aus bronchoalveolärer Lavage oder Gewebeproben gestellt ². Unklar ist, ob die lokale pulmonale CMV-Replikation in der BAL eine Bedeutung hat, insbesondere wenn sie ohne gleichzeitige serologische CMV Replikation auftritt.

In dieser retrospektiven Studie wurden daher Patienten mit interstitieller Pneumonie und pulmonaler CMV-Replikation untersucht, mit besonderem Schwerpunkt auf Patienten bei denen keine relevante CMV-Virämie vorlag.

1.2 Geschichtliches

Der deutsche Pathologe H. Ribbert beschrieb 1881 erstmals ein Krankheitsbild eines totgeborenen Kindes mit einer interstitiellen Nephritis. Das Kind war *in utero* mit dem Erreger der Lues infiziert worden. In verschiedenen Zellen zeigten sich auffällige intranukleäre Einschlüsse ⁴. Aufgrund der Zellauffälligkeiten nannten Goodpasture und Talbot 1921 die Entität der Erkrankung erstmals „Cytomegalie“ ⁵. Von Glahn und Pappenheimer entdeckten 1925 Zellen mit intranukleären Inklusionen bei einem Patienten, der an Herpes Zoster und Herpes genitalis erkrankt war, und deuteten die abnormen Zellen ebenfalls als Folge einer Infektion mit einem Virus ⁶. 1956 gelang es M. Smith erstmals das Virus in einer menschlichen Fibroblastenkultur zu isolieren und somit endgültig den Nachweis zu erbringen, daß es sich bei der Cytomegalie um eine eigenständige Viruserkrankung handelt ⁷. 1957 konnte Weller das Virus in unterschiedlichen Geweben nachweisen und nannte es Cytomegalovirus ⁸.

1.3 Virologie

Das Cytomegalievirus gehört zu der Gruppe der Herpesviridae (Humanes Herpesvirus Typ 5), und ist das größte Virus innerhalb dieser Gruppe ⁹. Das Genom besteht aus einem doppelsträngigen, linearen DNA-Molekül, das von einem icosahedralen (T=16) Kapsid umgeben ist. Das Kapsid ist von einer Proteinschicht und einer glykoproteinhaltigen Lipiddoppelmembran umhüllt. Die Glykoproteine vermitteln das Eindringen des Virus in die Wirtszelle ⁹. Anhand der Beschaffenheit der Glykoproteine kann das Virus einem CMV-Stamm zugeordnet werden. Das Genom enthält annähernd 230 000 Basenpaare, die für mehr als 150 Proteine kodieren ¹⁰.

CMV ist ein labiles Virus. Es kann mehrere Stunden auf Oberflächen überleben, wird jedoch durch organische Lösungsmittel, einem pH-Wert unter 5, einer Temperatur von über 56°C für 30 min oder ultraviolettem Licht von 5 min Dauer zerstört ¹¹.

CMV dringt über Fusion der Virushülle mit der Zellmembran in die Zielzelle ein. Wird es von Zellen der Immunabwehr phagozytiert, kann es sich in diesen replizieren ¹¹.

Bei Infektion findet eine dreistufige Kaskade der Genexpression statt, „immediate-early“ (IE), early (E) und late (L). Die Expression der IE Gene dient insbesondere der Inhibition antiviraler Abwehrmechanismen des Immunsystems und dem Einleiten der eigentlichen DNA-Replikationsphase. IE Antigene finden sich ab 1-3 Stunden nach Infektion im Nukleus der infizierten Zelle. IE Antigene sind auch bei der latenten Infektion noch nachweisbar. Die Replikationsphase wird über die Expression der E Gene gesteuert. Ihre Produkte sind ab circa 6-24 Stunden nach Infektion im Nukleus und Zytoplasma nachweisbar, noch vor Beginn der DNA-Synthese. Die durch die L Gene kodierten Strukturproteine dienen der Reifung und Verpackung des Viruspartikels ^{11,12}.

1.4 Epidemiologie

Das Cytomegalievirus ist weltweit verbreitet. Die Übertragung findet ausschließlich von Mensch zu Mensch statt. Die Übertragung kann durch Speichel, Blut, Samenflüssigkeit, Zervixsekret oder iatrogen (Transplantation, Gabe von Blutprodukten) erfolgen. Die Durchseuchungsrate im Erwachsenenalter beträgt in den Industrieländern etwa 70%, in den Entwicklungsländern etwa 90-100 % ⁹.

1.5 Epidemiologie bei Nierentransplantierten

Ohne präventive Maßnahmen entwickeln, 40-100% der Nierentransplantierten eine CMV-Infektion und bis zu 67% eine CMV-Erkrankung ².

Damit gehört CMV zu den häufigsten Krankheitserregern nach Nierentransplantation. In etwa 60% der Fälle liegt eine primäre Infektion vor, die zur Serokonversion führt. In 20-40% handelt es sich um eine Sekundärinfektion, entweder durch Reaktivierung eines latenten Virus, oder durch Superinfektion mit einem anderen Virusstamm ^{2,13}.

1.6 Risikokonstellationen

Je nachdem ob Patienten vor Nierentransplantation dem CM-Virus exponiert waren oder nicht, sowie abhängig vom Serostatus, werden verschiedene Risikokonstellationen definiert ¹⁴.

Hochrisikopatienten: Seronegative Empfänger (Recipient, R-), die ein Transplantat eines seropositiven Spenders (Donor, D+) erhalten, haben mit einer Wahrscheinlichkeit von circa 47 % das höchste Risiko einer CMV-Infektion ¹⁴.

Patienten mit mittlerem Risiko: Seropositive Empfänger (R+), die ein Organ eines seropositiven Spenders (D+) erhalten, haben ein Infektionsrisiko von circa 12% ¹⁴.

Seropositive Empfänger (R+) mit seronegativem Donor (D-) gelten, bei einem Erkrankungsrisiko von circa 7%, auch als Patienten mit mittlerem Risiko ¹⁴.

Niedrigrisiko: Seronegative Patienten (R-), die ein Organ eines seronegativen Spenders (D-) erhalten, gelten als Niedrigrisikopatienten obwohl sie auch ein circa 7% Risiko haben an CMV zu erkranken ¹⁴.

1.7 Pathogenese und Klinik

Die Inkubationszeit der CMV-Infektion liegt zwischen vier und acht Wochen. Nach der Primärinfektion, meist durch Tröpfcheninfektion, kommt es aufgrund eines ausgeprägten Zell-Tropismus zunächst zur Infektion der Speicheldrüsen. In den Speicheldrüsen wird die histologisch typische Bildung von Riesenzellen mit plasmatischen Einschlüssen (Eulenaugenzellen) beobachtet. Von dort aus breitet sich das Virus über den Blutweg in fast alle Organe des Körpers aus und kann dort eine aktive Erkrankung mit Endorganbeteiligung verursachen, oder latent persistieren. Die körpereigenen Abwehrmechanismen spielen für den Infektionsweg eine wichtige Rolle. Das CM-Virus infiziert Monozyten,

Lymphozyten und neutrophile Granulozyten. Das Virus wird über die infizierten Immunzellen weiter im Körper disseminiert ^{9,12}.

Bei immunkompetenten Menschen verläuft die Primärinfektion meist asymptomatisch. Falls Symptome auftreten, sind sie denen bei Mononukleose ähnlich (Fieber, Lymphknotenschwellungen, Gastritis, Ösophagitis oder grippeähnliche Symptome) ¹⁵. Durch eine Immunschwäche kann das Virus aus der Latenzphase reaktiviert werden. Dies führt zur Sekundärinfektion, deren initiale Symptome häufig denen der Primärinfektion ähneln ¹⁵.

Klinisch unterscheidet man zwei Arten des Krankheitsverlaufes, CMV-Infektion und CMV-Erkrankung. Die CMV-Infektion ist definiert als der Nachweis von CMV-Virus, viralen Proteinen oder DNA in Körperflüssigkeiten oder Gewebeproben, ohne eine begleitende klinische Symptomatik ¹⁶. Die CMV-Erkrankung umfaßt das CMV-Syndrom und die CMV-Endorganerkrankung. Das CMV-Syndrom ist relativ unspezifisch und äußert sich in einer CMV-Infektion und mindestens einem der folgenden Symptome: Fieber, Leukopenie, Thrombopenie, Malaise, Diarrhoe, abdominelle Schmerzen, grippeartige Symptome, Übelkeit, Erbrechen. Diese dürfen dabei nicht durch eine andere gleichzeitig bestehende Erkrankung erklärbar sein ¹⁷. Die CMV-Endorganerkrankung umfaßt den Nachweis von CMV im Gewebe des betroffenen Organs zusammen mit einer dazu passenden klinischen Manifestation ¹⁶. Das CMV-Syndrom und die CMV-Endorganerkrankung zählen zu den direkten CMV-Effekten, die von den indirekten CMV-Effekten abzugrenzen sind. Indirekte Effekte treten bei einer länger dauernden Infektion mit niedriger CMV-Kopienzahl auf und beruhen auf einer Modulation der Immunantwort und einer durch das Virus veränderten Antigen-, Wachstumsfaktor- und Zytokin-Expression. Sie wirken zum Teil immunsuppressiv und begünstigen somit opportunistische Infektionen und das Entstehen von Neoplasien. Sie sind auch verantwortlich für ein vermehrtes Auftreten von Posttransplantations-Diabetes mellitus und Artherosklerose z.B. nach Herztransplantation ¹⁸. Indirekte Effekte führen bei Transplantierten zu einem erhöhten Risiko der Rejektion und allgemein zu einem verminderten Organ- und Patientenüberleben. Außerdem wird ein Zusammenhang zwischen CMV und lymphoproliferativen Erkrankungen vermutet ¹⁸.

Bezüglich des zeitlichen Auftretens der CMV-Erkrankung nach Transplantation unterscheidet man zwischen einer early- und late-onset CMV-Erkrankung. Die Definition ist nicht einheitlich. Die meisten Autoren bezeichnen die early-onset CMV-Erkrankung als eine Erkrankung innerhalb der ersten drei Monate nach Nierentransplantation, und die late-onset als Erkrankung drei Monate nach Transplantation ^{19,20}. Frühe Erkrankungen haben einen meist schwereren Verlauf im Vergleich zu late-onset Erkrankungen ^{19,20}.

1.8 CMV-Pneumonie

Unter den Organ-Erkrankungen ist die CMV-Pneumonie besonders hervorzuheben, da sie sehr schwerwiegend sein kann ²¹. Die Inzidenz bei Nierentransplantatierten wird in der Literatur uneinheitlich mit 1-14% beschrieben ^{22–25}.

Die CMV-Pneumonie ist in der Regel eine interstitielle Pneumonie, die sich klinisch nicht von interstitiellen Pneumonien anderer Genese abgrenzen lässt. Kriterien für die Diagnose einer CMV-Pneumonie sind der Nachweis pulmonaler Infiltrate in der Röntgen-Thorax Aufnahme oder Computertomographie (CT) des Thorax, der Nachweis von CMV in der BAL oder Lungenbiopsat mittels PCR oder Nachweis der typischen intrazellulären Inklusionen (Eulenaugenzellen) in Lungengewebe oder Alveolarmakrophagen in der Biopsie ^{26–28}. Methode der Wahl zum CMV-Nachweis ist die Biopsie ²⁹. Allerdings geht diese Methode mit einer deutlich höheren Komplikationsrate einher ³⁰.

Ljungmann et al. empfehlen in einer Übersichtsarbeit zu CMV-Infektion nach Nierentransplantation eine Unterscheidung in „wahrscheinliche CMV-Pneumonie“ bei Vorliegen klinischer und radiologischer Zeichen einer Pneumonie sowie CMV-Nachweis in der BAL, und „gesicherte CMV-Pneumonie“ bei Nachweis von CMV im Lungengewebe mittels transbronchialer Biopsie ²⁷.

Der Nachweis von CMV-DNA in der BAL mittels PCR kann hierbei die Virusreplikation im Lungengewebe anzeigen, aber auch nur dessen Exkretion

(*viral shedding*). Letztere erfüllt in der Literatur nicht einheitlich das Kriterium einer Erkrankung^{27–30}.

Häufig geht die CMV-Pneumonie mit anderen opportunistischen Infektionen (z.B. Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie, PCP) oder bakteriellen Superinfektionen einher. Für die Therapie ist deshalb der Ausschluß oder die Behandlung von Koinfektionen äußerst wichtig¹⁶.

1.9 Radiologische Diagnostik

Es gibt keine für eine CMV-Pneumonie spezifischen radiologischen Zeichen. Dies insbesondere, da es in den meisten Fällen zu Mischinfektionen mit Beteiligung von Kopathogenen kommt²¹.

Die konventionelle Röntgen-Thorax Aufnahme kann fleckige Konsolidierungen, noduläre Verdichtungen, eine unscharfe Wandverdickung der Bronchien, aber auch einen Normalbefund zeigen³⁴.

In der Computertomographie des Thorax finden sich am häufigsten bilaterale fleckig-diffuse milchglasartige Verschattungen. Des Weiteren können alveoläre Konsolidierungen und diffuse Noduli vorkommen^{21,35,36}.

1.10 Virusnachweis

1.10.1 Histopathologie

Der Direktnachweis von CMV-Einschlußkörperchen kann durch die mikroskopische Untersuchung des befallenen Gewebes erfolgen¹¹.

1.10.2 Serologie

CMV spezifische Immunglobuline (IgM und IgG) können mit Hilfe von Enzymimmunoassay, Komplementfixation oder Latexagglutination gemessen werden. Diese Methode ist ungeeignet für die Früherkennung einer Infektion, kann aber eine Exposition mit dem Virus in der Vergangenheit nachweisen (IgG)¹¹.

Mittels CMV-IgG erfolgt die Bestimmung des Serostatus von Transplantatspender und Empfänger und dient damit der Einschätzung des Risikoprofils.

1.10.3 CMV-pp65-Antigennachweis

Aus Blut werden Leukozyten mittels Dichtegradienten präpariert, angereichert und auf Objektträgern fixiert. Mit fluoreszenzmarkierten Antikörpern kann das CMV-spezifische Protein pp65 nachgewiesen werden. Sensitivität und Spezifität sind hoch. Die Höhe der Antigenämie kann mit dem Grad der CMV-Erkrankung korrelieren ³². Ab Neutropenien unter 1000/mm³ verliert der Test stark an Aussagekraft. Es gibt hinsichtlich der Interpretation der Testergebnisse keine etablierten Standards ³⁷.

1.10.4 DNA-Nachweis mittels Polymerase-Kettenreaktion

Mithilfe der PCR lassen sich durch Wahl von spezifischen Oligonukleotidprimern gesuchte DNA-Sequenzen millionenfach vervielfältigen. Als Untersuchungsmaterial eignen sich insbesondere Vollblut, Blutplasma, BAL-Sekret und Gewebebiopsate ³².

Die PCR hat die höchste Sensitivität und Spezifität bei der Detektion von CMV. PCR erkennt CMV 7-10 Tage eher als der pp65 Antigennachweis. Die Höhe der Virämie kann mit dem Grad der CMV-Erkrankung korrelieren ³².

Es existieren unterschiedliche DNA-Amplifikationssysteme mit jeweils eigener Skalierung der Meßergebnisse, was eine Vergleichbarkeit untereinander stark einschränkt. Die WHO führte daher 2010 zur Vereinheitlichung einen internationalen Standard ein, dabei wurde die Maßeinheit International Unit (IU) anstelle Kopien/µgDNA oder Kopien/µlDNA eingeführt ^{38,39}. Mehrheitlich wird jedoch auch in aktuellen Publikationen weiterhin die ursprüngliche Darstellungsform verwendet. Aktuell stellt der Virus-DNA Nachweis mittels PCR die Methode der Wahl zur Detektion von CMV dar.

1.11 Immunsuppression nach Nierentransplantation

Zur Verhinderung der Abstoßung des Transplantats durch das körpereigene Immunsystem muß eine medikamentöse Immunsuppression durchgeführt werden. Dazu wird initial eine Kombination aus Ciclosporin A oder Tacrolimus, Mycophenolat-Mofetil, Kortikosteroiden und zur Induktion ein Interleukin-2 Antagonist angewandt ⁴⁰. Art und Höhe der Immunsuppression beeinflussen das Risiko eines Transplantierten an CMV zu erkranken. In den ersten sechs Monaten nach Transplantation, zur Zeit der maximalen Immunsuppression, ist das Erkrankungsrisiko am höchsten ⁴⁰.

1.12 CMV-Prophylaxe

Empfänger von Organtransplantaten sind einem erhöhten Risiko ausgesetzt, an CMV zu erkranken. Um dies zu vermeiden kann entweder eine Prophylaxe oder eine präemptive Therapie mit Virostatika durchgeführt werden.

Aktuell wird eine Prophylaxe mit Valganciclovir über 3-6 Monate insbesondere bei Hochrisikopatienten durchgeführt, dieses Schema wird in den letzten Jahren zunehmend auch bei Mittlerisikopatienten empfohlen. Eine Prophylaxe kann nicht immer eine Erkrankung mit CMV verhindern, sie kann aber den Ausbruch der Erkrankung in eine spätere Phase nach Transplantation verlagern, in der die Immunsuppression bereits verringert ist. Die Krankheitsauswirkungen können dadurch abgeschwächt werden ⁴¹.

Vor 2008 waren die Prophylaxeschemata jedoch nicht standardisiert und Patienten wurden häufig auch mittels Serum-PCR überwacht und bei Nachweis einer relevanten CMV-Viruslast mittels präemptiver Therapie behandelt ^{42,43}.

Die präemptive Therapie versucht durch kontinuierliches Monitoring der Patienten so früh wie möglich Anzeichen von Infektion oder Erkrankung mit CMV zu erkennen und entsprechend zu intervenieren ³².

1.13 Therapie der CMV-Erkrankung

1.13.1 Ganciclovir

Ganciclovir ist ein Nukleosid-Analogon, das nach Phosphorylierung durch die virale Phosphotransferase und dem Einbau in den neusynthetisierten viralen DNA-Strang die virale Polymerase inhibiert. Es induziert somit einen vorzeitigen Abbruch der Kettensynthese ⁴⁴. Es wird zur Prophylaxe und Therapie von CMV-Infektionen eingesetzt. Ganciclovir wird parenteral als Infusion verabreicht. (5mg/kg Körpergewicht). Es wird überwiegend unverändert renal ausgeschieden, daher muß bei Niereninsuffizienz eine Dosisanpassung erfolgen. Bei einer Eliminationshalbwertszeit von 3-4 Stunden sollte Ganciclovir zweimal täglich verabreicht werden. Unerwünschte Wirkungen von Ganciclovir sind unter anderem Nephrotoxizität, Leukopenie und Fieber ⁴⁵.

1.13.2 Valganciclovir

Valganciclovir ist ein Valylester und Prodrug von Ganciclovir. Es zeichnet sich durch seine hohe orale Bioverfügbarkeit aus und findet daher Anwendung in oraler Therapie und Prophylaxe (bis zu 900 mg zweimal täglich, in Abhängigkeit von der glomerulären Filtrationsrate, GFR). Als unerwünschte Wirkung kann neben gastrointestinalen Beschwerden eine Thrombozytopenie und Leukozytopenie auftreten ^{46,47}.

2 Patienten und Methoden

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurden alle Patienten beobachtet, bei denen im Zeitraum vom 01.01.2004 bis zum 01.01.2008 an der Universitätsklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf eine allogene Nierentransplantation durchgeführt wurde (n=434). Hierzu wurden die Patienten auf das Vorliegen einer interstitiellen Pneumonie überprüft.

Diejenigen Patienten mit interstitieller Pneumonie sowie positivem CMV-Nachweis in der BAL und gleichzeitig negativem Serum CMV-DNA Nachweis, wurden in Einzelbetrachtungen weiter untersucht. Erfasst wurden demographische Daten, Nierenfunktion, klinische Symptome, radiologische Befunde, CMV-PCR im Blut und BAL, mikrobiologische Analyse der BAL und klinischer Verlauf nach Erkrankung über einen Beobachtungszeitraum von 2 Jahren.

Hierzu erfolgte die Auswertung der Stations- und Ambulanzakten, sowie in Einzelfällen von Laborwerten, die von niedergelassen Ärzten erhoben wurden. Die zugrundeliegende Datenerhebung erhielt seitens der Ethikkommission der Heinrich Heine Universität Düsseldorf (29.06.2015, Studiennummer 5156) eine zustimmende Bewertung.

Insgesamt sieben Patienten erfüllten die oben genannten Kriterien.

2.1 Definitionen

Eine **CMV Infektion** wurde definiert als Nachweis von CMV im peripheren Blut mittels PCR.

Eine **pulmonale CMV-Replikation** wurde definiert als ein Nachweis von CMV mittels PCR aus bronchoalveolärer Lavage oder transbronchialer Biopsie. Der Nachweis einer Pneumonie erfolgte über typische klinische und radiologische Zeichen.

Die **BAL** erfolgte im Bereich der im Röntgenverfahren festgestellten Befundauffälligkeit, beziehungsweise in einem subsegmentalen Bronchus des rechten Mittellappens oder der Lingula. Sterile Kochsalzlösung wurde in 20 ml Teilportionen bis zu einem Gesamtvolumen von 100 ml appliziert. Die in der BAL gewonnene Lösung wurde dann mittels PCR auf CMV-DNA untersucht. Zum gleichen Zeitpunkt erfolgte die erneute CMV-PCR Bestimmung im peripheren Blut.

Eine **lokale pulmonale CMV-Replikation** wurde als positiver CMV Nachweis mittels BAL ohne relevante periphere Virämie (<300 Kopien/ μ gDNA) definiert.

Der Krankheitsbeginn 100 Tage nach Transplantation, wurde als late-onset Erkrankung definiert.

Die GFR wurde mittels der damals gültigen MDRD Formel bestimmt (Normwerte 80-140 ml/min).

2.2 Immunsuppression

Alle Patienten erhielten zum Zeitpunkt der Erkrankung eine Immunsuppression mit Ciclosporin A (CSA) oder Tacrolimus (TAC), sowie Mycophenolat-Mofetil (MMF) und Glucokortikoiden. Ein Patient erhielt bei über vier HLA-mismatches (Haupthistokompatibilitätskomplex) zusätzlich initial eine Induktion mit dem CD-25 Antikörper Daclizumab.

2.3 Prophylaxe und Therapie

Zum Zeitpunkt des damaligen Beobachtungszeitraums wurde keine generelle Prophylaxe durchgeführt aber alle Patienten wurden mittels CMV-PCR in regelmäßigen Abständen untersucht.

Patienten, die der Hochrisikogruppe D+/R- angehörten, erhielten in der Regel eine CMV-Prophylaxe mit Valganciclovir über 3 Monate.

Bei Nachweis einer relevanten Virämie von >300 Kopien/ μgDNA , sowie klinischen Zeichen einer CMV-Infektion, wurden die Patienten, unabhängig von der Risikokonstellation, einer Therapie mit Valganciclovir oder Ganciclovir zugeführt. In einigen Fällen mit hohen CMV-Replikationszahlen und insbesondere einer kurzen Verdopplungszeit der Virämie, erfolgte eine Therapie auch ohne das Vorliegen klinischer Symptome. Sofern möglich erfolgte zudem der direkte CMV-PCR Nachweis über Gewebeproben.

2.4 CMV-PCR

In unserer Studie erfolgte die Bestimmung der Viruslast aus EDTA-Vollblut beziehungsweise BAL-Flüssigkeit. In einem Fall erfolgte die Bestimmung der CM-Viruslast aus der Gewebeprobe einer transbronchialen Biopsie. Die Messung erfolgte mittels PCR in TaqMan®-Technik. Die Angabe der Untersuchungsergebnisse erfolgte in Kopien/ μgDNA .

2.5 Statistik

Zur Erstellung von Tabellen wurde das Programm Excel 2008 für Mac von Microsoft Inc. verwendet. Die Grafiken wurden mit PowerPoint 2008 für Mac von Microsoft Inc. erstellt. Zur Erstellung der Diagramme wurde das Programm Prism8 von GraphPad Software Inc. verwendet.

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm Past 3.20. Hammer, Ø., Harper, D.A.T., Ryan, P.D. 2001. PAST: Paleontological statistics software package for education and data analysis.

3 Ergebnisse

3.1. CMV-Gesamtinzidenz

Innerhalb des vierjährigen Beobachtungszeitraums, von Januar 2004 bis Januar 2008, erhielten 434 Patienten eine Nierentransplantation. Hiervon waren 252 Männer und 182 Frauen. 28% der Patienten hatten eine CMV-Infektion, 5% eine CMV-Erkrankung (n=22).

3.2. Alle Patienten mit interstitieller Pneumonie

25 Patienten wurden innerhalb des Beobachtungszeitraums wegen einer interstitiellen Pneumonie an der Universitätsklinik Düsseldorf stationär behandelt. Bei 23 Patienten erfolgte eine invasive Diagnostik mittels BAL. Bei zwölf Patienten (52%) gelang in der BAL mittels PCR der Nachweis von CMV-DNA. Aus dieser Gruppe hatten fünf Patienten zum gleichen Zeitpunkt einen relevanten Virämienachweis. Sieben der Patienten hatten **keine** relevante begleitende CMV-Virämie (1,6% in Bezug auf die Gesamtzahl der Transplantierten, 28% der Patienten mit interstitieller Pneumonie).

In sieben Fällen fanden sich bakterielle Erreger (30%), in zehn Fällen gelang der Nachweis von PCP (43%), in jeweils zwei Fällen von Candida species und Aspergillen (8,7%), sowie in drei Fällen (13%) andere Viren: Herpes-Simplex-Virus, Epstein-Barr-Virus, Respiratory-Syncytial-Virus. In drei Fällen ließ sich trotz BAL kein Erreger isolieren (13%). Häufig ließen sich Mischinfektionen mit mehreren Erregern nachweisen. Im Folgenden ist die Untersuchung bezüglich CMV ohne begleitende Virämie gesondert aufgelistet:

3.3 Patienten mit interstitieller Pneumonie ohne CMV-Virämie und mit CMV-positiver BAL

Von den sieben Patienten mit pulmonaler CMV-Replikation ohne relevante Virämie waren fünf Frauen. Das Durchschnittsalter bei Erkrankung betrug $54,5 \pm 7,9$ Jahre.

Die stationäre Aufnahme wegen interstitieller Pneumonie erfolgte 6 ± 5 (min. 0 max. 13) Monate nach Transplantation.

Ursächlich für das Nierenversagen und die Dialysepflichtigkeit waren bei zwei Patienten eine polyzystische Nierenerkrankung, bei zwei Patienten Schrumpfnieren unbekannter Genese und bei jeweils einem Patienten eine diabetische Nephropathie, Glomerulonephritis sowie eine Amyloidose. Alle sieben Patienten bekamen vor Transplantation eine Nierenersatztherapie. Zwei Patienten mittels Peritonealdialyse (CAPD) und später Hämodialyse (HD). Ein Patient wurde ausschließlich peritoneal dialysiert, vier Patienten ausschließlich mittels Hämodialyse. Die Durchschnittliche CAPD Dauer betrug $2,7 \pm 2,9$ Jahre, min. 1 – max. 6 Jahre). Die durchschnittliche Hämodialysedauer betrug $6,3 \pm 2,4$ Jahre, min. 2 – max. 9 Jahre). Eine einzige Patientin hatte eine vorherige Nierentransplantation.

Der Donor-Empfänger Serostatus war für drei Patienten D+/R+ und vier Patienten D-/R+, das heißt es handelte sich hierbei um Patienten mit mittlerem Erkrankungsrisiko. Bei allen Transplantatnieren handelte es sich um Kadavernieren. Keiner der Patienten erhielt eine CMV-Prophylaxe. Ein Patient wurde vorausgehend bei Nachweis einer relevanten Virämie über 6 Monate mit Valganciclovir therapiert. Die Therapie war 2 Monate vor Auftreten der interstitiellen Pneumonie beendet worden.

Infolge Abstoßungsreaktionen erhielten zwei Patienten eine Stoßtherapie mit Kortison (5 x 250 mg Prednisolon, SDH), einen Monat beziehungsweise drei Monate vor Hospitalisierung wegen Pneumonie. Zum Zeitpunkt der Hospitalisierung lagen die Talspiegel von Ciclosporin A (CSA) mit 150-200 µg/l bzw. Tacrolimus (TAC) 7-10 ng/ml bei allen bis auf einem Patienten innerhalb des therapeutischen Bereiches.

Alle Patienten hatten als Leitsymptom Dyspnoe. Vier Patienten hatten Fieber $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$. Nur bei einem Patienten zeigte sich ein auffälliger Auskultationsbefund. Fünf Patienten hatten eine Hypoxie, definiert als einen pO₂ von weniger als 80 mmHg .

Sechs Patienten wiesen eine Hypokapnie bei einem pCO₂ Wert von weniger als 32 mmHg auf. Ein Patient war mit einem pCO₂ Wert von über 45 mmHg hyperkapnisch.

Infolge respiratorischer Insuffizienz mußten drei Patienten über eine Dauer von respektive 10, 23, und 40 Tagen invasiv beatmet werden. Die übrigen Patienten erhielten bei Hypoxämie eine O₂-Gabe über Nasensonde oder –maske.

Bei Aufnahme betrug das mittlere CRP 8,4 mg/dl ($\pm 10,2$, min 1,2 – max. 30).

Die mittlere Leukozytenzahl bei Vorstellung betrug $7 \pm 2,6$, (min. 3,2 – max. 11,7) tsd./ml. Die mittlere LDH wies einen Wert von 331 ± 154 U/l, (min. 166 – max. 581) auf.

Drei Patienten hatten bei Aufnahme eine Lymphopenie, die absolute Lymphozytenzahl betrug bei diesen Patienten im Durchschnitt 634/ μ l (min. 450 – max. 780, ± 68).

Bei zwei Patienten war vier Wochen vor Erkrankung bereits eine Lymphopenie mit 813 bzw. 860 Lymphozyten/ μ l auffällig.

Bei allen Transplantierten erfolgten routinemäßige serologische CMV-PCR Kontrollen. Im Durchschnitt war erstmalig bereits 17 Tage nach Transplantation das CM-Virus in geringer Kopienzahl in der Serum-PCR nachweisbar. (18 ± 14 Tage, min. 0 – max. 39 Tage). Der Gesamtzeitraum, über den positive Serum-CMV Werte wiederholt meßbar waren, betrug im Durchschnitt 109 ± 61 Tage, min. 22 – max. 220 Tage.

Die maximale Virämie betrug durchschnittlich 767 ± 634 Kopien/ μ gDNA, (min. 119 – max. 2000). Diese wurde durchschnittlich nach 63 ± 30 (min, 14 – max. 112) Tagen erreicht. Bei sechs der Patienten trat die maximale Virämie noch vor der Hospitalisierung aufgrund einer Pneumonie auf. Der zeitliche Abstand von der maximal gemessenen Virämie bis zum Auftreten der Pneumonie betrug im Durchschnitt 5 Monate (± 4 Monate, min. 0 – max. 10,5). Zum Zeitpunkt der Pneumonie waren 0-212 CMV-Kopien im Serum nachweisbar was per Definition einer negativen CMV-Diagnose entspricht.

In der BAL betrug die durchschnittliche Kopienzahl 17311 ± 22765 / μ gDNA, (min. 763 – max. 53400).

Bei drei Patienten fand sich zusätzlich eine opportunistische Koinfektion mit PCP. Bei weiteren zwei Patienten bestanden Koinfektionen mit anderen viralen Pathogenen: Herpes-Simplex-Virus (HSV), Epstein-Barr-Virus (EBV), Respiratory-syncytial-virus (RSV), sowie bakterielle Infektion mit Pseudomonas-Spezies und Enterobacter-Spezies. Ein Patient hatte eine Infektion mit Aspergillen.

Therapeutisch erfolgte initial bei allen Patienten die Verabreichung von Ganciclovir in alters-, gewichts- und nierenfunktionsadaptierter Dosierung. Alle Patienten erhielten des Weiteren eine intravenöse Antibiotikagabe. Mehrheitlich erfolgte eine Beendigung der Immunsuppression mit MMF. Die Gesamtdauer der Therapie mit Ganciclovir betrug durchschnittlich 24 ± 7 Tage, (min. 14 – max. 37).

Der gesamte Krankenhausaufenthalt dauerte im Mittel 36 ± 16 Tage, min. 18 – max. 61). Ein Patient verstarb während des stationären Aufenthaltes, nach der Akutphase der Erkrankung an einer malignen Herzrhythmusstörung. Ein Patient wurde im Verlauf des stationären Aufenthaltes erneut dialysepflichtig.

Die GFR betrug bei Aufnahme 34 ± 16 ml/min, (min. 13 – max. 66 n=7)

Nach stationärer Therapie war bei fünf Patienten die Nierenfunktion stabil. Die mittlere GFR bei Entlassung betrug 42 ± 28 ml/min, (min. 21 – max. 92; n=5). Zwölf Monate nach Erkrankung betrug die GFR 33 ± 21 ml/min, (min. 12 - max. 67; n=5). 24 Monate nach Erkrankung betrug sie 36 ± 24 ml/min, (min. 15 – max. 77; n=5).

Die Befunde werden in den folgenden Tabellen 1 bis 5 dargestellt.

Ergebnisse

Pat.	Geschlecht	Alter bei Erkrankung	Monate nach Transplantation	Serostatus	Grunderkrankung	Dialyseverfahren	Dialysedauer Jahre	Transplantatniere	Immunsupp.
1	F	48	13	D-/R+	Schrumpfnieren	CAPD /HD	1/7	Kadaver	CSA,MMF, SDH
2	F	50	10	D-/R+	Glomerulonephritis	CAPD / HD	1/9	Kadaver	Tac,MMF, SDH
3	F	61	1	D-/R+	Polyzystische Nierenerkrankung	HD	2	Kadaver	Tac,MMF, SDH Induktion
4	F	63	9	D+/R+	Diabetische Nephropathie	HD	8	Kadaver	Tac,MMF, SDH
5	M	52	4	D+/R+	Polyzystische Nierenerkrankung	CAPD	6	Kadaver	CSA,MMF, SDH
6	F	64	3	D-/R+	AL-Amyloidose	HD	6	Kadaver	Tac,MMF, SDH
7	M	44	4	D+/R+	Schrumpfnieren	HD	6	Kadaver	Tac,MMF, SDH

Tabelle 1: Basisparameter⁴⁸

Pat.=Patient, F=weiblich, M=männlich, D- =Spender, R =Empfänger, CAPD=Peritonealdialyse, HD=Hämodialyse, CSA=Cyclosporin-A, MMF=Mycophenolat-Mofetil, Tac=Tacrolimus, SDH=Prednisolon

Ergebnisse

Pat.	Symptome	Temp °C	Ganciclovir Tage	Koinfektionen	Therapie Koinfektionen	Hospitalisation Tage	Invasive Beatmung Tage	Abstoßungsreaktion bei Erkrankung	Patienten- überleben
1	Dyspnoe, Husten Schüttelfrost	36,4	25	HSV, Enterobac.	Pip/Taz, Klacid	28	10	Nein	ja
2	Dyspnoe, Husten, Fieber	39	21	PCP	Pip/Taz, Cotrim	30	0	Nein	Ja
3	Dyspnoe	37,7	37	Aspergillen	Pip/Taz, Voriconazol	61	40	ja	nein
4	Dyspnoe, Fieber	38,6	22	CMV-Gastritis	Pip/Taz, Vanco, Ceftazidim, Diflucan	57	23	ja	Ja
5	Belastungsdyspnoe, Fieber	39	28	PCP, EBV	Cotrim, Pip/Taz, Klacid	29	0	Nein	Ja
6	Belastungsdyspnoe	37,5	21	EBV, RSV Pseudom.	Ceftazidim	29	0	Nein	Ja
7	Dyspnoe, Fieber	38,5	14	PCP, Pseudom.	Tazobac, Cotrim, Cipro	18	0	Nein	ja

Tabelle 2: Klinik ⁴⁸

Pat=Patient, Temp=Temperatur in °C, HSV=Herpes-Simplex-Virus-1, Enterobac.=Enterobacter, PCP =Pneumocystis jirovecii Pneumonie, EBV=Epstein-Barr-Virus, RSV=Respiratory-Syncytial-Virus, Pseudomon.=Pseudomonas Aeruginosa, Pip/Taz=Piperacillin-Tazobactam, Cotrim=Cotrimoxazol, Cipro=Ciprofloxacin, Klacid=Clarithromycin

Ergebnisse

Pat.	CMV min	CMV max	CMV $\emptyset$	CMV Median	CMV σ	Zeit nach NTX bis erste Virämie (Tage)	Zeit nach NTX- maxVir (Tage)	Gesamtdauer Virämie Tage	CMV Kopien Plasma bei Erkrankung	CMV Kopien in BAL
1	15	563	130	57	180	20	76	220	0	6000
2	8	1120	315	37	473	30	112	100	26	1610
3	8	2000	669	651	643	39	39	22	8	53400
4	3	794	178	93,5	205	0	14	143	0	11600
5	1	119	46	29	46	9	70	110	29	763
6	1	279	113	125,5	100	7	60	80	212	46700
7	2	497	136	56	178	20	70	92	0	1110

Tabelle 3: Virämie und BAL ⁴⁸

Pat=Patient, CMV min=niedrigste Virämie, CMV max=maximale Virämie, $\emptyset$ =Durchschnitt, CMV Median=Virämie Median, σ =Standardabweichung, NTX=Nierentransplantation, maxVir=maximale Virämie, BAL=bronchoalveoläre Lavage, CMV-Virämie und BAL in Kopien/ μ gDNA

Ergebnisse

Pat.	CRP mg/dl	Leukozyten tsd./µl	LDH U/l	pO ₂ /pCo ₂ mmHg	pH	Krea /GFR Aufnahme	Krea /GFR Entlassung	Krea /GFR 12M	Krea / GFR 24M
1	5,5	7,8	490	62/30	7,48	1,0 / 66	0,7 / 92	0,9 / 67	0,8 / 77
2	2	5,9	217	174/23	7,40	2 / 35	2,1 / 21	2,3 / 24	2,4 / 22
3	1,2	8	209	42/48	7,41	1,7 / 34	Tod	-	-
4	30	3,2	581	40/22	7,18	3,5 / 13	Dialyse	Dialyse	Dialyse
5	4	7,2	166	49/31	7,44	2,3 / 32	2 / 26	2 / 26	1,8 / 30
6	3,6	11,7	335	85/32	7,52	2 / 27	1,7 / 33	3,3 / 12	3 / 15
7	12,6	5,2	321	55/25	7,39	2,3 / 34	1,9 / 41	2,1 / 36	1,9 / 37

Tabelle 4: Weitere Laborwerte⁴⁸

Pat.=Patient, CRP=C-reaktives Protein, LDH=Laktatdehydrogenase, Krea=Kreatinin mg/dl, GFR=glomeruläre Filtrationsrate ml/min

Ergebnisse

Pat.	Lymphopenie bei Aufnahme	Lymphozyten bei Aufnahme (prozentual / absolut)	Lymphopenie innerhalb 4 Wochen vor Aufnahme	Lymphozyten innerhalb 4 Wochen vor Aufnahme (prozentual / absolut)	Lymphozyten Verlauf (Mittelwert prozentual / absolut)
1	ja	10% / 780	n.a.	n.a.	8,4% / 700
2	ja	11% / 643	ja	n.a. / 644	8% / 440
3	grenzwertig / relative Lymphopenie	16,8% / 1008	ja	8,3% / 863	n.a
4	ja	9% / 450	n.a.	n.a	normwertig
5	relative Lymphopenie	15,6% / 1320	nein	normwertig	normwertig
6	nein	normwertig	relative Lymphopenie	16,5% / 1900	normwertig
7	grenzwertig / relative Lymphopenie	17% / 1071	nein	normwertig	15% / 663

Tabelle 5: Lymphozytenwerte

Prozentualangabe (Normwert 25-40%) und Absolutwerte in tsd./ μ l (Normwert 1-4,4), n.a.=keine Messung

3.2 Einzelbetrachtung der Patienten

3.2.1 Patient 1

Bei der 46-jährigen Patientin wurde im Februar 2006 eine allogene Leichennierentransplantation durchgeführt. Die zur Dialysepflichtigkeit führende Grunderkrankung waren beidseitige Schrumpfnieren unklarer Genese. Die Patientin war zuvor über 15 Monate peritoneal und über insgesamt 7 Jahre und 3 Monate hämodialysiert worden. Der CMV-Serostatus war D-/R+.

Im Rahmen von Nachsorgeuntersuchungen wurde wiederholt die CMV-Viruslast mittels PCR im Blut bestimmt. Hierbei kam es ab dem 20 Tag post-OP zu einem Anstieg der Titer auf maximal 563 Kopien/ μ gDNA (Abb. 1). Bei fehlenden klinischen Zeichen einer Erkrankung erfolgte keine weitere therapeutische Intervention. Über einen Gesamtzeitraum von 220 Tagen wurden wiederholt niedrig-positive Werte gemessen (Abb. 1).

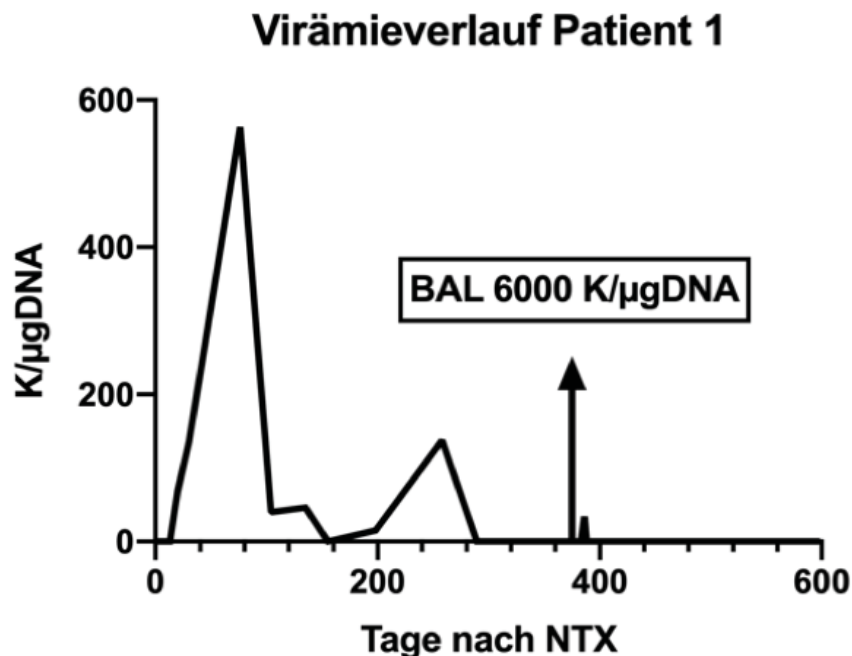


Abb. 1: Zeitlicher Verlauf der Virämie nach Transplantation und Zeitpunkt der BAL Patient 1
Auf der Y-Achse ist die Höhe der Virämie in Kopien/ μ gDNA aufgetragen, die X-Achse zeigt die Messzeitpunkte in Tagen nach Transplantation. Der Pfeil markiert den Zeitpunkt der BAL und die im BAL-Sekret gemessene Viruslast in Kopien/ μ gDNA.

Im März 2007, dreizehn Monate nach Transplantation, erfolgte bei Schüttelfrost, unproduktiven Husten und Verwirrtheit die stationäre Aufnahme. Der Auskultationsbefund war unauffällig. Die Temperatur betrug 36,4°C. Das CRP war mit 5,5 mg/dl leicht erhöht. Die Leukozyten waren normwertig. Es bestand allerdings eine Lymphopenie mit einem Anteil von 10% im Differentialblutbild (absolut 780 Lymphozyten/ μ l). Der Lymphozytenanteil war auch in Folgemessungen durchgehend und zum Teil deutlich erniedrigt (n=4, min. 3,6% (478/ μ l) max. 12% (1224/ μ l), Durchschnitt 8,4% (700/ μ l)). In den Wochen vor der stationären Aufnahme war keine Messung des Differentialblutbildes erfolgt. Die LDH war mit 490 U/l erhöht. Das Kreatinin lag bei 1,0 mg/dl, die GFR bei 66 ml/min.

Die Röntgen-Thoraxaufnahme zeigte bipulmonale fleckförmige Infiltrate der Mittel- und Unterfelder (Abb. 2). Im Verlauf wurde die Patientin beatmungspflichtig. Mittels bronchoalveolärer Lavage wurde eine CMV-Kopienzahl von 6000 Kopien/ μ gDNA nachgewiesen. Im Serum gelang kein CMV-Nachweis. Therapiert wurde mit Ganciclovir über 25 Tage. Danach erfolgte die Umstellung auf Valganciclovir. MMF wurde pausiert.

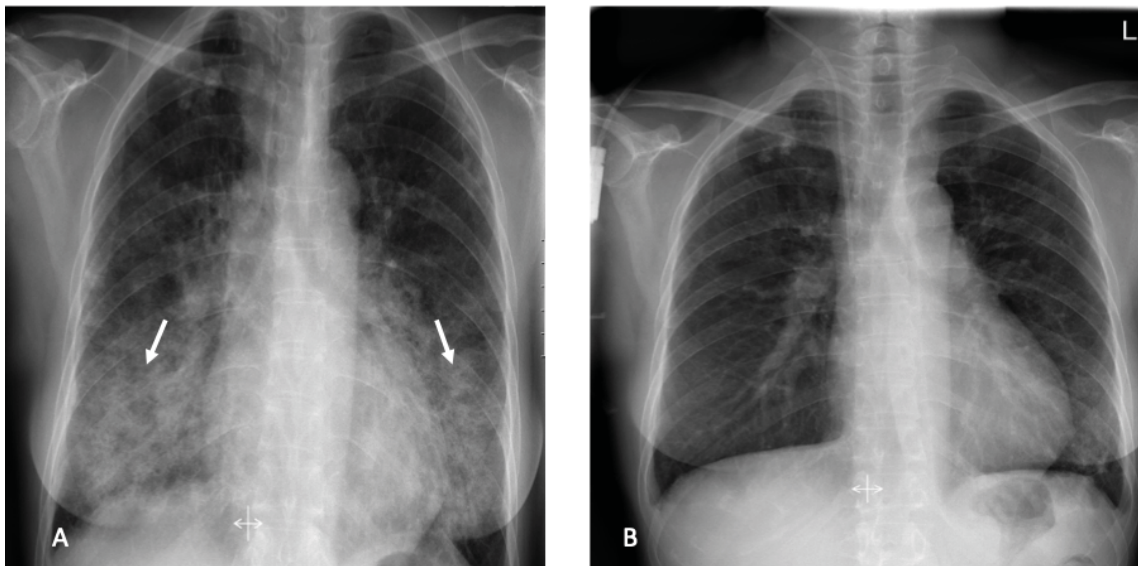


Abb. 2: Röntgen-Thorax Patient 1

(A) Am Aufnahmetag mit bipulmonalen nodulären Infiltraten (siehe Pfeile) und (B) im Verlaufsrontgen nach 19 Tagen mit deutlicher Regredienz.

Bei Verdacht auf bakterielle Superinfektion erfolgte eine begleitende antibiotische Therapie. Die Gesamtdauer der Hospitalisation betrug 28 Tage. Im weiteren Verlauf nach der Pneumonie trat keine erneute relevante CMV-Virämie auf. Bei der Entlassung waren der Kreatininwert mit 0,7 mg/dl und die GFR mit 92 ml/min. im Normbereich. Zwölf Monate nach Entlassung war der Kreatininwert 0,9 mg/dl und die GFR 67 ml/min. 24 Monate nach der Entlassung war das Kreatinin weiterhin stabil bei 0,8mg/dl, die GFR betrug 77 ml/min.

3.2.2 Patient 2

Bei der 50-jährigen Patientin wurde im Februar 2006 allogene eine Kadaverniere transplantiert. Eine Glomerulonephritis war ursächlich für die Dialysepflichtigkeit. Ein Jahr wurde peritoneal dialysiert, dann erfolgte über neun Jahre Hämodialyse. Der CMV-Serostatus war D-/R+. 30 Tage nach Transplantation kam es zunächst mit 8 Kopien/ μ gDNA zu einem einmaligen minimalen Anstieg der CMV-Kopienzahl.

90 Tage nach Transplantation kam es zu einem erneuten Anstieg der Kopienzahl mit einem Maximalwert von 1120 K/ μ l (Abb.3).

Bei Symptombefreiheit wurde zugewartet. Im weiteren Verlauf waren die Werte rückläufig. Über eine Gesamtdauer von 100 Tagen waren CMV-Kopien im Serum in allerdings nicht relevanter Kopienzahl nachweisbar (Abb. 3).

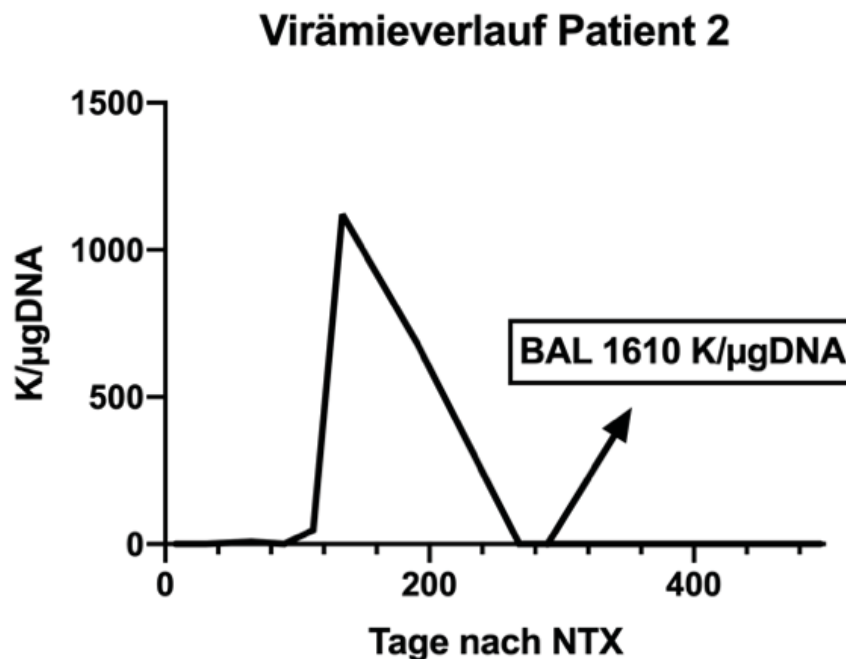


Abb. 3: Zeitlicher Verlauf der Virämie nach Transplantation und Zeitpunkt der BAL Patient 2
 Auf der Y-Achse ist die Höhe der Virämie in Kopien/μgDNA aufgetragen, die X-Achse zeigt die Messzeitpunkte in Tagen nach Transplantation. Der Pfeil markiert den Zeitpunkt der BAL und die im BAL-Sekret gemessene Viruslast in Kopien/μgDNA.

Im Dezember 2006, 10 Monate nach Transplantation, erfolgte bei unproduktivem Husten, Gelenkschmerzen und Verschlechterung des Allgemeinzustandes die stationäre Aufnahme. Die Körpertemperatur betrug 39°C. Der Auskultationsbefund war unauffällig. Das CRP bei Aufnahme betrug 2 mg/dl, die Leukozyten und die LDH waren normwertig. Das Kreatinin war mit 2 mg/dl erhöht (GFR 35 ml/min). In den Vormessungen lag das Kreatinin im Bereich von 1,2 mg/dl. Bei Aufnahme fand sich im Differentialblutbild bei normaler Leukozytenzahl eine Lymphopenie (relativ 10,9%, absolut 643 Lymphozyten/μl). Im stationären Verlauf ergaben zweimalige Bestimmungen des Differentialblutbildes eine Lymphopenie mit relativ 7,7% und 8,2% sowie absolut 331/μl und 541/μl. Vier Wochen vor der stationären Aufnahme aufgrund der Pneumonie war bereits eine Lymphopenie im Differentialblutbild auffällig (644/μl und 813/μl). Die CMV Kopienzahl im Serum betrug 26 Kopien/μgDNA.

Die Röntgen-Thoraxaufnahme bei stationärer Aufnahme zeigte kleinfleckige unscharf begrenzte, zum Teil interstitielle Infiltrate (Abb. 4).

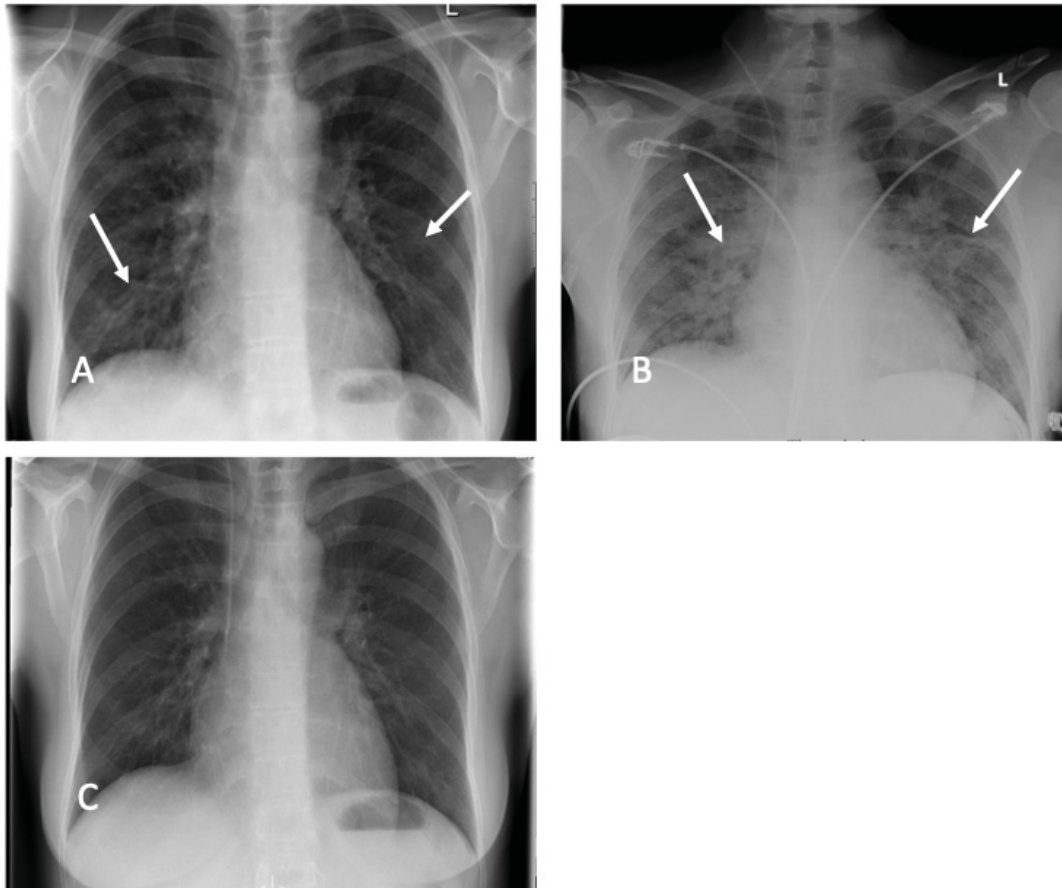


Abb. 4: Röntgen Thorax Patient 2

(A) Am Aufnahmetag mit bipulmonalen kleinfleckigen interstitiellen Verdichtungen und (B) im Verlauf von 6 Tagen mit zunächst deutlicher Befundverschlechterung. Nach 12 Tagen zeigt sich eine Befundnormalisierung (C).

Nach initialer Befundverschlechterung nach 6 Tagen zeigte eine abschließende Röntgen-Thoraxaufnahme 12 Tage nach Aufnahme eine Befundnormalisierung (Abb. 4).

In der BAL wurde eine CMV-Kopienzahl von 1610 Kopien/ μ gDNA gemessen, sowie mittels PCR *Pneumocystis jirovecii* nachgewiesen.

Es erfolgte eine Therapie mit Ganciclovir über 21 Tage, sowie im Verlauf die Oralisierung auf Valganciclovir. MMF wurde pausiert. Die Koinfektionen wurden antibiotisch behandelt. Die Gesamtdauer der stationären Behandlung betrug 30

Tage. Bei Entlassung betrug der Kreatininwert 2,1 mg/dl, die GFR 21 ml/min. Die Nierenretentionswerte waren fortan dauerhaft höher, als vor der stationären Aufnahme. Das Kreatinin nach 12 Monaten betrug 2,3 mg/dl bei einer GFR von 24 ml/min. Nach 24 Monaten lag das Kreatinin bei 2,4 mg/dl und die GFR bei 22 ml/min.

3.2.3 Patient 3

Der 50-jährigen Patientin wurde im September 2006 eine Kadaverniere transplantiert. Eine polzystische Nierenerkrankung war ursächlich für die Dialysepflichtigkeit. Zuvor war bereits 1996, nach sechsjähriger Hämodialyse, erstmalig eine Niere transplantiert worden. 2004 erfolgte bei Transplantatversagen infolge de-novo membrano-proliferativer Glomerulonephritis die Transplantatnephrektomie. Die Patientin wurde bis zur Zweittransplantation erneut über zwei Jahre hämodialysiert.

Der CMV-Serostatus war D-/R+. Drei Tage nach Transplantation bekam die Patientin Fieber und Dyspnoe. Das CRP war mit 1,2 mg/dl nicht wesentlich erhöht. Die Leukozyten waren mit 8 tsd./ μ l normwertig. Der Anteil von Lymphozyten im Differentialblutbild betrug 16,8% (absolut 1008/ μ l). Vier Wochen zuvor, unmittelbar nach Transplantation, war ein Wert von 8,3% (absolut 863/ μ l) gemessen worden. Das Kreatinin betrug 1,7 mg/dl und die GFR 32 ml/min. Bei Nachweis von pneumonischen Infiltraten (Abb. 6) erfolgte eine empirische Antibiose mit einem Breitspektrumantibiotikum mit zunächst gutem Ansprechen. Aufgrund erhöhter Nierenretentionswerte erfolgte eine perkutane diagnostische Nierenbiopsie, die eine geringgradige vaskuläre Abstoßungsreaktion zeigte. Die Immunsuppression wurde daraufhin von CSA auf Tacrolimus umgestellt. Hierunter kam es zu einer Verbesserung und Stabilisierung der Transplantatfunktion.

39 Tage nach Transplantation kam es erstmalig zu einer CMV Virämie mit Höchstwerten von 2000 Kopien/ μ gDNA (Abb. 5.). Eine antivirale Therapie erfolgte zunächst nicht. Die Virämie zeigte sich anfänglich spontan regredient. Im weiteren Verlauf verschlechterte sich die respiratorische Situation jedoch

erneut, die Patientin wurde beatmungs- und intensivpflichtig. Im Serum gelang der positive Nachweis von Aspergillenantigen, daraufhin wurde die Therapie um Voriconazol eskaliert. Bronchoskopisch gelang mittels BAL der PCR-Nachweis von CMV, die Kopienzahl betrug 53000 Kopien/ μ gDNA. Im Serum fanden sich zu diesem Zeitpunkt 8 Kopien/ μ gDNA. Es wurde über einen Zeitraum von 37 Tagen mit Ganciclovir i.v. behandelt. Die Patientin wurde über insgesamt 40 Tage invasiv beatmet. Es kam zunächst zu einer Besserung der Symptome. Die Patientin konnte extubiert werden und war respiratorisch stabil, die Transplantatfunktion war ebenfalls stabil. 61 Tage nach Krankenhausaufnahme verstarb die Patientin unerwartet an einer malignen Herzrhythmusstörung.

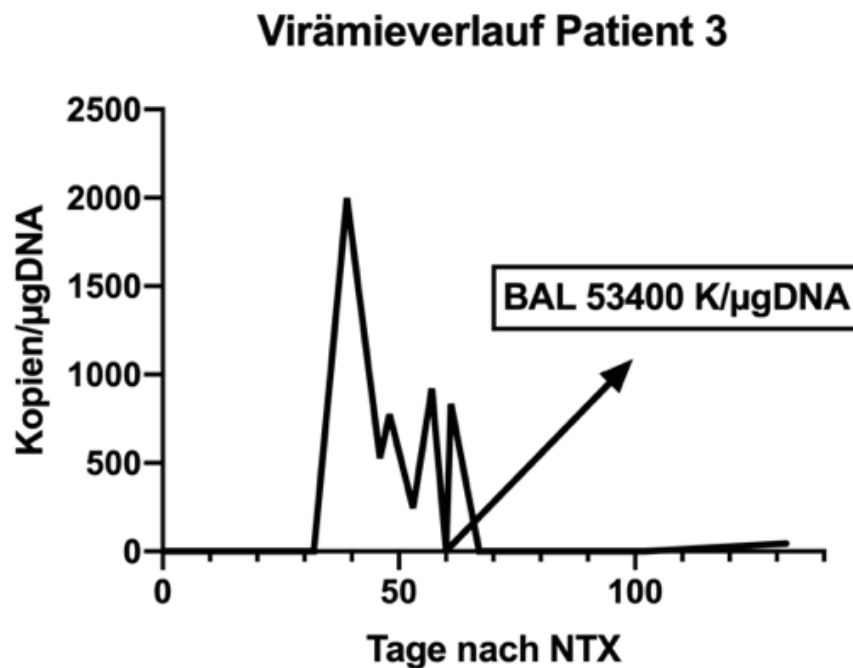


Abb. 5: Zeitlicher Verlauf der Virämie nach Transplantation und Zeitpunkt der BAL Patient 3
 Auf der Y-Achse ist die Höhe der Virämie in Kopien/ μ gDNA aufgetragen, die X-Achse zeigt die Messzeitpunkte in Tagen nach Transplantation. Der Pfeil markiert den Zeitpunkt der BAL und die im BAL-Sekret gemessene Viruslast in Kopien/ μ gDNA

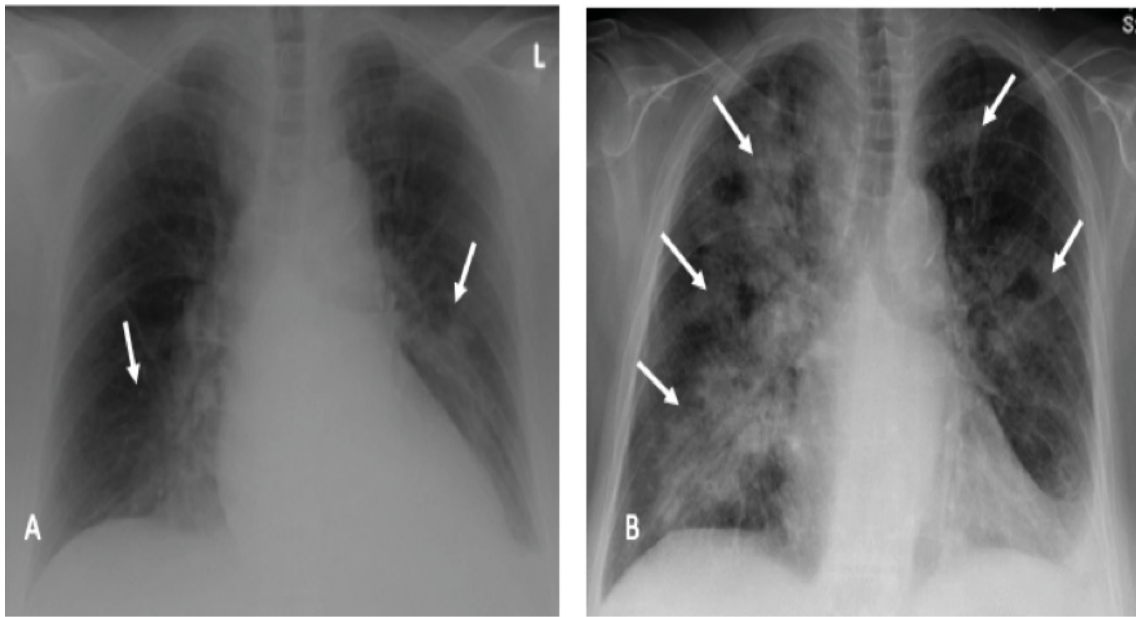


Abb. 6: Röntgen-Thorax Patient 3

(A) Bei Symptombeginn drei Tage nach Transplantation mit bds. geringen pneumonischen Infiltraten und
(B) im Verlauf nach drei Wochen bei deutlicher Befundzunahme mit bilateralen multiplen fleckförmigen Infiltraten.

3.2.4 Patient 4

Bei der 62-jährigen Patientin wurde im Juni 2006 eine allogene Leichennierentransplantation durchgeführt. Die zur Dialysepflichtigkeit führende Grunderkrankung war eine diabetische Nephropathie. Die Patientin war zuvor acht Jahre hämodialysiert worden. Der CMV-Serostatus war D+/R+. Unmittelbar nach Transplantation war es zu einer CMV-Infektion mit positivem CMV-DNA Nachweis im Serum gekommen. Valganciclovir 450 mg wurde zweimal pro Woche über einen Zeitraum von 220 Tagen verabreicht. 90 Tage nach Sistieren der initialen Virämie kam es noch unter der Prophylaxe zu einer erneuten Virämieepisode ohne Krankheitssymptome (Abb. 7).

Virämieverlauf Patient 4

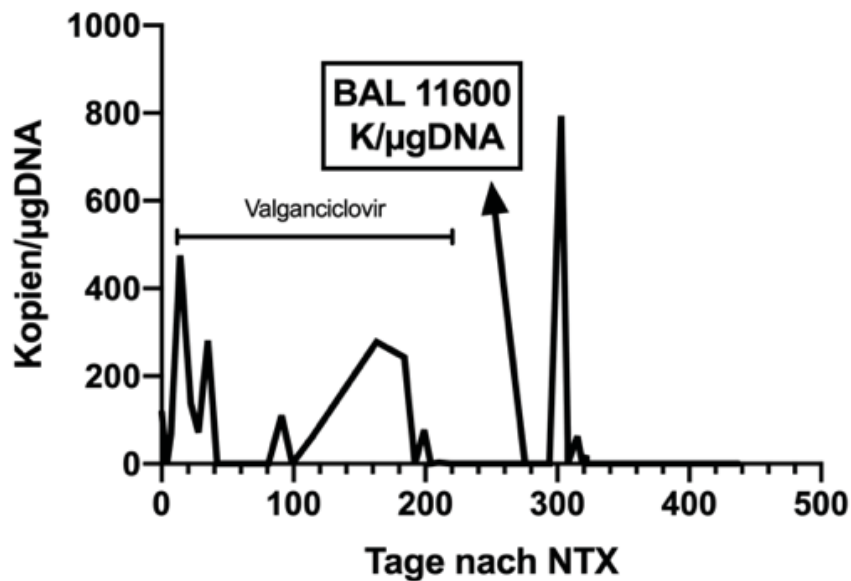


Abb. 7: Zeitlicher Verlauf der Virämie nach Transplantation und Zeitpunkt der BAL Patient 4

Auf der Y-Achse ist die Höhe der Virämie in Kopien/µgDNA aufgetragen, die X-Achse zeigt die Messzeitpunkte in Tagen nach Transplantation. Der Pfeil markiert den Zeitpunkt der BAL und die im BAL-Sekret gemessene Viruslast in Kopien/µgDNA. Der Bereich der Klammer zeigt den Zeitraum, über den Valganciclovir verabreicht wurde.

Zwei Monate nach Beendigung der Prophylaxe wurde die Patientin mit Fieber und Verschlechterung des Allgemeinzustandes stationär aufgenommen. Der Auskultationsbefund war unauffällig. Die Temperatur betrug 38,6°C. Es entwickelte sich eine rasche respiratorische Insuffizienz mit Notwendigkeit der invasiven Beatmung über insgesamt 23 Tage. Das CRP war bei Aufnahme mit 30 mg/dl deutlich erhöht. Es bestand eine Leukopenie mit 3,2 tsd./µl. Am Folgetag wurde im Differentialblutbild eine Lymphopenie mit 9% (absolut 450 Lymphozyten/µl) gemessen. Ein Differentialblutbild zwei Monate vor Aufnahme war unauffällig gewesen. Im weiteren Verlauf kam es zu keiner weiteren Lymphopenie. Die LDH war mit 581 U/l deutlich erhöht. Das Kreatinin betrug 3,5 mg/dl, die GFR war mit 13 ml/min deutlich vermindert.

Bei Aufnahme erfolgten eine Röntgenaufnahme sowie Computertomographie des Thorax. Es zeigte sich eine ausgedehnte bipulmonale Pneumonie (Abb. 8 und 9).

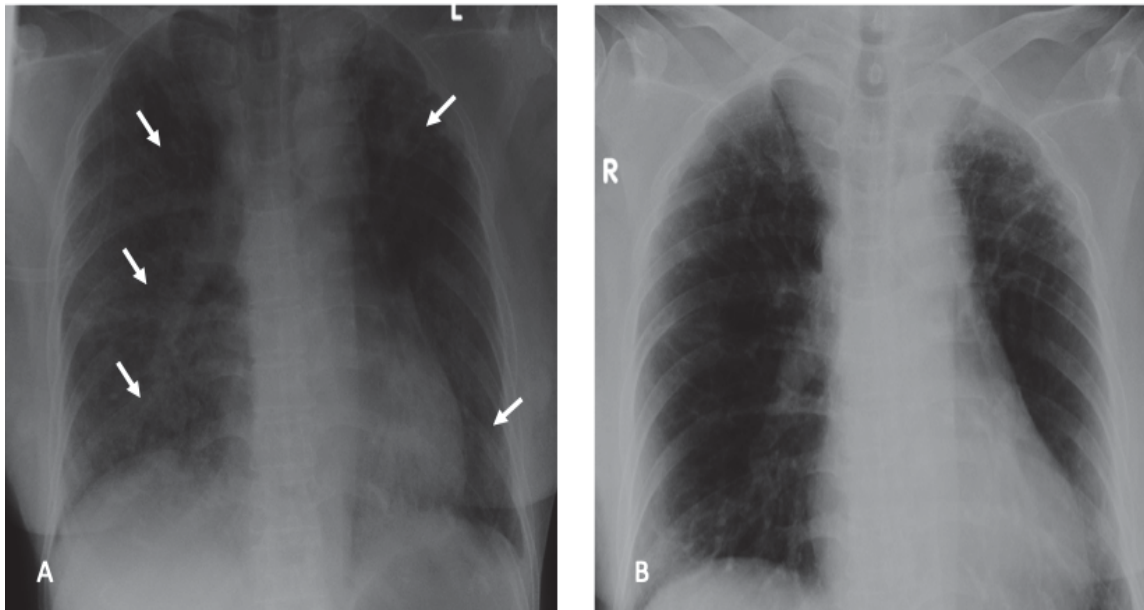


Abb. 8: Röntgen-Thorax Patient 4

(A) Bei Aufnahme mit einer generalisierten interstitiellen Zeichnungsvermehrung und (B) nach 56 Tagen mit deutlicher Befundbesserung

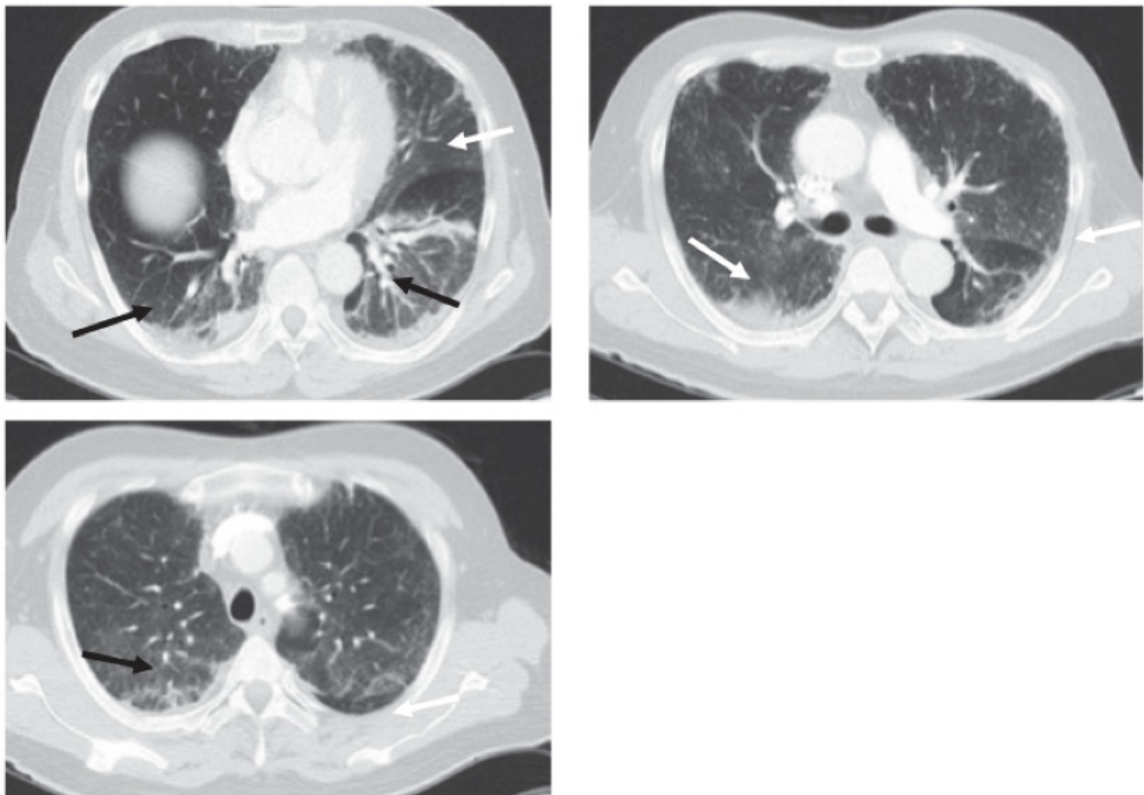


Abb. 9: CT-Thorax Patient 4

Bei Aufnahme mit dem Bild ausgedehnte beidseitige flächenhafte Infiltrate mit positivem Bronchopneumogramm (schwarze Pfeilmarkierungen), in der oberen Lungenpartie milchglasartige

Trübungen (weiße Pfeilmarkierungen)

Die BAL ergab eine CMV-Kopienzahl von 11600 Kopien/ μ gDNA. Ganciclovir wurde zunächst täglich für 22 Tage verabreicht. Im Verlauf wurde die Patientin bei Transplantatversagen infolge Abstoßung erneut dauerhaft dialysepflichtig.

Aufgrund der Schwere der Infektion war zuvor die immunsuppressive Therapie auf Prednisolon in niedriger Dosierung reduziert worden. Bei einer begleitenden CMV-Gastritis erfolgte eine Nachbehandlung mit Ganciclovir in nierenadaptierter Dosis dreimal pro Woche an Dialysetagen.

Aufgrund des hohen CRP-Wertes erfolgte eine kalkulatorische antibiotische und antimykotische Therapie. Es ließen sich jedoch keine Koinfektionen nachweisen. Die Gesamtdauer der Hospitalisierung betrug 57 Tage.

3.2.5 Patient 5

Bei dem 51-jährigen Patienten wurde im Januar 2007 eine allogene Leichennierentransplantation durchgeführt. Die zur Niereninsuffizienz führende Grunderkrankung war eine polyzystische Nierenerkrankung. Der Patient war zuvor 6 Jahre lang peritoneal dialysiert worden. Der CMV Serostatus war D+/R+.

Neun Tage nach Transplantation waren erstmalig CMV-Kopien im Serum aufgefallen, die Kopienzahl war allerdings sehr gering. Es bestanden keine Symptome einer CMV-Infektion oder Erkrankung. Die Gesamtdauer erhöhter CMV-Kopien im Serum betrug 110 Tage (Abb. 10).

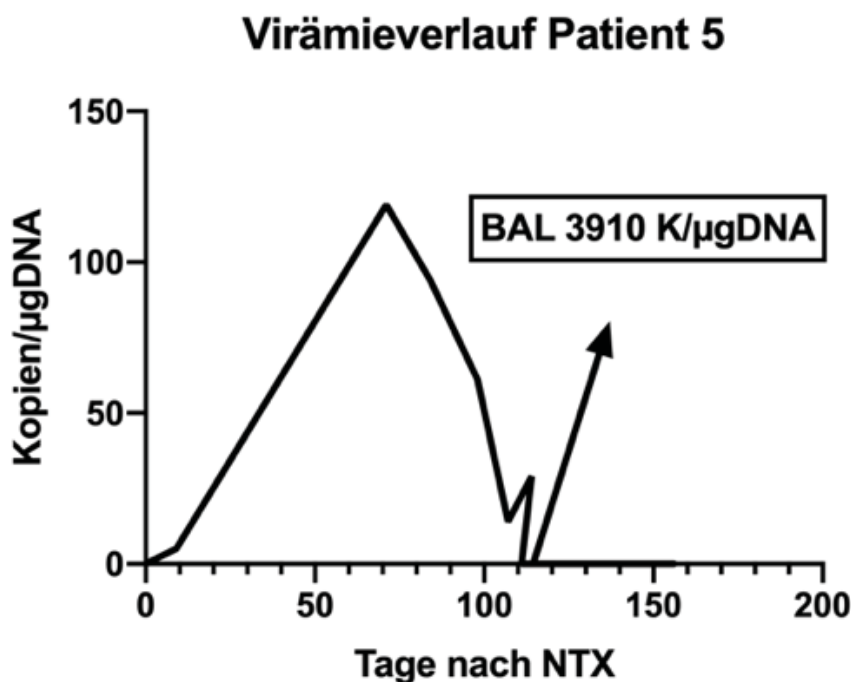


Abb. 10: Zeitlicher Verlauf der Virämie nach Transplantation und Zeitpunkt der BAL Patient 5
 Auf der Y-Achse ist die Höhe der Virämie in Kopien/µgDNA aufgetragen, die X-Achse zeigt die Messzeitpunkte in Tagen nach Transplantation. Der Pfeil markiert den Zeitpunkt der BAL und die im BAL-Sekret gemessene Viruslast in Kopien/µgDNA

Vier Monate nach Transplantation erfolgte die stationäre Aufnahme wegen Belastungsdyspnoe und Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Die Körpertemperatur betrug 39°C. Der Auskultationsbefund war unauffällig. Das CRP betrug 4 mg/dl. Die Leukozyten waren normwertig, es zeigte sich am Aufnahmetag eine relative Lymphopenie im Differentialblutbild von 15,6% bei einem normwertigen Absolutwert der Lymphozyten von 1320/µl. Im Verlauf fanden sich Normwerte. Bei Messungen des Differentialblutbildes einen Monat vor stationärer Aufnahme fanden sich ebenfalls normwertige Lymphozyten. Die LDH war bei Aufnahme normwertig. Das Kreatinin betrug 2,3 mg/dl, die GFR 32 ml/min.

Die Bronchoskopie ergab in der BAL eine CMV-Kopienzahl von 763 Kopien/ μ gDNA, die transbronchiale Biopsie 3910 Kopien/ μ gDNA. Die Kopienzahl im Serum betrug 29 Kopien/ μ gDNA. Des Weiteren fand sich der Nachweis von EBV und *Pneumocystis jirovecii*. Die Behandlung erfolgte antibiotisch sowie mit Ganciclovir über 28 Tage. Im Verlauf wurde auf Valganciclovir oralisiert. Im Röntgen-Thorax bei Aufnahme zeigte sich eine diffuse knotige Zeichnungsvermehrung über beiden Lungenfeldern (Abb. 11). Das CT des Thorax zeigte noduläre milchglasartige Verdichtungen (Abb. 12). Sieben Tage nach Therapiebeginn waren die Befunde in Kontrollaufnahmen deutlich regredient.

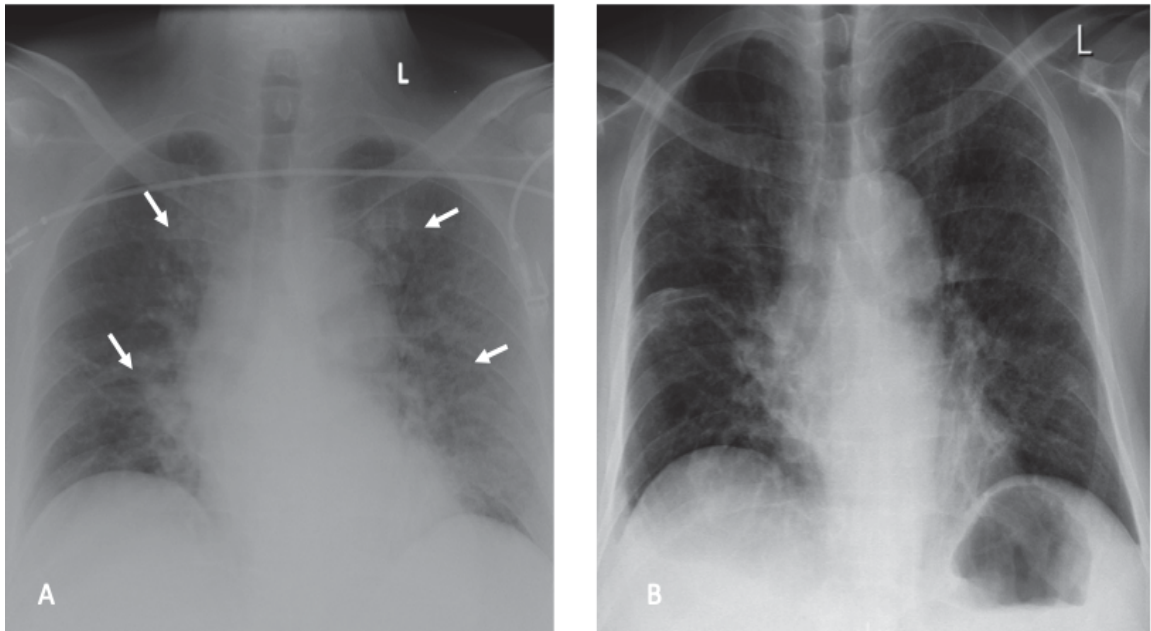


Abb. 11: Röntgen-Thorax Patient 5

(A) Bei Aufnahme mit einer beidseitigen zentralen diffus-nodulären Zeichnungsvermehrung und (B) nach 7 Tagen mit Befundregredienz

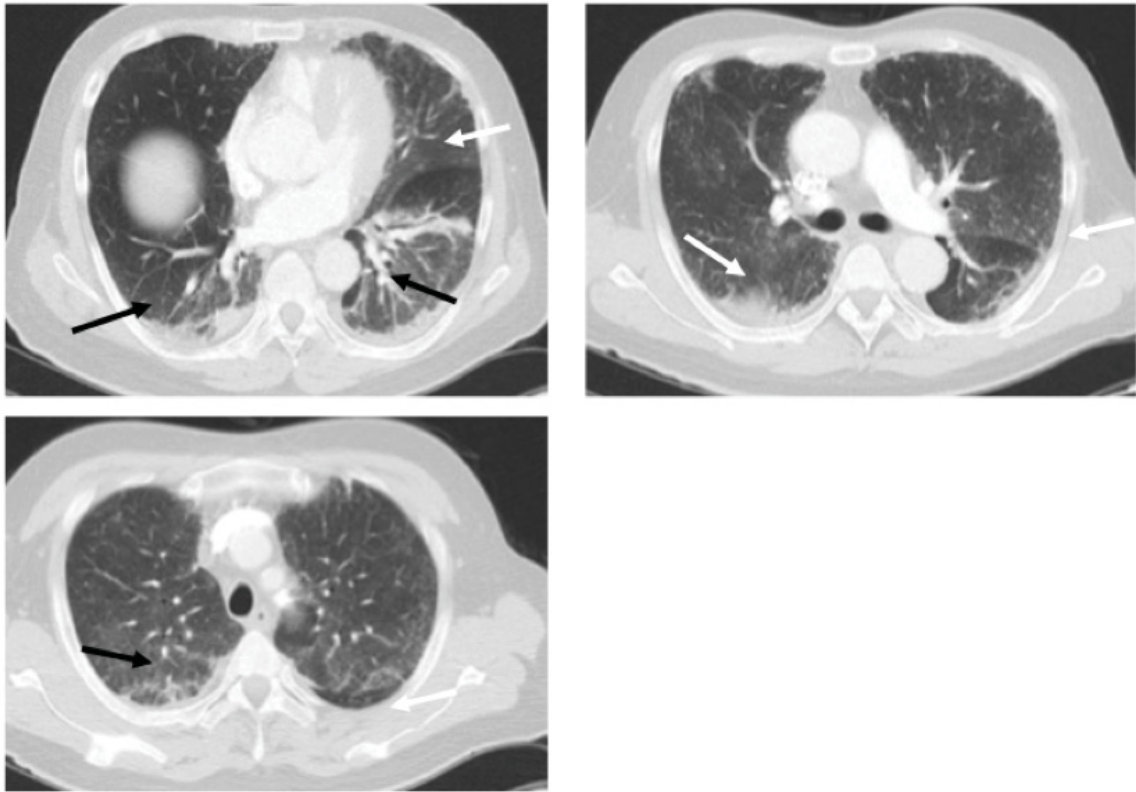


Abb. 12: CT-Thorax Patient 5

Bei Aufnahme. Es zeigen sich bipulmonal-noduläre (schwarze Pfeile) und milchglasartige Verdichtungen (weiße Pfeile)

Die Gesamtdauer der Hospitalisierung betrug 29 Tage. Bei Entlassung betrug das Kreatinin 2 mg/dl, die GFR 26 ml/min. Das Kreatinin nach 12 Monaten betrug 2,0 mg/dl, die GFR 26 ml/min, nach 24 Monaten lag das Kreatinin bei 1,8 mg /dl, die GFR bei 30 ml/min.

3.2.6 Patient 6

Die 64-jährige Patientin erhielt im Juli 2007 eine allogene Leichennierentransplantation. Die zur Dialysepflichtigkeit führende Grunderkrankung war eine Nierenschädigung im Rahmen einer AL-Amyloidose. Es erfolgte eine Hämodialyse über 6 Jahre. Der CMV-Serostatus war D-/R+. Unmittelbar nach Transplantation fanden sich niedrige CMV-Kopienzahlen im Serum. Die Patientin war in diesem Zeitraum symptomfrei. Die Gesamtdauer erhöhter Meßwerte betrug 80 Tage (Abb. 13).

Drei Monate nach Transplantation erfolgte die stationäre Aufnahme bei Verschlechterung des Allgemeinzustandes und Belastungsdyspnoe. Die Körpertemperatur betrug 37,5 °C. Der Auskultationsbefund war unauffällig. Das CRP betrug 3,6 mg/dl, es bestand eine Leukozytose von 11,7 tsd./ μ l. Die LDH war mit 335 erhöht. Ein Differentialblutbild im Rahmen einer Routinekontrolle eine Woche zuvor zeigte eine Leukozytenerhöhung von 11,8 tsd./ μ l und eine nur relative Lymphopenie von 16,8 % mit einer normwertigen absoluten Lymphozytenzahl. Das Kreatinin betrug 2 mg/dl, die GFR 27 ml/min. Im Serum fand sich erneut CMV in einer niedrigen Kopienzahl (212 Kopien/ μ gDNA). Die BAL ergab eine Kopienzahl von 46700 K/ μ gDNA, sowie den Nachweis von RSV und Pseudomonas Spezies.

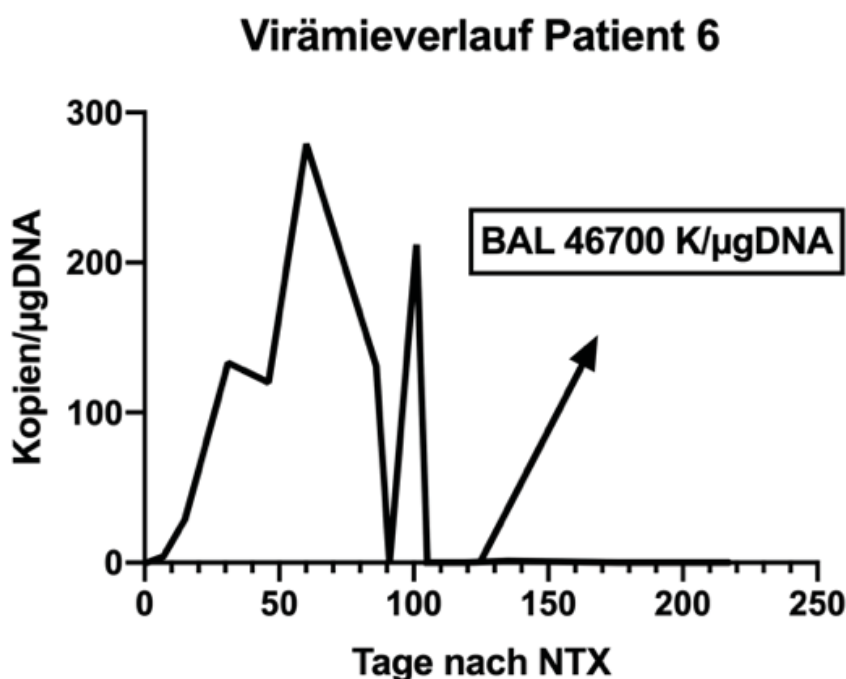


Abb. 13: Zeitlicher Verlauf der Virämie nach Transplantation und Zeitpunkt der BAL Patient 6
 Auf der Y-Achse ist die Höhe der Virämie in Kopien/ μ gDNA aufgetragen, die X-Achse zeigt die Messzeitpunkte in Tagen nach Transplantation. Der Pfeil markiert den Zeitpunkt der BAL und die im BAL-Sekret gemessene Viruslast in Kopien/ μ gDNA

Am Aufnahmetag erfolgte eine Röntgenaufnahme sowie Computertomographie des Thorax. Hier zeigten sich infiltrative Veränderungen in Form von milchglasartigen Trübungen und nodulären Verdichtungen (Abb. 14 und 15).

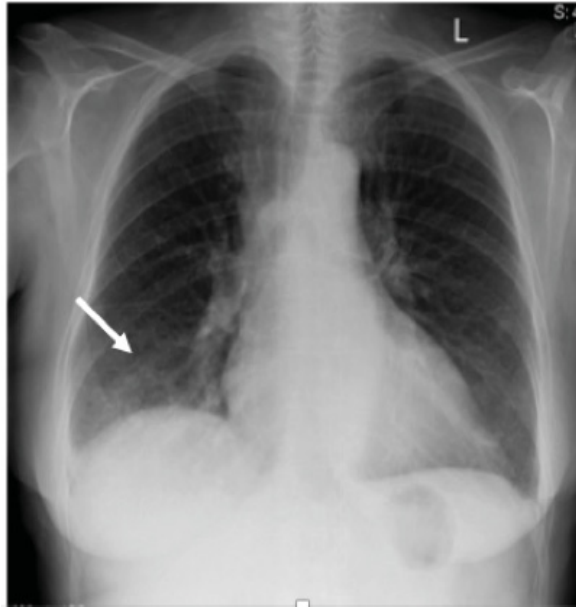


Abb. 14: Röntgen-Thorax Patient 6

Bei Aufnahme zeigt sich rechts basal eine feinretikuläre umschriebene Zeichnungsvermehrung

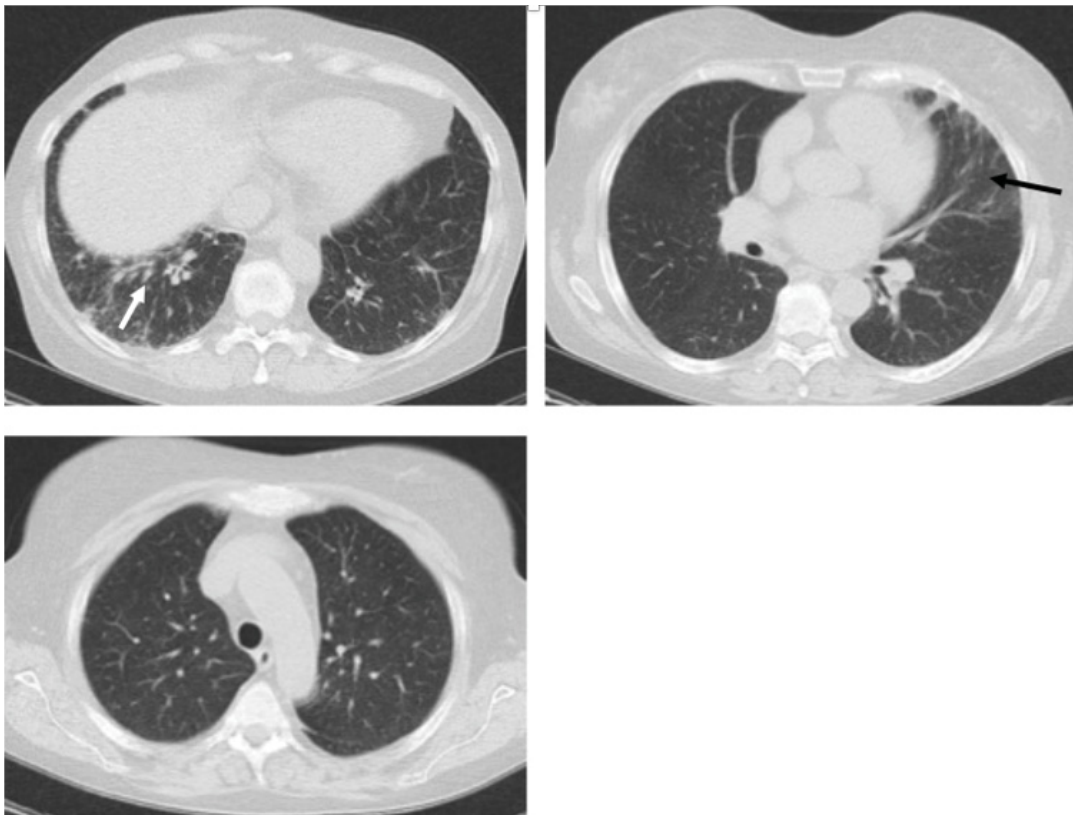


Abb. 15: CT-Thorax Patient 6

Bei Aufnahme finden sich rechts basal Zeichen einer Bronchiolitis (weißer Pfeil), im linken Oberlappensegment zeigt sich eine milchglasartige Trübung und noduläre Verdichtung (schwarzer Pfeil).

Ganciclovir sowie eine begleitende Antibiose wurden über drei Wochen verabreicht. Danach erfolgte die Oralisierung auf Valganciclovir. Die MMF Dosis wurde reduziert. Die Immunsuppression mit Tacrolimus wurde beibehalten. Die Gesamtdauer der Hospitalisierung betrug 29 Tage. Das Kreatinin bei Entlassung betrug 1,7 mg/dl, die GFR 33 ml/min. Nach 12 Monaten hatten sich die Nierenretentionswerte verschlechtert. Das Kreatinin betrug 3,3 mg/dl, die GFR 12 ml/min. Das Kreatinin nach 24 Monaten betrug 3 mg/dl, die GFR 15 ml/min.

2009 kam es im Rahmen wiederholter schwerer Infekte zu einer Abstoßungsreaktion mit Transplantatverlust und erneuter Dialysepflichtigkeit.

3.2.7 Patient 7

Bei dem 43 Jahre alten Patienten erfolgte im Dezember 2006 eine allogene Leichennierentransplantation. Die zur Dialysepflichtigkeit führende Grunderkrankung waren Schrumpfnieren unbekannter Genese. Der Patient war zuvor über 6 Jahre hämodialysiert worden. Der CMV-Serostatus war D+/R+. Zwei Wochen nach Transplantation kam es zu einer schweren interstitiellen Abstoßungsreaktion, die mit einem Steroidstoß erfolgreich behandelt wurde. 20 Tage nach Transplantation war erstmalig eine erhöhte CMV-Kopienzahl im Blut gemessen worden. Der Patient war symptomfrei. Die maximale Virämie betrug 497 Kopien/µgDNA (Abb. 16). Die Gesamtdauer positiv im Blut nachweisbarer CMV-Werte betrug 92 Tage.

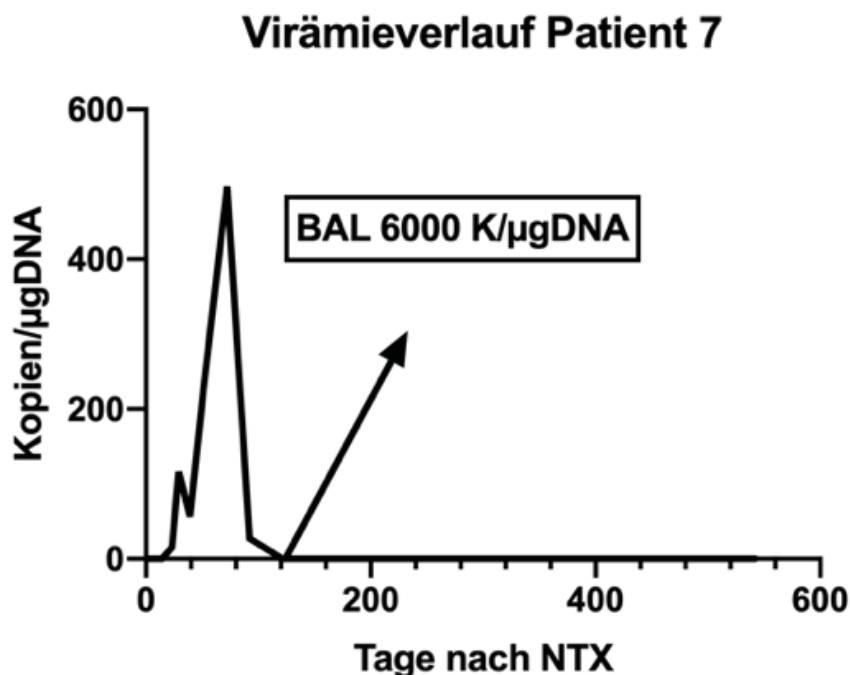


Abb. 16: Zeitlicher Verlauf der Virämie nach Transplantation und Zeitpunkt der BAL Patient 7
 Auf der Y-Achse ist die Höhe der Virämie in Kopien/µgDNA aufgetragen, die X-Achse zeigt die Messzeitpunkte in Tagen nach Transplantation. Der Pfeil markiert den Zeitpunkt der BAL und die im BAL-Sekret gemessene Viruslast in Kopien/µgDNA

Die stationäre Aufnahme erfolgte 4 Monate nach Transplantation aufgrund einer Reduktion des Allgemeinzustandes, Dyspnoe und Schüttelfrost. Die Temperatur betrug 38,5°C. Es ließen sich beidseitig basal feuchte Rasselgeräusche auskultieren. Bei Aufnahme waren die Leukozyten normwertig. Das Differentialblutbild zeigte mit 17% relativ und absolut 1071 Lymphozyten/µl eine Lymphopenie, welche sich am Folgetag mit 15,8% und respektive absolut 663/µl noch verstärkte. Nach vier Wochen waren die Werte der Lymphozyten wieder normalisiert. Ein Differentialblutbild 8 Wochen zuvor zeigte keine Auffälligkeiten. Bei Aufnahme war das CRP mit 12,6 mg/dl erhöht. Die LDH war erhöht mit 321 U/l. Das Kreatinin betrug 2,3 mg/dl, die GFR 34 ml/min. Die Röntgenaufnahme des Thorax zeigte beidseitig in den Unterfeldern diskrete Verdichtungen wie bei einer interlobulären Flüssigkeitsansammlung (Abb. 17). Die daraufhin durchgeführte Computertomographie des Thorax zeigte bipulmonale milchglasartige Infiltrate (Abb. 18).

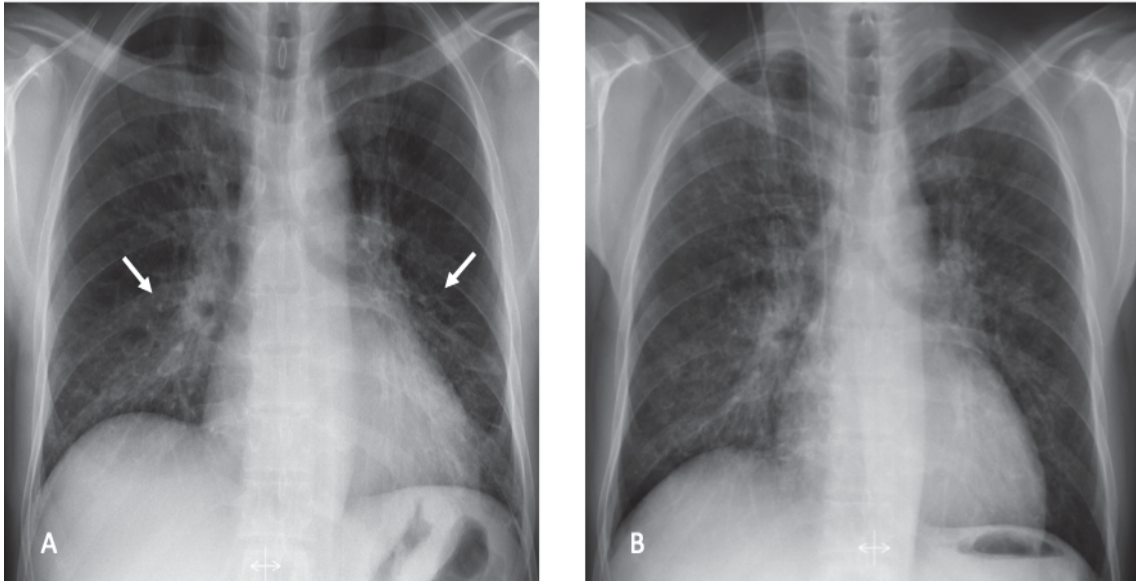


Abb. 17: Röntgen-Thorax Patient 7

(A) bei Aufnahme mit betontem Hilus und pulmonaler Mehrzeichnung beidseits und (B) nach 14 Tagen mit nur leichter Regredienz

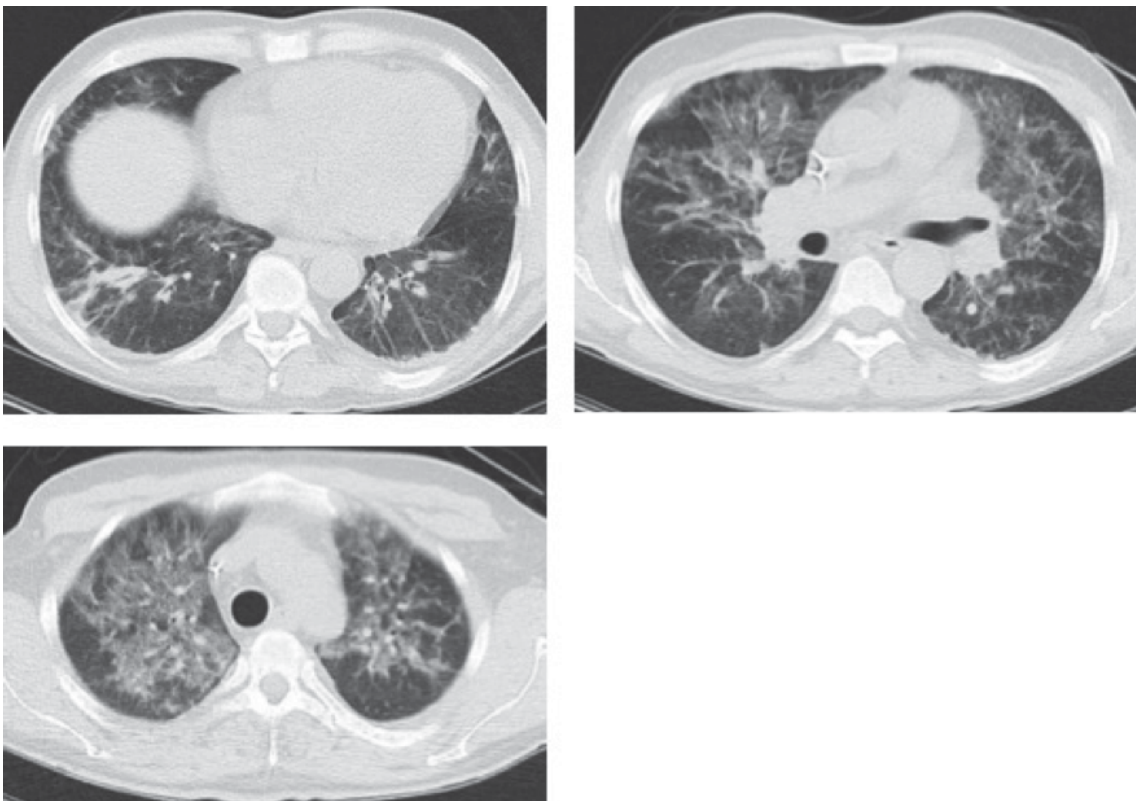


Abb. 18: CT-Thorax Patient 7

Bei Aufnahme bipulmonale milchglasartige Infiltrate mit peripherer Aussparung

Die bronchoalveoläre Lavage ergab eine CMV Kopienzahl von 1110 Kopien/ μ gDNA. Des Weiteren ließen sich *Pseudomonas* Spezies und *Pneumocystis jirovecii* nachweisen. Ganciclovir sowie eine Antibiose nach Restistogramm wurden über zwei Wochen intravenös verabreicht. Im Anschluß erfolgte eine Oralisierung der antiviralen Therapie auf Valganciclovir. MMF wurde abgesetzt. Die Gesamtdauer der Hospitalisierung betrug 18 Tage.

Das Kreatinin betrug bei Entlassung 1,9 mg/dl, die GFR lag bei 41 ml/min. Nach 12 Monaten lag der Kreatininwert bei 2,1 mg/dl, die GFR betrug 36 ml/min. Nach 24 Monaten lag der Kreatininwert bei 1,9 mg/dl und die GFR betrug 37 ml/min.

4 Diskussion und Schlußfolgerungen

Diese Studie untersucht retrospektiv alle Nierentransplantierten von Januar 2004-2008 an der Universitätsklinik Düsseldorf auf eine isolierte CMV-Replikation in der Lunge bei Fehlen einer gleichzeitigen relevanten CMV-Replikation im Blut. Es wurden sieben Patienten identifiziert, die per Definition einer mittleren Risikokonstellation angehörten, und bei denen im Durchschnitt sechs Monate oder länger nach Nierentransplantation eine pulmonale CMV-Replikation bei klinischem und radiologischen Nachweis einer Pneumonie ohne einhergehende relevante CMV-Virämie aufgetreten war.

4.1 Interstitielle Pneumonie nach Nierentransplantation

4.1.1 Gesamtinzidenz

Innerhalb des Beobachtungszeitraumes wurden 25 Patienten (5,8%) von 434 Nierentransplantierten am Universitätsklinikum Düsseldorf wegen einer interstitiellen Pneumonie stationär behandelt.

In der Literatur finden sich uneinheitliche Zahlen bezüglich der Gesamtinzidenz von Pneumonien nach Nierentransplantation. Insbesondere aber findet sich häufig keine klare Differenzierung zwischen interstitieller und lobulärer beziehungsweise Lobärpneumonie bei Nierentransplantierten.

Solazzo et al. fanden in der retrospektiven Untersuchung von 500 Nierentransplantierten in 12 Fällen (2,4%) eine interstitielle Pneumonie ⁴⁹.

In einer retrospektiven Studie von Chang et al. trat bei 92 von 565 Nierentransplantierten (16,2%) eine Pneumonie auf. In der Mehrzahl handelte es sich um bakterielle Infektionen. In nur 2,2% der Fälle (n=2) handelte es sich um eine interstitielle Pneumonie. Bei diesen zwei Patienten gelang der Nachweis von CMV mittels BAL ⁵⁰.

Hoyo et al. untersuchten Patienten nach Nierentransplantation über einen Zeitraum von fünf Jahren prospektiv auf das Auftreten einer Pneumonie. Von 610 Patienten trat in 54 Fällen (8,8%) eine Pneumonie auf. In der Mehrzahl handelte es sich um bakterielle Infektionen, in nur zwei Fällen (3,8% aller Pneumonien) waren virale Pathogene für die Pneumonie ursächlich, der Nachweis von CMV in der BAL gelang hierbei nicht ⁵¹.

Aufgrund der in der Literatur uneinheitlichen Differenzierung der Genese einer Pneumonie nach Nierentransplantation, läßt sich anhand des Vergleichs mit unseren Daten keine abschließende Aussage bezüglich der Gesamtinzidenz einer interstitiellen Pneumonie nach Nierentransplantation treffen.

4.1.2 Inzidenz pulmonale CMV Replikation

In unserer Studie ließ sich bei 12 Patienten (48% der Patienten die an einer interstitiellen Pneumonie erkrankt waren) mittels BAL CMV-DNA nachweisen. Bei einem Patienten erfolgte zudem zusätzlich der CMV-Nachweis mittels transbronchialer Biopsie. Die Inzidenz einer Pneumonie mit begleitender pulmonaler CMV-Replikation betrug in Bezug der Gesamtzahl der Nierentransplantierten somit 2,8%.

Die in der Literatur beschriebenen Inzidenzen einer pulmonalen CMV-Replikation bei Pneumonie werden meist als CMV-Pneumonie bezeichnet und beziehen sich auf die gängige Definition des Vorliegens eindeutiger klinischer und radiologischer Zeichen einer pulmonalen Erkrankung in Verbindung mit CMV-Nachweis mittels bronchoalveolärer Lavage oder transbronchialer Biopsie. Dieser Definition folgend werden bei Nierentransplantierten Inzidenzen von 1% bis 14% beschrieben ^{22,50–52}.

Die Zahlen aus unserem Patientenkollektiv zeigen damit eine Inzidenz im niedrigen Bereich. Allerdings sind bei der Betrachtung der Inzidenzen einer pulmonalen CMV-Replikation bei Pneumonie Unterschiede in Bezug auf Definitionen und Studiendesign zu beachten. Außerdem können regionale

Unterschiede im Hinblick auf Keimspektren, Resistenzlage und Ausstattung des Gesundheitswesens eine Rolle spielen.

4.2 Isoliert pulmonale CMV-Replikation

4.2.1 Positiver CMV-Nachweis in der BAL bei fehlender bzw. nicht relevanter CMV-Virämie

Fünf Patienten hatten zum Zeitpunkt der BAL eine begleitende relevante CMV-Virämie (42%), sieben Patienten (58%) hatten zum Zeitpunkt der BAL **keinen** CMV-Nachweis im Serum beziehungsweise die gemessene CMV-Viruslast war laut Definition mit <300 Kopien/ μ gDNA nicht relevant ⁴⁸.

Von diesen sieben Patienten erhielt ein Patient sowohl eine BAL (763 Kopien/ μ gDNA) und eine zeitgleiche transbronchiale Biopsie (3910 Kopien/ μ gDNA). Bei den übrigen Patienten erfolgte ausschließlich die BAL zur Diagnosesicherung. Die Kopienzahl in der BAL betrug durchschnittlich 17311 ± 22765 Kopien/ μ gDNA (min. 763 – max. 53400).

Der Vergleich mit der Literatur ist schwierig, da meist unterschiedliche Patientenpopulationen oder andere Virusnachweismethoden beschrieben werden.

Kerschner et al. untersuchten 84 Patienten nach Lungentransplantation mittels PCR in Routineuntersuchungen auf CMV-Virämie sowie in der BAL. Bei 21% der Patienten gelang der CMV-Nachweis in der BAL, ohne eine begleitende Virämie. Diese Patienten hatten im weiteren Verlauf eine insgesamt deutlich erhöhte Morbidität und Mortalität. Ursächlich hierfür waren Koinfektionen mit Bakterien oder Pilzen, sowie Transplantatversagen ⁵³. Kerschner et al. untersuchten im Unterschied zu unserer Studie eine Kohorte Lungentransplantierte im Rahmen eines standardisierten Follow-up. Bei unseren Patienten erfolgte die BAL jedoch im Rahmen einer akuten Krankenhausaufnahme wegen einer interstitiellen Pneumonie nach Nierentransplantation.

Ähnlich zu unserer Studie, aber bei Patienten nach Stammzelltransplantation, verglichen Iglesias et al. im Rahmen der Abklärung einer akuten pulmonalen Symptomatik mittels PCR die Viruslast im Serum und in der BAL ⁵⁴. Von den sechs identifizierten Patienten hatten alle einen positiven CMV-DNA Nachweis in der BAL. Dabei war die CMV-Kopienzahl im Blut bei allen Patienten deutlich niedriger. Bei einem Patienten waren keine Kopien im Blut nachweisbar. Bei zwei Patienten betrug die Virulast nur <300Kopien/µl. In dieser Studie wurde allerdings kein cutoff einer relevanten Virämie definiert. Die PCR Viruslast im Blut betrug hier im Median 583 Kopien/µl, die in der BAL im Median 53250 Kopien/µl. Alle Patienten wurden mit Ganciclovir i.v. behandelt. Drei Patienten verstarben an der Pneumonie. Die Autoren postulieren, daß jedweder positive PCR-Nachweis von CMV in der BAL, insbesondere wenn höher, als im Plasma, auf eine pulmonale CMV-Infektion hindeuten kann und die Einleitung einer antiviralen Therapie rechtfertigt. Ein Monitoring der CMV-Virämie zur frühen Identifizierung einer CMV-Infektion sei nicht ausreichend, und auch niedrige Kopienzahlen bzw. der fehlende Nachweis einer CMV-Virämie schließe das Vorliegen einer CMV-Erkrankung nicht aus ⁵⁴.

Auch in unserer Studie zeigte sich eine große Diskrepanz zwischen der gemessenen Virämie (Median 8 Kopien/µgDNA) und dem Virusnachweis in der BAL (Median 6000 Kopien/µgDNA). Unklar ist, ob in der BAL-PCR replikative Viruspartikel, die als ursächlich für interstitielle Pneumonie anzusehen sind nachgewiesen werden, oder ob es sich um ein virales-Shedding handelt. Im folgenden Abschnitt wird daher weiter auf diese Thematik eingegangen.

4.2.2 Pulmonal-virales Shedding

Eine pulmonal erhöhte CMV-Kopienzahl muß keine relevante CMV-Replikation bedeuten. Die Lunge gilt als eines der Hauptorgane für eine CMV-Persistenz ^{55,56}. Es kann sich daher auch um Produkte einer asymptomatischen Virusreplikation handeln, ohne infektiöse Viruspräsenz im Gewebe ^{57,58}.

Es ist unklar, ob eine alleinige pulmonale CMV-Replikation auch mit einer klinischen Symptomatik einhergeht. Neben einer eindeutigen pulmonalen

Symptomatik und dem radiologischen Nachweis von Infiltraten wurde auch das Auftreten nahezu klinisch inapparenter interstitieller Pneumonien beschrieben⁵⁹.

Ein Modell geht davon aus, daß im latent infizierten Gewebe eine kontinuierliche Virusproduktion erfolgt, welche jedoch durch ein intaktes Immunsystem neutralisiert wird⁵⁸. Eine Reaktivierung kann im Rahmen einer immunsuppressiven Behandlung auftreten und ist unter anderem abhängig vom Grad der Immunsuppression⁵⁸.

Ein anderes Modell sieht eine Entzündungsreaktion mit Produktion von TNF und Aktivierung von NFkB im Rahmen der Transplantation beziehungsweise infolge schwerer Infekte als Stimulationsimpuls für eine Reaktivierung des Virus⁵⁸.

Bei nicht immunkompromittierten, kritisch erkrankten Patienten zeigt sich, daß eine pulmonale CMV-Replikation mit einer deutlich verschlechterten Prognose assoziiert ist^{60 61}. Bei diesen Patienten erfolgt die pulmonale CMV Replikation früher und häufiger als eine CMV-Virämie⁶⁰.

In einer Studie am Mausmodell konnten Cook et al zeigen, daß eine pulmonale CMV-Aktivierung mit einer erhöhten Rate an TNF- α Expression sowie pulmonaler Fibrose einhergeht. Die Autoren postulieren einen Zusammenhang zwischen einer CMV-Aktivierung und akutem Atemnotsyndrom (ARDS) kritisch kranker Patienten⁶².

Um zwischen einem viralen Shedding und einer aktiven viralen CMV-Replikation zu differenzieren schlagen Chemaly et al. eine Stratifizierung mittels immunhistochemischer Färbung vor. Dies erfordert eine transbronchiale Biopsie. 25 Patienten nach Lungentransplantation wurden hierzu prospektiv untersucht. Routinemäßig, sowie bei respiratorischen Symptomen erfolgten eine BAL mit CMV-PCR, eine Serum-CMV-PCR, sowie eine transbronchiale Biopsie. Immunhistochemisch wurde zwischen einem CMV-typischen, -atypischen und CMV-negativen Färbemuster unterschieden. CMV-positive Färbungen korrelierten hierbei auch mit deutlich höheren CMV-PCR Ergebnissen in der BAL und auch im Blut. Hierbei war allerdings nur das

Ergebnis der BAL statistisch signifikant. Die Autoren empfehlen Lungentransplantierte mittels transbronchialer Biopsie und Immunhistochemie auf das Vorliegen von CMV zu untersuchen und nur für den Fall eines CMV-negativen immunhistochemischen Nachweises auf eine antivirale Therapie zu verzichten ⁶³.

Die Frage, ob es sich lediglich um Shedding handelt oder eine wahre CMV-Pneumonie kann anhand unserer Daten nicht eindeutig beantwortet werden.

Möglicherweise weist aber die Höhe der Kopienzahl in der BAL (bei unseren Patienten 17300 ± 22765) auf eine CMV-Pneumonie hin und repräsentiert nicht nur ein virales Shedding.

Alle in unserer Studie untersuchten Patienten waren immunsupprimiert und pulmonal akut kritisch erkrankt. Sie benötigten daher eine sofortige Therapie ⁴⁸. Die Durchführung einer bronchoalveolären Lavage war auch erforderlich um eventuelle Ko-Pathogene identifizieren zu können ^{64,65}. Eine transbronchiale Biopsie erfolgte in unserer Studie nur bei einem Patienten.

Es ist zu bedenken, daß bei kritisch kranken Patienten eine Therapieentscheidung nicht alleine nach laborchemischen Kriterien getroffen werden kann. Es liegt jedoch nahe, daß bei den hier untersuchten sieben Patienten durch die frühzeitige antivirale Therapie mit Ganciclovir, basierend auf die nachgewiesene Kopienzahl in der BAL, ein günstigerer Verlauf anzunehmen ist. Dies ist in weiteren prospektiven Studien und mit größeren Patientenzahlen zu überprüfen.

4.2.3 BAL Cut-off Werte für eine symptomatische CMV-Replikation

Boeckh et al. schlagen bei Stammzelltransplantierten einen cut-off von 500 IU/ml BAL-Flüssigkeit vor, um zwischen einer asymptomatischen Virusreplikation und einer Pneumonie zu unterscheiden. In Abhängigkeit vom Patientenrisiko sei aber auch bei niedrigeren Werten eine Therapie zu erwägen ³³.

Viele weitere Studien beschäftigen sich mit dem Versuch der Etablierung eines cut-off Wertes, um die Wahrscheinlichkeit einer CMV-Pneumonie besser abschätzen zu können ^{30,54,63,66}. Leider sind die Ergebnisse, analog zur CMV-Virämie mittels PCR im Blut (siehe folgender Abschnitt), aufgrund der unterschiedlichen verwendeten Assays und laborspezifischer Besonderheiten nur eingeschränkt vergleichbar.

Aufgrund der uneinheitlichen Höhe der CMV-Kopienzahl in der BAL, sowie der geringen Anzahl von Patienten, läßt sich anhand unserer Daten kein Cut-off etablieren.

4.3 Virämie

4.3.1 Positiver CMV-PCR-Nachweis

In Bezug auf die Gesamtzahl der im Untersuchungszeitraum Transplantierten betrug die Inzidenz einer CMV-Infektion, d.h. das asymptomatische Auftreten einer CMV-Virämie gemessen mittels PCR, 28%, die Inzidenz einer CMV-Erkrankung betrug 5% ⁴⁸.

Eine Studie aus dem Jahr 2014 von Helanterä et al. untersuchte 1129 Patienten nach Nierentransplantation mit und ohne CMV-Prophylaxe. Die Gesamtinzidenz einer CMV-Infektion betrug 26,3%, die einer Erkrankung 19,2%. Hierbei trat in drei Fällen (1%) eine CMV-Pneumonie auf ²².

Andere Studien berichten eine CMV-Infektion nach Nierentransplantation in 43-61% der Fälle ⁶⁷⁻⁶⁹.

Eine Erkrankung wird in 8%-17% und eine CMV-Pneumonie in 1-14,3%, in einer Studie sogar in 17% der Fälle beschrieben ^{24,51,67,68,70,71}. Unterschiede zwischen den Studienergebnissen liegen vermutlich daran, daß verschiedene Risikogruppen und unterschiedliche immunsuppressive Protokolle und CMV-Prophylaxeschemata zugrunde liegen. Auch war das Vorliegen einer CMV-Erkrankung, beziehungsweise einer CMV-Pneumonie im speziellen, nicht einheitlich definiert.

4.3.2 Früher Virämieverlauf nach Transplantation

Bei den sieben in dieser Studie näher untersuchten Patienten, die an einer interstitiellen Pneumonie erkrankt waren und zum Zeitpunkt der Infektion keine relevante Virämie hatten, erfolgte der Erstnachweis von CMV im Serum im Durchschnitt 17 Tage (± 13) nach Transplantation. Die Höhe dieser ersten Virämie betrug im Durchschnitt 316 (± 743) Kopien/ μgDNA . Der Median hingegen betrug nur 15 Kopien/ μgDNA , denn ein einzelner Patient hatte mit 2000 Kopien/ μgDNA einen hohen CMV Nachweis. Dieser Patient war bereits zum zweiten Mal nierentransplantiert worden. Hier trat auch die interstitielle Pneumonie in der Frühphase nach Transplantation auf (1 Monat nach Transplantation). Bei den übrigen Patienten zeigten sich anfangs nur sehr niedrige, nach unserer Definition nicht relevante Kopienzahlen. Die maximale Virämie wurde dann nach durchschnittlich 63 Tagen erreicht (± 30 Tage). Die interstitielle Pneumonie trat 6 ± 5 Monate nach Transplantation auf.

Ye et al. betrachteten prospektiv in Nierentransplantierten mit mittlerem CMV-Risikoprofil (D+/R+) sowohl die Höhe, als auch den zeitlichen Verlauf der CMV-Viruslast ²⁴. In 8 von 56 Patienten (14,3%) wurde anhand klinischer und radiologischer Zeichen im Verlauf die Diagnose einer CMV-Pneumonie gestellt. Eine diagnostische Sicherung erfolgte hierbei jedoch ohne BAL. Die mittels PCR im Serum gemessene Viruslast lag in den ersten 4 Wochen nach Transplantation, vergleichbar mit unseren Ergebnissen, nahe 0 Kopien. Erst ab der siebten Woche kam es zu einem signifikanten Anstieg der CMV-Kopienzahl, mit einem Maximum in der achten Woche nach Transplantation ²⁴. Zum Zeitpunkt der interstitiellen Pneumonie (in der 11-22 Woche nach Transplantation) hatten 50% der Patienten einen negativen Serum-CMV-Nachweis ²⁴.

Gabanti et al. beobachteten retrospektiv bei 53 Nierentransplantierten (R+) den CMV-Virämieverlauf nach Transplantation ⁷². Es erfolgte entsprechend der maximal gemessenen Virämie eine Unterteilung in zwei Gruppen. 34 Patienten (64%) wurden als Niedrigvirämiegruppe klassifiziert. Hier war im Durchschnitt

nach 33 Tagen erstmalig eine Virämie nachweisbar. Die maximale Virämie wurde nach 69 Tagen erreicht. Pulmonale Symptome traten nicht auf. 19 Patienten (36%) wurden als Hochvirämiegruppe klassifiziert. In dieser trat die erste Virämie bereits nach 15 Tagen und die maximale Virämie nach 57 Tagen auf. Zu einer interstitiellen Pneumonie kam es in dieser Gruppe in 3 Fällen. Die Viruslast lag zu diesem Zeitpunkt im 6 bis 7-stelligen Bereich und trat in der 8-13 Woche nach Transplantation auf ⁷².

Die Ergebnisse decken sich in Bezug auf den zeitlichen Verlauf von Infektion und maximaler Virämie mit den Beobachtungen bei unseren Patienten. Unterschiede bestehen in der Virämiehöhe und dem früheren Auftreten einer pulmonalen Symptomatik. Im folgenden Abschnitt wird näher darauf eingegangen.

4.3.3 Maximale Virämie

Die maximale Virämie betrug in unserer Studie durchschnittlich 767 ±634 Kopien/µgDNA.

In den Studien von Ye et al. (225000 – 573000 Kopien/µl) und Gabanti et al. (Niedrigvirämiegruppe 150-111240 Kopien/µl, Hochvirämiegruppe 193950 – 3.500000 Kopien/µl) wurden hingegen sehr hohe CMV Meßwerte gefunden. Dieser bemerkenswert große Unterschied in der Höhe der Virämie könnte, bei ansonsten vergleichbarem Patientenkollektiv, unter anderem in einem Unterschied der Empfindlichkeit der verwendeten PCR-Test Kits begründet sein.

In der Studie von Ye et al. folgten im Durchschnitt 1-2 Monate auf die maximal gemessene Virämie erste klinische Symptome einer Pneumonie. Zu diesem Zeitpunkt war in 50% der Fälle keine relevante Virämie nachweisbar ²⁴.

In unserer Studie fand sich dieser Zusammenhang in Bezug auf das zeitliche Auftreten der maximalen Virämie bei sechs von sieben Patienten ebenfalls. Der zeitliche Abstand von der maximal gemessenen Virämie bis zum Auftreten der Pneumonie betrug im Durchschnitt 5 Monate.

In der Literatur wird der Zusammenhang einer zeitlichen Trennung von maximaler Virämie und Erkrankung, nach unserem Kenntnisstand, von keinen weiteren Autoren beschrieben. Im Gegenteil, in mehreren Studien konnte bei Nierentransplantierten ein klarer Zusammenhang zwischen der Höhe der Virämie, sowie der AUC (area under the curve) der Gesamtdauer und Höhe der Virämie mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine CMV-Erkrankung gezeigt werden ^{73–76}. Zudem ist auch die Geschwindigkeit des Anstiegs der CMV-Kopienzahl mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für eine CMV-Erkrankung assoziiert ^{74–76}.

Bemerkenswert bleibt dennoch, daß eine Virämie nicht unbedingt auch mit der Krankheitsaktivität korreliert.

Regoes et al. untersuchten bei Immunkompromittierten (Organtransplantierte und HIV Patienten) den Verlauf der Virusreplikation bei unterschiedlichen CMV-Endorganerkrankungen, unter anderem an 14 Patienten die an einer CMV-Pneumonie erkrankt waren. Sie konnten zeigen, daß nicht nur die maximale an einem Zeitpunkt gemessene Viruslast, sondern insbesondere die kontinuierliche, wenn auch niedrige Viruslast die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer CMV-Endorganerkrankung erhöht ⁷⁷.

Um Patienten mit einer spontanen viralen Clearance von Patienten mit einer Progression der Virämie und damit der Notwendigkeit einer antiviralen Therapie unterscheiden zu können, schlugen Kaminski et al. eine Überwachung der CMV-spezifischen T-Zell-Reaktion vor. Eine T-Zell-Expansion war mit der Genesung assoziiert, während das Ausbleiben der Expansion mit rezidivierenden Krankheiten und CM-Virämie assoziiert war ⁷⁸.

Martin-Gandul et al. empfehlen zur Risikostratifizierung eine Messung der CMV-spezifischen T-Zellantwort bereits vor Transplantation. Sie konnten zeigen, daß Patienten mit einer nur geringen CMV-spezifischen Immunität vor Transplantation erst deutlich später eine effektive CMV-Immunität ausbilden, als Patienten mit zuvor erfolgtem hohem Nachweis einer CMV-spezifischen Immunität ⁷⁹.

Zusammenfassend könnten neben der Virämiehöhe, sowie der Gesamtdauer eines CMV-Nachweises im Blut, eine hohe Viruslast einige Monate vor Einsetzen pulmonaler Symptome ein Risikofaktor für die Ausbildung einer CMV-Pneumonie sein. Neben der Messung einer CM-Virämie könnte zudem die Bestimmung der T-Zell-spezifischen Immunität helfen, diejenigen Patienten zu identifizieren, die einer antiviralen Therapie bedürfen.

4.3.4 Serum-PCR Cut-Off Werte für das Vorliegen einer CMV-Erkrankung

In der Literatur werden in vielen Studien uneinheitliche Grenzwerte in Bezug auf Virämie und der Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer CMV-Erkrankung beschrieben.

Kühn et al. zum Beispiel werten in nierentransplantierten Patienten bei Vorliegen einer Viruslast von über 1000 Kopien/μl Blut die Entwicklung einer klinisch relevanten CMV Infektion als hochwahrscheinlich ⁸⁰.

Toyoda et al. untersuchten Patienten nach Nierentransplantation beziehungsweise Herztransplantation. In ihrer Studie definieren sie einen cut-off von 500 Kopien/μg DNA, ab dem das Vorliegen einer symptomatischen Infektion wahrscheinlich ist. Es werden jedoch auch Patienten berichtet, die bei einer Kopienzahl von nur 50-100 Kopien/μg DNA symptomatisch wurden ⁸¹.

In den im vorherigen Abschnitt erwähnten Studien von Helanterä et al. wird ein cut-off von 2000-5000 Kopien/mL vorgeschlagen, Ye et al. sehen den cut-off bei >10000 Kopien/mL und Gabanti et al. bei einer Kopienzahl von über 100 000/mL ^{24,72,82}.

Es gibt auf dem Markt unterschiedliche DNA-Amplifikationsverfahren, mit Unterschied in Bezug auf Spezifität und Sensibilität, sowie auch unterschiedlicher Darstellungsweise der Meßergebnisse ^{31,83}. Erst 2010 wurde seitens der WHO damit begonnen, einen internationalen Referenzstandard zu etablieren ⁸⁴.

Auch in Bezug auf das Probenmaterial und dessen Aufarbeitung im Labor kann es zu Abweichungen der Ergebnisse kommen. Proben aus Vollblut und filtrierten Leukozyten haben zum Beispiel eine deutlich höhere Sensitivität CMV-DNA nachzuweisen, als Proben aus Serum oder Plasma ³¹. Es fällt daher schwer, die Untersuchungsergebnisse unterschiedlicher Studien miteinander zu vergleichen und verbindliche cut-off Werte zu etablieren.

Wir konnten in dieser Arbeit zeigen, daß eine pulmonale CMV Replikation im Kollektiv der Transplantierten und an interstitieller Pneumonie erkrankten Patienten häufig ist. Diese geht nur in der Hälfte der Fälle mit einer meßbar erhöhten Virämie einher. Bei keinem der 7 in dieser Studie untersuchten Patienten lag zum Zeitpunkt der Erkrankung eine relevante Virämie vor ⁴⁸. Die mediane Viruslast in den Monaten vor der Erkrankung lag bei 150 Kopien/µg DNA. Eine pulmonale Symptomatik trat zudem in 6 von sieben Fällen zeitlich nach dem Auftreten der maximalen Virämie auf. Ein cut-off kann anhand unserer Daten nicht etabliert werden. Aufgrund der niedrigen Patientenzahl kann keine Aussage zur Auswirkung auf die Gesamtmorbidität und -mortalität getroffen werden.

Die Bestimmung der spezifischen T-Zell Immunität könnte, zusammen mit der Virämiehöhe, der Entscheidung zur Einleitung einer Therapie dienen ⁷². Dies ist gegebenenfalls in weiteren prospektiven Studien zu klären. Es ist jedoch zu bedenken, daß es sich bei den in unserer Studie untersuchten Patienten um kritisch Kranke handelte und im Hinblick auf die schwere pulmonale Symptomatik eine sofortige Therapie erforderlich war ⁴⁸.

4.4 Late onset CMV-Replikation und Erkrankung

Die in unserer Studie untersuchten 7 Patienten erkrankten im Durchschnitt $6,1 \pm 4,6$ Monate nach erfolgter Transplantation an einer interstitiellen Pneumonie mit pulmonaler CMV-Replikation. Ein Patient erkrankte innerhalb des ersten Monats nach Transplantation, es handelte es sich in diesem Fall jedoch um eine Zweittransplantation. Die übrigen Patienten erkrankten drei Monate nach Transplantation oder später. Bei keinem der Patienten lag eine high-risk

Konstellation (D+/R-) vor. Ein Patient erkrankte kurz nach Beendigung einer präemptiv erfolgten CMV-Therapie mit Valganciclovir. Damit handelte es sich bei dieser Gruppe im Wesentlichen um eine „late onset Erkrankung“.

In Abhängigkeit von der Risikokonstellation und Prophylaxeschemata werden in der Literatur uneinheitliche Inzidenzen einer late-onset CMV-Erkrankung beschrieben. ^{43,85–89}.

Die aktuellen Empfehlungen führen als Risikofaktoren für das Auftreten einer late-onset CMV Erkrankung neben dem CMV-Serostatus die akute Abstoßungsreaktion auf ⁹⁰. In einer Studie von Browne et al. ging einer CMV-Infektion in vielen Fällen eine Abstoßungsreaktion mit entsprechender Behandlung voraus ⁸⁵. In unser Studiengruppe hatten zwei von sieben Patienten eine Abstoßungsreaktionen einen Monat beziehungsweise drei Monate vor Hospitalisierung wegen Pneumonie.

In der Literatur wurden des Weiteren Induktionstherapien mit T-Zell depletierenden Antikörpern mit einem erhöhten CMV-Erkrankungsrisiko assoziiert ^{31,91,92}.

In unserer Studiengruppe erhielt nur einer von sieben Patienten eine Induktionstherapie mit Daclizumab drei Monate vor Erkrankungsbeginn. Dabei konnte in einer Studie von Huurman et al. bei simultan Nieren- und Pankreastransplantierten zeigen, daß die Induktion mit Daclizumab ein deutlich geringeres Risiko an CMV-Infektionen im Vergleich zu Antithymozytenglobulin bedingt ⁹².

Als weiterer Faktor, der das Auftreten einer late-onset CMV-Infektion begünstigt, wurde eine GFR von unter 45 ml/min bei Ende der CMV-Prophylaxe identifiziert. Die Autoren vermuten eine Verschlechterung der Immunabwehr infolge der eingeschränkten Nierenfunktion als hierfür ursächlich ⁹³. In unserer Studiengruppe lag die GFR bei stationärer Aufnahme bei sechs von sieben Patienten unter 45ml/dl (im Durchschnitt 34,5 ±16 ml/min.) und war somit deutlich erniedrigt.

Es wäre hilfreich Risikofaktoren identifizieren zu können, um diejenigen Patienten zu identifizieren, die von einer Ausweitung der Prophylaxedauer oder dem Beginn einer präemptiven Therapie profitieren.

Einen Ansatz hierfür versucht eine Studie von Abate et al. zu liefern. Sie untersucht die CMV-spezifische T-Zell Immunität mittels IFN- γ assay bei Nierentransplantatierten. Bei den CMV-positiven Empfängern zeigte sich in Bezug auf die Erholung der spezifischen T-Zell Immunität ein heterogenes Bild⁹⁴. 30 Tage nach Transplantation fanden sich allgemein die niedrigsten Werte. 180-360 Tage nach Transplantation hatte sich dann die CMV-spezifische Immunität bei den meisten Patienten erholt. Es gab jedoch eine Subgruppe mit weiterhin nur moderat bis niedriger spezifischer Immunantwort. Die Autoren vermuten, daß diese Patienten besonders gefährdet sein könnten, eine late-onset CMV-Erkrankung zu erleiden⁹⁴. Die Autoren zeigten weiterhin, daß innerhalb des Prophylaxezeitraums bei der Hochrisikogruppe (D+/R-) zwar wirksam Virämien und Erkrankung verhindert werden konnten, jedoch auch die Entwicklung einer T-Zell Immunität hierunter eingeschränkt war. Sie postulieren, daß eine niedrige CMV-Virämie dazu beitragen könnte, die eigene spezifische Immunantwort deutlich zu verbessern. Demnach wäre eine universelle dauerhafte Prophylaxe ungünstig⁹⁴.

In einer prospektiven Studie von Jarque et al. wurde die CMV-spezifische Immunität bei Nierentransplantatierten mit dem Serostatus D+/R+ nach Beendigung einer dreimonatigen CMV-Prophylaxe untersucht. Die CMV-spezifische-Immunität wurde zu diesem Zeitpunkt über ein IFN- γ assay gemessen und ein cut-off Wert etabliert. 14,6 % der Patienten hatten eine CMV-Infektion, 2,1 % eine CMV-Erkrankung. Die Messung der erniedrigten CMV-spezifischen-Immunität zeigte dabei einen guten Vorhersagewert für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer late-onset Infektion⁹⁵.

Zusammenfassend läßt sich, trotz der geringen Fallzahl von sieben Patienten, eine Häufung des Auftretens von late-onset Pneumonien mit begleitender pulmonaler CMV-Replikation feststellen⁴⁸. Nur ein Patient erkrankte bereits innerhalb des ersten Monats nach Transplantation. Hier ist der Umstand einer Zweittransplantation hervorzuheben. Es könnte sich daher um eine CMV-

Reaktivierung mit rascher Krankheitsprogression im Rahmen der intensiven und langfristigen Immunsuppression unmittelbar nach erfolgter Transplantation gehandelt haben.

Interessant wäre eine Untersuchung des prädiktiven Vorhersagewertes der Bestimmung der CMV-spezifischen T-Zell Immunität. Sollte sich dieser in größeren prospektiven Studien als nützlich bestätigen, könnte in Zukunft für Nierentransplantierte ein individualisiertes Risikoprofil erstellt werden.

4.5 Radiologische Befunde

Bei allen Patienten erfolgte am Aufnahmetag eine Röntgenaufnahme des Thorax. Vier Patienten erhielten zudem am Aufnahmetag beziehungsweise innerhalb von 24 Stunden nach Aufnahme eine Computertomographie des Thorax.

In allen Röntgenaufnahmen fanden sich in unterschiedlicher und zum Teil nur diskreter Ausprägung beidseitige zentral lobuläre und interstitielle Verdichtungen. Nur in einem Fall zeigten sich eindeutige Infiltrate. Die CT Aufnahmen des Thorax hingegen zeigten zum Teil stark ausgeprägte und zu den Röntgenaufnahmen divergierende Befunde mit führend bipulmonalen milchglasartigen Trüben und nodulären Verdichtungen.

Dies deckt sich mit in der Literatur beschriebenen radiologischen Befunden. Im konventionellen Röntgen finden sich am häufigsten bilateral interstitielle Infiltrate. Trotz Vorliegen einer CMV-Pneumonie können fokale Veränderungen aber auch fehlen. In der Computertomographie des Thorax findet man häufig bilaterale milchglasartige Trübungen und zentral-noduläre Verdichtungen sowie prädominant in den unteren Lungenabschnitten Konsolidierungen ^{28,36}.

In einer Studie mit an PCP erkrankten Patienten und einer Subgruppe mit gleichzeitiger CMV-Pneumonie identifizierten Quing et al. in der Thorax-Computertomographie zentrilobuläre Noduli als spezifisches Unterscheidungsmerkmal zwischen beiden Gruppen. Milchglasartige Trübungen traten hingegen unspezifisch auf ⁹⁶. Omeri et al. verglichen CT-

Aufnahmen von Patienten mit CMV-Pneumonie und Pseudomonas Pneumonie. Patienten, die an CMV-Pneumonie erkrankt waren zeigten häufiger zentrilobuläre Verdichtungen und milchglasartige Trübungen, während bei den Patienten mit Pseudomonas Pneumonie häufiger Konsolidierungen mit Einschmelzungen, Verdickung der Bronchialwand und Pleuraergüssen auftraten ⁹⁷.

Ein eindeutiges radiologisches Muster ist insbesondere im Hinblick auf die häufigen Koinfektionen nicht sicher zu definieren. Die CT-Thoraxaufnahme hatte im Vergleich zu einer konventionellen Röntgenaufnahme des Thorax auch in unserer Studiengruppe eine deutlich höhere diagnostische Wertigkeit und sollte somit bei entsprechender Klinik bei Aufnahme durchgeführt werden.

4.6 Pulmonale Koinfektionen

4.6.1 Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie (PCP)

Bei 10 von 23 Patienten, die wegen Pneumonie eine BAL erhielten, gelang der Nachweis von PCP. In Bezug auf die Gesamtzahl der Transplantierten sind dies 2,3%. In unserer Studiengruppe hatten drei der sieben Patienten in der BAL einen Nachweis von PCP (43%). Bei zwei Patienten erfolgte der Nachweis sowohl mikroskopisch als auch in der PCR, bei einem Patienten alleinig mittels PCR.

Neofytos et al. untersuchten in einer großen Kohortenstudie 2842 Empfänger einer SOT auf eine folgende Infektion mit Pneumocystis jirovecii. 1,4 % aller Transplantierten erkrankten an einer PCP. Hierbei war der Erkrankungsbeginn bei nahezu 50% der Patienten innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation ⁹⁸.

Neofytos et al. identifizierten ein Alter ≥ 65 Jahre (OR 2,4) sowie eine CMV-Infektion (OR 2,5) als Risikofaktoren für eine PCP-Infektion ⁹⁸.

Qing et al. untersuchten eine Gruppe von 70 nicht-HIV Patienten, die an PCP und pulmonaler CMV-Infektion erkrankt waren. Bei 54% der Patienten mit PCP

gelang der Nachweis von CMV mittels BAL. Diese Patienten hatten einen deutlich schwereren Krankheitsverlauf, insbesondere eine verstärkte Dyspnoesymptomatik und eine niedrigere arterielle Sauerstoffsättigung ⁹⁶.

Hosseini-Moghaddam et al. untersuchten in einer Metaanalyse Risikofaktoren für das Auftreten einer PCP in SOT-Empfängern. Eine CMV Infektion wurde hier mit einer Odds-Ratio von 3,3 identifiziert. Verantwortlich hierfür werden die immunmodulatorischen Effekte einer CMV-Infektion gemacht.

Daneben fand sich als weiterer Risikofaktor eine zuvor durchlaufene Abstoßungsreaktion und eine damit verbundene Intensivierung der Immunsuppression, mit einer OR von 2,36 ⁹⁹.

Diese Studien zeigen eine Korrelation zwischen einer CMV-Infektion und der Infektion mit PCP. Dies bestätigt sich in unserer Studie.

Die Anwesenheit von opportunistischen Ko-Pathogenen unterstreicht die Wichtigkeit der Durchführung einer BAL in an Pneumonie erkrankten Nierentransplantatierten ^{48,100,101}.

4.6.2 Andere Viren

Ein Patient in unserer Studiengruppe hatte eine Koinfektion mit Herpes-Simplex Virus-1 (HSV1), bei einem Patienten waren Epstein-barr-Virus (EBV) und bei einem weiteren sowohl EBV als auch Respiratorische-Syncytical-Viren (RSV) in der BAL nachweisbar.

Bei immunkompromittierten Patienten kann es zu einer Reaktivierung von Herpesviridae unterschiedlicher Gruppen kommen. Für das EB-Virus ist ein synergistischer Effekt zu einer gleichzeitig bestehenden CMV-Infektion beschrieben. CMV kann die Immunantwort auf eine Infektion mit EBV einschränken ¹⁰².

Morton et. al untersuchten in einer Langzeitstudie in Nierentransplantatierten die PCR EB-Virustlast. Hinsichtlich Patienten- und Organüberleben sowie

Nierenfunktion zeigten sich hierbei keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Virämie ¹⁰³. -

Crotty et al. untersuchten 284 Patienten, die aufgrund einer viralen Pneumonie hospitalisiert wurden. Etwa die Hälfte der Patienten war immunkompromittiert. Die häufigsten primären Infektionserreger waren Influenza-, Rhino-, Parainfluenza und RS-Viren. Bei 30 % der Patienten, die eine weitere virale Koinfektion aufwiesen, gelang der Nachweis von CMV und HSV-1 ¹⁰⁴.

Die geringe Häufigkeit viraler Koinfektionen in unserer Studiengruppe lässt keine eindeutige Bewertung zu.

4.6.3 Pilze

Ein Patient von den sieben Patienten unserer Studiengruppe hatte eine Infektion mit Aspergillen. Pilzinfektionen nach Nierentransplantationen werden mit einer Häufigkeit von 1-14% in der Literatur beschrieben ^{105,106}. Ein hohes Alter, Diabetes Mellitus, eine Transplantatdysfunktion und der Zustand nach einer Abstoßungstherapie sind neben einer CMV-Infektion als Risikofaktoren beschrieben. Hauptpathogene sind *Cryptococcus neoformans* und *Aspergillus fumigatus* ¹⁰⁶. In unserer Studie betrug die Inzidenz von Pilzinfektionen in Bezug auf die Gesamtzahl der Transplantierten 1% und liegt somit im niedrigen Bereich .

4.7 Lymphopenie

Ein häufiger Laborbefund bei Aufnahme, und auch im weiteren Verlauf der Erkrankung, war eine zum Teil ausgeprägte Lymphopenie.

Drei von sieben Patienten hatten bei Aufnahme eine Lymphopenie, die absolute Lymphozytenzahl betrug dabei im Durchschnitt 634/ μ l. Bei zwei Patienten war vier Wochen vor Erkrankung bereits eine Lymphopenie mit 813 bzw 860 Lymphozyten/ μ l auffällig.

Bei Patienten nach Stammzelltransplantation konnte gezeigt werden, daß eine Lymphopenie mit einer erhöhten Rate an schweren CMV-Infektionen einhergeht^{107–109}. Lymphopenie und Leukopenie wurden als eigenständiger Risikofaktor für die Progression einer CMV-Virämie zur CMV-Erkrankung identifiziert^{109,110}. Corona-Nakamura et al. bestimmten bei 256 Patienten nach Nierentransplantation für sechs Monate in regelmäßigen Abständen die Gesamtlymphozytenzahl und CMV-Virämie mittels PCR. Patienten mit einer Lymphopenie <900 /mL wiesen hierbei in 85% der Fälle auch eine CMV-Infektion auf. Eine Lymphopenie zusammen mit Fieber > 38,3°C und der Zugehörigkeit zur Risikogruppe D+/R- ermöglichte eine nahezu 100% Vorhersage des Auftretens eines CMV Syndroms beziehungsweise Erkrankung¹¹¹. In Lebertransplantierten fand man einen Zusammenhang von einer bereits vor Transplantation bestehenden Lymphopenie und dem späteren Auftreten einer CMV-Infektion oder Erkrankung. 21 % der lymphopenischen Patienten entwickelten im späteren Verlauf eine manifeste CMV-Erkrankung (versus 4% mit normalen Lymphozyten). Eine CMV-Infektion erlitten 50% (versus 33% ohne Lymphopenie)¹¹².

Eine Lymphopenie nach Nierentransplantation erscheint somit spezifisch für eine CMV-Infektion. In Bezug auf unsere Patienten könnte dies , zusammen mit einem positiven CMV-Nachweis in der BAL, auf das Vorliegen einer replikativen pulmonalen CMV-Erkrankung hinweisen. Die gleichzeitige Bestimmung der Viruslast in der BAL und Bestimmung der Lymphozyten im Blut könnte zwischen Patienten mit viralem shedding und aktiver Erkrankung unterscheiden helfen.

4.8 Stärken und Schwächen der Arbeit

Nach aktuellem Kenntnisstand gibt es nur wenige Publikationen, die eine pulmonale CMV-Replikation ohne Virämie nach Nierentransplantation untersuchen. Mit 434 Patienten und einem zweijährigen Beobachtungszeitraum wurde ein großes Patientenkollektiv untersucht. Es erfolgte eine umfassende Einzelbetrachtung der die Aufnahmekriterien erfüllenden Patienten, wenngleich

die Fallzahl mit sieben Patienten gering war ⁴⁸. Als retrospektive Studie unterliegt die Arbeit möglichen Störfaktoren, wie zum Beispiel fehlerhafter Dokumentation oder Selektionsverzerrungen ¹¹³. Zum Studienzeitpunkt existierten noch keine Standardverfahren zur Darstellung der Messergebnisse der quantitativen CMV-PCR. Die Etablierung von Grenzwerten und der Vergleich mit den Ergebnissen anderer Studien ist dadurch erschwert.

4.9 Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse

Unsere Ergebnisse zeigen, daß in dem Kollektiv der an einer interstitiellen Pneumonie erkrankten Nierentransplantierten, eine pulmonale CMV-Replikation häufig ist ⁴⁸.

Die alleinige Überwachung der CMV-Virämie zeigte sich als nicht ausreichend, um eine pulmonale Infektion/Replikation rechtzeitig zu detektieren.

Alle sieben Patienten mit Pneumonie und CMV-Nachweis in der BAL, bei fehlender CMV-Replikation im Blut, waren kritisch krank. Die Durchführung einer bronchial-alveolären Lavage war zur Eingrenzung der Krankheitsursache essentiell. Daraus folgern wir, daß eine BAL ein notwendiger Bestandteil der Diagnostik bei Patienten mit Pneumonie nach Nierentransplantation ist ⁴⁸.

Die Präsenz von CMV-DNA in der BAL ohne Nachweis von CMV im Blut stellt möglicherweise nur ein Shedding dar. Der Schweregrad der Erkrankung, der radiologische Aspekt und die Lymphozytopenie, sowie die rasche Verbesserung nach Erweiterung der Therapie mit Gancyclovir, weisen jedoch auf eine pathogenetische Bedeutung von CMV hin.

Unsere Ergebnisse lassen auf keine standardisierten Therapiestrategien schließen. Die Präsenz von CMV sollte allerdings bei Patienten mit interstitieller Pneumonie nach Nierentransplantation immer als ein Kopathogen in Betracht gezogen werden.

5 Literatur und Quellenverzeichnis

1. Hibberd PL, Rubin RH. Renal transplantation and related infections. *Semin Respir Infect.* 1993;8(3):216-224.
2. De Keyzer K, Van Laecke S, Peeters P, Vanholder R. Human cytomegalovirus and kidney transplantation: A clinician's update. *Am J Kidney Dis.* 2011;58(1):118-126. doi:10.1053/j.ajkd.2011.04.010
3. Rubin RH. The pathogenesis and clinical management of cytomegalovirus infection in the organ transplant recipient: the end of the "silo hypothesis". *Curr Opin Infect Dis.* 2007;20(4):399-407. doi:10.1097/QCO.0b013e328285a358
4. H R. Ueber protozoenartige Zellen in der Niere eines syphilitischen Neugeborenen und in der Parotis von Kindern. *Zbl All Pathol.* 1904;15:945–948.
5. FB GE. Concerning the nature of "protozoan-like" cells in certain lesions of infancy. *Am J Dis Child.* 1921;21:415.
6. Von Glahn WC PA. Intranuclear inclusions in visceral disease. *Am J Pathol.* 1925;1:445–465 5.
7. MG S. Propagation in tissue cultures of a cytopatho- genic virus from human salivary gland virus (SVG) disease. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1956;92:424–430.
8. Weller TH, Macauley JC, Craig JM WP. Isolation of intranuclear inclusion producing agents from infants with illnesses resembling cytomegalic inclusion disease. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1957;94:4–12.
9. Hof, Herbert; Dörries, Rüdiger and Geginat G. *Mikrobiologie: Immunologie, Virologie, Bakteriologie, Mykologie, Parasitologie, Klinische Infektiologie, Hygiene.*

10. Wyrwicz LS, Rychlewski L. Cytomegalovirus immediate early gene UL37 encodes a novel MHC-like protein. *Acta Biochim Pol.* 2008;55(1):67-73. doi:20081596 [pii]
11. Brennan DC. Cytomegalovirus in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:848-855.
12. Sweet C. The pathogenicity of cytomegalovirus. *FEMS Microbiol Rev.* 1999;23(4):457-482. doi:10.1016/S0168-6445(99)00015-7
13. Stamminger T. Zytomegalievirus-Infektionen nach Transplantationen. *Dtsch Arztebalatt.* 1997;168(44):168-173.
14. Steininger C. Clinical relevance of cytomegalovirus infection in patients with disorders of the immune system. *Clin Microbiol Infect.* 2007;13(10):953-963. doi:10.1111/j.1469-0691.2007.01781.x
15. Pomeroy C, Englund JA. Cytomegalovirus: Epidemiology and infection control. *AJIC Am J Infect Control.* 1987;15(3):107-119. doi:10.1016/0196-6553(87)90164-7
16. Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Recipients. 2002;34.
17. Legendre C, Pascual M. Improving Outcomes for Solid-Organ Transplant Recipients At Risk from Cytomegalovirus Infection: Late-Onset Disease and Indirect Consequences. *Clin Infect Dis.* 2008;46(5):732-740. doi:10.1086/527397
18. Fishman JA, Emery V, Freeman R, et al. Cytomegalovirus in transplantation - Challenging the status quo. *Clin Transplant.* 2007;21(2):149-158. doi:10.1111/j.1399-0012.2006.00618.x
19. Legendre C, Pascual M. Improving Outcomes for Solid-Organ Transplant Recipients At Risk from Cytomegalovirus Infection: Late-Onset Disease and Indirect Consequences. *Clin Infect Dis.* 2008;46(5):732-740. doi:10.1086/527397

20. Burgan H, Gosteli G, Giovannini M, Lienhard R, Clerc O. Very-late-onset cytomegalovirus disease: A case-report and review of the literature. *BMC Res Notes*. 2017;10(1):1-4. doi:10.1186/s13104-017-2532-x
21. Wang X, Wang Y, Zhu Q, Guo G, Yuan H. Pulmonary infection in the renal transplant recipients: Analysis of the radiologic manifestations. *Radiol Infect Dis*. 2014;1(1):3-6. doi:10.1016/j.jrid.2014.10.001
22. Helanterä I, Schachtner T, Hinrichs C, et al. Current characteristics and outcome of cytomegalovirus infections after kidney transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2014;16(4):568-577. doi:10.1111/tid.12247
23. Tamm M, Traenkle P, Grilli B, et al. Pulmonary cytomegalovirus infection in immunocompromised patients. *Chest*. 2001;119(3):838-843. doi:10.1378/chest.119.3.838
24. Ye Q, Luo G, He X, et al. Prospective study of relationship between cytomegalovirus pneumonia and viral load in renal transplant recipients. *Transplant Proc*. 2004;36(10):3036-3041. doi:10.1016/j.transproceed.2004.10.050
25. Carstens J, Andersen HK, Spencer E, Madsen M. Cytomegalovirus infection in renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2006;8(4):203-212. doi:10.1111/j.1399-3062.2006.00169.x
26. Whitley RJ, Jacobson MA, Friedberg DN, et al. Guidelines for the treatment of cytomegalovirus diseases in patients with AIDS in the era of potent antiretroviral therapy - Recommendations of an international panel. *ArchInternMed*. 1998;158(Cmv):957-969. doi:10.1001/archinte.158.9.957
27. Ljungman P, Boeckh M, Hirsch HH, et al. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant patients for use in clinical trials. *Clin Infect Dis*. 2017;64(1):87-91. doi:10.1093/cid/ciw668
28. Travi G, Pergam SA. Cytomegalovirus pneumonia in hematopoietic stem cell recipients. *J Intensive Care Med*. 2013;29(4):200-212. doi:10.1177/0885066613476454

29. Boehler A, Vogt P, Zollinger A, Weder W, Speich R. Prospective study of the value of transbronchial lung biopsy after lung transplantation. *Eur Respir J*. 1996;9(4):658-662.
30. Beam E, Germer JJ, Lahr B, et al. Cytomegalovirus (CMV) DNA quantification in bronchoalveolar lavage fluid of immunocompromised patients with CMV pneumonia. *Clin Transplant*. 2018;32(1). doi:10.1111/ctr.13149
31. Razonable RR, Hayden RT. Clinical utility of viral load in management of cytomegalovirus infection after solid organ transplantation. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26(4):703-727. doi:10.1128/CMR.00015-13
32. Kusne S, Shapiro R, Fung J. Prevention and treatment of cytomegalovirus infection in organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 1999;1(3):187-203. doi:10.1097/01.qco.0000136933.67920.dd
33. Boeckh M, Stevens-Ayers T, Travi G, et al. Cytomegalovirus (CMV) DNA Quantitation in Bronchoalveolar Lavage Fluid from Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients with CMV Pneumonia. *J Infect Dis*. 2017;215(10):1514-1522. doi:10.1093/infdis/jix048
34. Franquet T. Imaging of Pulmonary Viral Pneumonia. *Radiology*. 2011;260(1):18-39. doi:10.1148/radiol.11092149
35. Cuadrado MM, Ahmed A, Carpenter B, Brown JS. Cytomegalovirus pneumonitis complicated by a central peribronchial pattern of organising pneumonia. *Respir Med Case Reports*. 2017;20:184-187. doi:10.1016/j.rmcr.2017.02.005
36. Moon JH, Kim EA, Lee KS, Kim TS, Jung KJ, Song JH. Cytomegalovirus Pneumonia: High-Resolution CT Findings in Ten Non-AIDS Immunocompromised Patients. *Korean J Radiol*. 2000;1(2):73-78. doi:10.3348/kjr.2000.1.2.73
37. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-

- organ Transplantation. *Transplantation*. 2018;102(6):900-931. doi:10.1097/TP.0000000000002191
38. Fryer JF, Heath AB, Anderson R, Minor PD, collaborative study group. Collaborative study to evaluate the proposed 1st WHO International Standard for human cytomegalovirus (HCMV) for nucleic acid amplification (NAT)-based assays. *WHO ECBS Rep*. 2010;(October):1-40.
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70521/1/WHO_BS_10.2138_eng.pdf?ua=1.
39. Kotton CN. CMV: Prevention, Diagnosis and Therapy. *Am J Transplant*. 2013;13(s3):24-40. doi:10.1111/ajt.12006
40. Corona-Nakamura AL, Monteón-Ramos FJ, Troyo-Sanromán R, Arias-Merino MJ, Anaya-Prado R. Incidence and Predictive Factors for Cytomegalovirus Infection in Renal Transplant Recipients. *Transplant Proc*. 2009;41(6):2412-2415. doi:10.1016/j.transproceed.2009.05.008
41. Morath C, Sommerer C, Schmidt J, Krastel H, Schwenger V, Zeier M. Infektionen nach Nierentransplantation. *Der Nephrol*. 2007;2(3):167-174. doi:10.1007/s11560-007-0081-3
42. Chadban SJ, Barraclough KA, Campbell SB, et al. KHA-CARI guideline: KHA-CARI adaptation of the KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *Nephrology*. 2012;17(3):204-214. doi:10.1111/j.1440-1797.2011.01559.x
43. Witzke O, Nitschke M, Bartels M, et al. Valganciclovir Prophylaxis Versus Preemptive Therapy in Cytomegalovirus-Positive Renal Allograft Recipients: Long-term Results after 7 Years of a Randomized Clinical Trial. *Transplantation*. 2018;102(5):876-882. doi:10.1097/TP.0000000000002024
44. Biron KK. Antiviral drugs for cytomegalovirus diseases. *Antiviral Res*. 2006;71(2-3 SPEC. ISS.):154-163. doi:10.1016/j.antiviral.2006.05.002

45. Lüllmann. *Pharmakologie Und Toxikologie: Arzneimittelwirkungen Verstehen - Medikamente Gezielt Einsetzen Gebundene Ausgabe.*; 2006.
46. Paya C, Humar A, Dominguez E, et al. Efficacy and Safety of Valganciclovir vs. Oral Ganciclovir for Prevention of Cytomegalovirus Disease in Solid Organ Transplant Recipients. *Am J Transplant.* 2004;4(4):611-620. doi:10.1111/j.1600-6143.2004.00382.x
47. Díaz-Pedroche C, Lumberras C, Del Valle P, et al. Efficacy and safety of valgancyclovir as preemptive therapy for the prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Transplant Proc.* 2005;37(9):3766-3767. doi:10.1016/j.transproceed.2005.10.075
48. Königshausen E, Hengel H, Adams O, et al. Pulmonary cytomegalovirus replication in renal transplant patients with late onset pneumonitis. *Ann Transplant.* 2016;21:235-240. doi:10.12659/AOT.896938
49. Solazzo A, Botta C, Nava F, Baisi A, Bonucchi D, Cappelli G. Interstitial Lung Disease after Kidney Transplantation and the Role of Everolimus. *Transplant Proc.* 2016;48(2):349-351. doi:10.1016/j.transproceed.2015.12.039
50. Chang GC, Wu CL, Pan SH, et al. The Diagnosis of Pneumonia in Renal Transplant Recipients Using Invasive and Noninvasive Procedures. *Chest.* 2004;125(2):541-547. doi:10.1378/chest.125.2.541
51. Hoyo I, Linares L, Cervera C, et al. Epidemiology of pneumonia in kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2010;42(8):2938-2940. doi:10.1016/j.transproceed.2010.07.082
52. Grimaldi A, Barletta A, Rascente M, et al. Infectious complications in the renal transplant recipient. *Transpl Proc.* 2005. doi:S0041-1345(05)00645-7 [pii]r10.1016/j.transproceed.2005.06.009
53. Kerschner H, Jaksch P, Karigl G, Popow-Kraupp T, Klepetko W, Puchhammer-Stöckl E. Cytomegalovirus DNA load patterns developing after lung transplantation are significantly correlated with long-term

- pallent survival.
- Transplantation*
- . 2009;87(11):1720-1726. doi:10.1097/TP.0b013e3181a60b4e
54. Iglesias L, Perera MM, Torres-Miñana L, Pena-López MJ. CMV viral load in bronchoalveolar lavage for diagnosis of pneumonia in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(6):895-897. doi:10.1038/bmt.2017.11
 55. Mocarski ES, Shenk T PR. *Cytomegaloviruses*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2007.
 56. Baltesen M, Messerle M, Reddehase MJ. Lungs are a major organ site of cytomegalovirus latency and recurrence. *J Virol*. 1993;67(9):5360-5366.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8394453>
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC237936>.
 57. Lee HY, Rhee CK, Choi JY, Lee HYL, Lee JW, Lee DG. Diagnosis of cytomegalovirus pneumonia by quantitative polymerase chain reaction using bronchial washing fluid from patients with hematologic malignancies. *Oncotarget*. 2015;8(24):39736-39745. doi:10.18632/oncotarget.14504
 58. Hummel M, Abecassis MM. A model for reactivation of CMV from latency. *J Clin Virol*. 2002;25 Suppl 2:S123-36. doi:10.1016/S1386-6532(02)00088-4
 59. de Maar EF, Verschuuren E a M, Harmsen MC, The TH, van Son WJ. Pulmonary involvement during cytomegalovirus infection in immunosuppressed patients. *Transpl Infect Dis*. 2003;5(3):112-120. doi:10.1034/j.1399-3062.2003.00023.x
 60. Heininger A, Haeberle H, Fischer I, et al. Cytomegalovirus reactivation and associated outcome of critically ill patients with severe sepsis. *Crit Care*. 2011;15(2):R77. doi:10.1186/cc10069
 61. Boeckh APL and M. Cytomegalovirus (CMV) in critically-ill patients:

- pathogen or bystander? *Rev Med Virol* 2010 Novemb 1; 20(6) 372–379
doi:10.1002/rmv664 Cytomegalovirus.
doi:10.1002/rmv.664.Cytomegalovirus
62. Cook CH, Zhang Y, Sedmak DD, Martin LC, Jewell S, Ferguson RM. Pulmonary cytomegalovirus reactivation causes pathology in immunocompetent mice. *Crit Care Med*. 2006;34(3):842-849. doi:10.1097/01.CCM.0000201876.11059.05
63. Chemaly RF, Yen-Lieberman B, Castilla EA, et al. Correlation between Viral Loads of Cytomegalovirus in Blood and Bronchoalveolar Lavage Specimens from Lung Transplant Recipients Determined by Histology and Immunohistochemistry. *J Clin Microbiol*. 2004;42(5):2168-2172. doi:10.1128/JCM.42.5.2168-2172.2004
64. Ramírez P, Valencia M, Torres A. Bronchoalveolar lavage to diagnose respiratory infections. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007. doi:10.1055/s-2007-991524
65. Joos L, Chhajed PN, Wallner J, et al. Pulmonary infections diagnosed by BAL: A 12-year experience in 1066 immunocompromised patients. *Respir Med*. 2007. doi:10.1016/j.rmed.2006.04.006
66. Beam E, Germer JJ, Lahr B, et al. Cytomegalovirus (CMV) DNA quantification in bronchoalveolar lavage fluid of immunocompromised patients with CMV pneumonia. *Clin Transplant*. 2017;(October):e13149. doi:10.1111/ctr.13149
67. Reischig T, Kacer M, Hrubá P, et al. The impact of viral load and time to onset of cytomegalovirus replication on long-term graft survival after kidney transplantation. *Antivir Ther*. 2017;22(6):503-513. doi:10.3851/IMP3129
68. Pretagostini R, Poli L, Lai Q, et al. Pre-Emptive Therapy for the Treatment of Cytomegalovirus After Kidney Transplantation. *Transplant Proc*. 2017;49(4):638-641. doi:10.1016/j.transproceed.2017.02.019

69. Thompson G, Boan P, Baumwol J, et al. Analysis of the QuantiFERON-CMV assay, CMV viraemia and antiviral treatment following solid organ transplantation in Western Australia. *Pathology*. 2018;50(5):554-561. doi:10.1016/j.pathol.2018.04.002
70. Kanter J, Pallardó L, Gavela E, et al. Cytomegalovirus Infection Renal Transplant Recipients: Risk Factors and Outcome. *Transplant Proc*. 2009;41(6):2156-2158. doi:10.1016/j.transproceed.2009.06.057
71. Dong B, Wang Y, Wang G, Wang W, Zhou H, Fu Y. A retrospective study of cytomegalovirus pneumonia in renal transplant patients. *Exp Ther Med*. 2014;7(5):1111-1115. doi:10.3892/etm.2014.1577
72. Gabanti E, Lilleri D, Scaramuzzi L, Zelini P, Rampino T, Gerna G. Comparison of the T-cell response to human cytomegalovirus (HCMV) as detected by cytokine flow cytometry and QuantiFERON-CMV assay in HCMV-seropositive kidney transplant recipients. *New Microbiol*. 2018;41(3):195-202.
73. Hassan-Walker AF, Kidd IM, Sabin C, Sweny P, Griffiths PD, Emery VC. Quantity of human cytomegalovirus (CMV) DNAemia as a risk factor for CMV disease in renal allograft recipients: relationship with donor/recipient CMV serostatus, receipt of augmented methylprednisolone and antithymocyte globulin (ATG). *J Med Virol*. 1999;58(2):182-187.
74. Emery VC, Sabin CA, Cope A V, Gor D, Hassan-Walker AF, Griffiths PD. Application of viral-load kinetics to identify patients who develop cytomegalovirus disease after transplantation. *Lancet (London, England)*. 2000;355(9220):2032-2036. doi:10.1016/S0140-6736(00)02350-3
75. McBride JM, Sheinson D, Jiang J, et al. Correlation of Cytomegalovirus (CMV) Disease Severity and Mortality With CMV Viral Burden in CMV-Seropositive Donor and CMV-Seronegative Solid Organ Transplant Recipients. *Open forum Infect Dis*. 2019;6(2):ofz003. doi:10.1093/ofid/ofz003

76. Natori Y, Alghamdi A, Tazari M, et al. Use of Viral load as a surrogate marker in clinical studies of cytomegalovirus in solid organ transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2018;66(4):617-631. doi:10.1093/cid/cix793
77. Regoes RR, Bowen EF, Cope A V, et al. Modelling cytomegalovirus replication patterns in the human host: factors important for pathogenesis. *Proc Biol Sci.* 2006;273(1596):1961-1967. doi:10.1098/rspb.2006.3506
78. Kaminski H, Garrigue I, Couzi L, et al. Surveillance of gd T cells predicts cytomegalovirus infection resolution in kidney transplants. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(2):637-645. doi:10.1681/ASN.2014100985
79. Martín-Gandul C, Pérez-Romero P, Mena-Romo D, et al. Kinetic of the CMV-specific T-cell immune response and CMV infection in CMV-seropositive kidney transplant recipients receiving rabbit anti-thymocyte globulin induction therapy: A pilot study. *Transpl Infect Dis.* 2018;20(3):1-7. doi:10.1111/tid.12883
80. Je K, Wendland T, Schäfer P, et al. Monitoring of renal allograft recipients by quantitation of human cytomegalovirus genomes in peripheral blood leukocytes . 1994;44(4):1-2.
81. Toyoda M, Carlos JB, Galera OA, et al. Correlation of cytomegalovirus DNA levels with response to antiviral therapy in cardiac and renal allograft recipients. *Transplantation.* 1997;63(7):957-963. doi:10.1097/00007890-199704150-00009
82. Helanterä I, Lautenschlager I, Koskinen P. The risk of cytomegalovirus recurrence after kidney transplantation. *Transpl Int.* 2011;24(12):1170-1178. doi:10.1111/j.1432-2277.2011.01321.x
83. Vincent E, Gu Z, Morgenstern M, Gibson C, Pan J, Hayden RT. Detection of cytomegalovirus in whole blood using three different real-time PCR chemistries. *J Mol Diagn.* 2009;11(1):54-59. doi:10.2353/jmoldx.2009.080073

84. Pang XL, Fox JD, Fenton JM, Miller GG, Caliendo AM, Preiksaitis JK. Interlaboratory comparison of cytomegalovirus viral load assays. *Am J Transplant.* 2009;9(2):258-268. doi:10.1111/j.1600-6143.2008.02513.x
85. Browne BJ, Young J-A, Dunn TB, Matas AJ. The impact of cytomegalovirus infection ≥ 1 year after primary renal transplantation. *Clin Transplant.* 2010;24(4):572-577. doi:10.1111/j.1399-0012.2010.01208.x
86. Khoury JA, Storch GA, Bohl DL, et al. Prophylactic versus preemptive oral valganciclovir for the management of cytomegalovirus infection in adult renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2006. doi:10.1111/j.1600-6143.2006.01413.x
87. Florescu DF, Qiu F, Schmidt CM, Kalil AC. A direct and indirect comparison meta-analysis on the efficacy of cytomegalovirus preventive strategies in solid organ transplant. *Clin Infect Dis.* 2014. doi:10.1093/cid/cit945
88. Fayek SA, Beshears E, Lieber R, et al. Extended Low-Dose Valganciclovir Is Effective Prophylaxis Against Cytomegalovirus in High-Risk Kidney Transplant Recipients With Near-Complete Eradication of Late-Onset Disease. *Transplant Proc.* 2016;48(6):2056-2064.e1. doi:10.1016/j.transproceed.2016.05.004
89. Kaminski H, Couzi L, Garrigue I, Moreau JF, Déchanet-Merville J, Merville P. Easier Control of Late-Onset Cytomegalovirus Disease Following Universal Prophylaxis Through an Early Antiviral Immune Response in Donor-Positive, Recipient-Negative Kidney Transplants. *Am J Transplant.* 2016;16(8):2384-2394. doi:10.1111/ajt.13781
90. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al. *The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-Organ Transplantation.* Vol 102.; 2018. doi:10.1097/TP.0000000000002191
91. Cordero E, Casasola C, Ecarma R, Danguilan R. Cytomegalovirus disease in kidney transplant recipients: Incidence, clinical profile, and risk

- factors. *Transplant Proc.* 2012. doi:10.1016/j.transproceed.2011.11.053
92. Huurman VA, Kalpoe JS, van de Linde P, Vaessen N, Ringers J, Kroes AC, Roep BO DFJ. Choice of Antibody Immunotherapy Influences Cytomegalovirus Viremia in Simultaneous Pancreas-Kidney Transplant Recipients. *Diabetes Care.* 2006;29:842-847.
 93. Jamal AJ, Husain S, Li Y, Famure O, Kim SJ. Risk factors for late-onset cytomegalovirus infection or disease in kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2014;97(5):569-575. doi:10.1097/01.tp.0000438197.38413.f2
 94. Abate D, Saldan A, Fiscon M, et al. Evaluation of Cytomegalovirus (CMV)–Specific T Cell Immune Reconstitution Revealed That Baseline Antiviral Immunity, Prophylaxis, or Preemptive Therapy but not Antithymocyte Globulin Treatment Contribute to CMV-Specific T Cell Reconstitution in Kidney Tra. *J Infect Dis.* 2010;202(4):585-594. doi:10.1086/654931
 95. Jarque M, Melilli E, Crespo E, et al. *CMV-Specific Cell-Mediated Immunity at 3-Month Prophylaxis Withdrawal Discriminates D+/R+ Kidney Transplants at Risk of Late-Onset CMV Infection Regardless the Type of Induction Therapy.*; 2018. doi:10.1097/TP.0000000000002421
 96. Yu Q, Jia P, Su L, Zhao H, Que C. Outcomes and prognostic factors of non-HIV patients with pneumocystis jirovecii pneumonia and pulmonary CMV co-infection: A Retrospective Cohort Study. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):392. doi:10.1186/s12879-017-2492-8
 97. Omeri AK, Okada F, Takata S, et al. Comparison of high-resolution computed tomography findings between *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia and Cytomegalovirus pneumonia. *Eur Radiol.* 2014;24(12):3251-3259. doi:10.1007/s00330-014-3326-3
 98. Neofytos D, Hirzel C, Boely E, et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in solid organ transplant recipients: a descriptive analysis for the Swiss Transplant Cohort. *Transpl Infect Dis.* 2018:e12984.

doi:10.1111/tid.12984

99. Hosseini-Moghaddam SM, Krishnan RJ, Guo H, Kumar D. Cytomegalovirus infection and graft rejection as risk factors for pneumocystis pneumonia in solid organ transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Clin Transplant*. 2018. doi:10.1111/ctr.13339
100. Schlischewsky E, Fuehner T, Warnecke G, et al. Clinical significance of quantitative cytomegalovirus detection in bronchoalveolar lavage fluid in lung transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2013;15(1):60-69. doi:10.1111/tid.12015
101. Joos L, Chhajed PN, Wallner J, et al. Pulmonary infections diagnosed by BAL: A 12-year experience in 1066 immunocompromised patients. *Respir Med*. 2007;101(1):93-97. doi:10.1016/j.rmed.2006.04.006
102. Libert N, Bigaillon C, Chargari C, et al. Epstein-Barr virus reactivation in critically ill immunocompetent patients. *Biomed J*. 2015;38(1):70. doi:10.4103/2319-4170.132905
103. Morton M, Coupes B, Roberts SA, et al. Epstein-Barr virus infection in adult renal transplant recipients. *Am J Transplant*. 2014;14(7):1619-1629. doi:10.1111/ajt.12703
104. Crotty MP, Meyers S, Hampton N, et al. Epidemiology, co-infections, and outcomes of viral pneumonia in adults an observational cohort study. *Med (United States)*. 2015;94(50):1-6. doi:10.1097/MD.0000000000002332
105. Silveira FP, Husain S. Fungal infections in solid organ transplantation. *Med Mycol*. 2007;45(4):305-320. <http://dx.doi.org/10.1080/13693780701200372>.
106. Ezzatzadegan S, Chen S, Chapman JR. Invasive fungal infections after renal transplantation. *Int J Organ Transplant Med*. 2012;3(1):18-25. doi:10.2337/db06-1182.J.-W.Y.

107. Fries BC, Khaira D, Pepe MS, Torok-Storb B. Declining lymphocyte counts following cytomegalovirus (CMV) infection are associated with fatal CMV disease in bone marrow transplant patients. *Exp Hematol.* 1993;21(10):1387-1392.
108. Einsele H, Ehninger G, Steidle M, et al. Lymphocytopenia as an unfavorable prognostic factor in patients with cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation. *Blood.* 1993;82(5):1672-1678.
109. Jang JE, Hyun SY, Kim YD, et al. Risk Factors for Progression from Cytomegalovirus Viremia to Cytomegalovirus Disease after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18(6):881-886. doi:10.1016/j.bbmt.2011.10.037
110. Gardiner BJ, Nierenberg NE, Chow JK, Ruthazer R, Kent DM, Snyderman DR. Absolute lymphocyte count: a predictor of recurrent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2018;(Xx Xxxx):1-8. doi:10.1093/cid/ciy295
111. Corona-Nakamura AL, Monteón-Ramos FJ, Troyo-Sanromán R, Arias-Merino MJ, Anaya-Prado R. Incidence and Predictive Factors for Cytomegalovirus Infection in Renal Transplant Recipients. *Transplant Proc.* 2009;41(6):2412-2415. doi:10.1016/j.transproceed.2009.05.008
112. Nierenberg NE. Pretransplant Lymphopenia Is a Novel Prognostic Factor in Cytomegalovirus and Noncytomegalovirus Invasive Infections After Liver Transplantation. *Liver Transplant.* 2014;20:1497-1507. doi:10.1002/lt.
113. Tilaki KH. Methodological issues of confounding in analytical epidemiologic studies. *Casp J Intern Med.* 2012;3(3):488-495.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank nachstehenden Personen entgegenbringen, ohne deren Mithilfe die Anfertigung dieser Promotionsschrift niemals zustande gekommen wäre:

Mein Dank gilt zunächst Frau Prof. Dr. Voiculescu, meiner Doktormutter. Für die Betreuung dieser Arbeit, der ehrlichen und freundlichen Hilfe, und der selbst trotz großer räumlicher Distanz und Widrigkeiten kontinuierlichen Unterstützung.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. Königshausen für ihre uneingeschränkte Hilfsbereitschaft und Loyalität, sowie die zahlreichen Gespräche auf intellektueller und persönlicher Ebene. Ohne den konstruktiven Austausch und Ermutigung wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Rump für die Möglichkeit einer Promotion an der Klinik für Nephrologie.

Tief verbunden und dankbar bin ich meiner Freundin, Petroula Panagiotidou, für ihre hilfreiche Unterstützung und ihr Verständnis bei der Anfertigung dieser Doktorarbeit.

Mein ganz besonderer Dank aber gilt meinen Eltern, die mir meinen Lebensweg ermöglichten und immer mit Rat, Ermutigung und Liebe zur Seite standen.

Ihnen ist diese Arbeit gewidmet.