



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2023-B-106 Letermovir

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Letermovir

Prophylaxe einer Zytomegalievirus-Reaktivierung (CMV)

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie, Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von neuen Arzneimitteln nach § 35a SGB V:

- D-898 Maribavir (Markteinführung; Beschluss vom 1. Juni 2023)
- D-342 Letermovir (Markteinführung; Beschluss vom 2. August 2018)

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Letermovir J05AX18 Prevymis	<p><u>Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung:</u> „PREVYMIS wird zur Prophylaxe einer Cytomegalievirus (CMV)-Reaktivierung bei erwachsenen CMV-seronegativen Empfängern [R-] von CMV-seropositiven Spendern [D+] nach Nierentransplantation angewendet“</p> <p><u>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</u> „PREVYMIS wird zur Prophylaxe einer Cytomegalievirus (CMV)-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (hematopoietic stem cell transplant [HSCT]) angewendet.“ <i>[Stand FI 02/2023]</i></p>
Virostatika mit der Indikation CMV-Prophylaxe	
Ganciclovir J05AB06 generisch	<p>Cymeven wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter ab ≥ 12 Jahren zur:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Behandlung einer Cytomegalievirus (CMV)-Erkrankung bei immungeschwächten Patienten; – Prävention einer CMV-Erkrankung durch eine präemptive Behandlung bei Patienten mit arzneimittelinduzierter Immunsuppression (zum Beispiel nach einer Organtransplantation oder einer Chemotherapie bei Krebs). <p>Cymeven wird auch ab Geburt angewendet zur:</p> <p>Prävention einer CMV-Erkrankung durch eine Allgemeinprophylaxe bei Patienten mit arzneimittelinduzierter Immunsuppression (zum Beispiel nach Organtransplantation oder Chemotherapie bei Krebs).</p> <p>Offizielle Leitlinien zur fachgerechten Anwendung von antiviralen Wirkstoffen sollten beachtet werden. <i>[Stand FI Cymeven 02/2022]</i></p>
Valaciclovir J05AB11 generisch	<p><u>Zytomegalie-Virus (CMV)-Infektionen:</u> Valtrex ist angezeigt zur Prophylaxe einer CMV-Infektion und -Erkrankung nach einer Organtransplantation bei Erwachsenen und Jugendlichen. <i>[Stand FI Valtrex 12/2022]</i></p>
Valganciclovir J05AB14 generisch	<p>Valcyte ist zur Initial- und Erhaltungstherapie der Cytomegalievirus(CMV)-Retinitis bei erwachsenen Patienten mit erworbenem Immundefekt-Syndrom (AIDS) angezeigt.</p> <p>Valcyte ist zur Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei CMV-negativen Erwachsenen und Kindern (ab der Geburt und bis 18 Jahren) angezeigt, die ein Organtransplantat von einem CMV-positiven Spender erhalten haben. <i>[Stand FI Valcyte 04/2022]</i></p>
Immunglobuline	

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Cytomegalie-Immunglobulin vom Menschen J06BB09 Cytotect®	Prophylaxe klinischer Manifestationen einer Cytomegalie-Virus-Infektion bei Patienten unter immunsuppressiver Therapie, insbesondere Transplantat-Empfängern. Die gleichzeitige Gabe von geeigneten Virustatika sollte zur CMV-Prophylaxe in Betracht gezogen werden. <i>[Stand FI 09/2022]</i>
weitere Virostatika im Therapiegebiet Zytomegalie-Infektion	
Cidofovir J05AB12 Cidofovir Tillomed	Cidofovir wird zur Behandlung der Cytomegalie-Retinitis (CMV-Retinitis) bei Erwachsenen mit erworbenem Immundefekt-Syndrom (AIDS) und ohne renale Dysfunktion angewendet. Nur verwenden, wenn andere Arzneimittel als ungeeignet erachtet werden. <i>[Stand FI 02/2022]</i>
Foscarnet J05AD01 generisch	Foscavir darf nur bei Patienten mit erworbener Immunschwäche (AIDS) angewendet werden. – Lebens- bzw. augenlichtbedrohende Erkrankung durch Cytomegalievirus (CMV). Die Behandlung mit Foscavir darf nur erfolgen, wenn das Cytomegalievirus nachgewiesen wurde. – Bei akuten, mukokutanen Infektionen, die durch aciclovirresistente Herpesviren (HSV) verursacht wurden. Die Behandlung mit Foscavir darf nur erfolgen, wenn keine medizinisch eher vertretbaren therapeutischen Alternativen vorliegen. Aufgrund des Risikoprofils des Wirkstoffes ist eine strenge Indikationsstellung erforderlich. Bei Auftreten eines Rezidivs ist eine erneute Überprüfung der Aciclovirresistenz notwendig. Die allgemein anerkannten Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von Arzneimitteln zur Behandlung von Cytomegalievirus- beziehungsweise Herpes simplex-Infektionen bei HIV-infizierten Patienten müssen beachtet werden. <i>[Stand FI Foscavir 06/2022]</i>
Maribavir J05AX10 Livtency	LIVTENCITY wird zur Behandlung einer Cytomegalievirus (CMV)-Infektion und/oder -Erkrankung angewendet, die refraktär ist (mit oder ohne Resistenz) gegenüber einer oder mehreren vorhergehenden Therapien, einschließlich mit Ganciclovir, Valganciclovir, Cidofovir oder Foscarnet, bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die sich einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT) oder einer Transplantation solider Organe (SOT) unterzogen haben. Offizielle Leitlinien zur fachgerechten Anwendung von antiviralen Wirkstoffen sollten beachtet werden. <i>[Stand FI 02/2023]</i>

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen *[Stand 05/2023]*

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2023-B-106 (Letermovir)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 13. Juni 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	11
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	21
Referenzen.....	24
Anhang.....	25

Abkürzungsverzeichnis

AC	Acyclovir
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CDV	Cidofovir
CMV	Cytomegalovirus
eGFR	Glomeruläre Filtrationsrate
FOS	Foscarnet
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GC	Ganciclovir
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GvHD	Graft versus Host Disease
HCT	Hematopoietic cell transplantation
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
KT	Kidney transplantation
LoE	Level of Evidence
LuTX	Lungentransplantation
MMF	Mycofenolatmofetil
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NTX	Nierentransplantation
OR	Odds Ratio
PC	Placebo/control
PET	Preemptive therapy
RCT	Randomized controlled trial
RR	Relatives Risiko
SAE	Serious adverse event
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SOT	Solide Organ transplantation
TRIP	Turn Research into Practice Database
VAC	Valacyclovir
VGC	Valganciclovir
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Prophylaxe einer Cytomegalievirus (CMV)-Reaktivierung.

Hinweis zur Synopse:

Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

Ergänzend wurde Literatur zur Prophylaxe einer CMV-Infektion dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation CMV-Infektion durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 09.05.2023 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 642 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 3 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Ruenroengbun N et al., 2021 [3]

Efficacy and safety of conventional antiviral agents in preventive strategies for cytomegalovirus infection after kidney transplantation: a systematic review and network meta-analysis

Fragestellung

Cytomegalovirus (CMV) infection is common in kidney transplantation (KT). Antiviral agents are used as universal prophylaxis. Our purpose aimed to compare and rank efficacy and safety.

Methodik

Population:

- adult KT recipients

Intervention:

- Antiviral agents of interest were VGC (900 mg once daily), high dose VAC (2000 mg four times a day), oral GC (1000 mg three times daily), or IV GC (2.5–5.0 mg/ kg/dose once or two times daily), AC (200–800 mg four times daily), and combinations

Komparator:

- Antiviral agents, placebo

Endpunkte:

- primary outcomes were CMV infection, which could occur in the early (i.e., ≤6 months) or late-phase (>6 months to 4 years) or CMV disease after KT
- secondary outcome was a composite of major adverse effects including neutropenia, thrombocytopenia, leucopenia, anemia, and hallucination.

Recherche/Suchzeitraum:

- from inception to September 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 23 RCTs and 1 quasi-RCT

Charakteristika der Population:

- Twelve RCTs included high-risk patients with D+/R- with or without receiving an induction therapy such as lymphocyte depleting agent or ATG.

Qualität der Studien:

- There was low RoB for protocol deviations, missing data, and outcome measurements in about 79.3%, 93.1%, and 72.4%, respectively.
- Around 26.3% of studies were rated high RoB in randomization because of lack of concealment, while 47.4% were high RoB selection of the reported results.
- All studies except two were rated to have at least some concern of bias.

Studienergebnisse:

CMV infections among prophylaxis strategies

- DMA
 - There was sufficient data for two direct meta-analysis (DMAs) in CMV infections, i.e., GC vs PC (N = 6) [40-45] and AC versus PC (N = 5) [46-50].
 - Only GC was significantly lower in CMV infection than PC with a pooled RD (95% CI) of -0.27 (-0.37 , -0.17), whereas AC was not significantly lower with pooled RD of -0.08 (-0.22 , 0.07).
- NMA
 - Seventeen RCTs reported overall CMV infection with rates ranging from 18.6% to 56.9%. Antiviral regimens were mapped including AC versus PC (N = 5) [46-50], GC versus PC (N = 6) [40-45], AC versus GC (N = 2) [51, 52], VAC versus GC (N = 2) [53, 54], VAC versus PC (N = 1) [17], and VAG versus VGC (N = 1)
 - All antiviral agents, except AC, showed significantly lower risks of CMV infection than PC with pooled RDs (95% CI) of -0.36 (-0.54 , -0.18), -0.25 (-0.32 , -0.19), and -0.30 (-0.37 , -0.22) for VGC, VAC, and GC; NNTs were 3, 4, and 4, respectively.
 - These estimate all approximate 25–35% lower risk of overall CMV infection with these drugs than PC. Furthermore, VGC, VAC, and GC showed RDs of -0.31 (-0.50 , -0.11), -0.20 (-0.30 , -0.10), and -0.24 (-0.33 , -0.16), respectively compared to AC, approximating to 20–30% lower risks of CMV infection

Table 2. Estimation of risk difference and NNT/N NH of any antiviral agents in CMV prophylaxis versus control: a network meta-analysis.

	Effect sizes (95% CI)	AC	GC	VAC	VGC
CMV infection					
Overall CMV infection	RD	-0.052 (-0.133 , 0.029)	-0.297 (-0.369 , -0.224)	-0.252 (-0.316 , -0.186)	-0.358 (-0.540 , -0.175)
	NNT (95% CI)	12 (8 NNT, 34 NNH)	4 (3, 5)	4 (3, 5)	3 (2, 6)
Early onset (≤ 6 months)	RD	-0.212 (-0.400 , 0.022)	-0.422 (-0.604 , -0.240)	-0.342 (-0.604 , -0.081)	-0.566 (-1.059 , -0.072)
	NNT (95% CI)	5 (3 NNT, 45 NNH)	2 (2, 4)	3 (2, 12)	2 (1, 14)
Late phase (> 6 months–4 year)	RD	0.051 (-0.117 , 0.220)	-0.315 (-0.453 , -0.176)	-0.266 (-0.455 , -0.076)	-0.322 (-0.579 , -0.065)
	NNT (95% CI)	20 (9 NNT, 5 NNH)	3 (2, 6)	4 (2, 13)	3 (2, 16)
CMV disease					
CMV disease	RD	-0.075 (-0.199 , 0.048)	-0.216 (-0.313 , -0.118)	-0.261 (-0.399 , -0.124)	-0.277 (-0.476 , -0.079)
	NNT (95% CI)	13 (5 NNT, 20 NNH)	5 (3, 8)	4 (3, 8)	4 (2, 13)
Subgroup analysis (D+/R-)					
CMV infection/disease	RD	-0.132 (-0.436 , 0.172)	-0.354 (-0.593 , -0.115)	-0.268 (-0.621 , 0.086)	-0.424 (-0.841 , -0.010)
	NNT (95% CI)	8 (2 NNT, 6 NNH)	3 (2, 9)	4 (2 NNT, 11 NNH)	2 (1, 100)
Major ADR					
Major ADR	RD	-0.045 (-0.115 to 0.025)	-0.014 (-0.152 , 0.124)	0.010 (-0.050 , 0.051)	0.131 (-0.037 to 0.299)
	NNH (95% CI)	22 NNT (9 NNT, 40 NNH)	NNT 71 (7 NNT, 8 NNH)	10 NNH (20 NNT, 20 NNH)	8 NNH (27 NNT, 3 NNH)

AC, acyclovir; CMV, cytomegalovirus; GC, Ganciclovir; NNH, number needed to harm; NNT, number needed to treat; VAC, Valacyclovir; VGC, Valganciclovir.
Major ADR: neutropenia, thrombocytopenia, leucopenia, anemia, and hallucination.

CMV disease among prophylaxis strategies

- DMA

- Two DMAs of CMV disease were performed, i.e., AC versus PC (N = 4) [46-49], and GC versus PC (N = 7).
- GC showed significantly lower CMV disease than PC with a pooled RD (95% CI) of -0.21 (-0.31, -0.11) while AC showed nonsignificantly lower CMV disease than PC.
- NMA
 - In 16 RCTs and one quasi-RCT reported the risks of CMV disease which ranged from 4.5% to 33.1%. Antiviral regimen comparisons included AC versus PC (N = 4) [46-49], GC versus PC (N = 7) [39-45], VAC versus GC (N = 2) [53, 54], VAC versus PC (N = 1) [17], GC versus AC (N = 1) [52], GC versus VGC (N = 1) [56], and VGC versus VAC (N = 1) [55].
 - For overall CMV disease, all antiviral agents, except AC showed significantly lower CMV disease than PC with pooled RDs (95% CI) of -0.28 (-0.48, -0.08), -0.26 (-0.40, -0.12), and 0.22 (-0.31, -0.12) for VGC, VAC, and GC; NNTs were 4, 4, and 5, respectively.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Valganciclovir is the most efficacious and safest in the prophylaxis of CMV infection and disease after KT, follow by GC in general and high-risk patients with D+/R-. VAC might be an alternative for general, but not for high-risk patients with D+/R- where VGC and GC are not available. Further economic evaluation to assess the cost-effectiveness of VGC in comparison to GC should be considered.

Raval AD et al., 2021 [2].

Antiviral treatment approaches for cytomegalovirus prevention in kidney transplant recipients: a systematic review of randomized controlled trials

Fragestellung

Therefore, we conducted an SLR of randomized controlled trials (RCTs) to summarize efficacy, safety, and healthcare costs of various CMV preventive antiviral strategies in kidney transplant recipients.

Methodik

Population:

- patients at high risk (D+ /R-), intermediate risk (R+) or low-risk (D-/R-) for CMV, with only limited information on the specific CMV risk groups.

Intervention/Komparator:

- Preemptive therapy (PET) vs. no treatment or other prophylaxis agent (Details siehe Anhang)

Endpunkte:

- Primary outcomes of interest for this review were those reflecting direct effects of CMV and they were grouped into the following categories:

1. CMV infection, in which there is evidence of active virus replication (typically beyond defined threshold) but no clinical symptoms; and
 2. CMV disease, which is characterized by flu-like symptoms such as fever and malaise (CMV syndrome), and/or invasive tissue infection or end-organ morbidity such as gastrointestinal involvement, pneumonia or nephritis (CMV end-organ disease).
- Other outcomes of interest were those related to indirect clinical effects of CMV (acute rejection, graft-loss, all-cause mortality); safety (hematological adverse events [leukopenia, neutropenia, anemia, thrombocytopenia]); and healthcare resource use and costs (hospitalization, length of stay, and healthcare costs).

Recherche/Suchzeitraum:

MEDLINE and Embase (from inception to November 2018)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 30 unique studies (45 records)
 - Prophylaxis vs No Treatment (n=12)
 - PET vs No Treatment (n=4)
 - Prophylaxis Agent A vs Agent B (n=5)
 - Prophylaxis Agent A IV vs Agent A Oral (n=2)
 - Prophylaxis Agent A dose 1 vs dose 2 (n=1)
 - Prophylaxis Agent A duration 1 vs duration 2 (n=1)
 - Prophylaxis vs PET (n=5)

Charakteristika der Population:

- Across the RCTs, sample sizes per randomized group ranged from 10 to 310, and largely included male, middle-aged (range of mean age across studies: 40 to 54 years), and Caucasian participants.
- Five RCTs also included a small proportion of participants who were < 18 years old; however, across those studies, the median age ranged from 40 to 50 years [23,25,36,46,51],
- Six studies included exclusively KT recipients at high risk for CMV (D+/R-) KT recipients, five studies included only intermediate-risk KT recipients and 13 studies included a mix of high- and intermediate-risk KT recipients.
- Most of the transplant recipients had received kidneys from deceased donors but this proportion differed across the RCTs

Qualität der Studien:

- With respect to assessment of selection bias, most of the studies did not provide sufficient details regarding random sequence generation (56% unclear) and allocation concealment (68% unclear).
- Due to the nature of interventions, approximately 92% of studies were classified as being at high risk of bias for no blinding or single-blinding, whereas, most of the studies had low risk of bias for attrition (65%), selective reporting (84%); and other risk of bias (88%).

Studienergebnisse:

Antiviral prophylaxis vs. no prophylaxis

- Ten of the 12 studies that compared prophylaxis to no prophylaxis reported CMV infection as an outcome. Among KT recipients managed with a 'no prophylaxis' approach, the proportion with CMV infection varied widely from 27% to 100%. Similarly, variations in occurrence of CMV infection were also noted for acyclovir prophylaxis (12-68%) and intravenous or oral ganciclovir prophylaxis (5-71%). Prophylaxis with ganciclovir, and/or valacyclovir led to a reduction in the incidence of CMV infection and/or disease irrespective of differences in the dose, duration, route of administration, length of treatment or CMV serostatus (highrisk: D+/R- [29,40,46,53,55], intermediate risk (R+) [24,35,46]: high & intermediate risk: [48], any: [27]).
- However, in three RCTs that compared acyclovir with no use of acyclovir [29,42,51], the proportion with KT recipients with CMV infection did not differ between the treatment groups.
- Regardless of CMV serostatus, By comparison, in two RCTs involving high - /intermediate-risk patients [24,51], prophylaxis with acyclovir for 3200 mg daily dose reduced the incidence of CMV infection [24,51] and the occurrence of CMV syndrome or disease at 12 months [35,51],

Antiviral PET vs. no PET

- Two out of four trials that compared antiviral PET with no PET reported CMV infection as an outcome. These studies found that the percentage of KT recipients who developed such infection did not differ between those given oral or intravenous ganciclovir PET and the no PET groups.
- Three out of four studies showed PET with ganciclovir given either orally or intravenously led to a statistically significant reduction in the rate of CMV syndrome or disease among high – intermediate - risk KT recipients [[22,36,52]]
- However, in one study found no difference in the odds of CMV disease with ganciclovir PET compared to no PET in the high-/intermediate-risk population.

Antiviral prophylaxis vs. PET

- All five trials that compared prophylaxis to PET reported a lower incidence of CMV infection during three months of prophylaxis with valacyclovir, oral ganciclovir or valacyclovir prophylaxis among high and/ or intermediate-risk KT recipients [17,31,37,38,49].
- Although incidence of late (post-prophylaxis) CMV infection increased in the prophylaxis arm, it remained significantly lower than that in the PET arms up to 12 month post-transplant. Mixed findings were noted with respect to incidence of CMV disease.
- Three studies did not show, any statistical difference between PET and prophylaxis treatment in the rate of CMV disease [17,37,38], while the other two studies showed a statistically significant lower occurrence of CMV disease with prophylaxis compared to PET

Head-to-head comparison of different prophylaxis strategies

- Prophylaxis with oral ganciclovir resulted in a lower incidence of CMV infection compared to prophylaxis with acyclovir in two trials [43,54] and similar incidence of CMV infection/disease compared to Head-to-head comparison of different prophylaxis strategies. Prophylaxis with oral ganciclovir resulted in a lower incidence of CMV infection compared to prophylaxis with acyclovir in two trials [43,54] and similar

incidence of CMV infection/disease compared to prophylaxis with valganciclovir in two other trials [19,23],

- Another trial found no difference in the incidence of CMV infection/disease between prophylaxis with valganciclovir and with valganciclovir each given for three months [118]. With respect to prophylaxis stratified by route of administration, two studies reported no differences in the rates of CMV infection or disease between oral and intravenous ganciclovir use or between oral valganciclovir and intravenous ganciclovir.

Hematological adverse events

- Very few RCTs reported on hematological adverse events as a priori outcomes and across the studies that did, such data were reported inconsistently.
- Of the 12 studies of prophylaxis versus no prophylaxis, nine either did not report any hematological adverse events or reported no significant difference in overall adverse events between the groups.
- Of the other three studies, one reported similar proportions of KT recipients developed anemia and neutropenia with valganciclovir prophylaxis and with no prophylaxis.
- The other study reported a higher proportion of KT recipients with leukopenia in the oral ganciclovir prophylaxis group (16%) compared to no prophylaxis (9%).
- With respect to PET versus no PET, two studies reported that there was either a decrease in the dose of ganciclovir (in 77% of patients) or discontinuation of PET for 7 days to avoid leukopenia or neutropenia.
- In comparisons of prophylaxis and PET, the occurrence of anemia and thrombocytopenia did not appear to substantially differ between the treatment groups.
- However, compared to PET, prophylaxis recipients had a greater odds of leukopenia

Anmerkung/Fazit der Autoren

Despite demonstrated efficacy of prophylaxis/PET our findings highlight the potential need of a novel intervention with a better safety profile and perhaps improved outcomes.

3.3 Leitlinien

Gesellschaft für Virologie (GfV), 2019 [1].

*Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
Organisation*

Virusinfektionen bei Organ- und allogenen Stammzell-Transplantierten: Diagnostik, Prävention und Therapie; S2k-Leitlinie, Langfassung.

Zielsetzung/Fragestellung

Die hier vorliegende Leitlinie behandelt häufige und/oder schwere Virusinfektionen, die sich nach wissenschaftlichen Daten als relevant für die solide Organ- (SOT) und allogene Stammzell Transplantation (allo-SZT) erwiesen haben.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz, insbesondere für den deutschen Versorgungskontext, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; zutreffend
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; zutreffend
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; zutreffend
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt; zutreffend
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft nicht zu
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert; zutreffend

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed für den Zeitraum von 2011 bis 2018

LoE /GoR

Evidenzgrad für diagnostische Studien

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

Evidenzgrad für therapeutische Studien

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

Stärke der Empfehlung

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

Sonstige methodische Hinweise

- Aufgrund der formalen Kriterien einer S2k-Leitlinie wurde der Empfehlungsgrad jedoch in den Tabellen und im Text nur sprachlich und symbolisch mit „soll“ (↑↑), „sollte“ (↑), „kann“ (↔) und „wird nicht empfohlen“ (↓) wiedergegeben.

Empfehlungen

H.3. Cytomegalovirus

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

Varianten mit Mutationen im pUL97 eingesetzt werden. Das 3,4-Dihydroquinazolin Letermovir interagiert mit der viralen UL56-Untereinheit (Terminase), die an der viralen DNA-Prozessierung und/oder -Verpackung beteiligt ist (Griffiths and Emery, 2014). Daher zeigt die Verbindung einen komplett anderen Wirkmechanismus als GCV, CDV oder FOS. Die Substanz wurde bei der Behandlung von multiresistenten CMV (Kaul et al., 2011) und in klinischen Phase II/III-Studien zur prophylaktischen Anwendung nach allo-SZT erfolgreich eingesetzt (Chemaly et al., 2014; Marty et al., 2017; Stoelben et al., 2014), worauf sie kürzlich von der FDA und EU zugelassen wurde. Bisher sind keine schwerwiegenden Arzneimittel-Nebenwirkungen bekannt.

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

Tabelle 7: Virostatika

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

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

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

Tabelle 8: Charakteristika einer präemptiven oder prophylaktischen Strategie bei SOT

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



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

- **Nicht zugelassene Substanzen/off-label use** Brincidofovir (CMX-001, BCV) ist ein oral bioverfügbarer Ester von CDV, der im Dünndarm als Phospholipid resorbiert wird, leicht in die Zielzellen penetriert und eine lange intrazelluläre Halbwertszeit hat (Painter et al., 2012). Da der Wirkmechanismus mit dem des CDV identisch ist, bleibt die Problematik von Kreuzresistenzen erhalten. Von Vorteil ist, dass die orale Verabreichung nicht zur befürchteten Nierentoxizität führt, weil BCV – im Gegensatz zu CDV – kein Substrat des organischen Ionentransporters 1 ist und damit nicht in den proximalen Tubuluszellen akkumuliert (Lanier et al., 2010). Jedoch gibt es auch Hinweise auf schwere Tubulusnekrosen durch BCV-Therapie bei SOT (Faure et al., 2016). In einer Phase II-Studie verringerte eine Gabe von 100 mg BCV zweimal wöchentlich das Auftreten von CMV-Erkrankungen signifikant von 37% (Placebogruppe) auf 10% (Marty et al., 2013). Bei 200 mg zweimal wöchentlich kam es allerdings zu dosislimitierenden Durchfällen, weswegen die orale Formulierung momentan nicht weiterverfolgt wird. Es ist ein Fall einer BCV-refraktären CMV Infektion bei Vorliegen einer UL54-Mutation beschrieben, die bekanntermaßen Resistenz gegen CDV vermittelt (Vial et al., 2017). Artesunat, ein Wirkstoff gegen Malaria, wirkt in vitro gegen CMV (Germi et al., 2014; Wolf et al., 2011). Allerdings ist die Studienlage divergent. Daher sind weitere Studien mit längeren Behandlungszyklen und/oder höheren Dosen erforderlich. Leflunomid ist für die Behandlung von rheumatoider Arthritis zugelassen. Es wurde als Inhibitor von CMV beschrieben (Battiwalla et al., 2007; El Chaer et al., 2016), wahrscheinlich durch die Hemmung der Viruspartikelreifung oder -ausschleusung. Auch hier ist die Datenlage widersprüchlich. Die genaue Dosis für die Behandlung einer CMV-Infektion muss noch ermittelt werden. Maribavir (MBV) ist ein oral verabreichbarer potenter UL97-Inhibitor. Wahrscheinlich führt die Substanz zu einer Blockade der Kernausschleusung viraler Kapside aus dem Zellkern durch die Hemmung der UL97-vermittelten Phosphorylierung des Lamin A/C. Mutationen, die mit einer MBV-Resistenz assoziiert sind, befinden sich an den Aminosäuren 353, 397, 409 und 411 des UL97-Proteins (Schubert et al., 2013). Alle liegen somit abseits der GCV-Resistenzmutationen. Bisher sind keine Kreuzresistenzen zu GCV, FOS oder CDV bekannt (Drew et al., 2006). Da MBV und GCV um die gleiche Nukleotid-Bindungsdomäne konkurrieren, ist eine Kombinationstherapie nicht sinnvoll. MBV hat in mehreren klinischen Phase I, II und III Studien eine gute Bioverfügbarkeit und Verträglichkeit gezeigt (Lalezari et al., 2002; Pescovitz et al., 2009; Winston et al., 2008). Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren dosisabhängige Geschmacksstörungen und Durchfall. Zwei Phase-III-Studien konnten allerdings für die prophylaktische Gabe, vermutlich wegen unzureichender Dosierung und ungünstiger Auswahl der Studienendpunkte (Painter et al., 2012), keinen eindeutigen Vorteil zeigen (Marty et al., 2011; Winston et al., 2012). Eine französische Studie konnte bei einer MBV-Dosis von 800 mg/d einen günstigen Effekt auch auf kreuzresistente CMV-Infektionen

bei Patienten nach SOT und allosZT zeigen (Alain et al., 2013). Mit der Verfügbarkeit besser verträglicher antiviraler Substanzen ist zukünftig eine Verschiebung zu Gunsten der prophylaktischen Gabe dieser Agentien zu erwarten (Goldner et al., 2011).

- **Immunsuppressiva:** In neueren Studien wurde bei erwachsenen Patienten nach Nieren (NTX)- und Lungentransplantation (LuTX) eine signifikant geringere CMV-Virämie und – Erkrankung beobachtet, wenn mTOR- im Vergleich zu Proliferationsinhibitoren eingesetzt wurden (Brennan et al., 2011; Radtke et al., 2016; Strueber et al., 2016; Tedesco-Silva et al., 2015). Ähnliche Daten ergaben sich für den Einsatz von Everolimus in der pädiatrischen NTX, das in Komedikation mit niedrig-dosiertem Cyclosporin A mit einer signifikant geringeren CMV-Erkrankungsrate assoziiert war als die Vergleichsgruppe mit Mycophenolatmofetil (MMF) und einem Calcineurin-Inhibitor in Standarddosierung (Hocker et al., 2016b). Bei rezidivierender CMV-Virämie kann daher die Umstellung der immunsuppressiven Erhaltungstherapie auf ein mTOR-basiertes Regime erwogen werden.
- **Immuntherapie → Immunglobuline**
 - CMV-spezifische Immunglobuline sind bei asymptomatischen Patienten für die Prophylaxe einer CMV-Infektion zugelassen. Darüber hinaus werden sie - zusätzlich zu antiviralen Substanzen – off label zur Therapie einer klinisch manifesten CMV-Infektion, v.a. im Bereich der allo-SZT oder bei Auftreten einer Resistenz, eingesetzt, auch wenn die Datenlage kontrovers ist (Tabelle 9).

Tabelle 9. Immunglobuline bei CMV-Infektion

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

- **CMV-spezifische T-Zellen:**
 - Prophylaktisch und therapeutisch hat sich die (Wieder-)Herstellung der zellulären CMV-Immunität durch adoptiven T-Zelltransfer als vielversprechend erwiesen (siehe 1.3.3.). Dieses Verfahren wurde bei Patienten nach SOT bislang nur in Einzelfällen angewandt (Brestrich et al., 2009; Gupta et al., 2015; Holmes-Liew et al., 2015; Macesic et al., 2015; Pierucci et al., 2016), während es bei Patienten nach allo-SZT häufiger eingesetzt wurde. Dazu werden nach allo-SZT einerseits unselektierte Donor-Lymphozyten infundiert, was allerdings mit einem hohen GvHD-Risiko assoziiert ist. Andererseits können Donor-Lymphozyten in vitro mit autologen EBV-transformierten B-LCL (engl. lymphoblastoid cell lines) zusätzlich mit CMV-Antigenen transduziert (z.B. Ad5f35pp65Vektor) oder in Form von Peptiden/Peptidpools beladen, kultiviert und die daraus generierten CMV-spezifischen T-Zellen in Form eines multivirusspezifischen T-Zellproduktes (gegen CMV, EBV und weitere Erreger) infundiert werden (Koehne et al., 2015; Leen et al., 2013). Das Problem dieses Therapieansatzes ist die lange Generationszeit der LCL und spezifischen T-Zellen über mehrere Wochen und die Transduktion der entsprechenden Zielzellen mit rekombinanten Vektoren. In Washington und Houston wurden derartige virusspezifische Ziellinien aus ca. 150 gesunden Spendern hergestellt. Daraus können

bei Bedarf Präparate mit geeignetem HLA-Typ (best-match CMV-spezifische T-Zellen) abgerufen werden (Leen et al., 2013; O'Reilly et al., 2016). Als Spender CMV-spezifischer T-Zellen nach allo-SZT kommen CMV-seropositive Stammzell-, Familien- oder auch unverwandte HLA (teil-)passende (sog. third party) Spender in Frage. Erfolgversprechend zeigten sich auch CMV-spezifische T-Zellen, die mittels CMV-Lysat oder CMV-Peptid-basierter Kurzzeitstimulation von Leukozytenapheresaten generiert und nachfolgend Zytokin-basiert isoliert wurden (Feuchtinger et al., 2010; Peggs et al., 2011). Mithilfe erweiterter Peptidpools werden auch Multivirus-spezifische T-Zell-Präparate hergestellt (Geyeregger et al., 2013; Ma et al., 2015; Papadopoulou et al., 2014). Alternativ können virusspezifische CTL mit Hilfe der Multimer Technologie direkt aus Leukozytenapheresaten für den adoptiven T-Zelltransfer isoliert werden (Neuenhahn et al., 2017; Schmitt et al., 2011; Uhlin et al., 2012). Aktuell ist die Anwendung der CMV-T-Zelltherapie weltweit noch eingeschränkt, nimmt aber mit der Verfügbarkeit virusspezifischer T-Zellbanken zu (Bollard and Heslop, 2016; O'Reilly et al., 2016). Eine Alternative bietet ein Register in Hannover mit über 2.000 potentiellen T-Zellspendern, die hinsichtlich ihres HLA-Typs und der Frequenz Virus-spezifischer T-Zellen charakterisiert sind (www.alloCELL.org) (Eiz-Vesper et al., 2012; Sukdolak et al., 2013). Im Bedarfsfall können HLA-(teil-) passende Spender rasch rekrutiert und CMV-mono- oder multivirus-spezifische T-Zellen über magnetische Separation direkt aus dem Leukapheresat isoliert werden.

- **Weitere Empfehlungen für allo-SZT:**

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

(ii) Für den Beginn der präemptiven Therapie sollten Schwellenwerte in Abstimmung mit dem lokalen Zentrum verwendet werden (↑). Ein CMV-DNA-Anstieg von mehr als 0,5 log₁₀ in zwei aufeinander folgenden Proben kann ebenfalls als Begründung für die Initiierung einer präemptiven Therapie herangezogen werden (↔).

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

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

(ii) Die Schwelle, die eine therapeutische Intervention bedingt, ist der Literatur nicht einheitlich zu entnehmen (Lengerke et al., 2006). Zwar besteht für die Methodik der qPCR eine Standardisierung, wodurch die Ergebnisse unter den Laboratorien vergleichbar sein sollten, jedoch sind keine Studien verfügbar, die einen cut-off zum Therapiebeginn definieren und prospektiv überprüft haben. Im Kontext der angestrebten Harmonisierung der Verwendung des WHO CMV-DNA-Standards wird auch die Standardisierung der PCR aus Plasma und/oder Gesamt-EDTA-Blut angestrebt. Jedes Zentrum sollte seine eigenen

Grenzwerte für die Therapieinitiation einrichten (Kotton et al., 2018). Ein nach wenigen Tagen wiederholt positiver Nachweis oder aber ein ≥ 3 -facher ($\geq 0,5 \log_{10}$) Anstieg der CMV-DNA-Konzentration sollte spätestens die Therapie initiieren (Kotton et al., 2018).

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

- **Strategien zur Vermeidung einer CMV-Erkrankung:
Empfehlungen für SOT und allo-SZT:**

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

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

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

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

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

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

Empfehlungen für allo-SZT:

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

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

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

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

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

Alternativ kann eine prophylaktische Gabe von GCV bzw. VGCV erfolgen. Diese ist allerdings belastet durch das hohe Risiko der therapieinduzierten Neutropenie, die v.a. kurz nach Transplantation in der Phase der hämatologischen Rekonstitution eine erhebliche Problematik darstellt. Prophylaktische Therapiekonzepte sparen diese Phase daher in der Regel aus und wählen z.B. eine erste Episode mit GCV 2x5 mg/kg/d i.v. an d-8 bis d-1 vor

allo-SZT und setzen die Gabe dann in reduzierter Dosierung ab einer Leukozytenzahl von 1000/ μ l mit 5 mg/kg 3x/Woche bis d+84 fort. Dieses Vorgehen konnte CMV-Pneumonien vermeiden (Atkinson et al., 1991). Eine placebokontrollierte Studie konnte für CMV-seropositive Patienten eine Reduktion der CMV-Infektionen (3% vs. 45%; $p=0,0001$) und CMV Erkrankungen (10% vs. 29%; $p=0.0008$) unter GCV ab dem Engraftment (5 Tage 2x5 mg/kg/d i.v., dann weiter bis d+100 mit 1x5 mg/kg/d i.v.) zeigen (Goodrich et al., 1993). Hier wurde die Problematik der GCV-Prophylaxe deutlich, da nach Tag 100 bei 10% der behandelten Patienten eine CMV Erkrankung auftrat und sich letztlich kein Vorteil bezüglich des Überlebens insgesamt für die Behandlungsgruppe ergab. Der Effekt der Prophylaxe konnte in einem systematischen Review mit Metaanalyse bestätigt werden (Yahav et al., 2009). Wegen der geringeren Toxizität wird in der klinischen Praxis Letermovir im Vergleich zur GCV für die Prophylaxe präferiert.

Die durch GCV verursachte Neutropenie tritt bei 30-60% der behandelten Patienten auf und hat im Median eine Dauer von 12 (4-20) Tagen (Salzberger et al., 1997). Kombinationen von GCV mit hochdosiertem Aciclovir oder FOS wurden bei pädiatrischen Transplantationen oder solchen mit Nabelschnur-Restblut eingesetzt und zeigten einen positiven Effekt auf CMV-Infektion/-Erkrankung (Milano et al., 2011; Shereck et al., 2007). Eine generelle Empfehlung zur prophylaktischen Gabe von hochdosiertem Aciclovir oder GCV lässt sich aus den angeführten Studien nicht ableiten.

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

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 05 of 12, May 2023)
am 08.05.2023

#	Suchfrage
1	[mh "cytomegalovirus infections"]
2	[mh cytomegalovirus]
3	[mh ^"herpesviridae infections"]
4	[mh ^herpesviridae]
5	(cytomegal* OR hcmv OR "human herpesvirus 5" OR "HHV-5" OR (cmv)):ti,ab,kw
6	Herpesvir*:ti,ab,kw OR (herpes NEXT vir*):ti,ab,kw
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8	#7 with Cochrane Library publication date from May 2018 to present

Systematic Reviews in PubMed am 08.05.2023

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage
1	cytomegalovirus infections[mh]
2	cytomegalovirus[mh]
3	(cytomegal*[tiab] OR hcmv[tiab] OR human herpesvirus 5[tiab] OR HHV-5[tiab] OR cmv[tiab])
4	herpesviridae infections[mh:noexp]
5	herpesviridae[mh:noexp]
6	Herpesvir* [tiab] OR "herpes virus"[tiab] OR herpes vira*[tiab] OR herpes viri*[tiab]
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8	(#7) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data

#	Suchfrage
	synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
9	(#8) AND ("2018/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 08.05.2023

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	cytomegalovirus infections[mh]
2	cytomegalovirus[mh]
3	(cytomegal*[tiab] OR hcmv[tiab] OR human herpesvirus 5[tiab] OR HHV-5[tiab] OR cmv[tiab])
4	herpesviridae infections[mh:noexp]
5	herpesviridae[mh:noexp]
6	Herpesvir* [tiab] OR "herpes virus"[tiab] OR herpes vira*[tiab] OR herpes viri*[tiab]
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8	Stem Cell Transplantation [mh]
9	Transplantation, Homologous [mh]
10	Kidney Transplantation[mh]
11	((Stem[tiab] AND cell*[tiab]) OR allogeneic[tiab] OR homologous[tiab] OR kidney[tiab] OR renal[tiab]) AND (transplant*[tiab] OR graft*[tiab] OR engraft*[tiab])
12	HSCT[tiab] OR HCT[tiab] OR SCT[tiab] OR alloHSCT[tiab] OR alloHCT[tiab] OR alloSCT[tiab]
13	allograft*[tiab] OR homograft*[tiab] OR allotransplant*[tiab]
14	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13

#	Suchfrage
15	Infection[mh:noexp]
16	Virus Diseases[mh:noexp]
17	DNA Virus Infections[mh:noexp]
18	Opportunistic Infections[mh]
19	Infect*[tiab] OR virus*[tiab] OR virid*[tiab] OR vira*[tiab]
20	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19
21	#14 AND #20
22	#7 OR #21
23	(#22) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
24	(#23) AND ("2018/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
25	(#24) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 09.05.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)

- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Gesellschaft für Virologie (GfV), Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV).** Virusinfektionen bei Organ- und allogen Stammzell-Transplantierten: Diagnostik, Prävention und Therapie; S2k-Leitlinie, Langfassung [online]. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2019. [Zugriff: 09.05.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/093-002l_S2k_Virusinfektionen-Organtransplantierte-alloge-Stammzell-Transplantierten-Diagnostik-Prävention-Therapie_2019-06.pdf.
 2. **Raval AD, Kistler K, Tang Y, Murata Y, Snyderman DR.** Antiviral treatment approaches for cytomegalovirus prevention in kidney transplant recipients: a systematic review of randomized controlled trials. *Transplant Rev (Orlando)* 2021;35(1):100587.
 3. **Ruenroengbun N, Numthavaj P, Sapankaew T, Chaiyakittisophon K, Ingsathit A, McKay GJ, et al.** Efficacy and safety of conventional antiviral agents in preventive strategies for cytomegalovirus infection after kidney transplantation: a systematic review and network meta-analysis. *Transpl Int* 2021;34(12):2720-2734.
-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Anhang

Raval AD et al., 2021 [2].

Antiviral treatment approaches for cytomegalovirus prevention in kidney transplant recipients: a systematic review of randomized controlled trials

Table 1: Characteristics of included RCTs (N=30 studies)

Citation	Study Enrollment Years	Country	CMV Serostatus	Intervention	Comparator	N Total	N By Treatment
Antiviral Prophylaxis Vs. No Prophylaxis (n = 12)							
Rondeau, 1993 [55]	1990–1992	France	D+/R-	IVGC 5 mg/kg BD W2	-	32	17/15
Conti, 1994 [40]	1990–1992	US	D+/R-	IVGC 2.5 mg/kg W3	-	74	24/23/27
Conti, 1995 [35]	1992–1994	US	R+	IVGC 2.5 mg/kg W2 ^a	-	40	22/18
Leray 1995 [53]	1991–1994	France	D+/R-	IVGC 5 mg/kg BD W2	-	23	13/10
Pouteil-Noble, 1996 [56]	NR	France	All	IVGC 5 mg/kg W2 + ACY 3200 mg M3	-	50	24/26
Rostaing, 1994 [24]	1992–1993	France	R+	ACY 3200 mg M3	-	37	19/18
Kletzmayer, 1996 [29]	NR	Austria	D+/R-	ACY 800–3200 mg M3 ^b	-	32	22/10
Jiang, 1995 [42]	1990–NR	China	-	ACY 600–800 mg M3	-	66	33/33
Ahsan, 1997 [27]	1995	US	All	OGC 1500 mg M3	-	43	21/22
Brennan, 1997 [48]	NR	US	D+ or R+	OGC 3000 mg M3	-	42	19/23
Balfour, 1989 [51] [Kin Fletcher, 1991 [34]]	1985–1988	US	All	ACY 800–3200 mg M3	-	104	53/51
Lowance, 1999 [46]	1992–1996	US & Europe	D+ or R+	VACY 8000 mg M3	-	616	306/310
PET vs. No PET (n = 4)							
Brennan, 1997 [13] [Kin: Shnitzler, 2000 [12]; Brennan, 1997 [41]]	1994	US	D+ OR R+	IVGC 5 mg/kg BD W3	-	36	15/21
Yang, 1998 [22]	1993–1996	South Korea	D+/R+	IVGC 5 mg/kg BD W2	-	31	15/16
Sagedal, 2003 [52]	1998–2001	Norway	D+ OR R+	OGC 3000 mg M3	-	80	42/38
Hibberd, 1995 [36]	1990–1992	US	D+ OR R+	IVGC 2.5 mg/kg W2	-	113	64/49
Prophylaxis Vs. PET (n = 5)							
Jung, 2001 [37]	1999–2000	Germany	NR	OGC 3000 mg M3	OGC 3000 mg W2	70	34/36
Khoury, 2006 [38]	2003–2004	US	D+ OR R+	VGC 900 mg M3	VGC 1800 mg W3	98	49/49
Kliem, 2008 [31]	2000–2002	Germany	D+ OR R+	OGC 3000 mg M3	IVGC 5 mg/kg BD W2 PET followed by OGC 3000 mg WK2 PT	138	73/65
Reischig, 2012 [17] Kin Reischig, 2008 [20] [Kin Kielberger 2012 [33]];	2003–2006	Czech Republic	D+ OR R+	VACY 8000 mg M3	VGC 1800 mg W2	70	34/36
Reischig, 2017 [15] Witzke, 2012 [49] [Kin Witzke, 2018 [47]]	2006–2008	Germany/Austria	R+	VGC 900 mg M3	VGC 1800 mg W3+ VGC 900 mg M1	296	146/150
Prophylaxis Vs. Prophylaxis (n = 9)							
Regimen A vs. B (n = 5)							
Flechner 1998 [43]	1996–1997	US	D+ or R+	OGC 500–1500 mg M3	ACY 800–3200 mg M3	101	40/39
Rubin, 2000 [54]	1996–1999	US	D+/R-	IVGC 5 mg/kg D10 + OGC 3000 mg M3	IVGC 5 mg/kg D10 + ACY 1200 mg M3	99	45/44
Reischig 2005 [19] [Kin, Reischig 2002 [13]; Kielberger 2012 [33]]	1999–2000 2001–2003 ^c	Czech Republic	D+ or R+	OGC 3000 mg M3	VACY 8000 mg M3	83	36/35/12
Reischig 2015 [18] [Kin Reischig 2011 [21]; Reischig, 2017 [15]]	2007–2012	Czech Republic	D+ or R+	VGC 900 mg M3	VACY 8000 mg M3	119	60/59
Pavlopoulou, 2005 [23] Regimen A IV vs. Regimen A Oral (n = 2)	1999–2000	Greece	All	OGC 3000 mg M3	VACY 9000 mg M3	83	40/43
Nafar 2005 [44] Saïd, 2007 [32]	2001 NR	Tehran Kuwait	D+/R+ R+	OGC 3000 mg M3 VGC 900 mg 2 W VGC 900 mg 3 M	IVGC 5 mg/kg W2 IVGC 5 mg/kg 2 W	30 110	16/14 23/46/41
Regimen A Standard-dose vs. Regimen A Low-dose (n = 1)							
Halim, 2016 [26] [Kin Gheith, 2017 [45]]	2010–2013	Kuwait	R+	VGC 900 mg M6	VGC 450 mg M6	196	98/98
Regimen A longer-duration vs. Regimen A shorter-duration (n = 1)							
Humar, 2010 [25] [Kin Humar, 2010 [28]; Katil, 2011 [50]]	NR	13 Countries	D+/R-	VGC 900 mg M6	VGC 900 mg M3	326	160/166

Abbreviations: ACY = acyclovir; CMV = cytomegalovirus; IV = intravenous; IVGCV = intravenous ganciclovir; IVIG = intravenous immune globulin; kg = kilogram; M = month; mg = milligram; OGC = oral ganciclovir; PET = preemptive therapy; PROPH = prophylaxis; PT = post-transplant; US = United States; VACY = valganciclovir; VGC = valganciclovir. Footnotes: "None" group includes no therapy, deferred therapy, placebo, or IVIG.

^a Conti, 1995: this study describes the ganciclovir use as "preemptive" (both in the study title and methods); however, as described it appears to be prophylactic use since the ganciclovir was not initiated based on "CMV infection"; patients were R+ at the time of transplant and ganciclovir was initiated based on antilymphocyte antibody therapy not on CMV replication/infection indication.

^b Prophylaxis acyclovir 1 × 800 mg on the day of transplant, 2 × 800 mg on the first post-operative day and then, according to renal function, up to 4 × 800 mg/day for three months after transplantation until a diagnosis of CMV disease required treatment.

^c Reischig, 2005 [19]: After analysis of data from the first part of the study, enrollment of patients in the control group was stopped for ethical reasons, with additional patients (n = 45) randomized at a 1:1 ratio only to therapy with either ganciclovir or valganciclovir from January 2001 to January 2003.

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2023-B-106

Verfasser	
Institution	DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DAG-HSZT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie
Sachverständige	Prof. Dr. Peter Dreger, Heidelberg (DGHO, DAG-HSZT) Prof. Dr. Hermann Einsele, Würzburg (DGHO, DAG-HSZT) Dr. Daniel Teschner, Würzburg (DGHO, DAG-HSZT) Prof. Dr. Bernhard Wörmann, Berlin (DGHO)
Datum der Erstellung	25. Juni 2023

Indikation
- Prophylaxe einer Cytomegalievirus (CMV)-Reaktivierung bei erwachsenen CMV-seronegativen Empfängern [R-] von CMV-seropositiven Spendern [D+] nach Nierentransplantation. - Prophylaxe einer Cytomegalievirus (CMV)-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (hematopoietic stem cell transplant [HSCT]).
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
<u>Zusammenfassung</u> CMV-Reaktivierungen und -Infektionen sind mit erhöhter Mortalität bei Patientinnen und Patienten (Pat.) nach einer allogenen Stammzelltransplantation assoziiert. Das Standard-Management zur Minimierung des CMV-Risikos umfasst <ul style="list-style-type: none">- adäquate Spenderauswahl hinsichtlich des CMV-Serostatus- prophylaktische Gabe von Letemovir bei CMV-seropositiven Pat.- prospektives mindestens wöchentliches Monitoring mittels CMV-PCR; bei klinisch relevanter Virämie präemptive Gabe von CMV-wirksamen Virostatika wie (Val)-Ganciclovir oder Foscarnet.
<u>Fragestellung</u> Die Fragestellung hat sich seit unserer letzten Stellungnahme (2022-B-055) nicht grundlegend geändert.

Stand des Wissens

Zytomegalievirus (CMV)-Infektionen sind ubiquitär und verlaufen bei immunkompetenten Personen weitestgehend asymptomatisch. Bei Pat. mit gestörter zellulärer Immunität stellen CMV-Infektionen allerdings eine klinisch relevante Komplikation dar, insbesondere bei Empfängern einer allogenen Stammzelltransplantation [1]. Seropositive Pat. haben ein Risiko von 42–69% für das Auftreten einer CMV-Reaktivierung. Das Risiko einer CMV-Erkrankung ist am höchsten während der Phase der aktiven Immunsuppression in den ersten Monaten nach der Transplantation. Häufigste Organmanifestation ist eine Pneumonie. Weitere Manifestationen sind Hepatitis, Enterokolitis, Retinitis, Enzephalitis oder Myelosuppression.

In einer Analyse des *Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR)* bei 9469 Pat. erhöhte eine frühe CMV-Reaktivierung das relative Mortalitätsrisiko bei den verschiedenen hämatologischen Neoplasien um 27 (RR 1,27) bis 49% (RR 1,49) [2].

Früherer Standard war eine präemptive Therapie, bei der CMV-Reaktivierungen mittels PCR überwacht und ggf. frühzeitig behandelt werden [3, 4]. Die frühzeitige Therapie erfolgte mit Valganciclovir, Ganciclovir oder Foscarnet [5]. Allerdings ist die Gabe von (Val-)Ganciclovir mit einer klinisch relevanten und Therapie-begrenzenden Myelosuppression belastet, die Gabe von Foscarnet mit Nephrotoxizität und Elektrolytstörungen.

Das hat sich Anfang 2018 durch die Zulassung von Letermovir geändert [6, 7, 8]. Letermovir, prophylaktisch bis Tag 100 nach allogener HSZT gegeben, führte etwa zu einer Drittelung der Rate an CMV-Reaktivierungen bei seropositiven Pat. und damit zu einer Reduktion der Pat. um etwa 50%, welche eine präemptive Therapie benötigten. In der Zulassungsstudie zeigte sich ein positiver Effekt für Letermovir sowohl bei Pat. mit hohem als auch bei Pat. mit niedrigem Risiko einer CMV-Reaktivierung [9].

Letermovir wird bei allen seropositiven Pat. unter allogener Stammzelltransplantation prophylaktisch gegeben. Bei einer sehr seltenen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen gegen Letermovir bleibt das engmaschige Monitoring mittels PCR zur Detektion einer CMV-Virämie (präemptiver Ansatz). Im Falle einer behandlungspflichtigen CMV-Reaktivierung wird abhängig vom Nebenwirkungsprofil eine präemptive Therapie mit Valganciclovir, Ganciclovir oder Foscarnet eingeleitet. In der frühen Phase nach Transplantation (i. d. R. bis Monat 3) erfolgt bei noch instabiler Hämatopoese in Abhängigkeit von der Nierenfunktion tendenziell die intravenöse Applikation von Ganciclovir (eher myelotoxisch) oder Foscarnet (eher nephrotoxisch). Bei späteren CMV-Reaktivierungen, z. B. nach dem Absetzen von Letermovir, wird bei stabiler Hämatopoese regelhaft eine antivirale Therapie mit dem oral verfügbaren Valganciclovir initiiert, um eine stationäre Wiederaufnahme zu vermeiden. Nach Absetzen der Letermovir-Prophylaxe wird aufgrund der protrahierten CMV-spezifischen T-Zell-Rekonstitution unter Letermovir-Prophylaxe häufig eine verzögerte CMV-Reaktivierung beobachtet, so dass derzeit eine Verlängerung der Letermovir-

Prophylaxe über den Tag +100 hinaus bis Tag +200 geprüft wird. Hiervon profitieren ggf. auch Pat. mit akuter Graft-versus-Host Disease (GvHD) nach allogener HSZT, bei welchen die immunsuppressive Therapie nicht bis Tag +100 ausgeschlichen werden kann.

Zwischenzeitlich ist auch das oral verfügbare Maribavir (Livtency) für die Behandlung einer CMV-Infektion, welche auf eine oder mehrere Therapien nicht mehr anspricht oder bei Nachweis von Resistenzmutationen, zugelassen worden

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Letermovir wird über CYP3A metabolisiert und von OATP1B1/3 transportiert. Dadurch kann es zu Interaktionen mit anderen Arzneimitteln wie Midazolam, Ciclosporin A, HMG-CoA-Reduktase-Hemmern, Amiodaron, Glibenclamid und anderen kommen. Hier ist eine Dosisanpassung oder ggf. der Wechsel auf eine präemptive Therapie indiziert. So wird unter der anfänglich üblichen gleichzeitigen Gabe von Ciclosporin A die Dosis von Letermovir gemäß Zulassungstext auf 50% reduziert.

Referenzliste:

1. Ljungman P, Brand R, Hoek J et al. for the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation: Donor cytomegalovirus status influences the outcome of allogeneic stem cell transplant: a study by the European group for blood and marrow transplantation. Clin Infect Dis 59:473-481, 2014. DOI: [10.1093/cid/ciu364](https://doi.org/10.1093/cid/ciu364)
2. Teira P, Battiwalla M, Ramanathan M et al.: Early cytomegalovirus reactivation remains associated with increased transplant-related mortality in the current era: a CIBMTR analysis. Blood 127:2427-2438, 2016. DOI: [10.1182/blood-2015-11-679639](https://doi.org/10.1182/blood-2015-11-679639)
3. Einsele H, Ehninger G, Hebart H et al.: Polymerase chain reaction monitoring reduces the incidence of cytomegalovirus disease and the duration and side effects of antiviral therapy after bone marrow transplantation. Blood 86:2815-2820, 1995. PMID: [7670117](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7670117/)
4. Boeckh M: Current antiviral strategies for controlling cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients: prevention and therapy. Transpl Infect Dis 1:165-178, 1999. PMID [11428987](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11428987/)
5. Einsele H, Ljungman P, Boeckh M: How I treat CMV reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Blood 135(19):1619-1629, 2020. DOI: [10.1182/blood.2019000956](https://doi.org/10.1182/blood.2019000956)
6. Chernaly RF, Ullmann AJ, Stoelben S et al.: Letermovir for cytomegalovirus prophylaxis in hematopoietic-cell transplantation. N Engl J Med 370:1781-1789, 2014. DOI: [10.1056/NEJMoa1309533](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1309533)
7. Marty FM, Ljungman P, Chernaly RF et al.: Letermovir prophylaxis for cytomegalovirus in hematopoietic-cell transplantation. N Engl J Med 377:2433-2444, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1707000](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707000)

[10.1056/NEJMoa1706640](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706640)

8. Derigs P, Radujkovic A, Schubert ML et al.: Letermovir prophylaxis is effective in preventing cytomegalovirus reactivation after allogeneic hematopoietic cell transplantation: single-center real-world data. *Ann Hematol.* 100(8):2087-2093, 2021. DOI: [10.1007/s00277-020-04362-2](https://doi.org/10.1007/s00277-020-04362-2)
9. Marty FM, Ljungman P, Chernaly RF et al.: Outcomes of patients with detectable CMV DNA at randomization in the phase III trial of letermovir for the prevention of CMV infection in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Am J Transplant* 20:1703-1711, 2020. DOI: [10.1111/ajt.15764](https://doi.org/10.1111/ajt.15764)