

**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: 2024-B-001 Letermovir

Stand: Februar 2024

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

Letermovir

[Prophylaxe einer Cytomegalievirus (CMV)-Reaktivierung/Erkrankung (0 bis <18 Jahre)]

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.	nicht 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 (Beschluss vom 1. Juni 2023) - D-342 Letermovir (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	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Prevymis wird bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis <18 Jahre zur Prophylaxe einer Cytomegalievirus (CMV)-Reaktivierung und Erkrankung bei CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation und zur Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei CMV-seronegativen Empfänger, die eine Nierentransplantation von einem CMV-seropositiven Spender erhalten haben [D+/R-] angewendet.
Virostatika	
Ganciclovir J05AB06 generisch	Cymeven wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter ab ≥ 12 Jahren zur: – 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). Cymeven wird auch ab Geburt angewendet zur: Prävention einer CMV-Erkrankung durch eine Allgemeinprophylaxe bei Patienten mit arzneimittelinduzierter Immunsuppression (zum Beispiel nach Organtransplantation oder Chemotherapie bei Krebs) Offizielle Leitlinien zur fachgerechten Anwendung von antiviralen Wirkstoffen sollten beachtet werden. (Fachinformation Cymeven; Stand 02/2023)
Valaciclovir J05AB11 generisch	<u>Zytomegalie-Virus (CMV)-Infektionen</u> Valtrex ist angezeigt zur Prophylaxe einer CMV-Infektion und -Erkrankung nach einer Organtransplantation bei Erwachsenen und Jugendlichen (siehe Abschnitt 4.4). (Fachinformation Valtrex; Stand 12/2022)
Valganciclovir J05AB14 generisch	Valcyte ist zur Initial- und Erhaltungstherapie der Cytomegalievirus(CMV)-Retinitis bei erwachsenen Patienten mit erworbenem Immundefekt-Syndrom (AIDS) angezeigt. Valcyte ist zur Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei CMV-negativen Erwachsenen und Kindern (ab der Geburt und bis 18 Jahren)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

angezeigt, die ein Organtransplantat von einem CMV-positiven Spender erhalten haben.
(Stand FI Valcyte 04/2022)

Immunglobuline

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. (Fachinformation Cytotect; Stand 09/2022)
---	--

weitere Virostatika im Therapiegebiet Zytomegalie-Infektion bei Kindern und Jugendlichen

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. [...] 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. (Fachinformation Foscavir; Stand 06/2022)
-----------------------------	---

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2024-B-001 (Letermovir)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 1. Februar 2024

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	6
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	20
Referenzen	23

Abkürzungsverzeichnis

AC	Acyclovir
ALLO-SZT	Allogene Stammzelltransplantation
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
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
VGCV	Valganciclovir
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis <18 Jahre.

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.

Die Erstrecherche wurde am 09.05.2023 durchgeführt, die folgende am 17.01.2024. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 789 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, wurde insgesamt 1 Referenz eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenz.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine geeigneten Cochrane Reviews identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Es wurden keine geeigneten systematischen Reviews identifiziert.

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.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt.
(AWMF-Portal Interessenerklärung online)
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz, trifft teilweise zu.
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt, trifft zu. Es wurden insgesamt fünf Konsensus-Konferenzen durchgeführt, die Inhalte wurden in der letzten Konsensus-Konferenz unter Leitung der AWMF im Konsens abgestimmt und danach die finale Fassung der Leitlinie erstellt (externe Gutachter angegeben).
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt, trifft teilweise zu. Aufgrund der formalen Kriterien einer S2k-Leitlinie wurde der Empfehlungsgrad in den Tabellen und im Text nur sprachlich und symbolisch mit „soll“ (↑↑), „sollte“ (↑), „kann“ (↔) und „wird nicht empfohlen“ (↓) wiedergegeben. Literaturverknüpfung im Hintergrundtext.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert, trifft teilweise zu.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed für den Zeitraum von 2011 bis 2018
- Gültigkeit bis 30.05.2024 (in Überarbeitung)

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 Letemovir 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), Guanidinanalogue	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), Guanidinanalogue, 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%), Hypomagnesiämie (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 Proben-ecid-Gabe erforderlich. Unbedenklichkeit und Wirksamkeit bei anderen Erkrankungen als der CMV-Retinitis von Erwachsenen mit AIDS nicht belegt.
Letermovir (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 alloSOT 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 Letemovir soll das unter (i) beschriebene Monitoring weiter durchgeführt werden (↑↑).

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

(ii) Die Schwelle, die eine therapeutische Intervention bedingt, ist der Literatur nicht einheitlich zu entnehmen (Lengerke et al., 2006). Zwar besteht für die Methodik der 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 SOT:

- (i) Nach NTX soll in der Hochrisikokonstellation (S+/E-) eine Prophylaxe für sechs Monate, ggf. eine präemptive Strategie (mit engmaschigem Monitoring), durchgeführt werden (↑↑). Bei CMV-positiven Empfängern (E+) soll eine Prophylaxe für 3 Monate oder eine präemptive Strategie eingesetzt werden (↑↑).
- (ii) Bei Leber-, Herz- und Pankreastransplantation sollte in der Hochrisikokonstellation (S+/E-) eine Prophylaxe für 3-6 Monate bzw. in der E+ Konstellation eine Prophylaxe für 3 Monate, ggf. eine präemptive Strategie durchgeführt werden (↑).
- (iii) Bei Lungentransplantation sollte bei S+/E- Patienten eine Prophylaxe für 6-12 Monate, bei der Konstellation E+ eine Prophylaxe für 6 Monate durchgeführt werden (↑).
- (iv) Bei starker Immunsuppression (z.B. Gabe von Antilymphozytenglobulin) kann die Prophylaxe gegenüber der präemptiven Therapie favorisiert und evtl. verlängert gegeben werden (↔).
- (v) Für die Prophylaxe werden VGCV oral 1x900 mg/d oder GCV i.v. 1x5 mg/kg/d, für die Therapie VGCV oral 2x900 mg/d oder GCV i.v. 2x5 mg/kg/d empfohlen (für Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz und Kindern und Jugendlichen siehe Tabelle 6) (↑↑). Ein Wechsel zwischen beiden Substanzen ist jederzeit möglich.

- (i) Bei NTX und der Hochrisikokonstellation S+/E- wird die Prophylaxe bevorzugt, unterstützt durch eine Studie, die bei präemptiver Therapie eine höhere Rate an CMV-Resistenz beobachtet hat (Couzi et al., 2012). Die Rate an CMV-Erkrankungen bei NTX wurde durch Verlängerung der VGCV-Prophylaxe von 100 auf 200 Tage weiter verringert (Humar et al., 2010), weswegen in der Hochrisikosituation bei Erwachsenen eine Prophylaxe für sechs Monate bevorzugt empfohlen wird.
- (ii) Außerhalb der NTX sind keine randomisierten Studien veröffentlicht, die prophylaktische und präemptive Strategien direkt miteinander vergleichen. Die vorhandenen Studien deuten bei Lebertransplantation auf äquivalente Ergebnisse beider Strategien hin (Bodro et al., 2012; Singh et al., 2005). Für die Transplantation anderer Organe sind keine Studien verfügbar. Wegen der Schwere der Erkrankung in der S+/E-Konstellation wird bei Transplantation nicht-renaler Organe die Prophylaxe gegenüber der präemptiven Strategie favorisiert.
- (iii) Die längere Prophylaxe bei Lungentransplantation wird empfohlen, weil eine CMV-Pneumonie oft von einer chronischen Lungendysfunktion gefolgt ist (Paraskeva et al., 2011; Snyder et al., 2010).
- (v) Nach NTX wurde Valaciclovir oral 4x500 mg/d erfolgreich zur Prophylaxe eingesetzt (Lowance et al., 1999; Reischig et al., 2010). Dieses war aber im direkten Vergleich bezüglich der langfristigen Nierenfunktion der Anwendung von GCV und VGCV unterlegen (Reischig et al., 2012; Rubin et al., 2000). Deshalb wird VGCV als bevorzugtes Medikament für die Prophylaxe und präemptive Therapie empfohlen, ist in Deutschland jedoch nicht für CMV-seropositive Empfänger zugelassen (off label). Alternativ ist eine GCV-Prophylaxe möglich. Regime mit Niedrigdosis-VGCV (1x450 mg/d) zeigen bei Konstellationen mit hohem und niedrigem Risiko eine äquivalente Wirkung bei reduzierter Leukozytopenie (Gabardi et al., 2015; Heldenbrand et al., 2016), führen aber möglicherweise in der Hochrisikosituation zu vermehrten Durchbruchinfektionen (Stevens et al., 2015).

Empfehlungen für allo-SZT

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

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

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

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

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

Alternativ kann eine prophylaktische Gabe von GCV bzw. VGCV erfolgen. Diese ist allerdings belastet durch das hohe Risiko der therapieinduzierten Neutropenie, die v.a. kurz nach Transplantation in der Phase der hämatologischen Rekonstitution eine erhebliche Problematik darstellt. Prophylaktische Therapiekonzepte sparen diese Phase daher in der

Regel aus und wählen z.B. eine erste Episode mit GCV 2x5 mg/kg/d i.v. an d-8 bis d-1 vor allo-SZT und setzen die Gabe dann in reduzierter Dosierung ab einer Leukozytenzahl von 1000/ μ l mit 5 mg/kg 3x/Woche bis d+84 fort. Dieses Vorgehen konnte CMV-Pneumonien vermeiden (Atkinson et al., 1991). Eine placebokontrollierte Studie konnte für CMV-seropositive Patienten eine Reduktion der CMV-Infektionen (3% vs. 45%; $p=0,0001$) und CMV Erkrankungen (10% vs. 29%; $p=0,0008$) unter GCV ab dem Engraftment (5 Tage 2x5 mg/kg/d i.v., dann weiter bis d+100 mit 1x5 mg/kg/d i.v.) zeigen (Goodrich et al., 1993). Hier wurde die Problematik der GCV-Prophylaxe deutlich, da nach Tag 100 bei 10% der behandelten Patienten eine CMV Erkrankung auftrat und sich letztlich kein Vorteil bezüglich des Überlebens insgesamt für die Behandlungsgruppe ergab. Der Effekt der Prophylaxe konnte in einem systematischen Review mit Metaanalyse bestätigt werden (Yahav et al., 2009). Wegen der geringeren Toxizität wird in der klinischen Praxis Letemovir im Vergleich zur GCV für die Prophylaxe präferiert.

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

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

Diagnostik und Therapie bei Auftreten von Symptomen

Empfehlungen für SOT und allo-SZT:

- (i) Bei CMV-assoziierten Symptomen soll eine quantitative Nukleinsäure-Diagnostik aus EDTA-Blut, Plasma, Liquor, BAL, Stuhl etc. durchgeführt werden (↑↑). Gewebeinvasive CMV-Erkrankungen sollen durch eine Biopsie diagnostiziert werden; die bevorzugte Nachweismethode ist die Histologie, Immunhistochemie oder *in situ*-Hybridisierung (↑↑).
- (ii) Lebensbedrohliche CMV-Infektionen sollen für mindestens zwei Wochen mit GCV 2x5 mg/kg/d i.v., leichtere Infektionen mit VGCV 2x900 mg/d oral behandelt werden (↑↑). Aciclovir oder Valaciclovir sollen nicht für die Therapie einer CMV-Infektion eingesetzt werden (↓).
- (iii) Der Therapieerfolg soll durch wöchentliche Bestimmung der CMV-DNA überwacht werden (↑↑). Die Therapie soll so lange durchgeführt werden, bis die CMV-DNA in zwei aufeinander folgenden Proben unter der Nachweisgrenze liegt (↑↑). Danach kann eine Sekundärprophylaxe mit GCV 1x5 mg/kg/d i.v. oder VGCV 1x900 mg/d oral (*off-label*) für 1-3 Monate fortgeführt werden (↔).
- (iv) Bei ausbleibendem Viruslast-Abfall unter kumulativer antiviraler Therapie über sechs Wochen, davon zwei Wochen in therapeutischer Dosierung, sollte schrittweise die Resistenz in der UL97-Kinase und dann der UL54-Polymerase untersucht werden (↑).
- (v) Bei V.a. Resistenz sollte bei schwerer Infektion vor, bei leichter Infektion nach dem Ergebnis der Resistenztestung umgestellt werden. Bei UL97-Mutation(en) mit schwacher GCV-Resistenz kann die GCV-Dosis auf 2x10 mg/kg/d i.v. erhöht werden (↔). Bei UL97-Mutation(en) mit starker GCV-Resistenz oder schwerer CMV-Erkrankung sollte in erster Linie auf FOS (zweiwöchige Induktion mit 3x60 mg/kg/d oder 2x90 mg/kg/d i.v. und Erhaltung mit 1x90 mg/kg/d i.v.) (↑), in zweiter Linie auf CDV (5 mg/kg i.v., 1x/Woche für zwei Wochen, dann jede zweite Woche), zusammen mit Probenecid und Hydratation (↔) umgestellt werden.
- (vi) Die Gabe von Immunglobulinen kann, insbesondere bei Hypogammaglobulinämie nach allo-SZT, als unterstützende Therapie in Erwägung gezogen werden (↔).
- (vii) In der Salvage-Situation kann eine Kombination von GCV und FOS (in jeweils halber oder voller Dosierung), BCV, MBV oder Letemovir erwogen werden (↔). Weiterhin sollte in dieser Situation ein adoptiver T-Zell-Transfer erwogen werden (↑).

(i) Die häufigsten Organmanifestationen einer CMV-Erkrankung sind die interstitielle Pneumonie, Enterokolitis, Hepatitis und Retinitis. Die Diagnose einer interstitiellen Pneumonie wird unter folgenden Voraussetzungen gestellt: klinisch fassbare pulmonale Erkrankung mit dem entsprechenden radiologischen Bild, Nachweis von CMV in der Lunge oder respiratorischem Sekret und weitest gehender Ausschluss anderer Ursachen. Der Nachweis von CMV in respiratorischen Sekreten allein ist nicht ausreichend. Die CMV-Enterokolitis ist charakterisiert durch eine weitgehend unspezifische Symptomatik mit abdominalen Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe. Da bei CMV-Enterokolitis in ca. 25% der Fälle eine begleitende Virämie fehlt, sollte zusätzlich ein CMV-Direktnachweis aus Stuhl und ggf. eine endoskopische Diagnostik mit Biopsien aus Ulcerationen der betroffenen Darmschleimhaut erfolgen (Ganzenmueller et al., 2009; Ganzenmueller et al., 2014).

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

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

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

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

(iv) Ein Anstieg der CMV-DNA-Konzentration in den ersten zwei Wochen der antiviralen Therapie spricht nicht für die Entwicklung einer CMV-Resistenz (Boivin et al., 2009). Da bei GCV-Therapie zu über 90% Mutationen im Bereich der UL97-Kinase entstehen, sollte zunächst das Gen für die UL97Kinase (AS 400-670) und dann für die UL54-Polymerase (AS 300-1000) untersucht werden. Die Auswertung kann mittels eines öffentlich zugänglichen Programms durchgeführt werden (<http://www.informatik.uni-ulm.de/ni/staff/HKestler/HCMV/>).

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

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

(vii) GCV und FOS können in halber oder voller Dosierung kombiniert werden (Bacigalupo et al., 1996; Mattes et al., 2004). MBV wurde in Einzelfällen in hoher Dosierung (400 mg, 2x/d) bei resistentem CMV erfolgreich eingesetzt (Avery et al., 2010). MBV sollte nicht mit GCV kombiniert werden. Für den adoptiven Transfer CMV- oder multivirusspezifischer T-

Zellen in der allo-SZT liegen mittlerweile eine Reihe kleinerer Wirksamkeitsstudien vor, die den Einsatz in der Salvage-Situation rechtfertigen (Bao et al., 2012; Cobbold et al., 2005; Einsele et al., 2002; Feuchtinger et al., 2010; Koehne et al., 2015; Meij et al., 2012; Micklethwaite et al., 2007; Micklethwaite et al., 2008; Peggs et al., 2011; Peggs et al., 2003; Perruccio et al., 2005; Schmitt et al., 2011; Uhlin et al., 2012; Walter et al., 1995) (Übersicht in: (Roddie and Peggs, 2017)). Bei vorbekannter GCV-Resistenz wird bei erneuter Symptomatik nach replikationsfreier Phase eine wiederholte Resistenztestung empfohlen; bei fehlenden Mutationen ist ein erneuter Einsatz von GCV möglich.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 01 of 12, January 2024)
am 16.01.2024

#	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 Jan 2019 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in PubMed am 16.01.2024

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

#	Suchfrage
	data syntheses*[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 syntheses*[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 ("2019/01/01"[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 16.01.2024

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 ("2019/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
25	(#24) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 17.01.2024

- 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)
- ECRI Guidelines Trust
- 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: 17.01.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/093-002l_S2k_Virusinfektionen-Organtransplantierte-alloge-Stammzell-Transplantierten-Diagnostik-Prävention-Therapie_2019-06.pdf.
-
- [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>

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.: 2024-B-001

Verfasser	
Institution	Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Datum	20. Februar 2024

Indikation
Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis <18 Jahre - zur Prophylaxe einer Cytomegalievirus (CMV)-Reaktivierung und Erkrankung bei CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation und - zur Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei CMV-seronegativen Empfänger, die eine Nierentransplantation von einem CMV-seropositiven Spender erhalten haben [D+/R-].
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
Zusammenfassung
CMV-Reaktivierungen und -Infektionen sind mit erhöhter Mortalität bei Patientinnen und Patienten (Pat.) nach einer allogenen Stammzelltransplantation (allo HSZT) assoziiert. Das Standard-Management zur Minimierung des CMV-Risikos umfasst u. a. eine adäquate Spenderauswahl, ein prospektives Monitoring von CMV-Reaktivierungen, die präemptive Gabe von CMV-wirksamen Virostatika. Standard im pädiatrischen Bereich ist und war das PCR-Monitoring sowie die präemptive Therapie mit Ganciclovir und Foscavir. Für <u>Hochrisikopatienten</u> nach allo HSZT wird seit 2019 in der AWMF S2k-Leitlinie „Virusinfektionen bei Organ- und allogenen Stammzell-Transplantierten: Diagnostik, Prävention und Therapie“ eine Prophylaxe mit Letemovir empfohlen. Nachgeordnet werden Ganciclovir oder Valganciclovir aufgeführt. Inzwischen wird Letemovir auch im pädiatrischen Bereich als Prophylaxe im Off Label Use eingesetzt.
Fragestellung
Unsere gutachterliche Expertise beschränkt sich auf pädiatrische Pat. nach allogener Stammzelltransplantation.
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.

CMV-Positivität ist bezüglich der Entwicklung einer CMV-Erkrankung mit einer schlechteren Prognose verbunden, vor allem bei Empfängern von CMV-negativen oder T-Zell-depletierten Stammzelltransplantaten [1, 2]. Früherer Standard bei Erwachsenen war eine sog. präemptive Therapie, bei der CMV-Reaktivierungen mittels PCR überwacht und ggf. frühzeitig behandelt wurden [3, 4].

In der aktuell gültigen AWMF S2k-Leitlinie für „Virusinfektionen bei Organ- und allogenen Stammzell-Transplantierten: Diagnostik, Prävention und Therapie“ (AWMF Registernummer 093) von 2019 wird diese Empfehlung gegeben (Seite 80):

Weitere Empfehlungen für allo-SZT:

- (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) (↑).

Hintergrund der Empfehlung ist eine internationale, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie bei Erwachsenen, die auch zur Zulassung von Letemovir führte [5, 6]. In dieser Studie bei CMV-seropositiven, erwachsenen Pat. nach einer allogenen Stammzelltransplantation führte Letemovir zu einer Senkung der Rate von CMV-Infektionen, sowohl bei Pat. mit hohem als auch bei niedrigem Risiko einer CMV-Reaktivierung. Letemovir ist gut verträglich, im Vordergrund stehen gastrointestinale Nebenwirkungen.

Publizierte Kohortenstudien aus der Pädiatrie bestätigen die hohe Wirksamkeit und gute Verträglichkeit [7, 8]. Die pivotale Zulassungsstudie bei pädiatrischen Patienten nach allo HSZT ist abgeschlossen und wurde im Herbst auf der IDweek in den USA präsentiert [9]. Die Daten sind noch nicht publiziert.

Standard im pädiatrischen Stammzellbereich ist und war das PCR-Monitoring und ggf. die präemptive Therapie mit Ganciclovir und Foscavir. Zwischenzeitlich wird Letemovir allerdings verbreitet off label als Prophylaxe eingesetzt.

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?

Ja, diese sind oben dargestellt.

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
 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
 5. 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)
 6. 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/NEJMoa1706640](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706640)
 7. Chen TT, David AP et al.: Pediatr Blood Cancer 70:e30608, 2023. DOI: [Letermovir for Cytomegalovirus prophylaxis in pediatric hematopoietic stem cell transplantation - Chen - 2023 - Pediatric Blood & Cancer - Wiley Online Library](https://doi.org/10.1002/pbc.35060)
 8. Galaverna F, Baccelli F, Zama D et al.: [Letermovir for Cytomegalovirus infection in pediatric patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a real-life study by the Infectious Diseases Working Group of Italian Association of Pediatric Hematology-Oncology \(AIEOP\) | Bone Marrow Transplantation \(nature.com\)](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2023.102563)
 9. Schulte SH, Gefen A, Groll AH et al.: Cytomegalovirus (CMV) Prophylaxis with Letermovir (LET) in Pediatric (Birth to < 18 years of age) Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant (HCT) Recipients: Pharmacokinetics (PK), Safety and Efficacy Results of a Phase 2b study. IDWeek 2023, Abstract citation ID: ofad500.2180 2563.