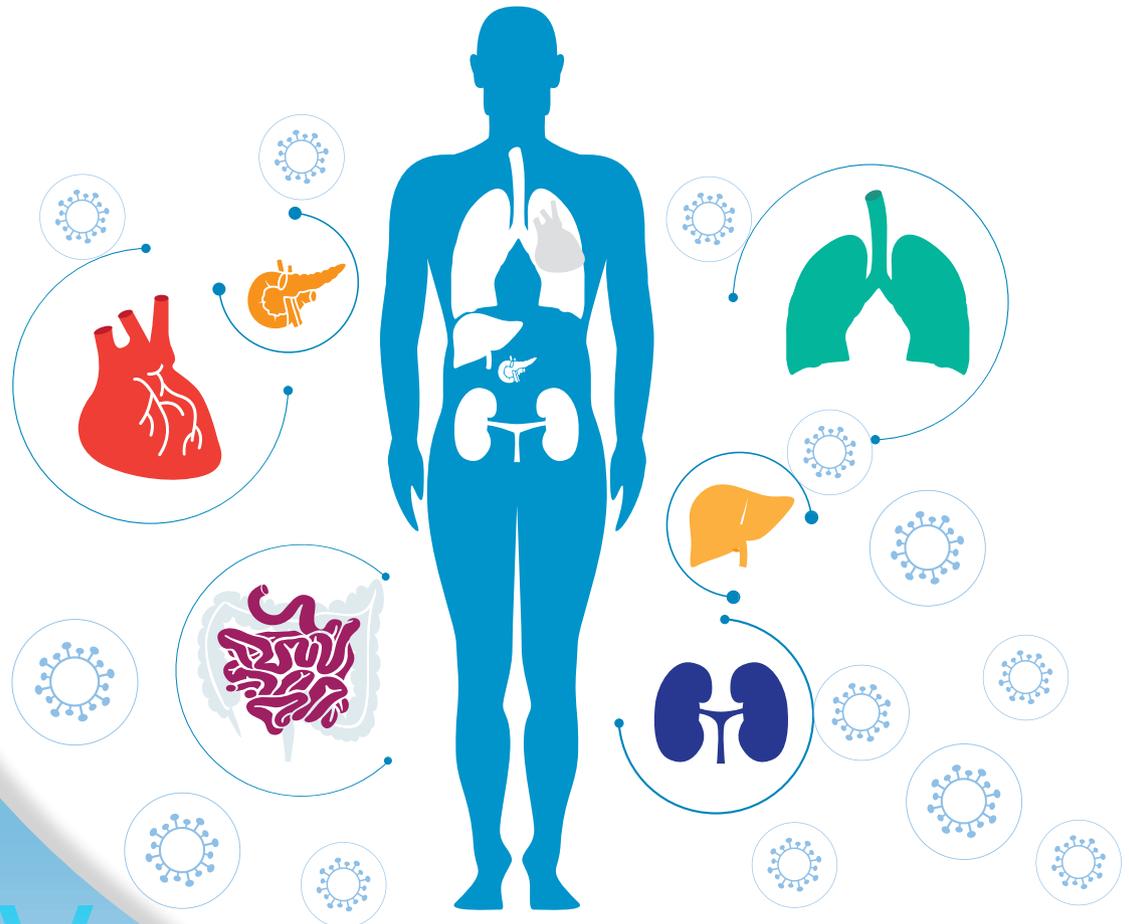


Infektion mit dem Cytomegalie-Virus nach Organtransplantation

Ein hohes Risiko mit schweren Folgen



Vorwort

Es ist geschafft. Die Transplantation ermöglicht Ihnen, wieder ein normales Leben zu führen. Damit das gelingt, muss man aber auch die Risiken kennen, die eine Transplantation mit sich bringt.

Seit über 50 Jahren werden **Organtransplantationen** vorgenommen und haben sich seitdem als medizinische Verfahren besonders bei lebensbedrohlichen Erkrankungen wie schwerem Herz-, Leber-, Lungen- und Nierenversagen bewährt. Die Übertragung eines Organs von einem Spender auf den Empfänger kann in diesen Fällen die Lebensqualität erheblich verbessern und die Überlebenschancen deutlich erhöhen.

Allerdings nimmt man das Risiko in Kauf, dass ein transplantiertes Organ von der **Immunabwehr** als fremd erkannt und abgestoßen wird. Daher ist nach der Operation eine lebenslange medikamentöse Unterdrückung des Immunsystems notwendig, damit das Spenderorgan gut funktionieren kann.

Diese **Immunsuppressiva** genannten Medikamente verfügen einerseits über einen großen Nutzen nach einer Organtransplantation und sind daher unverzichtbar, andererseits können sie Nebenwirkungen verursachen. So ist beispielsweise das Risiko für den Organempfänger, an einer Infektion zu erkranken, deutlich erhöht. Dazu gehört vor allem das Risiko einer Infektion mit dem **Cytomegalie-Virus (CMV)**.

Eine frühzeitige Erkennung und Behandlung der CMV-Infektion helfen, diese erfolgreich zu bekämpfen und die Ausbreitung auf einzelne Organe oder die indirekten Folgeschäden bis hin zum Versagen des transplantierten Organs zu verhindern.

Daher gilt meine Bitte an Sie, melden Sie sich bei Ihrem behandelnden Arzt, wenn Sie grippeähnliche Beschwerden haben. Denn dies kann immer auch das erste Zeichen einer CMV-Infektion sein. Mit dieser Broschüre möchten wir Ihnen helfen, die Risiken und die Behandlungsmöglichkeiten einer CMV-Infektion besser zu verstehen und damit umzugehen.

Ihr Markus J. Barten

HINWEIS: Der Autor hat sich bemüht, den Text so allgemein verständlich wie möglich zu halten. Jedoch kommt die redaktionelle Bearbeitung eines so komplexen Themas nicht ohne medizinische Fachbegriffe aus. Die relevanten Fachbegriffe dieser Broschüre wurden im Text farblich **blau** gekennzeichnet und werden auf den letzten Seiten im sog. Glossarteil verständlich erläutert.

Inhaltsverzeichnis

1. Cytomegalie-Virus: ein Mitglied der Herpes-Virus-Familie	4
2. Zahlen und Fakten rund um die Infektion – CMV geht uns alle an	5
3. Die Wege der Ansteckung mit dem Cytomegalievirus	5
4. Die Symptome einer CMV-Infektion erkennen – nach einer Transplantation für den Therapieerfolg entscheidend	6
5. Wie der Körper auf das CMV reagiert	7
6. Infektion oder Erkrankung durch das CMV?	8
7. Direkte und indirekte Auswirkungen einer CMV-Infektion	9
8. Wie eine CMV-Infektion festgestellt wird	10
9. Hohe und geringe Risiken für eine CMV-Infektion	11
10. Welche Therapien werden gegen eine CMV-Infektion eingesetzt?	12
11. CMV-Immunglobuline: Verringerung des Infektionsrisikos	14
12. Glossar	18
13. Referenzen	21



1. Cytomegalie-Virus: ein Mitglied der Herpes-Virus-Familie

Das Cytomegalie-Virus, kurz CMV genannt, gehört zur Familie der **Herpesviren**, die beim Menschen viele gesundheitliche Schäden anrichten können. Mitglieder dieser Familie verursachen unter anderem die häufig vorkommenden Lippenbläschen, **Genitalherpes**, Windpocken und **Gürtelrose**.

Wer sich einmal angesteckt hat, wird diesen ungebetenen Gast ein Leben lang nicht mehr los. Das CMV „überwintert“ nach einer ersten Infektion in den Speicheldrüsen, der Lunge, den weißen Blutzellen und in den Nervenknotten. In diesen Verstecken ist der Körper nicht in der Lage, das Virus zu vernichten. Man spricht in diesem Fall von einer schlummernden oder latenten Infektion.

Wenn das Immunsystem des Körpers beispielsweise durch eine Erkältung, durch Hormonschwankungen oder starke Sonneneinstrahlung geschwächt wird, kann das Virus aus seinen Verstecken kommen und ins Blut wandern, sich vermehren und wieder aktiv eine Infektionskrankheit verursachen. Dieser Vorgang wird **Reaktivierung** genannt.

2. Zahlen und Fakten rund um die Infektion – CMV geht uns alle an

Wie verbreitet das Virus ist, lassen Schätzungen vermuten. In Deutschland infizieren sich demnach bis zu 90 Prozent der Menschen mit Herpesviren, meist schon im Kleinkindesalter. Und 50 bis 90 Prozent der Bevölkerung sind mit dem Virusfamilienmitglied CMV infiziert. Während bei Kindern und gesunden Erwachsenen die Erstinfektionen allgemein ohne Krankheitssymptome verlaufen, hat die CMV-Infektion unter anderem schwerwiegende Auswirkungen auf Neugeborene, deren Mütter sich während



der Schwangerschaft angesteckt haben. Eine CMV-Infektion ist die häufigste Ursache von Schädigungen des Kindes während der Schwangerschaft.



Schwerwiegende Folgen kann eine Erstinfektion oder eine Reaktivierung des im Körper schlummernden Virus aber auch für einen weiteren Personenkreis haben: für immungeschwächte Patienten und solche, die nach einer Organtransplantation immunsuppressive Medikamenten erhalten.

3. Die Wege der Ansteckung mit dem Cytomegalievirus

CMV wird von Mensch zu Mensch durch Schmier- und Tröpfcheninfektion übertragen. Das Virus ist bei einem infizierten Menschen in Blut, Urin, Tränen, Speichel, Samen- und Vaginalflüssigkeit sowie in der Muttermilch enthalten. Auch durch Bluttransfusionen und durch transplantierte Organe kann das Virus übertragen werden. Aus diesem Grund wird Spenderblut routinemäßig auf CMV getestet. Ein anderer Übertragungsweg geht über die Plazenta (Mutterkuchen), von der schwangeren Frau auf das ungeborene Kind.

Da die meisten Menschen im Laufe ihres Lebens mit CMV infiziert werden, können bei bis zu 90 Prozent der Allgemeinbevölkerung **Antikörper** gegen das Virus nachgewiesen werden. Der Körper bildet Antikörper beispielsweise bei einer Virusinfektion mit dem Ziel, das Virus zu vernichten, was jedoch im Fall einer CMV-Infektion nicht vollständig gelingt (siehe S. 4).

Beispiele für Ansteckungswege





4. Die Symptome einer CMV-Infektion erkennen – nach einer Transplantation für den Therapieerfolg entscheidend

Die meisten Erstinfektionen mit CMV verlaufen symptomfrei oder gehen oftmals mit für eine Erkältung typischen Symptomen wie Müdigkeit, Gliederschmerzen und erhöhten Temperaturen einher. Deshalb wird das CMV meist zufällig entdeckt, zum Beispiel durch Blutuntersuchungen vor dem Blutspenden. Nach der Erstinfektion dauert es vier bis acht Wochen, bis das Virus im Blut nachgewiesen werden kann.

Während dieser als **Virämie** bezeichneten Phase wird das Virus über die oben genannten Körperflüssigkeiten ausgeschieden. Anschließend geht es in den Ruhezustand über, ohne sich zu vermehren. Dieser Zustand wird als **Latenzphase** bezeichnet.

Anders muss eine Erstinfektion bzw. Reaktivierung des CMV bei organtransplantierten Patienten bewertet werden. Wenn nach einer Organtransplantation bei einem Patienten grippeähnliche Symptome auftreten, sollte an eine CMV-Infektion bzw. Reaktivierung des Virus gedacht werden. Aber auch bei Patienten ohne entsprechende Symptome können Veränderungen des Abwehrsystems zu einer vorerst oft unbemerkten Vermehrung des CMV führen.

5. Wie der Körper auf das CMV reagiert

Das zelluläre Abwehrsystem des Körpers hat eine entscheidende Bedeutung dabei, das CMV in Schach zu halten. Das Immunsystem bildet bei einer Erstinfektion mit dem Virus nämlich spezielle weiße Blutkörperchen, die **T-Lymphozyten** genannt werden. Diese sind in der Lage, die im Blut zirkulierenden Viren zu vernichten.

Anders sieht es bei Patienten aus, die wie nach einer Organtransplantation mit Immunsuppressiva behandelt werden müssen. Aufgrund der Unterdrückung des Immunsystems durch diese Medikamente können die

gegen CMV gerichteten T-Lymphozyten vernichtet werden. Dies ist mit dem Auftreten von Virus-Infektionen mit entsprechenden Symptomen verbunden. Auch wenn Patienten keine Symptome aufweisen, können durch **Immunsuppressiva** bedingte Veränderungen der T-Lymphozyten zu einer Vermehrung der CMV-Viren führen, da die Produktion von spezifischen Antikörpern unterdrückt wird. Die medikamentöse Unterdrückung des Immunsystems führt demnach dazu, dass die „Waffe“ T-Lymphozyten stumpf wird.

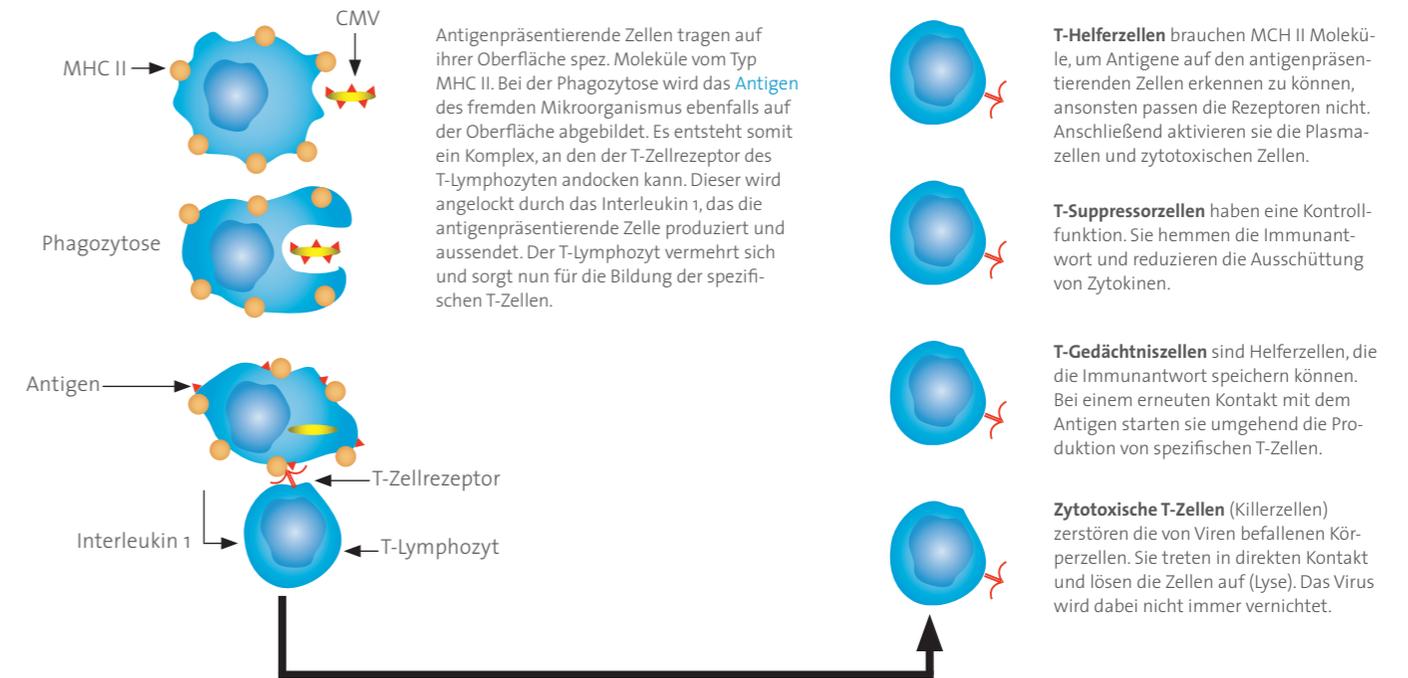
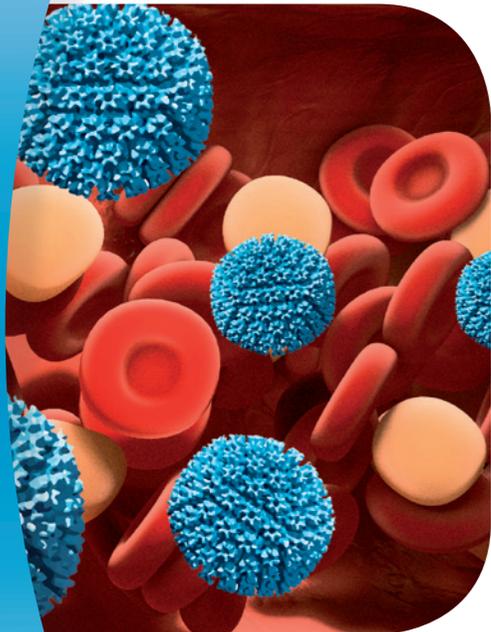


Abb. modifiziert nach <http://www.medizinfo.de/immunsystem/abwehr/spezifisch.htm>



6. Infektion oder Erkrankung durch das CMV?

Grundsätzlich wird zwischen einer Infektion und einer Erkrankung durch CMV unterschieden. Eine Infektion bedeutet, dass das Virus selbst oder Antikörper gegen CMV im Blut nachgewiesen werden können. In diesen Fällen spricht man von einer latenten Infektion. Wenn die Infektion beispielsweise durch Immunsuppressiva aktiviert wird, treten entsprechende Symptome auf und man spricht von einer Erkrankung.

Da besonders in der Anfangsphase nach einer Organtransplantation das Risiko einer Abstoßung des übertragenen Organs hoch ist, werden dem Patienten Immunsuppressiva in hohen Dosierungen verabreicht. Dadurch ist auch das Risiko einer aktiven CMV-Infektion erhöht. Ohne eine entsprechende Behandlung tritt schätzungsweise bei 75 Prozent der Patienten eine solche reaktivierte CMV-Infektion auf, da das unterdrückte Immunsystem das CMV nicht mehr kontrollieren kann.

7. Direkte und indirekte Auswirkungen einer CMV-Infektion

Wenn eine CMV-Infektion aktiviert ist, hängen die direkten Auswirkungen davon ab, wie viele Viren im Blut zirkulieren. In diesem Zusammenhang kann es zu einem **CMV-Syndrom** kommen. Dabei tritt oft ein länger anhaltendes hohes Fieber auf, und im Blut wird eine erniedrigte Anzahl an weißen Blutkörperchen (**Leukopenie**) sowie an Blutplättchen (**Thrombozytopenie**) gemessen. Allgemein verspürt der Patient Schwäche, Gewichtsabnahme und Muskel- sowie Gelenkschmerzen.

Schreitet das CMV-Syndrom fort, werden die Organe in Mitleidenschaft gezogen. Im Magen und Dickdarm treten Entzündungen, Geschwüre und Blutungen auf. Sind auch die Augen betroffen, kann es zu einer Entzündung der Netzhaut (**Retinitis**) mit dem Verlust der Sehkraft kommen. Weitere typische, manchmal lebensbedrohliche direkte Folgen einer aktivierten CMV-Infektion sind eine Lungenentzündung (**Pneumonie**), Leberentzündung (**Hepatitis**) oder Herzmuskelerkrankung (**Myokarditis**).

Die indirekten Folgen

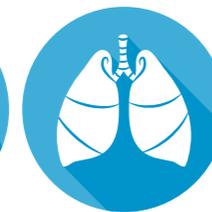
Gefürchtet sind auch die indirekten Folgen einer CMV-Infektion. Diese treten auch dann auf, wenn nur eine geringe Anzahl von Viren im Blut zirkuliert. Zu den indirekten Folgen zählen zum einen das häufige Auftreten von normalerweise harmlosen (**opportunistischen**) Infektionen durch andere Viren, Bakterien oder Pilze, die jedoch für den transplantierten Patienten schwere Folgen haben können. Zum anderen gehören dazu die mittel- bis langfristigen Folgen wie das vermehrte Auftreten von **akuten Abstoßungsreaktionen** und von **chronischen Transplantatveränderungen**. Diese können zu einem Versagen des übertragenen Organs oder sogar zum Tod führen.

Zudem gilt eine CMV-Infektion als Risikofaktor für eine durch das **Epstein-Barr-Virus** hervorgerufene lymphoproliferative Erkrankung (**PTLD: Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder**). Dabei begünstigt das CMV das Überleben der durch das Epstein-Barr-Virus befallenen Zellen. Dieses Phänomen kann die Widerstandsfähigkeit der durch das Virus befallenen Zellen verstärken und somit die körpereigene Abwehr mattsetzen.

Dabei gilt, dass die Gefahr für solche Komplikationen vor allem dann am höchsten ist, je intensiver die Therapie mit Immunsuppressiva vorgenommen werden muss. Deshalb ist in den ersten drei bis sechs Monaten eine vorbeugende Behandlung oder mindestens eine intensive Überwachung der im Blut zirkulierenden Anzahl an CMV-Viren notwendig. Nicht nur in der Anfangsphase nach einer Organtransplantation kann es zu einem Befall der Organe mit CMV kommen, sondern auch später. Besonders betroffen sind dann die Netzhaut (Retinitis), die Lunge (Pneumonie) sowie der Darm (**Kolitis**).



Retinitis



Pneumonie



Kolitis



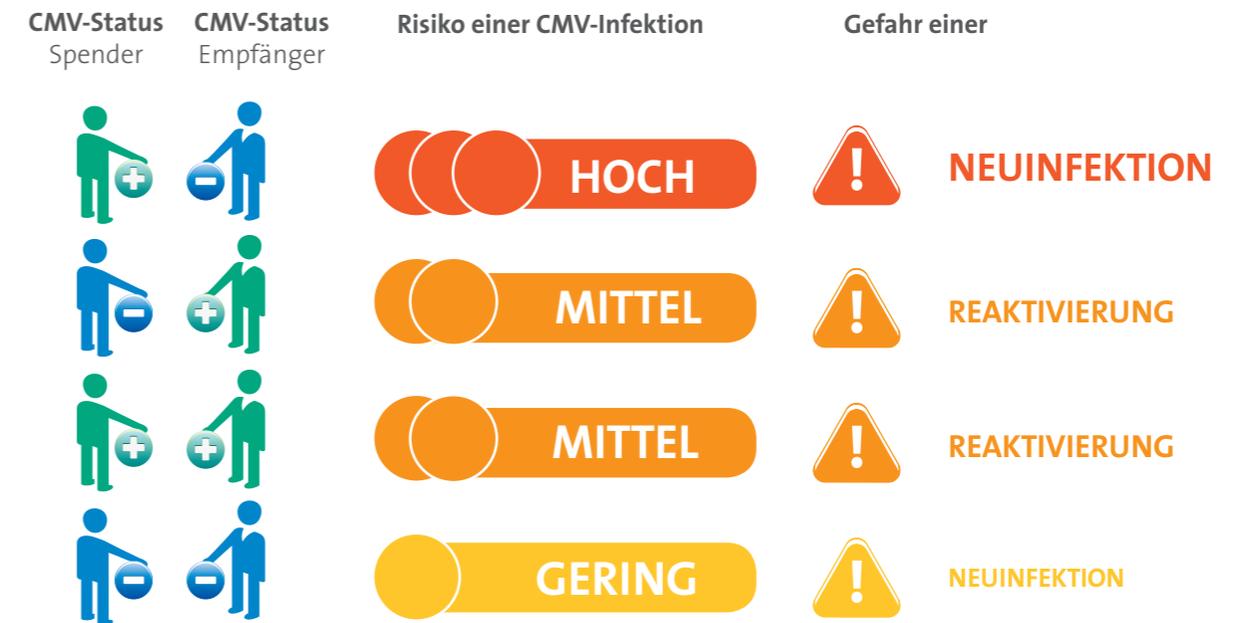
8. Wie eine CMV-Infektion festgestellt wird

Vor jeder Organtransplantation wird untersucht, ob beim Spender und Empfänger CM-Viren im Blut vorhanden sind. Dazu werden CMV-spezifische **Antikörper** bestimmt. Auch nach der Transplantation wird regelmäßig mit verschiedenen diagnostischen Verfahren untersucht, ob CM-Viren im Blut des Patienten nachweisbar sind und ob sich die Viren in Organen eingenistet haben.

9. Hohe und geringe Risiken für eine CMV-Infektion

Das Risiko einer CMV-Infektion ist abhängig davon, ob der Empfänger und der Spender bereits Kontakt mit dem CMV hatten und Antikörper gegen das Virus gebildet haben. Das niedrigste Risiko besteht dann, wenn Spender und Empfänger frei von CMV sind. Das höchste Risiko einer CMV-Erkrankung ist dann gegeben, wenn ein CMV-negativer Empfänger das Organ eines CMV-infizierten Spenders erhält. Ein mittleres Risiko entsteht aus der Reaktivierung einer bereits vorausge-

gangenen Infektion des Organempfängers. Das höchste Risiko, sich mit CMV zu infizieren, haben Empfänger von Spenderlungen, gefolgt von Herztransplantierten und Empfängern eines Dünndarms bzw. einer Bauchspeicheldrüse. Ein geringeres Risiko besteht dagegen bei der Transplantation einer Niere oder Leber. Die Häufigkeit einer CMV-Infektion steigt mit zunehmendem Alter an und liegt bei Organempfängern über 65 Jahren bei 100 Prozent.





10. Welche Therapien werden gegen eine CMV-Infektion eingesetzt?

Wegen der großen gesundheitlichen Risiken einer CMV-Infektion empfehlen internationale Leitlinien zum Schutz von organtransplantierten Patienten verschiedene Behandlungsstrategien.¹ Demnach hat sich bei Patienten nach Herz- und Lungentransplantation mit der Hochrisiko-Konstellation (Spender CMV-positiv / Empfänger CMV-negativ) die **Prophylaxe** bewährt.²⁻⁴

Hinsichtlich der Dauer einer Prophylaxe empfehlen Transplantationsexperten bei den oben genannten Hochrisiko-Patienten für Empfänger von Niere, Pankreas, Leber oder Herz 3 bis 6 Monate Therapie. Dieselbe Empfehlung gilt für Organempfänger, die eine **Induktionstherapie** mit Antikörpern gegen Lymphozyten erhalten haben. Für Lungentransplantierte wird für die Hochrisiko-Konstellation (Spender CMV-positiv / Empfänger CMV-negativ) eine längere CMV-Prophylaxe von 6 bis zu 12 Monaten empfohlen.¹

Medikamentöse Vorbeugung (Prophylaxe)

Auch bei Transplantierten mit erhöhtem Risiko einer Organabstoßung und daher verstärkter Gabe von Immunsuppressiva führt der Transplantationsarzt oft eine medikamentöse CMV-Prophylaxe durch.⁵ Eine zusätzliche vorsorgliche Behandlung mit **CMV-spezifischen Immunglobulinen** erfolgt oft nach Herz-, Lungen- oder Dünndarmtransplantation und bei Kindern wegen eines erhöhten CMV-Infektionsrisikos. Für eine vorbeugende **antivirale Therapie** spricht der in zahlreichen Studien belegte Nachweis einer geringeren Rate an **Transplantatversagen** und an **opportunistischen Infektionen**.⁶⁻⁹ Nachteilig sind die relativ hohen Kosten einer CMV-Prophylaxe, die Gefahr einer späteren CMV-Infektion nach Beendigung der Gabe antiviraler Medikamente und die Gefahr der Bildung **resistenter Virenstämme**.

Alternativ wenden viele Transplantationsmediziner eine **präemptive Therapie** gegen CMV an. Dabei werden Patienten nach der Transplantation in regelmäßigen Abständen auf das Vorhandensein eines **viralen Proteins** oder auf den Nachweis der **Erbinformation** von CMV getestet. In diesen Fällen werden nur bei einem positiven Testresultat antivirale Medikamente (**Virostatika**) eingesetzt, um eine CMV-Erkrankung zu verhindern.³

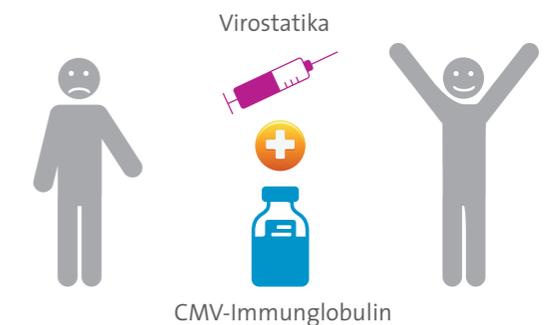
Entscheidend für den Erfolg einer präemptiven Therapie ist eine engmaschige Überwachung des Patienten. Nur wenn eine solche Überwachung gewährleistet werden kann, ist das Ergebnis einer präemptiven Therapie genauso gut wie das Ergebnis mit einer Prophylaxe.

Die Vorteile einer präemptiven antiviralen Therapie sind das geringe Auftreten später CMV-Infektionen, weniger Medikamentennebenwirkungen, weil gezielt therapiert wird, und niedrigere Behandlungskosten. Die Nachteile sind dagegen die häufigen Labortests, die mit hohen Laborkosten und häufigen Blutabnahmen für den Patienten verbunden sind, sowie das Auftreten von **Resistenzbildungen**.³

Als Medikament der Wahl sowohl zur Prophylaxe als auch zur präemptiven Therapie gilt derzeit die orale Gabe eines Virostatikums, wobei die Dosis an die Nierenfunktion angepasst werden muss.¹

Kommt es zu einer CMV-Erkrankung, so wird der Transplantierte allgemein stationär mit einem Virostatikum und ergänzend mit humanen CMV-Immunglobulinen behandelt. Bei einer schweren CMV-Erkrankung verringert der Arzt manchmal sogar kontrolliert die Immunsuppressiva, muss dann aber andererseits die Gefahr einer zellulären Abstoßung beherrschen.¹

Transplantationsexperten empfehlen bei wiederholten CMV-Infektionen **CMV-Immunglobuline** als zusätzliche Therapiemöglichkeit bei Patienten nach Herz- und/oder Lungentransplantation mit **Hypogammaglobulinämie**.



11. CMV-Immunglobuline: Verringerung des Infektionsrisikos

CMV-Immunglobuline werden aus **Plasma** von Spendern mit einem besonders hohen Anteil an **CMV-Antikörpern** gesammelt. Die CMV-Antikörper (CMV-Immunglobuline) binden freie Viruspartikel im Blut. Ebenso erkennen sie Zellen, die mit dem Virus infiziert sind, und binden an deren Oberfläche (Immunkomplexbildung). Zusätzlich wird über verschiedene Mechanismen das Immunsystem so verändert, dass es die CMV-Infektion langfristig unter Kontrolle halten kann. Dieser Vorgang wird **Immunmodulation** genannt.^{10,11}

CMV-Immunglobuline senken das Risiko, nach einer Organtransplantation eine CMV-Reaktivierung zu erleiden. In einer Auswertung von elf Studien mit knapp 700 organtransplantierten Patienten zeigte sich, dass diejenigen mit zusätzlicher CMV-Immunglobulin-Therapie eine deutlich geringere Rate an CMV-Erkrankungen aufwiesen als Patienten ohne Immunglobulin-Prophylaxe.⁶

In mehreren Studien mit Herz- und Lungentransplantierten mit hohem CMV-Risiko führte eine kombinierte Prophylaxe mit CMV-Immunglobulin und einem Virostatikum zur Verringerung einer CMV-Infektion, zu einer deutlich reduzierten akuten und chronischen Transplantatabstoßung, zu weniger schweren Komplikationen sowie einem längeren Leben.⁷⁻⁹

Neben einem positiven Effekt auf die gefürchteten akuten und chronischen Abstoßungsreaktionen scheint CMV-Immunglobulin auch einen Schutz gegen das Auftreten von **Non-Hodgkin-Lymphomen** zu bieten. Dies zeigte das Ergebnis einer Registeranalyse an über 4.400 nieren-transplantierten Patienten. So wurden bei zusätzlicher prophylaktischer CMV-Immunglobulin-Therapie deutlich weniger Non-Hodgkin-Lymphome festgestellt gegenüber Patienten ohne CMV-Immunglobulin-Gabe.¹² Bei allen anderen nicht durch CMV bedingten viralen Infektionen unterliegt es der Erfahrung des behandelnden Transplantationsarztes eine Therapie mit CMV-Immunglobulinen durchzuführen.¹³



Die nützlichen Effekte der CMV-Immunglobuline

CMV-Immunglobulin führt zu einem doppelten Schutz vor einer Reaktivierung der CMV-Infektion, sowohl durch Bindung von CMV und Virusantigenen auf der Zelloberfläche als auch durch eine immunmodulierende Wirkung auf die CMV-spezifische **T-Zell-Immunität**. Dadurch wird die CMV-Vermehrung (**Replikation**) nach Organtransplantation in Schach gehalten und das Transplantat vor den indirekten Auswirkungen einer CMV-Reinfektion, wie akute und chronische Abstoßung, geschützt.^{11,14}

Auch wenn es relativ wenige kontrollierte Studien zum Einsatz der CMV-Immunglobuline nach einer Organtransplantation gibt, ist ihr Nutzen in den folgenden Bereichen belegt bzw. ihr Einsatz gilt zumindest als Erfolg versprechender Therapieansatz:^{1, 7-9, 15}

- bei Patienten mit einem Mangel an Immunglobulinen (Hypogammaglobulinämie)
- Patienten mit niedriger Viruslast profitieren von nebenwirkungsarmer bzw. -freier Behandlung mit CMV-Immunglobulin, vor allem Patienten vor einer Organtransplantation, die auf der Intensivstation behandelt werden
- als zusätzliche Therapie zur Prophylaxe mit Virostatika, vor allem bei Lungentransplantierten und Kindern
- bei schweren CMV-Erkrankungen (CMV-Syndrom) zusätzlich zu Virostatika, insbesondere bei Lungentransplantierten
- bei Patienten mit lang anhaltender CMV-Problematik bei jeder Art der Organtransplantation
- bei Resistenzen gegen Virostatika
- bei Nebenwirkungen von Virostatika wie Nieren- oder Knochenmarksschädigung, wenn diese Virostatika nicht ausreichend dosiert werden können
- zur Senkung des Risikos einer späten CMV-Infektion durch CMV-Immunglobuline nach Absetzen einer alleinigen Virostatika-Prophylaxe
- CMV-Immunglobuline haben ein sehr gutes Sicherheitsprofil und sind besonders geeignet bei Patienten mit schlechter Nierenfunktion und Neutropenie
- bei Patienten mit schwacher CMV-spezifischer T-Zell-Immunität
- zur nachhaltigen Prävention gegen indirekte CMV-Komplikationen, wie akute und chronische Abstoßung durch die Unterstützung der Wiederherstellung einer körpereigenen CMV-Immunität

Hepatitis Myokarditis Prophylaktische Therapie
 CMV-spezifische Immunglobuline
 Präemptive Therapie Reaktivierung
 Kolitis
 Latenzphase
 Immunmodulation Herpesviren
CYTOMEGALIE-VIRUS (CMV)
 Immunsuppressiva Epstein-Barr-Virus (EBV)
 Induktionstherapie
 Organtransplantation
 Replikation (Virus)
 Resistente Virenstämme, Resistenzbildungen
 Non-Hodgkin-Lymphom T-Zell-Immunität Zelluläre Abstoßung
Immunabwehr Antikörper
 Leukopenie Transplantatversagen
 T-Lymphozyten Antivirale Therapie
Antigen CMV-Syndrom
 Thrombozytopenie Opportunistische Infektion
 Herpes labialis Erbinformation
 Hypogammaglobulinämie Virostatika
 Abstoßungsreaktion nach Organtransplantation Virämie
 Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder (PTLD)

GLOSSAR UND REFERENZEN

12. Glossar

A **Abstoßungsreaktion nach Organtransplantation**

Unter einer Abstoßungsreaktion wird die Auseinandersetzung des Immunsystems des Organempfängers mit dem übertragenen Organ verstanden. Spezielle Zelltypen des Immunsystems erkennen das Organ als körperfremd und versuchen, den Fremdkörper zu beseitigen. Sobald Zellen als fremd erkannt werden, löst das Immunsystem eine Entzündung aus, um diese Zellen zu zerstören. Im transplantierten Organ wird die Durchblutung gedrosselt. Infolgedessen verschlechtert sich die Funktion, und die Gefahr besteht, das Organ ganz zu verlieren.

Antigen

Körperfremde Krankheitserreger und auch transplantierte Organe werden vom Immunsystem als „Antigene“ erkannt. Gegen diese Antigene bildet der Körper Antikörper mit dem Ziel, die fremden Zellen zu beseitigen. Um diese Eindringlinge aufzuspüren, suchen spezialisierte Zellen des Immunsystems, die Lymphozyten und Makrophagen, ständig nach solchen Antigenen.

Antikörper

Das körpereigene Immunsystem erkennt Eindringlinge wie Bakterien, Viren und Pilze oder auch transplantierte Organe. Gegen diese Fremdkörper wie CMV werden von speziellen Zellen Moleküle (Proteine) gebildet, die an die Eindringlinge andocken und sie zur Vernichtung freigeben.

Antivirale Therapie

Antivirale Medikamente (Virostatika) hemmen die Vermehrung von Viren im Körper.

B **Blutplasma**

Flüssiger Anteil des Blutes. Blutplasma enthält keine Blutzellen (rote Blutkörperchen, weiße Blutkörperchen und Thrombozyten).

C **Cytomegalie-Virus (CMV)**

CMV gehört zur Familie der Herpesviren und ist weltweit verbreitet. Die meisten Menschen infizieren sich im Laufe ihres Lebens damit, ohne spezifische Symptome auszubilden. Die Übertragung erfolgt als Tröpfchen- oder Schmierinfektion über Speichel, Blut, Muttermilch, Urin sowie Samen- und Vaginalflüssigkeit. Außerdem kann eine Infektion über Blutkonserven und transplantierte Organe

erfolgen. In Industrieländern sind bis zu 90 Prozent der Erwachsenen mit CMV infiziert. Cytomegalie-Infektionen haben eine besondere Bedeutung bei unklaren Krankheiten nach Bluttransfusionen und bei immungeschwächten Patienten, beispielsweise nach einer Organtransplantation. Die Therapie erfolgt mit Virostatika und CMV-spezifischen Immunglobulinen.

CMV-Antikörper

Die Diagnose einer CMV-Infektion erfolgt über den direkten Nachweis der Viren im Blut oder über die Bestimmung der CMV-Antikörper (siehe Antikörper).

CMV-spezifische Immunglobuline

Immunglobuline sind Antikörper, die normalerweise als Reaktion auf bestimmte in den Körper eingedrungene Erreger usw. (Antigene) vom Immunsystem gebildet werden. Antikörper binden Antigene, sodass diese ihre schädlichen Wirkungen nicht mehr entfalten können. CMV-spezifische Immunglobuline werden aus Plasma von Spendern mit einem besonders hohen Anteil an Antikörpern gegen CMV gesammelt. Die CMV-Immunglobuline binden freie Viruspartikel im Blut. Zusätzlich wird über verschiedene Mechanismen das Immunsystem so geschult, dass es die CMV-Infektion langfristig unter Kontrolle hält. Dieser Vorgang wird Immunmodulation genannt.

CMV-Syndrom

Ohne Therapie einer CMV-Infektion schreitet die Virusvermehrung fort, und grippeähnliche Symptome wie Abgeschlagenheit, Fieber, Muskel- und Gelenkschmerzen treten auf. Dieses Stadium der Infektion wird als CMV-Syndrom bezeichnet.

E **Epstein-Barr-Virus (EBV)**

Das EBV gehört zur Familie der Herpesviren. Hauptübertragungsweg ist eine Tröpfcheninfektion oder Kontaktinfektion bzw. Schmierinfektion. Auch Übertragungen durch Organtransplantate oder Bluttransfusionen sind möglich. Vom 40. Lebensjahr an sind etwa 98 Prozent der Menschen mit dem EBV infiziert. Es kann wie alle Herpesviren reaktiviert werden. Wenn Patienten wie nach Organtransplantationen mit Immunsuppressiva behandelt werden, kann sich das Virus vermehren und zu verschiedenen seltenen Krebserkrankungen beitragen. So scheint das EBV eine Bedeutung bei der Entstehung des Morbus Hodgkin (Lymphdrüsenkrebs) zu haben.

Erbinformation

Die Erbinformation (Genom) eines Menschen oder eines Virus besteht aus Desoxyribonukleinsäure (DNS) oder bei manchen Viren auch aus Ribonukleinsäure (RNS). Die für die Vererbung von Merkmalen erforderliche Information ist darin enthalten.

G **Genitalherpes**

Genitalherpes wird in bis zu 70 Prozent der Fälle durch eine Infektion mit dem Herpesvirus vom Typ 2 verursacht. Die Übertragung erfolgt hauptsächlich durch ungeschützten Geschlechtsverkehr. Etwa drei bis sieben Tage nach der Infektion treten erste Symptome auf, wie juckende und kribbelnde Hautbläschen im Genitalbereich. Die Behandlung geschieht mit antiviralen Medikamenten.

Gürtelrose

Gürtelrose (Herpes Zoster) wird durch das Varizella-Zoster-Virus verursacht, das zu den Herpesviren gehört. Dabei kommt es zu einem Hautausschlag mit Rötung, Bläschen sowie Schmerzen. Herpes Zoster kann sich wie ein Gürtel streifenförmig entlang des Rückens ausbreiten, aber auch an anderen Stellen wie im Gesicht auftreten. Eine Erstinfektion macht sich zunächst in Form von Windpocken bemerkbar. Da die Viren lebenslang im Körper bleiben, können durch ein geschwächtes Immunsystem die Viren reaktiviert werden und eine Gürtelrose auslösen.

H **Hepatitis**

Entzündung der Leber.

Herpesviren

Viren aus der Herpes-Familie verbleiben nach einer Erstinfektion lebenslang im Körper des Wirts. Beim Gesunden werden sie vom Immunsystem kontrolliert und in Schach gehalten.

Hypogammaglobulinämie

Dazu zählen Erkrankungen, die durch einen Mangel an Immunglobulinen gekennzeichnet sind. Hypogammaglobulinämien kommen unter anderem bei Infektionskrankheiten, Lebererkrankungen sowie entzündlichen Darmerkrankungen vor.

I **Immunabwehr**

Als Immunsystem bzw. Immunabwehr wird das körpereigene Abwehrsystem bezeichnet, das Schädigungen der Organe durch verschiedene Krankheitserreger verhindert. Es ist in der Lage, in den Körper eingedrungene Viren und Bakterien, fremde Gewebe wie transplantierte Organe und auch fehlerhaft gebildete eigene Körperzellen zu zerstören.

Immunmodulation

Die Beeinflussung des Immunsystems durch pharmakologisch wirksame Stoffe. Dies kann zur Dämpfung des Immunsystems, z.B. als Immunsuppression nach Transplantationen zur Vermeidung einer Abstoßungsreaktion oder auch zur Immunstimulation, als einer Erhöhung der natürlichen Immunreaktion zur Behandlung von Infektionen erfolgen.

Immunsuppressiva

Immunsuppressiva sind Medikamente, welche die Abwehrmechanismen des Immunsystems unterdrücken. Dies ist beispielsweise nach Organtransplantationen notwendig, um eine Abstoßungsreaktion zu verhindern.

Induktionstherapie

Bei der Induktionstherapie wird in der Anfangsphase der Behandlung den Patienten das Medikament hoch dosiert verabreicht, um einen bestmöglichen Nutzen zu erzielen. Dies ist beispielsweise bei der Therapie mit Immunsuppressiva nach einer Organtransplantation der Fall.

K **Kolitis**

Oberbegriff für verschiedene Entzündungen des Darms.

L **Latenzphase**

Zeitraum zwischen dem Eindringen eines Virus in den Körper und dem Auftreten von Symptomen, die das Krankheitsbild hervorgerufen.

Leukopenie

Erniedrigte Anzahl von weißen Blutkörperchen (Leukozyten), beispielsweise bei Infektionskrankheiten oder durch bestimmte Medikamente verursacht.

M **Myokarditis**

Entzündung des Herzmuskels, die vor allem durch Viren verursacht wird.

N Non-Hodgkin-Lymphom

Bösartiger Tumor, der das Lymphgewebe befällt. Typisch sind geschwollene Lymphknoten und Symptome wie Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust.

O Opportunistische Infektion

Viren, Bakterien, Pilze und Parasiten nutzen die Gelegenheit, bei einem immungeschwächten Patienten eine Infektion zu verursachen. Solche Infektionen kommen in der Regel bei Personen mit starken Abwehrkräften nicht vor.

Organtransplantation

Bei einer Organtransplantation werden gesunde Organe, wie die Niere, oder Teile von Organen auf einen Patienten mit einem funktionsuntüchtigen Organ übertragen. Bei der autologen Transplantation sind Spender und Empfänger dieselbe Person. Bei der allogenen Transplantation stammt das übertragene Organ von einem anderen Spender.

P Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder (PTLD)

Auch lymphoproliferative Erkrankungen nach Transplantation genannt. Diese können nach einer Organtransplantation auftreten. Dabei kommt es zur Bildung von gutartigen Tumoren und auch von bösartigen Erkrankungen. Die PTLD ist nach Hautkrebskrankungen die zweithäufigste tumorartige Erkrankung nach einer Transplantation. Als Ursache gilt die Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus in Kombination mit einer immunsuppressiven Behandlung.

Präemptive Therapie

Nach der Transplantation werden die Patienten in regelmäßigen Abständen auf das Vorhandensein eines Virus getestet, z. B. durch den Nachweis der Erbinformation von CMV. Nur bei einem positiven Testresultat werden antivirale Medikamente (Virostatika) eingesetzt.

Prophylaktische Therapie

Eine vorbeugende medikamentöse Therapie mit Virostatika und in begründeten Fällen eine zusätzliche Behandlung mit CMV-Immunglobulinen ohne positiven Nachweis der CMV Erbinformation im Blut

R Reaktivierung

Faktoren wie starke Sonneneinstrahlung, Immunsuppression usw. können dazu führen, dass sich das im Körper schlummernde Virus unkontrolliert vermehrt und verschiedene Erkrankungen auslöst.

Replikation (Virus)

Vermehrung eines Virus, die immer in einer Wirtszelle, bei CMV im Menschen, stattfindet.

Resistente Virenstämme, Resistenzbildungen

Viren und Bakterien verändern sich häufig und können aus diesem Grund gegen Medikamente unempfindlich werden.

T Thrombozytopenie

Verminderte Anzahl von Blutplättchen (Thrombozyten). Erniedrigte Thrombozytenzahlen im Blut können unter anderem zu blauen Flecken, Nasen- und Zahnfleischbluten führen.

T-Lymphozyten

Sie gehören zu einer Gruppe weißer Blutzellen, die der Immunabwehr dienen. Sie können Tumorzellen, fremde Zellen und virusinfizierte Zellen gezielt abtöten.

Transplantatversagen

Funktionsunfähigkeit des übertragenen Organs.

T-Zell-Immunität

T-Zell-Immunität ist die Fähigkeit des Körpers, sich mit Hilfe der T-Lymphozyten gegen Krankheitserreger oder körperfremde Strukturen zur Wehr zu setzen.

V Virämie

Vorkommen von Viren im Blut. Die Virämie tritt bei Virusinfektionen auf.

Virostatika

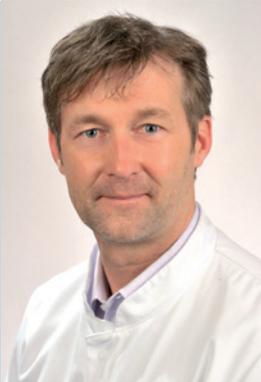
Gruppe von Medikamenten, welche die Vermehrung von Viren hemmen.

Z Zelluläre Abstoßung

Die zelluläre Abstoßung ist durch eine Anflutung von Entzündungszellen im transplantierten Organ gekennzeichnet. Bei der antikörpervermittelten Abstoßung lagern sich körpereigene Botenstoffe in kleinen Gefäßen des Organs ab. Dort lösen sie eine Abwehrreaktion des Körpers aus.

13. Referenzen

1. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Danziger-Isakov L and Humar A. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation* 2013; 96
2. Snyderman DR, Limaye AP, Potena L and Zamora MR. Update and Review: State-of-the-Art Management of Cytomegalovirus Infection and Disease Following Thoracic Organ Transplantation. *Transplant Proc* 2011; 43, S1–S17
3. Razonable RR and Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013; 13:93-106
4. van der Beek MT, Berger SP, Vossen ACTM, van der Blijde Brouwer AS, Press RR, de Fijter JW, Claas ECJ and Kroes ACM. Preemptive versus sequential prophylactic-preemptive treatment regimens for Cytomegalovirus in renal transplantation: comparison of treatment failure and antiviral resistance. *Transplantation* 2010;89: 320–326
5. Humanes Cytomegalievirus (HCMV), Stellungnahmen des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit. *Bundesgesundheitsblatt* 201, 53:973–983; Springer-Verlag
6. Bonaros N, Mayer B, Schachner T, Laufer G, Kocher A. CMV-hyperimmune globulin for preventing cytomegalovirus infection and disease in solid organ transplant recipients: a meta-analysis. *Clin Transplant*. Jan-Feb 2008;22(1):89-97
7. Valantine HA, Luikart H, Doyle R, et al. Impact of cytomegalovirus hyperimmune globulin on outcome after cardiothoracic transplantation: a comparative study of combined prophylaxis with CMV hyperimmune globulin plus ganciclovir versus ganciclovir alone. *Transplantation*. Nov 27 2001;72(10):1647-1652
8. Potena L, Holweg CT, Chin C, et al. Acute rejection and cardiac allograft vascular disease is reduced by suppression of subclinical cytomegalovirus infection. *Transplantation*. Aug 15 2006;82(3):398-405
9. Ruttman E, Geltner C, Bucher B, et al. Combined CMV prophylaxis improves outcome and reduces the risk for bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) after lung transplantation. *Transplantation*. May 27 2006;81(10):1415-1420
10. van Gent R, Metselaar HJ, Kwekkeboom J. Immunomodulation by hyperimmunoglobulins after solid organ transplantation: Beyond prevention of viral infection. *Transplant Rev (Orlando)*. 2017 Apr;31(2):78-86
11. Carbone J. *Transplantation* 2016; 100 Suppl 3: S11–S18
12. Opelz G, Daniel V, Naujokat C, Fickenscher H, Dohler B. Effect of cytomegalovirus prophylaxis with immunoglobulin or with antiviral drugs on post-transplant non-Hodgkin lymphoma: a multicentre retrospective analysis. *Lancet Oncol*. Mar 2007;8:212-218
13. Barten MJ and Zuckermann, A. BK Virus: A Cause for Concern in Thoracic Transplantation? *Ann Transplant*. 2018 May 11;23:310-321. doi: 10.12659/AOT.908429
14. Hoetzenecker K, Hacker S, Hoetzenecker W, et al. Cytomegalovirus hyperimmunoglobulin: mechanisms in allo-immune response in vitro. *Eur J Clin Invest*. Dec 2007;37(12):978-986
15. Santhanakrishnan K, Yonan N, Callan P, Karimi E et al. The use of CMV Ig rescue therapy in cardiothoracic transplantation: a single-centre experience over 6 years (2011-2017)



PD Dr. med. Markus J. Barten

Universitäres Herzzentrum Hamburg,
Klinik und Poliklinik für Herz- und
Gefäßchirurgie,
Martinistraße 52, 20246 Hamburg

Beruflicher Werdegang

Privatdozent Dr. med. Markus Johannes Barten ist Facharzt für Herzchirurgie und seit Mai 2014 chirurgischer Leiter der Herzinsuffizienz- und Transplantationsambulanz, Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie, Universitäres Herzzentrum Hamburg.

Zuvor arbeitete er mehrere Jahre als Oberarzt in der Klinik für Herzchirurgie des Herzzentrums der Universität Leipzig, mit Schwerpunkt Herz- und Lungentransplantation.

Ein knapp zweijähriger Forschungsaufenthalt im Labor für Transplantationsimmunologie der Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie an der Stanford University, Kalifornien, USA, ergänzt seine Forschungsaktivität.

Privatdozent Dr. Barten ist ein international anerkannter Transplantationsmediziner und Mitglied internationaler Fachgesellschaften für Transplantation.

Zusätzlich engagiert er sich für den Bereich Organspende.