CAT
Critically Appraised Topic

Toegevoegde klinische waarde van CMV-IGRA bij vaste-orgaantransplantpatiënten.

Author: dr. Ben Masure
Supervisor: dr. Sien Ombelet
Search/methodology verified by: dr. Sien Ombelet
Date: 26/05/2026

CLINICAL BOTTOM LINE

Bij transplantpatiënten is CMV een belangrijke oorzaak van morbiditeit en mortaliteit. Bij deze patiënten worden dus vaak profylactische of pre-emptieve strategieën met antivirale therapie toegepast, maar inschatting van het risico op reactivatie blijft moeilijk. Daarnaast heeft de antivirale therapie een aanzienlijke kostprijs en bijwerkingen. Om het specifieke risico per patiënt accurater in te schatten, kunnen CMV-IGRA methoden gebruikt worden om de specifieke celgemedieerde immuniteit tegen CMV beter inschatten, dan pre-transplant CMV-serostatus alleen. Op dit moment zijn er drie commercieel beschikbare methoden om CMV-CMI te meten: ELISA, ELISpot en ICS. De ELISA methode heeft als voordelen dat deze makkelijk te standaardiseren is en er de meeste literatuur over de klinische bruikbaarheid beschikbaar is, maar is minder sensitief dan andere methodes. ELISpot-methoden zijn iets moeilijker te standaardiseren, zijn iets minder onderzocht voor klinische implementatie, maar zijn wel sensitiever dan ELISA. ICS is nog moeilijker te standaardiseren en nog minder onderzocht voor klinische implementatie. Bij R+ nier- en longtransplantpatiënten is de evidentie voor het sturen van profylaxeduur het sterkst, bij lever- en hematologische stamceltransplant patiënten is de evidentie minder sterk.

CLINICAL/DIAGNOSTIC SCENARIO

Cytomegalovirus (CMV) is een herpesvirus dat een levenslange, latente infectie veroorzaakt. Bij de meeste immuuncompetente patiënten is deze infectie benigne en asymptomatisch. Bij immuunsupressie (zoals bv. na transplantatie) kan deze latente infectie reactiveren en symptomatische CMV-ziekte veroorzaken. Specifiek bij transplant patiënten is dit ook geassocieerd met allograftrejectie en verhoogde mortaliteit. Klinisch maken we een onderscheid tussen CMV-infectie en CMV-ziekte. CMV-infectie is de aanwezigheid van CMV-replicatie in een klinisch specimen, onafhankelijk van de klinische manifestaties. CMV-ziekte is de aanwezigheid van CMV in een klinisch specimen met klinische manifestaties. Deze klinische manifestaties omvatten koorts, algemene malaise, leukopenie en trombocytopenie. Daarnaast kan hierin nog een onderscheid gemaakt worden tussen CMV-syndroom, gedefinieerd als CMV-viremie zonder bewijs van weefsel invasieve ziekte en CMV-weefsel invasieve ziekte (omvat enteritis, colitis, hepatitis, nefritis, pneumonitis, meningitis, encefalitis en retinitis).(Santos et al., 2026c) (*CMV-Infectie | LCI-Richtlijn*, 2015)

Voor diagnose zijn er verschillende modaliteiten beschikbaar. Zo zijn er serologie, PCR, pp65 antigen bepalingen, cultuur en histopathologie beschikbaar. Afhankelijk van de focus van infectie verandert de benadering van diagnostiek. Over het algemeen is kwantitatieve CMV-PCR de geprefereerde methode om viremie op te sporen , terwijl voor weefsel invasieve ziekte CMV ter hoogte van de infectiefocus moet worden aangetoond. Serologie wordt dan weer gebruikt om een voorgaande infectie aan te tonen. Dit is vooral nuttig in het kader van een zwangerschap en om de pretransplant serostatus te bepalen. (Santos et al., 2026b)

Bij transplantpatiënten veroorzaakt CMV een significante morbiditeit en mortaliteit. Daarom worden er hiervoor preventieve strategieën toegepast: universele profylaxe en pre-emptieve therapie. Het principe van universele profylaxe is om antivirale therapie na transplantatie toe te dienen aan alle transplantpatiënten (of een subset van hoog risicopatiënten) voor een vooraf bepaalde periode. Het principe van pre-emptieve therapie is om patiënten op vaste tijdstippen te monitoren met CMV PCR op bloed en vanaf een vastgestelde drempel wordt bereikt antivirale therapie op te starten.(Santos et al., 2026a)

Om de preventieve strategie en duur hiervan te bepalen is het belangrijk om het risico op CMV-ziekte te bepalen. Hiervoor wordt vooral de pretransplant serostatus van de donor (D) en receptor (R) gebruikt. Bij transplantaties waar zowel de donor als de receptor een negatieve serostatus hebben (D-/R-), wordt de laagste kans verwacht op het ontwikkelen van CMV-ziekte. Bij patiënten waar de donor een positieve serostatus heeft en de receptor een negatieve (D+/R-) wordt de hoogste kans op CMV-ziekte verwacht. Patiënten die pretransplant al positief waren

(D+/R+ en D-/R+) hebben nog steeds een hoog risico op het ontwikkelen van CMV-ziekte, maar opvallend minder dan D+/R- transplantpatiënten. (Hartmann et al., 2006) Voor een verdere risicostratificatie kan men de CMV-celgemedieerde immuniteit (CMV-CMI) testen. Hiermee kan het risico op CMV-ziekte bij transplantpatiënten verder bepaald worden. (Kotton et al., 2025)

QUESTION(S)

1) *Welke commercieel beschikbare testen bestaan er en wat zijn de verschillen?*
2) *Wat is de klinische meerwaarde van CMV-IGRA?*

SEARCH TERMS

1) *MeSH Database (PubMed): MeSH term: "cytomegalovirus AND interferon gamma release assay, cytomegalovirus AND Cell mediated immunity"*
2) *Cochrane (https://www.cochranelibrary.com/)*
3) *UpToDate Online*

RELEVANT EVIDENCE/REFERENCES

Andreani, M., Albano, L., Benzaken, S., Cassuto, E., Jeribi, A., Caramella, A., Giordanengo, V., Bernard, G., Esnault, V., & Seitz-Polski, B. (2020). Monitoring of CMV-Specific Cell-Mediated Immunity in Kidney Transplant Recipients With a High Risk of CMV Disease (D+/R−): A Case Series. *Transplantation Proceedings*, *52*(1), 204–211. https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.11.002

Banas, B., Steubl, D., Renders, L., Chittka, D., Banas, M. C., Wekerle, T., Koch, M., Witzke, O., Mühlfeld, A., Sommerer, C., Habicht, A., Hugo, C., Hünig, T., Lindemann, M., Schmidt, T., Rascle, A., Barabas, S., Deml, L., Wagner, R., … Krüger, B. (2018). Clinical validation of a novel enzyme-linked immunosorbent spot assay-based in vitro diagnostic assay to monitor cytomegalovirus-specific cell-mediated immunity in kidney transplant recipients: a multicenter, longitudinal, prospective, observational study. *Transplant International*, *31*(4), 436–450. https://doi.org/10.1111/tri.13110

Bestard, O., Kaminski, H., Couzi, L., Fernández-Ruiz, M., & Manuel, O. (2023). Cytomegalovirus Cell-Mediated Immunity: Ready for Routine Use? *Transplant International*, *36*. https://doi.org/10.3389/ti.2023.11963

Bhugra, A., Khodare, A., Agarwal, R., Pamecha, V., & Gupta, E. (2023). Role of cytomegalovirus specific cell-mediated immunity in the monitoring of cytomegalovirus infection among living donor liver transplantation adult recipients: A single-center experience. *Transplant Infectious Disease*, *25*(1). https://doi.org/10.1111/tid.14011

Blom, K. B., Kro, G. B., Midtvedt, K., Jenssen, T. G., Reisæter, A. V., Rollag, H., Hartmann, A., Sagedal, S., Sjaastad, I., Tylden, G., Njølstad, G., Nilsen, E., Birkeland, J. A., & Åsberg, A. (2024). Cellular immunity against cytomegalovirus and risk of infection after kidney transplantation. *Frontiers in Immunology*, *15*. https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1414830

Boada-Pérez, M., Berastegui, C., Erro, M., Ussetti, P., Crespo, E., Donadeu, L., Bestard, O., Anguera, G., Solé, A., Ponz Mir, R., Molloy, B., Revilla-López, E., Monforte, V., & Gómez-Ollés, S. (2024). Discordance between humoral and cellular immune responses to cytomegalovirus infection in CMV seropositive patients awaiting lung transplantation. *Frontiers in Immunology*, *15*. https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1445553

Callens, R., Colman, S., Delie, A., Schauwvlieghe, A., Lodewyck, T., Selleslag, D., Reynders, M., Kerre, T., & Padalko, E. (2023). Immunologic Monitoring after Allogeneic Stem Cell Transplantation: T-SPOT.CMV and QuantiFERON-CMV, Are They the Same? *Transplantation and Cellular Therapy*, *29*(6), 392.e1-392.e7. https://doi.org/10.1016/j.jtct.2023.03.018

Chemaly, R. F., El Haddad, L., Winston, D. J., Rowley, S. D., Mulane, K. M., Chandrasekar, P., Avery, R. K., Hari, P., Peggs, K. S., Kumar, D., Nath, R., Ljungman, P., Mossad, S. B., Dadwal, S. S., Blanchard, T., Shah, D. P., Jiang, Y., & Ariza-Heredia, E. (2020). Cytomegalovirus (CMV) Cell-Mediated Immunity and CMV Infection after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: The REACT Study. *Clinical Infectious Diseases*, *71*(9), 2365–2374. https://doi.org/10.1093/cid/ciz1210

Clari, M. Á., Munoz-Cobo, B., Carlos Solano, Benet, I., Costa, E., Remigia, M. J., Bravo, D., Amat, P., & Navarro, D. (2012). Performance of the QuantiFERON-cytomegalovirus (CMV) assay for detection and estimation of the magnitude and functionality of the CMV-specific gamma interferon-producing CD8 + T-cell response in allogeneic stem cell transplant recipients. *Clinical and Vaccine Immunology*, *19*(5), 791–796. https://doi.org/10.1128/CVI.05633-11

CMV inSIGHT™ T Cell Immunity Testing. (n.d.). Https://Www.Eurofins-Viracor.Com/Test-Menu/30360-Cmv-Insight-t-Cell-Immunity/. Retrieved 16 July 2026, from https://www.eurofins-viracor.com/test-menu/30360-cmv-insight-t-cell-immunity/

CMV-infectie | LCI-richtlijn. (2015, January 27). https://lci.rivm.nl/richtlijnen/cmv-infectie

De Gracia-Guindo, M. D. C., Ruiz-Fuentes, M. D. C., Galindo-Sacristán, P., Osorio-Moratalla, J. M., Ruiz-Fuentes, N., Rodriguez Granger, J., & Osuna-Ortega, A. (2018). Cytomegalovirus Infection Monitoring Based on Interferon Gamma Release Assay in Kidney Transplantation. *Transplantation Proceedings*, *50*(2), 578–580. https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2017.09.052

Donadeu, L., Revilla-López, E., Jarque, M., Crespo, E., Torija, A., Bravo, C., Los Arcos, I., Meneghini, M., Favà, A., Román, A., Monforte, V., & Bestard, O. (2021). CMV-Specific cell-mediated immunity predicts a high level of CMV replication after prophylaxis withdrawal in lung transplant recipients. *Journal of Infectious Diseases*, *224*(3), 526–531. https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa727

El Haddad, L., Ariza-Heredia, E., Shah, D. P., Jiang, Y., Blanchard, T., Ghantoji, S. S., El Chaer, F., El-Haddad, D., Prayag, A., Nesher, L., Rezvani, K., Shpall, E., & Chemaly, R. F. (2019). The ability of a cytomegalovirus ELISPOT assay to predict outcome of low-level CMV reactivation in hematopoietic cell transplant recipients. *Journal of Infectious Diseases*, *219*(6), 898–907. https://doi.org/10.1093/infdis/jiy592

Gabanti, E., Lilleri, D., Scaramuzzi, L., Zelini, P., Rampino, T., & Gerna, G. (n.d.). Comparison of the T-cell response to human cytomegalovirus (HCMV) as detected by cytokine flow cytometry and QuantiFERON-CMV assay in HCMV-seropositive kidney transplant recipients. In *New Microbiologica* (Vol. 41).

Gardiner, B. J., Lee, S. J., Robertson, A. N., Cristiano, Y., Snell, G. I., Morrissey, C. O., Peleg, A. Y., & Westall, G. P. (2022). Real-world experience of Quantiferon-CMV directed prophylaxis in lung transplant recipients. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, *41*(9), 1258–1267. https://doi.org/10.1016/j.healun.2022.05.004

Giulieri, S., & Manuel, O. (2011). QuantiFERON®-CMV assay for the assessment of cytomegalovirus cell-mediated immunity. In *Expert Review of Molecular Diagnostics* (Vol. 11, Number 1, pp. 17–25). https://doi.org/10.1586/erm.10.109

Hall, V. G., Humar, A., & Kumar, D. (2022). Utility of Cytomegalovirus Cell-Mediated Immunity Assays in Solid Organ Transplantation. In *Journal of Clinical Microbiology* (Vol. 60, Number 8). American Society for Microbiology. https://doi.org/10.1128/jcm.01716-21

Hartmann, A., Sagedal, S., & Hjelmesæth, J. (2006). The natural course of cytomegalovirus infection and disease in renal transplant recipients. *Transplantation*, *82*(SUPPL. 2). https://doi.org/10.1097/01.tp.0000230460.42558.b0

Jacobs, S. E., Ibrahim, U., Vega, A. B., Lagdameo, J., Callahan, J., Govindarajulu, U., Gitman, M., Levine, J. E., Rana, M., & Keyzner, A. (2024). Dynamics of cytomegalovirus-specific T-cell recovery in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients using a commercially available flow cytometry assay: A pilot study. *Transplant Infectious Disease*, *26*(3). https://doi.org/10.1111/tid.14290

Jarque, M., Crespo, E., Melilli, E., Gutiérrez, A., Moreso, F., Guirado, L., Revuelta, I., Montero, N., Torras, J., Riera, L., Meneghini, M., Taco, O., Manonelles, A., Paul, J., Seron, D., Facundo, C., Cruzado, J. M., Gil Vernet, S., Grinyó, J. M., & Bestard, O. (2020a). Cellular Immunity to Predict the Risk of Cytomegalovirus Infection in Kidney Transplantation: A Prospective, Interventional, Multicenter Clinical Trial. *Clinical Infectious Diseases*, *71*(9), 2375–2385. https://doi.org/10.1093/cid/ciz1209

Jarque, M., Crespo, E., Melilli, E., Gutiérrez, A., Moreso, F., Guirado, L., Revuelta, I., Montero, N., Torras, J., Riera, L., Meneghini, M., Taco, O., Manonelles, A., Paul, J., Seron, D., Facundo, C., Cruzado, J. M., Gil Vernet, S., Grinyó, J. M., & Bestard, O. (2020b). Cellular Immunity to Predict the Risk of Cytomegalovirus Infection in Kidney Transplantation: A Prospective, Interventional, Multicenter Clinical Trial. *Clinical Infectious Diseases*, *71*(9), 2375–2385. https://doi.org/10.1093/cid/ciz1209

Jarque, M., Melilli, E., Crespo, E., Manonelles, A., Montero, N., Torras, J., Cruzado, J. M., Luque, S., Gil-Vernet, S., Grinyó, J. M., & Bestard, O. (2018). CMV-specific Cell-mediated Immunity at 3-month Prophylaxis Withdrawal Discriminates D+/R+ Kidney Transplants at Risk of Late-onset CMV Infection Regardless the Type of Induction Therapy. *Transplantation*, *102*(11), e472–e480. https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002421

Kotton, C. N., Kumar, D., Manuel, O., Chou, S., Hayden, R. T., Danziger-Isakov, L., Asberg, A., Tedesco-Silva, H., Humar, A., Kotton, C. N., Humar, A., Kumar, D., Tedesco-Silva, H., Blumberg, E., Kee, T., Kamar, N., Mueller, N., Reischig, T., Roux, A., … Varela-Fascinetto, G. (2025). The Fourth International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid Organ Transplantation. *Transplantation*, *109*(7), 1066–1110. https://doi.org/10.1097/TP.0000000000005374

Krawczyk, A., Ackermann, J., Goitowski, B., Trenschel, R., Ditschkowski, M., Timm, J., Ottinger, H., Beelen, D. W., Grüner, N., & Fiedler, M. (2018). Assessing the risk of CMV reactivation and reconstitution of antiviral immune response post bone marrow transplantation by the QuantiFERON-CMV-assay and real time PCR. *Journal of Clinical Virology*, *99–100*, 61–66. https://doi.org/10.1016/j.jcv.2018.01.002

Kumar, D., Mian, M., Singer, L., & Humar, A. (2017). An Interventional Study Using Cell-Mediated Immunity to Personalize Therapy for Cytomegalovirus Infection After Transplantation. *American Journal of Transplantation*, *17*(9), 2468–2473. https://doi.org/10.1111/ajt.14347

Lee, H., Kang, H., Yun, S., Ryu, J. H., Bae, H., Chung, B. H., Yang, C. W., & Oh, E. J. (2023). The influence of HLA A, B, C, DR alleles and HLA haplotypes on cytomegalovirus-specific cell mediated immunity in seropositive Korean kidney transplant candidates. *HLA*, *102*(5), 590–598. https://doi.org/10.1111/tan.15089

Lee, H., Park, K. H., Ryu, J. H., Choi, A. R., Yu, J. H., Lim, J., Han, K., Kim, S. Il, Yang, C. W., Chung, B. H., & Oh, E. J. (2017). Cytomegalovirus (CMV) immune monitoring with ELISPOTand QuantiFERON-CMV assay in seropositive kidney transplant recipients. *PLoS ONE*, *12*(12). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189488

Lee, S. M., Kim, Y. J., Yoo, K. H., Sung, K. W., Koo, H. H., & Kang, E. S. (2017). Clinical usefulness of monitoring cytomegalovirus-specific immunity by quantiferon-CMV in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Annals of Laboratory Medicine*, *37*(3), 277–281. https://doi.org/10.3343/alm.2017.37.3.277

Mafi, S., Essig, M., Rerolle, J. P., Lagathu, G., Crochette, R., Brodard, V., Schvartz, B., Gouarin, S., Bouvier, N., Engelmann, I., Garstka, A., Bressollette-Bodin, C., Cantarovitch, D., Germi, R., Janbon, B., Archimbaut, C., Heng, A. E., Garnier, F., Gomes-Mayeras, M., … Alain, S. (2023). Torque teno virus viremia and QuantiFERON®-CMV assay in prediction of cytomegalovirus reactivation in R+ kidney transplant recipients. *Frontiers in Medicine*, *10*. https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1180769

Manuel, O., Laager, M., Hirzel, C., Neofytos, D., Walti, L. N., Hoenger, G., Binet, I., Schnyder, A., Stampf, S., Koller, M., Mombelli, M., Kim, M. J., Hoffmann, M., Koenig, K., Hess, C., Burgener, A. V., Cippà, P. E., Hübel, K., Mueller, T. F., … Yerly, P. (2024). Immune Monitoring-Guided Versus Fixed Duration of Antiviral Prophylaxis Against Cytomegalovirus in Solid-Organ Transplant Recipients: A Multicenter, Randomized Clinical Trial. *Clinical Infectious Diseases*, *78*(2), 312–323. https://doi.org/10.1093/cid/ciad575

Mena-Romo, J. D., Pérez Romero, P., Martín-Gandul, C., Gentil, M. Á., Suárez-Artacho, G., Lage, E., Sánchez, M., & Cordero, E. (2017). CMV-specific T-cell immunity in solid organ transplant recipients at low risk of CMV infection. Chronology and applicability in preemptive therapy. *Journal of Infection*, *75*(4), 336–345. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2017.05.020

Páez-Vega, A., Cantisán, S., Agüera, M. L., Suñer, M., Facundo, C., Yuste, J. R., Fernández-Ruiz, M., Montejo, M., Redondo-Pachón, D., López-Oliva, M. O., Fernández-Rodríguez, A., Fariñas, M. C., Hernández, D., Len, O., Muñoz, P., Valle-Arroyo, J., Rodelo-Haad, C., Cordero, E., & Torre-Cisneros, J. (2021). Pretransplant CMV-Specific T-Cell Immunity but Not Dose of Antithymocyte Globulin Is Associated with Recovery of Specific Immunity after Kidney Transplantation. *Journal of Infectious Diseases*, *223*(7), 1205–1213. https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa503

Paez-Vega, A., Cantisan, S., Vaquero, J. M., Vidal, E., Luque-Pineda, A., Lobo-Acosta, M. Á., Pérez, A. B., Alonso-Moralejo, R., Iturbe, D., Monforte, V., Otero-Gonzalez, I., Pastor, A., Ussetti, P., & Torre-Cisneros, J. (2019). Efficacy and safety of the combination of reduced duration prophylaxis followed by immuno-guided prophylaxis to prevent cytomegalovirus disease in lung transplant recipients (CYTOCOR STUDY): An open-label, randomised, non-inferiority clinical trial. *BMJ Open*, *9*(8). https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-030648

Páez-Vega, A., Gutiérrez-Gutiérrez, B., Agüera, M. L., Facundo, C., Redondo-Pachón, D., Suñer, M., López-Oliva, M. O., Yuste, J. R., Montejo, M., Galeano-Álvarez, C., Ruiz-San Millan, J. C., Los-Arcos, I., Hernández, D., Fernández-Ruiz, M., Muñoz, P., Valle-Arroyo, J., Cano, A., Rodríguez-Benot, A., Crespo, M., … Bardají, B. (2022a). Immunoguided Discontinuation of Prophylaxis for Cytomegalovirus Disease in Kidney Transplant Recipients Treated With Antithymocyte Globulin: A Randomized Clinical Trial. *Clinical Infectious Diseases*, *74*(5), 757–765. https://doi.org/10.1093/cid/ciab574

Páez-Vega, A., Gutiérrez-Gutiérrez, B., Agüera, M. L., Facundo, C., Redondo-Pachón, D., Suñer, M., López-Oliva, M. O., Yuste, J. R., Montejo, M., Galeano-Álvarez, C., Ruiz-San Millan, J. C., Los-Arcos, I., Hernández, D., Fernández-Ruiz, M., Muñoz, P., Valle-Arroyo, J., Cano, A., Rodríguez-Benot, A., Crespo, M., … Bardají, B. (2022b). Immunoguided Discontinuation of Prophylaxis for Cytomegalovirus Disease in Kidney Transplant Recipients Treated With Antithymocyte Globulin: A Randomized Clinical Trial. *Clinical Infectious Diseases*, *74*(5), 757–765. https://doi.org/10.1093/cid/ciab574

Páez-Vega, A., Vaquero-Barrios, J. M., Ruiz-Arabi, E., Iturbe-Fernández, D., Alonso, R., Ussetti-Gil, P., Monforte, V., Pastor, A., Fernández-Moreno, R., Mora, V. M., Erro-Iribarren, M., Quezada, C. A., Berastegui, C., Cifrian-Martínez, J. M., Cano, A., Castón, J. J., Machuca, I., Lobo-Acosta, M. A., Gutiérrez-Gutiérrez, B., … Torre-Cisneros, J. (2025). Safety and efficacy of immunoguided prophylaxis for cytomegalovirus disease in low-risk lung transplant recipients in Spain: a multicentre, open-label, randomised, phase 3, noninferiority trial. *The Lancet Regional Health - Europe*, *52*. https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2025.101268

Paouri, B., Soldatou, A., Petrakou, E., Theodosaki, M., Tsentidis, C., Kaisari, K., Oikonomopoulou, C., Matsas, M., & Goussetis, E. (2018). Quantiferon-Cytomegalovirus assay: A potentially useful tool in the evaluation of CMV-specific CD8+ T-cell reconstitution in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients. *Pediatric Transplantation*, *22*(5). https://doi.org/10.1111/petr.13220

QuantiFERON-CMV Kits. (n.d.). Https://Www.Qiagen.Com/Gb/Products/Diagnostics-and-Clinical-Research/Transplant/Quantiferon-Transplant/Quantiferon-Cmv-Assay. Retrieved 16 July 2026, from https://www.qiagen.com/gb/products/diagnostics-and-clinical-research/transplant/quantiferon-transplant/quantiferon-cmv-assay

Razonable, R. R., & Humar, A. (2019). Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients—Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clinical Transplantation*, *33*(9). https://doi.org/10.1111/ctr.13512

Ruan, Y., Guo, W., Liang, S., Xu, Z., & Niu, T. (2019). Diagnostic performance of cytomegalovirus (CMV) immune monitoring with ELISPOT and QuantiFERON-CMV assay in kidney transplantation. In *Medicine (United States)* (Vol. 98, Number 16). Lippincott Williams and Wilkins. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000015228

Santos, C. A., Vella, J., & Brennan, D. C. (2026a, March 26). *Prevention of cytomegalovirus disease in kidney transplant recipients*. Uptodate.Com.

Santos, C. A., Vella, J., & Brennan, D. C. (2026b, April 9). *Clinical manifestations, diagnosis, and management of cytomegalovirus disease in kidney transplant patient*. Clinical manifestations, diagnosis, and management of cytomegalovirus disease in kidney transplant patient

Santos, C. A., Vella, J., & Brennan, D. C. (2026c, May 28). *Clinical manifestations, diagnosis, and management of cytomegalovirus disease in kidney transplant patients*. Uptodate.Com.

Shin, K. H., Lee, H. J., Chang, C. L., Kim, E. J., Lim, S., Lee, S. J., Ryu, J. H., Yang, K., Choi, B. H., Lee, T. B., & Lee, S. M. (2018). CMV specific T cell immunity predicts early viremia after liver transplantation. *Transplant Immunology*, *51*, 62–65. https://doi.org/10.1016/j.trim.2018.09.004

Sim, B. Z., Lim, C., Mineely, S., Sasadeusz, J., Chee, L., Trubiano, J., Grigg, A., Kok, J., Tennakoon, S., Zhu, V. Z., Spelman, T., Ritchie, D., Slavin, M. A., & Yong, M. K. (2025). QuantiFERON-CMV Monitoring Post-Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Is Dynamic and Predictive of Immediate Cytomegalovirus Outcomes. *Transplant Infectious Disease*. https://doi.org/10.1111/tid.70152

Solera, J. T., Ferreira, V. H., Cervera, C., Hosseini-Moghaddam, S. M., Gill, J., Shalhoub, S., Zaltzman, J., Kumar, D., & Humar, A. (2025). Cell-mediated Immunity to Guide Primary Prophylaxis for CMV Infection in Organ Transplant Recipients: A Multicenter Single-arm Prospective Study. *Transplantation*, *109*(3), 527–535. https://doi.org/10.1097/TP.0000000000005173

Solidoro, P., Sciarrone, F., Sidoti, F., Patrucco, F., Zanotto, E., Boffini, M., Rinaldo, R. F., Bondi, A., Albera, C., Curtoni, A., & Costa, C. (2024). QuantiFERON CMV Test and CMV Serostatus in Lung Transplant: Stratification Risk for Infection, Chronic and Acute Allograft Rejection. *Viruses*, *16*(8). https://doi.org/10.3390/v16081251

Sund, F., Lidehäll, A. K., Claesson, K., Foss, A., Tötterman, T. H., Korsgren, O., & Eriksson, B. M. (2010). CMV-specific T-cell immunity, viral load, and clinical outcome in seropositive renal transplant recipients: A pilot study. *Clinical Transplantation*, *24*(3), 401–409. https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2009.00976.x

Tarasewicz, A., Dębska-Ślizień, A., & Rutkowski, B. (2016). Clinical Utility of QuantiFERON-Cytomegalovirus Test in Management of Kidney Transplant Recipients. *Transplantation Proceedings*, *48*(5), 1650–1653. https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2016.01.046

Tey, S. K., Kennedy, G. A., Cromer, D., Davenport, M. P., Walker, S., Jones, L. I., Crough, T., Durrant, S. T., Morton, J. A., Butler, J. P., Misra, A. K., Hill, G. R., & Khanna, R. (2013). Clinical Assessment of Anti-Viral CD8+ T Cell Immune Monitoring Using QuantiFERON-CMV® Assay to Identify High Risk Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients with CMV Infection Complications. *PLoS ONE*, *8*(10). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074744

T-Track® CMV. (n.d.). Https://Www.Mikrogen.de/En/Products-Automation/Product-Finder/t-Trackr-Cmv. Retrieved 16 July 2026, from https://www.mikrogen.de/en/products-automation/product-finder/t-trackr-cmv

Westall, G. P., Cristiano, Y., Levvey, B. J., Whitford, H., Paraskeva, M. A., Paul, E., Peleg, A. Y., & Snell, G. I. (2019). A Randomized Study of Quantiferon CMV-directed Versus Fixed-duration Valganciclovir Prophylaxis to Reduce Late CMV after Lung Transplantation. *Transplantation*, *103*(5), 1005–1013. https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002454

Yong, M. K., Cameron, P. U., Slavin, M., Morrissey, C. O., Bergin, K., Spencer, A., Ritchie, D., Cheng, A. C., Samri, A., Carcelain, G., Autran, B., & Lewin, S. R. (2017). Identifying cytomegalovirus complications using the quantiferon-CMV assay after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of Infectious Diseases*, *215*(11), 1684–1694. https://doi.org/10.1093/infdis/jix192

Verschillende assays

Er bestaan 3 verschillende types commercieel beschikbare assays voor bepaling van CMV-CMI: ELISA, ELISpot en ICS. (Kotton et al., 2025)

ELISA

De commercieel beschikbare CMV-IGRA-assay die gebruikmaakt van ELISA is QuantiFERON-CMV. Hierbij wordt er gebruik gemaakt van 3 specifieke tubes (Nil, CMV-antigen en mitogeen). De CMV-antigeenbuis is gecoat met CD8+ specifieke epitopen van CMV-proteïnen. (Bijlage 1) De stimulatie van T-cellen met CMV-peptiden resulteert in de productie van IFN-γ bij geïmmuniseerde patiënten. Een robuuste IFN-γ-response in de CMV-antigeenbuis is indicatief voor immuniteit tegen CMV. Het bloed wordt toegevoegd aan de drie afzonderlijke tubes (Nil, CMV-antigeen en Mitogeen). De buizen worden vervolgens gedurende 16 tot 24 uur geïncubeerd bij 37°C. Na incubatie wordt het plasma afgescheiden en wordt een ELISA-analyse uitgevoerd voor de detectie van humaan interferon-gamma (IFN-γ). De kwantificatie gebeurt aan de hand van een standaardcurve en meting van de optische densiteit. De berekeningen en interpretatie van de testresultaten kunnen manueel worden uitgevoerd; daarnaast is er specifieke QuantiFERON-CMV-analysesoftware beschikbaar ter ondersteuning. Voor de interpretatie moet er naar de resultaten van de 3 tubes gekeken worden en wordt er onderverdeeld in een reactief, non-reactief en indeterminate resultaat. Wanneer de nil tube meer of gelijk aan 8 IU/ml is het resultaat altijd indeterminate. Wanneer het verschil tussen de CMV-buis en nil-buis groter is dan 0.2 IU/mL en meer dan 25% groter dan de nil-buis, dan is het resultaat reactief en is er dus anti-CMV immuniteit gedetecteerd. Wanneer de CMV-tube minder dan 0.2 IU/ml of kleiner is dan 125% van de nil-tube, dan moet er gekeken worden naar de mitogeen-buis. Als de mitogeen-buis in dat geval groter dan of gelijk is aan 0.5IU/ml, dan is het resultaat niet reactief, en wanneer deze kleiner is, dan is het resultaat indeterminate. (*QuantiFERON-CMV Kits*, n.d.) (Bijlage 2) Deze cut-offs moeten wel nog verder onderzocht worden voor klinische implementatie, zo stelt (Krawczyk et al., 2018) een cut-off van 8.9IU/ml voor, als drempel voor bescherming tegen hooggradige CMV-infectie. Daarnaast dekt deze assay niet alle HLA-types, waardoor sommige patiënten nooit reactief zullen testen, ondanks aanwezigheid van CMV-CMI in vivo.(H. Lee et al., 2023)

ELISpot

De commercieel beschikbare ELISpot-assays zijn T-Track CMV en T-SPOT.CMV. (Kotton et al., 2025)
Het testprincipe volgt de stappen zoals schematisch afgebeeld in bijlage 3. Een vooraf bepaald aantal geïsoleerde perifere bloedmononucleaire cellen (PBMC's) wordt per well toegevoegd en gedurende 17–21 uur geïncubeerd bij 37 °C en 5% CO_2 in aanwezigheid van de CMV-specifieke T-activated antigenen IE1 en pp65. Indien CMV-specifieke T-cellen aanwezig zijn, leidt deze stimulatie tot de secretie van interferon-gamma (IFN-γ). Het vrijgestelde IFN-γ wordt onmiddellijk gebonden door membraangebonden, IFN-γ-specifieke capture-antilichamen die zich op de bodem van de well bevinden. Nadien worden de PBMC's verwijderd en worden de membranen herhaaldelijk gewassen om niet-gebonden cytokine te verwijderen. Vervolgens wordt een enzym-gelabeld detectie-antilichaam tegen IFN-γ toegevoegd (geconjugeerd met alkalische fosfatase). De plaat wordt gedurende twee uur geïncubeerd bij kamertemperatuur (18–25 °C). Na deze incubatie volgen meerdere wasstappen om overtollig antilichaam te verwijderen. Daarna wordt een oplosbaar substraat toegevoegd en wordt de plaat gedurende 6–7 minuten bij kamertemperatuur, beschermd tegen licht, geïncubeerd. Het enzym zet het substraat om in een onoplosbaar, gekleurd precipitaat dat lokaal neerslaat ter hoogte van de cytokinesecretie. Hierdoor ontstaan zichtbare spots op het membraan, waarbij elke spot overeenkomt met de IFN-γ-secretie door één individuele cel. Na droging van de membranen worden de spots gekwantificeerd met behulp van een ELISpot-reader of microscopische evaluatie. De interpretatie van de resultaten gebeurt vervolgens via gespecialiseerde analysesoftware. (*T-Track® CMV*, n.d.)

ICS

In de Verenigde Staten is ICS commercieel beschikbaar via Eurofins VIRACOR (CMV inSIGHT). Het testprincipe volgt de stappen zoals schematisch afgebeeld in bijlage 4. Volbloed wordt gestimuleerd met SEB, CMV-antigenen of blijft ongestimuleerd als negatieve controle, waarna het bij 37 °C wordt geïncubeerd. Tijdens de incubatie wordt Brefeldine A toegevoegd, waardoor interferon-γ (IFN-γ) in de cellen wordt vastgehouden. Na de stimulatiefase worden de cellen gerecupereerd en gekleurd voor oppervlaktemarkers (CD3, CD4, CD8, CD69) en voor intracellulair IFN-γ. Vervolgens worden de cellen geanalyseerd met flowcytometrie.(CMV InSIGHTTM T Cell Immunity Testing, n.d.)

MHC multimer staining

Daarnaast kan ook MHC multimer staining gebruikt worden om CMV-CMI aan te tonen, maar hier bestaat geen commercieel beschikbare assay voor. Het principe van MHC multimer staining maakt gebruik van de T-cel receptor (TCR) van een CD8+ T-cel die een viraal peptide kan herkennen in de groeve van een MHC-klasse-I-molecuul. Omdat de affiniteit van één MHC-molecuul te laag is voor een stabiele binding, worden meerdere MHC-moleculen aan elkaar gekoppeld en gelabeld met een fluorochroom. Cellen met CMV-CMI worden zo dus fluorescent

gemerkt, waarna ze identificeerbaar worden met flowcytometrie. Gezien hier geen commercieel beschikbare assay voor bestaat, wordt deze methode buiten beschouwing gelaten in de verdere bespreking. (Sund et al., 2010)

Klinische meerwaarde van CMV-IGRA
CMV-IGRA meet de cellulaire immuniteit tegen CMV. De test is vooral nuttig voor verdere risicostratificatie van CMV bij transplantpatiënten. De gekende immuunrespons tegen CMV wordt gemedieerd door 5 verschillende celtypes. De belangrijkste voor adaptieve immuniteit zijn de CD8+ en CD4+ T-cellen. Deze zijn vooral belangrijk voor het immunologisch geheugen na primo-infectie. In mindere mate speelt ook B-cel immuniteit een rol, maar de protectieve rol van antistoffen tegen CMV-replicatie blijft discutabel. Er werd al aangetoond dat R+ transplant patiënten nog steeds een intermediair risico hebben op CMV-infectie, ondanks detecteerbare antistoffen en dat post-transplant seroconversie geen betrouwbare predictor is voor CMV-ziekte. Sommige patiënten hebben geen detecteerbare CMV-specifieke CD8+ of CD4+ T-cel respons, maar ontwikkelen toch geen CMV-ziekte. Dit suggereert dat ook de aangeboren immuniteit (door middel van NK en $\gamma\delta$ cellen) hierin een rol speelt. (Bestard et al., 2023) Er zijn verschillen tussen de assays, waardoor onderzoeksdata van de verschillende assays niet steeds gelijk zijn. Per getranplanteerd orgaan zijn er verschillende risico's op CMV-ziekte, waardoor ze volgens de huidige richtlijnen voor CMV-managment bij SOT (Kotton et al., 2025) (Razonable & Humar, 2019) ook verschillende strategieën vereist zijn. (Zie bijlage 5). In deze richtlijnen, wordt het meten van CMV-CMI nog niet opgenomen voor implementatie in de huidige medische besluitvorming, maar worden de toekomstige potentiële mogelijkheden wel al toegelicht (zie bijlage 6). Bij de narratieve review van (Bestard et al., 2023) waarin de klinische bruikbaarheid van de verschillende methoden voor het meten van CMV-CMI werd geëvalueerd, werd besloten dat de meeste studies aangeven dat CMV-CMI bruikbaar is om het risico op CMV in te schatten, vooral bij R+ SOT patiënten, maar dat er nog weinig onderzocht is om deze resultaten te gebruiken voor besluitvorming in de klinische praktijk.

Algemeen solid organ transplant (SOT)
Voor SOT-patiënten is de evidentie voor een klinische meerwaarde van CMV-IGRA het sterkst. Er werden ook twee prospectieve studies opgezet om de klinische bruikbaarheid van CMV-IGRA aan te tonen. Bij (Kumar et al., 2017) werd QuantiFERON-CMV gebruikt bij patiënten na behandeling van CMV-viremie tot negativeren van de PCR om de verdere therapie te bepalen. Bij patiënten met een CMV-IGRA respons, getest op het moment van negativeren van de CMV-PCR, werd antivirale therapie gestopt, terwijl in de groep zonder respons er verlengd antivirale therapie werd gegeven. De kortere therapieduur bij CMI-positieven ging niet gepaard met meer recidief (zie bijlage 7). Bij (Solera et al., 2025) werd aangetoond dat vooral bij de R+/ATG subgroep een verdere vroegtijdige stop van de profylaxe mogelijk is, terwijl testen bij D+/R- minder nuttig was gebleken. (Bijlage 8 en 9)

Voor vroege risicostratificatie na transplantatie hebben (Mena-Romo et al., 2017) met behulp van ICS-flowcytometrie aangetoond dat patiënten met vroege respons (2 weken na transplantatie) van CD8+ IFN-γ -respons na transplantatie een lager risico hebben op hoge viremie. Het is echter nog niet aangetoond dat pretransplant CMV-CMI meting een predictieve meerwaarde heeft voor posttransplant CMV replicatie boven CMV serostatus alleen (Hall et al., 2022). Enkel bij de specifieke subpopulatie van R+ niertransplantpatiënten zonder T-cel-depleterende inductietherapie voorspelt een lage pre-transplant CMI wel een hoger infectierisico. (De Gracia-Guindo et al., 2018)
Gezien er wel nog een grote heterogeniteit binnen de groep van SOT-patiënten is, worden hieronder ook de studies besproken die meer specifiek naar de verschillende subgroepen hebben gekeken.

Niertransplantatie
Bij vergelijking van de assays binnen deze populatie scoren de ELISpot-methoden systematisch beter dan QuantiFERON-CMV voor het voorspellen van CMV-infectie bij niertransplantpatiënten. (Ruan et al., 2019) De verklaring hiervoor is dat QuantiFERON-CMV enkel HLA-klasse-I-geboden peptiden gebruikt die vrijwel uitsluitend CD8+ T-cellen stimuleren en dus enkel werkt bij de mensen die de juiste HLA-allelen hebben. Bij patiënten met onvoldoende matchende HLA-allelen (bij ongeveer 15% van de patiënten in deze studie) kan dit dus leiden tot vals-negatieve resultaten, zelfs als ze wel beschermende CMI hebben. (H. Lee et al., 2023)(Gabanti et al., n.d.) QuantiFERON-CMV heeft echter wel al aangetoond klinisch bruikbaar te zijn om profylaxeduur te sturen. (Páez-Vega et al., 2022a)

Afhankelijk van de risicogroep en het tijdstip van de meting verschilt de predictieve waarde. Pre-transplantmetingen hebben slechts een beperkte predictieve waarde. Bij R+ patiënten zonder T-cel-depleterende inductietherapie voorspelt een afwezige pre-transplant CMI een hoger infectierisico. (De Gracia-Guindo et al., 2018)(Jarque et al., 2020a) Over het algemeen is de post-transplantmeting relevanter. Bij R+-patiënten is 15 dagen tot 3 maanden post-transplant het meest informatieve tijdstip. (Jarque et al., 2018) (H. Lee et al., 2017) (Banas et al., 2018) (Jarque et al., 2020b) Bij D+/R- patiënten was CMI-status op moment van viremie-onset het meest voorspellend, waarbij alle patiënten (6/6) in (Andreani et al., 2020) met positieve CMV-CMI spontaan CMV viremie klaarden, tegenover slechts 1/5 van de CMV-CMI negatieven. Daarnaast hadden in deze groep de D+/R-patiënten die 1 jaar na transplantatie nog IGRA-negatief bleven een significant hoger risico op een latere CMV-infectie vergeleken met IGRA-positieve patiënten (14% vs 2%). (Blom et al., 2024) In deze studie kon in tegenstelling tot de andere studies geen verschil in risico worden aangetoond op late CMV-infectie bij R+ patiënten.

De belangrijkste klinische toepassing van CMV-IGRA is dus ook bij deze patiëntenpopulatie het bepalen van de profylaxeduur. Er zijn twee interventionele studies die dit onderzoeken. De TIMOVAL-trial toonde aan dat het stoppen van profylaxe zodra QuantiFERON-CMV positief wordt, niet-inferieur is voor CMV-ziekte, leidt tot een kortere duur van profylaxe (mediaan na 57 tegenover 90 dagen) en ook de neutropenie-incidentie verlaagt (bijlage 10) (Páez-Vega et al., 2022a). De gerandomiseerde trial van (Manuel et al., 2024) bevestigde ook een profylaxeduur reductie, maar kon non-inferioriteit voor CMV-replicatie niet aantonen. Daarnaast kan CMV-IGRA ook nuttig zijn voor het identificeren van patiënten die profylaxe of intensievere monitoring nodig hebben. Een lage mitogeencontrole in QuantiFERON is ook een teken van immuunsupressie algemeen en voorspelt ook niet-CMV-infectieuze complicaties. (Tarasewicz et al., 2016) (Mafi et al., 2023) Tot slot kan het ook nog helpen beslissen tussen watchful waiting en het wel starten van antivirale behandeling bij viremie bij D+/R- patiënten.(Andreani et al., 2020)

Longtransplantatie

Er zijn geen studies gevonden die methoden met elkaar vergelijken, maar zowel ELISA- als ELISPOT-methoden zijn wel apart onderzocht.

In de RCT van (Westall et al., 2019) wordt standard of care van 5 maanden profylaxe vergeleken met een interventiegroep waarbij 5 maanden profylaxe gevolgd wordt door immunoguided profylaxe met behulp van QuantiFERON-CMV (bijlage 11). Hierbij kon een daling in late CMV-infecties aangetoond worden in het longtransplantaat bij de interventiegroep (bijlage 12). Ook de grootste cohortstudie van (Gardiner et al., 2022) toont dat verlengde profylaxe bij CMV-IGRA-negatieve patiënten gepaard gaat met minder en minder ernstige CMV-ziekte over alle subgroepen, maar toont ook aan dat de QuantiFERON-CMV resultaten sterk gecorreleerd waren aan de serostatus, waarbij D+/R- patiënten een lage kans hebben om positief te testen wanneer ze profylaxe krijgen (bijlage 13). In de CYTOCOR studie (Paez-Vega et al., 2019)(Páez-Vega et al., 2025) vergelijkt men standard of care 180 dagen profylaxe met 90 dagen gevolgd door immunoguided profylaxe en toont non-inferioriteit aan van immunoguided profylaxe. DOOR-analyse (desirability of outcome ranking) toont geen significant verschil tussen beide groepen voor CMV ziekte, neutropenie of rejectie, maar wel in het verminderd gebruik van valganciclovir profylaxe (zie ook bijlage 14). Daarnaast is een negatieve CMV-IGRA bij R+ patiënten een risicofactor voor chronic lung allograft dysfunction (CLAD). (Solidoro et al., 2024)

Voor T-SPOT.CMV zijn er minder prospectieve gegevens. (Donadeu et al., 2021) toont door middel van een prospectieve, observationele studie aan dat het risico groter is op zowel CMV-ziekte, als CMV-infectie bij de transplantgroep met afwezige CMV-CMI vergeleken met de patiënten met een CMV-CMI respons. Daarnaast kon (Boada-Pérez et al., 2024) wel een discordantie aantonen tussen T-SPOT.CMV en serologie (bij patiënten op wachtlijst voor longtransplantatie). Voor postransplant patiënten, onder profylaxe kon dit niet aangetoond worden met Quantiferon-CMV. (Gardiner et al., 2022)

Levertransplantatie

Ook specifiek voor levertransplantatie is de evidentie eerder beperkt. In het eerder bij niertransplant besproken artikel(Manuel et al., 2024), waren ook enkele levertransplant patiënten meegenomen, maar echter in lage aantallen en non-inferioriteit kon niet worden aangetoond. Voor QuantiFERON-CMV is aangetoond dat positieve CMV-IGRA protectief is voor CMV-infectie. (Bhugra et al., 2023) Voor ELISpot is aangetoond dat positieve CMV-IGRA protectief is voor vroege CMV-viremie. (Shin et al., 2018)

Hematologische stamceltransplantatie

Naast vaste-orgaantransplantpatiënten wordt ook een mogelijke rol bij hematologische stamceltransplantpatiënten vermoed. Bij hematologische stamceltransplantatie heeft CMV-IGRA een prognostische waarde waarbij er een verdere risicostratificatie mogelijk is, maar ook hier moet nog verder prospectief onderzoek worden uitgevoerd vooraleer het de klinische besluitvorming kan beïnvloeden.

Voor QuantiFERON-CMV kon bij (Tey et al., 2013) en bij (Yong et al., 2017)worden aangetoond dat patiënten met herstel van een QuantiFERON-CMV respons minder vaak CMV-reactivatie ontwikkelen dan patiënten zonder QuantiFERON-CMV-respons en dit wordt ook gezien bij de pediatrische patiënten. (Paouri et al., 2018) (S. M. Lee et al., 2017) Zo stelden (Krawczyk et al., 2018) dat bij het gebruik van een hoge drempel (8,9 IU/mL) zeer specifiek is voor het uitblijven van een high-level CMV viremie, maar dat dit slechts een lage sensitiviteit hiervoor heeft. (Sim et al., 2025) toonden echter aan dat QuantiFERON-CMV beperkt was in het bepalen van het CMV-risico en ernst van de CMV-ziekte bij deze patiëntenpopulatie. De studie van (Clari et al., 2012) sluit hierbij aan, waarbij de QuantiFERON-CMV vergeleken wordt met ICS flow cytometrie. Hierbij zag men dat positieve QuantiFERON-CMV iets zinvol zegt, maar negatieve test functionele CMV-specifieke immuniteit niet volledig uit sluit.

ELISpot lijkt in deze populatie nuttiger. Door (Callens et al., 2023) werd aangetoond dat de resultaten van T-SPOT.CMV en QuantiFERON-CMV niet onderling uitwisselbaar zijn. (El Haddad et al., 2019)(Chemaly et al., 2020) konden aantonen dat lage CMV-CMI sterk geassocieerd is met klinisch significante CMV infectie. Hierbij kan een lage CMV-CMI dus mogelijks in de toekomst wel klinische besluitvoering beïnvloeden, maar zal er dus ook nog

verder prospectief, interventioneel onderzoek nodig zijn. Een verklaring waarom ELISpot hier nuttiger kan zijn ligt waarschijnlijk omdat met deze methode ook CD4+ T-cel immuniteit tegen CMV meet, wat (Jacobs et al., 2024) suggereert dat deze immuniteit belangrijker is dan CD8+ T-cel immuniteit tegen CMV voor deze populatie.

Conclusie

Hoewel er een duidelijk aangetoonde predictieve waarde is van CMV-CMI-metingen, ontbreken er op dit moment nog gerandomiseerde, interventionele prospectieve studies met CMV-ziekte als primair eindpunt vooraleer de test routinematig gebruikt kan worden om de antivirale strategie tegen CMV te bepalen bij vaste-orgaantransplantpatiënten. Vooral voor nier- en levertransplantpatiënten lijkt er een potentiële toegevoegde waarde te zijn van CMV-IGRA.

COMMENTS

TO DO/ACTIONS

1) Technische validatie van QuantiFERON-CMV.
2) Opzetten RCT voor klinische implementatie van CMV-IGRA voor risicostratificatie bij transplantpatiënten.

ATTACHMENTS

Bijlage 1

Table 1. List of the peptides, cytomegalovirus proteins and HLA class I alleles included in the QuantiFERON®-CMV assay.

Peptide	Sequence	CMV protein	HLA restriction
1	VTEHDTLLY	pp50	A1
2	VLEETSVML	IE-1	A2
3	NLVPMVATV	pp65	A2
4	IMREFNSYK	gB	A3
5	AYAQKIFKIL	IE-1	A23 and A24
6	QYDPVAALF	pp65	A24
7	DIYRIFAEL	pp65	A26
8	TPRVTGGGAM	pp65	B7
9	QIKVRVDMV	IE-1	B8
10	ARVYEIKCR	pp28	B27
11	CPSQEPMSIYVY	pp65	B35
12	ELRRKMMYM	IE-1	B8
13	FEQPTETPP	IE-2	B41
14	QEFFWDANDI	pp65	B44
15	QAIRETVEL	pp65	B57 and B58
16	QMWQARLTV	pp65	B52
17	PTFTSQYRIQGKL	pp65	A24
18	GPISGHVLK	pp65	A11
19	DALPGPCI	pp65	B51
20	KMQVIGDQY	pp65	B40/B60
21	CEDVPSGKL	pp65	B40/B60
22	TRATKMQVI	pp65	Cw6 (A30/B13)

CMV: Cytomegalovirus.

Lijst van peptide sequenties aanwezig in de QuantiFERON-CMV assay (Giulieri & Manuel, 2011)

Bijlage 2

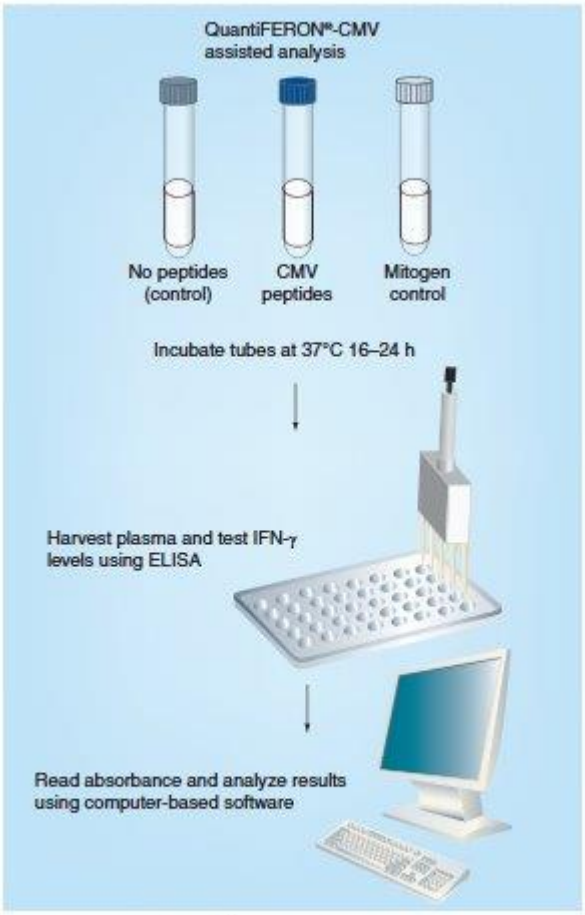
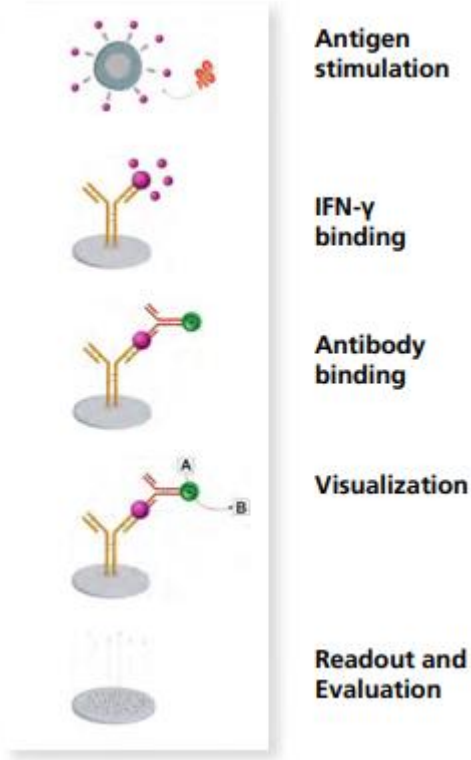


Figure 1. Overview of the QuantiFERON®-CMV methodology.
CMV: Cytomegalovirus.
Reproduced with permission from [32].

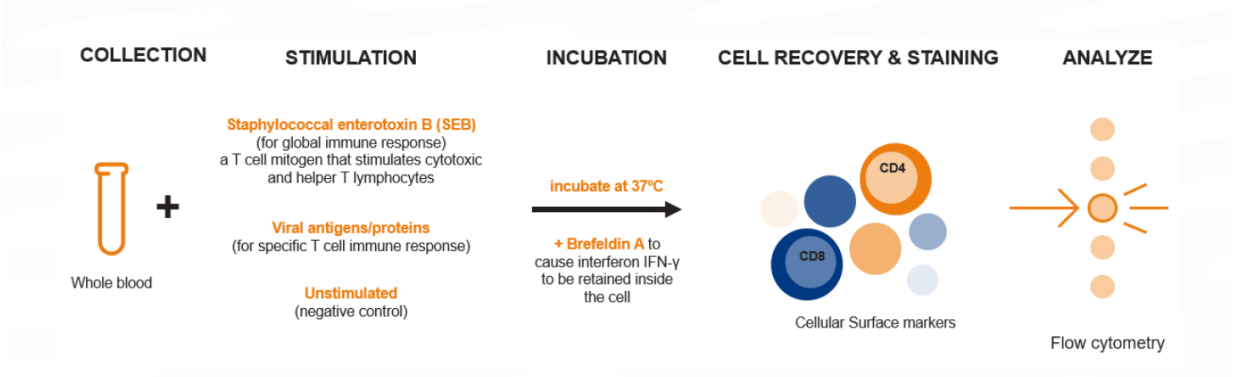
Schematisch overzicht van testprincipe en procedure van QuantiFERON-CMV. (Giulieri & Manuel, 2011)

Bijlage 3



Schematisch overzicht van testprincipe en procedure van ELISpot.(*T-Track® CMV*, n.d.)

Bijlage 4



Schematisch overzicht van testprincipe en procedure van ICS.(CMV InSIGHTTM T Cell Immunity Testing, n.d.)

Bijlage 5

TABLE 3.
Recommended approaches for CMV prevention in different organs for adult solid organ transplant recipients

Organ	Serostatus	Risk level	Recommended[a]	Alternate
All	D⁻/R⁻	Low	Monitoring for clinical symptoms; consider antiviral prophylaxis against other herpes infections	Preemptive therapy (if higher risk, ie, significant transfusions)
Kidney	D⁺/R⁻	High	6 mo of (V)GCV or 6 mo of LET or preemptive therapy	High-dose VALACY
	R⁺	Intermediate	3 mo of VGCV or preemptive therapy	High-dose VALACY. If on mTOR-based immunosuppression, preemptive therapy or close clinical monitoring recommended
Liver	D⁺/R⁻	High	3–6 mo of VGCV or preemptive therapy	
	R⁺	Intermediate	3 mo of VGCV or preemptive therapy	
Pancreas	D⁺/R⁻	High	3–6 mo of VGCV	Preemptive therapy
	R⁺	Intermediate	3 mo of VGCV or preemptive therapy	
Islet	D⁺/R⁻	Intermediate	3 mo of VGCV	Preemptive therapy
	R⁺	Intermediate	3 mo of VGCV or preemptive therapy	
Heart	D⁺/R⁻	High	3–6 mo of (V)GCV	-Preemptive therapy -Some experts add CMVIG to prophylaxis
	R⁺	Intermediate	3 mo of (V)GCV or preemptive therapy	
Lung	D⁺/R⁻	High	12 mo of (V)GCV	-Preemptive therapy
	R⁺	Intermediate	6–12 mo of (V)GCV	-Some experts add CMVIG to prophylaxis
Intestinal, composite tissue	D⁺/R⁻	High	Minimum 6 mo (V)GCV	-Preemptive therapy
	R⁺	High	3–6 mo (V)GCV	-Some experts add CMVIG to prophylaxis

[a]When a range is given, the duration of prophylaxis may depend on the degree of immunosuppression, including the use of lymphocyte-depleting antibodies for induction. Surveillance after prophylaxis can be used in at-risk patients. LET can be considered in cases of VGCV intolerance where prophylaxis is used. VGCV is approved by the EMA but not the FDA in liver transplants.
CMV, cytomegalovirus; D, donor; EMA, European Medicines Agency; FDA, Food and Drug Administration; GCV, intravenous ganciclovir; LET, letermovir; mTOR, mammalian target of rapamycin; R, recipient; VALACY, valacyclovir; VGCV, valganciclovir; (V)GCV, ganciclovir or valganciclovir.

Overzicht van aangewezen strategiën voor CMV-preventie bij transplantpatiënten afhankelijk van het getransplanteerde orgaan en de pretransplant serostatus van de patiënt uit (Kotton et al., 2025).

Bijlage 6

TABLE 7.

Potential clinical uses and management based on CMV-specific immune monitoring

Clinical setting	Viral load	CMI result	Action	Interpretation
Pretransplant				
Pretransplant R+	NA	Negative	Prophylaxis or surveillance	Indicates low-level protection
		Positive	Low accuracy for predicting immune protection. New posttransplant CMV-CMI test recommended.	Induction immunosuppression may hamper a positive pretransplant CMV-CMI and induce a negative CMV-CMI result
R+ 14 d posttransplantation	NA	Negative	Prophylaxis or surveillance	Indicates low-level protection
		Positive	Stop prophylaxis/reduce intensity of monitoring	Indicates protection
Pretransplant seropositive patients with potential passive antibodies	NA	Negative	Assign CMV infection status	Passive immunity (T cells are not transferred)
		Positive		True Infection
Posttransplant prophylaxis				
End of prophylaxis	NA	Positive	Stop prophylaxis	Indicates protection
		Negative	Continue prophylaxis or stop prophylaxis and do surveillance	Indicates lack of protection
R+ on lymphocyte-depleting antibodies during prophylaxis	NA	Positive	Stop prophylaxis	Indicates protection
		Negative	Continue prophylaxis or stop prophylaxis and do surveillance	Indicates lack of protection
Posttransplant preemptive therapy				
Asymptomatic R+ patients (>1 mo posttransplant)	Negative	Positive	Continue surveillance	Low risk; indicates protection
	Negative	Negative	Close surveillance	Increased risk; indicates lack of protection
	Positive	Positive	No treatment; close monitoring	Low risk; indicates sufficient immunity
	Positive	Negative	Treatment	Indicates lack of protection
End of treatment	Negative	Positive	Stop treatment	Low risk of relapse, sufficient immunity
	Negative	Negative	Secondary prophylaxis	High risk of relapse, lack of protection

CMI, cell-mediated immunity; CMV, cytomegalovirus; R+, CMV seropositive.

Potentiële toekomstige klinische toepassingen van CMV-CMI monitoring. (Kotton et al., 2025)

Bijlage 7

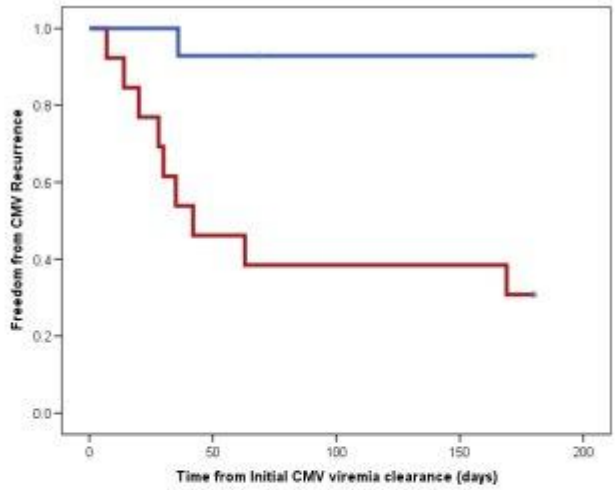


Figure 3: Kaplan–Meier curve of cytomegalovirus (CMV) recurrence ≥500 International Units/mL after initial viral load clearance, in patients with either a positive CMV-cell-mediated immunity (CMI) (blue line-online version or gray line-print version) or negative CMI (red line-online version or black line-print version). Log-rank p-value = 0.001. Of the nine patients who were CMV-CMI negative and had CMV recurrence, two had breakthrough viremia while on prophylaxis, and five had premature discontinuation of prophylaxis due to neutropenia. [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

Figuur resultaten uit (Kumar et al., 2017).

Bijlage 8

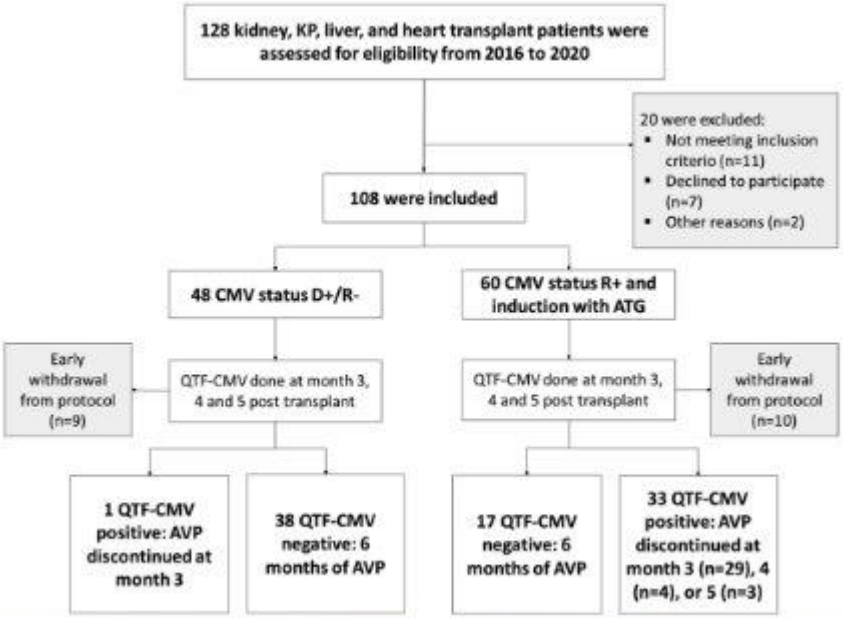


FIGURE 1. Flow diagram of the study. ATG, antithymocyte globulin; AVP, antiviral prophylaxis; CMV, cytomegalovirus; D+, donor CMV-seropositive; KP, kidney-pancreas; QTF, QuantiFERON; R+, recipient-seropositive; R-, recipient-seronegative.

Flowdiagram (Solera et al., 2025).

Bijlage 9

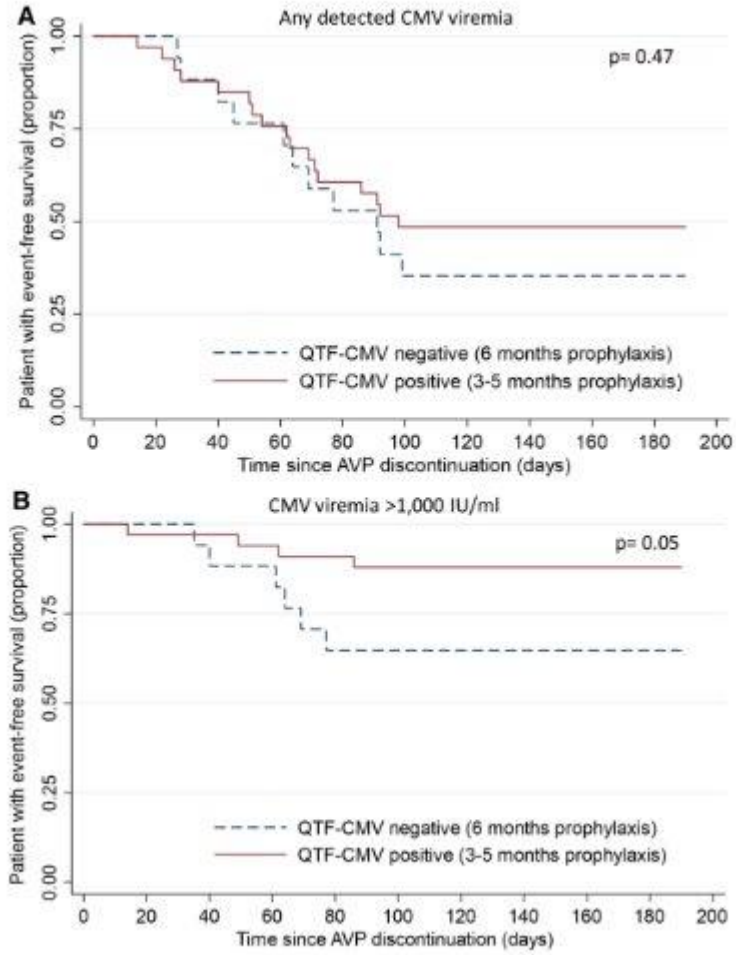


FIGURE 3. Survival analysis of the rate of CMV viremia in R+ patients with ATG induction by the QTF-CMV result and the time of prophylaxis (per-protocol R+ population; n = 50): any detected CMV viremia (A) and CMV viremia >1000 IU/ml. (B). ATG, antithymocyte globulin; AVP, antiviral prophylaxis; CMV, cytomegalovirus; QTF, QuantiFERON; R+, recipient-seropositive.

Resultaten (Solera et al., 2025).

Bijlage 10

Table 3. Outcome of Selected End Points for DOOR Analysis (Intent-to-Treat Population)

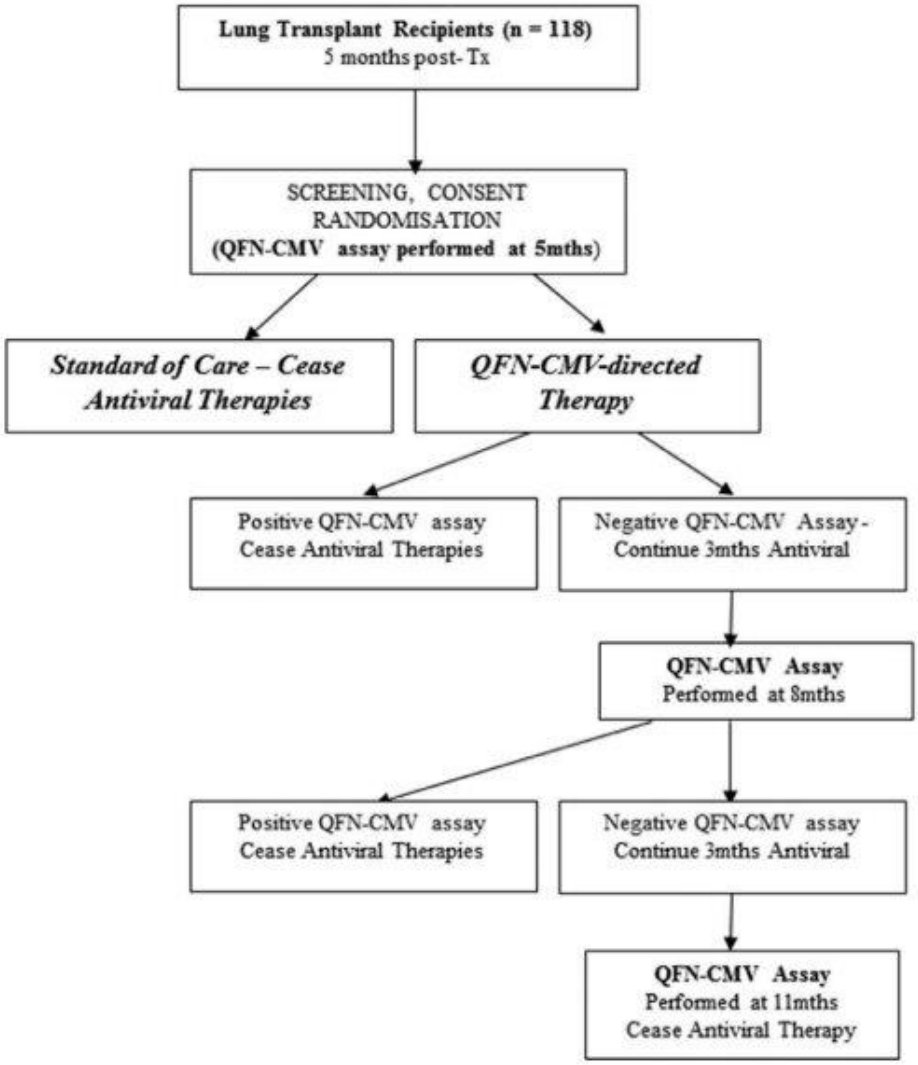
End points	Immunoguided Prevention (n = 76)	Fixed-Duration Prophylaxis (n = 74)	*P* Value
Primary outcome			
Incidence of CMV disease	0 (0.0)	2 (2.7)	.243
Secondary outcome			
Incidence of CMV replication	13 (17.1)	10 (13.5)	.542
DOOR at 12 months			
No CMV disease/replication without neutropenia	57 (75.0)	39 (52.7)	<.001
No CMV disease/replication with neutropenia	6 (7.9)	25 (33.8)	<.001
CMV disease/replication without neutropenia	12 (15.8)	7 (9.5)	.248
CMV disease/replication with neutropenia	1 (1.3)	3 (4.1)	.323
DOOR components at 12 months			
CMV disease/replication	13 (17.1)	10 (13.5)	.542
Neutropenia	7 (9.2)	28 (37.8)	<.001

Data are presented as no. (%) unless otherwise indicated. DOOR analysis was performed. For this analysis, the composite variable of incidence of CMV disease or replication was considered. Given that the 2 patients with CMV disease also had CMV replication, only 1 event was considered in these patients. Neutropenia: <1500 neutrophils/mm^3.

Abbreviations: CMV, cytomegalovirus; DOOR, desirability of outcome ranking.

Resultaten TIMOVAL-trial (Páez-Vega et al., 2022b).

Bijlage 11



Flowdiagram (Westall et al., 2019).

Bijlage 12

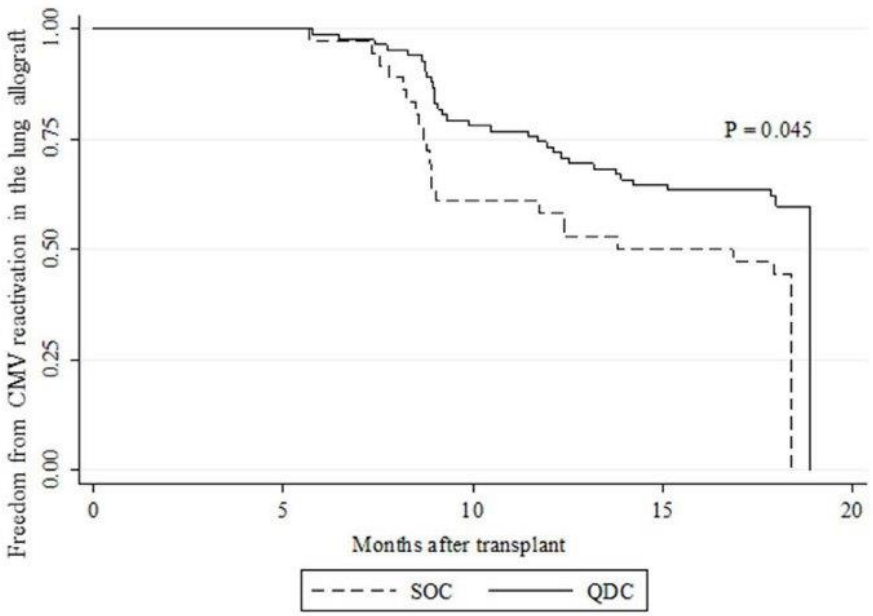
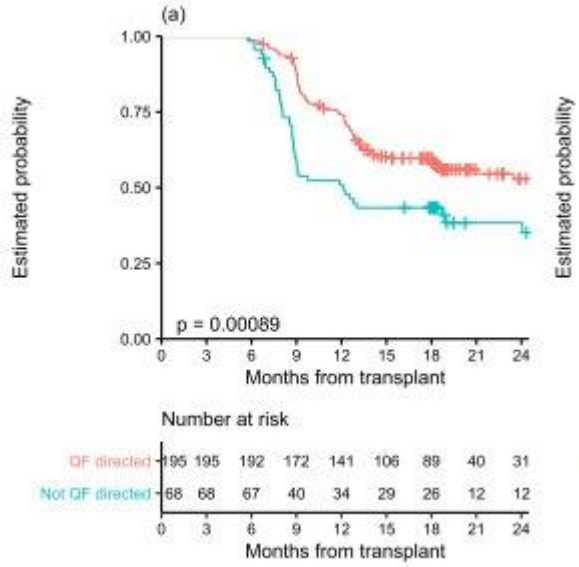


FIGURE 2. Kaplan-Meier curve showing CMV infection in the lung allograft in the treatment arms. CMV, cytomegalovirus; SOC, standard of care.

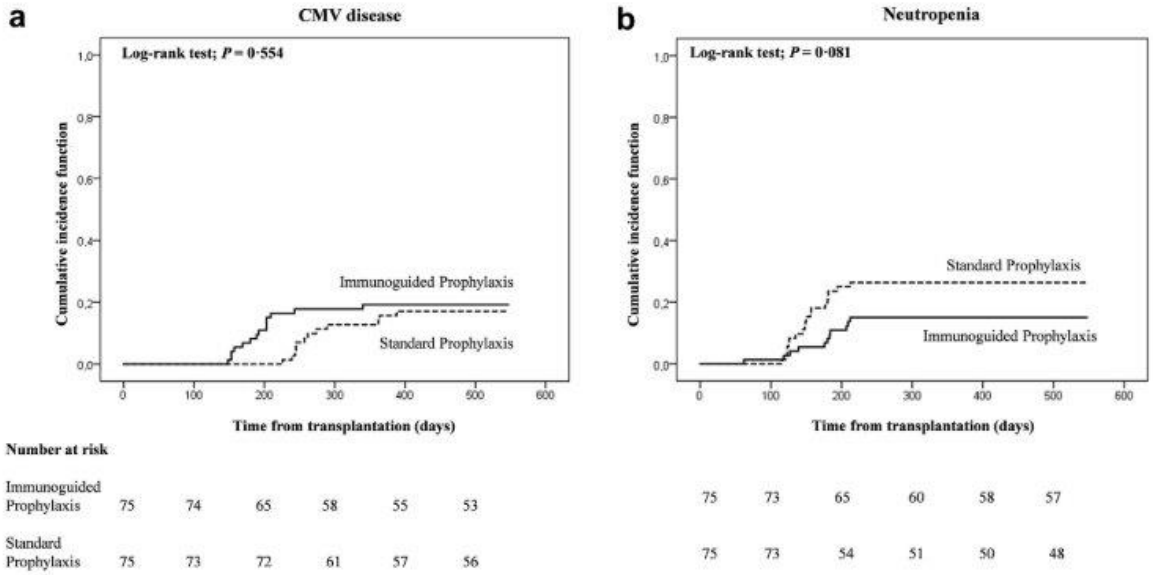
Resultaten (Westall et al., 2019).

Bijlage 13



Resultaten (Gardiner et al., 2022).

Bijlage 14



Number at risk

Immunoguided Prophylaxis	75	74	65	58	55	53
Standard Prophylaxis	75	73	72	61	57	56

	75	73	65	60	58	57
	75	73	54	51	50	48

Fig. 2: Event probability of CMV disease (a) and neutropenia (<1500 cells/μL) (b) according to the strategy followed by the patients.

Resultaten van (Páez-Vega et al., 2025).