

# Virusinfektionen nach Organtransplantation

Prof.Dr. Petra Reinke  
Med. Klinik m.S. Nephrologie u.  
Internistische Intensivmedizin

Charité Campus Virchowklinikum

[petra.reinke@charite.de](mailto:petra.reinke@charite.de)

# Zeitplan der Infektionen

## 1. Monat post Tx

- Infektion des Empfängers vor Tx
- Pathogenübertragung durch das Transplantat
- Wundinfektion (inkl. ZVKs, Katheter...)

## 2.- 6. Monat post Tx

- CMV, EBV, HHV-6, HBV, HCV, Polioma.... (immunmodulierende Viren)
- opportunistische Infektionen (z.B. Listerien, Aspergillen, Pneumocysten)

## > 6. Monat post Tx

- Empfänger mit guter Tx-Funktion: respiratorische Viren (Influenza, Parainfluenza, RSV)
- Empfänger mit schlechter Tx-Funktion und/oder chronischen Infektionen: opportunistische Infektionen
- CMV, EBV, HCV, HBV, HHV-6, Polioma, Papilloma, HHV-8 .....

# Virusinfektionen in Transplantationspatienten

- CMV
- EBV
- Hepatitis B and C
- Polyomavirus
- Papillomaviruses
- HHV-8

# Virusinfektionen in Transplantationspatienten

- CMV CMV Erkrankung, Tx-funktion
- EBV PTLD, Tx-funktion
- Hepatitis B and C
- Polyomavirus
- Papillomaviruses
- HHV-8

humanes Zytomegalievirus  
(CMV)

Epstein-Barr Virus  
(EBV)

## Definition und Manifestation

---

aktive CMV-Infektion (asymptomatisch)

CMV-Antigenämie

Viruslast (DNA-Ämie)

Virales Syndrom

+

Fieber, Leukopenie, Thrombozytämie, Athralgie

Invasive CMV-Erkrankung

+

Pneumonie, Gastroenteritis, Pankreatitis,  
Myokarditis, Retinitis ...

## Indirekte Effekte

---

### Transplantatschädigung

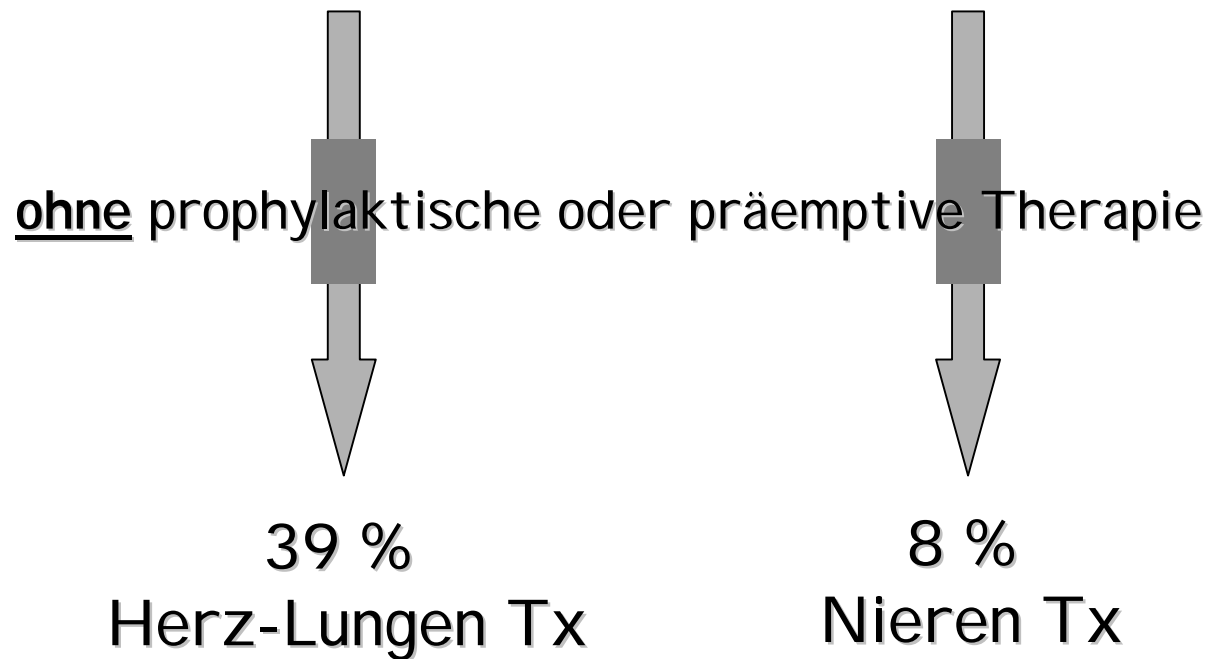
- akute und chronische Abstoßung
- Vaskulopathie

### Immunmodulation

- opportunistische Superinfektionen

## Inzidenzen in der Transplantation

Virales Syndrom / Invasive Erkrankung



## Risikofaktoren

---

### I. Erstinfektion unter Immunsuppression

- CMV-negativer Empfänger / positives Transplantat
- nicht leukodepletierte CMV+ Blutprodukte
- klassische Infektion

### II. Art des Transplantates

- Lunge > Herz, Leber > Niere

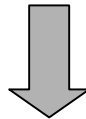
### III. Immunität (zellulär und humoral)

- Immunsuppression

## Diagnostik im transplantierten Patienten

---

Serologie



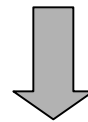
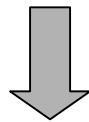
IgG/IgM

- ➔ ungeeignet zum Nachweis einer aktiven CMV-Infektion
- ➔ ungeeignet zur Therapie/Verlaufskontrolle
- ➔ geeignet zum Screening (vor der Tx)

## Diagnostik im transplantierten Patienten

Antigenämie

Viruslastbestimmung



CMV-Antigennachweis in  
peripheren Blutzellen  
(APAAP-Färbereaktion)

quantitativer  
CMV-DNA Nachweis  
(Real-Time PCR aus  
Blut/Liquor/BAL/Urin)



Nachweis einer aktiven CMV-Infektion

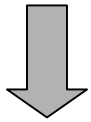


Therapie/Verlaufskontrolle

## Therapie

---

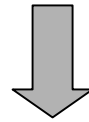
prophylaktisch



3 Monate Prophylaxe  
in Risikopatienten

- Ganciclovir iv.
- oral Ganciclovir
- Valganciclovir
- oral Aciclovir ?
- (CVM Hyper-Ig ???)

präemptiv

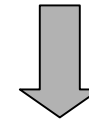


2-4 Wochen bei erhöhter Viruslast  
oder Antigenämie, alternativ bis zur  
Befund/Klinik Normalisierung

- Ganciclovir iv.
- Valganciclovir?
- (CMV Hyper-Ig ???)

kein orales Ganciclovir  
(cave: Resistenzentwicklung!)

symptomatisch



humanes Zytomegalievirus  
(CMV)

Epstein-Barr Virus  
(EBV)

## Manifestation

---

**EBV-Infektion (asymptomatisch)**  
erhöhte EBV-Last (DNA-Ämie)

**symptomatische EBV-Infektion**

+  
Lymphadenopathie, Fieberschübe,  
Müdigkeit, Myalgie

**EBV-assoziierte PTLD**

post-transplant lymphproliferative disorder  
(vielfältige klinische, meistens extranodale  
Manifestation)

## PTLD

---

Lymphadenopathie  
(polyklonal)

selbstlimitierend

langsam progredient

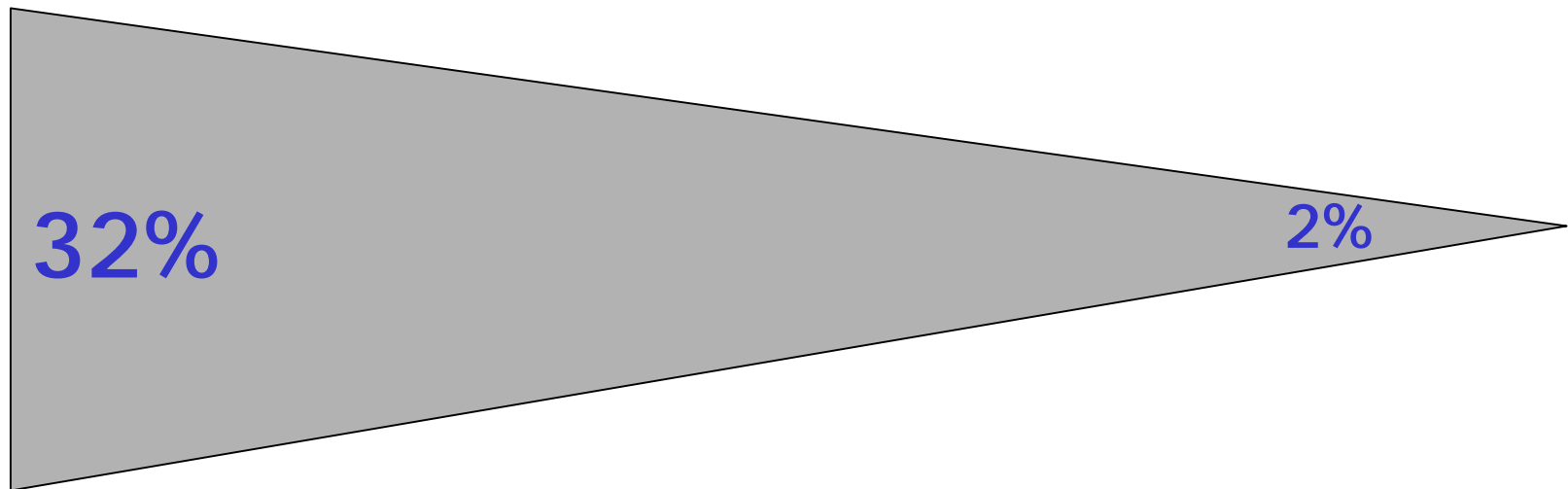
Non-Hodgkin Lymphom  
(monoklonal, monomorph)

fulminant

## Inzidenzen der PTLD

---

Dünndarm Lunge Pankreas Herz Leber Niere



## Risikofaktoren der PTLD

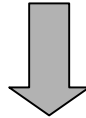
---

- I. Erstinfektion unter Immunsuppression
  - EBV-negativer Empfänger / positives Transplantat (Kinder!!)
  - klassische Infektion
  
- II. Art des Transplantates
  
- III. Immunität (zellulär und humoral)
  - Immunsuppression
  
- IV. Viruslast im peripheren Blut

## EBV-Diagnostik

---

Serologie



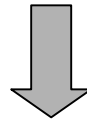
IgG/IgM

- ➔ ungeeignet zum Nachweis einer aktiven EBV-Infektion
- ➔ ungeeignet zur Therapie/Verlaufskontrolle
- ➔ geeignet zum Screening (insbesondere vor der Tx)

# EBV-Diagnostik

---

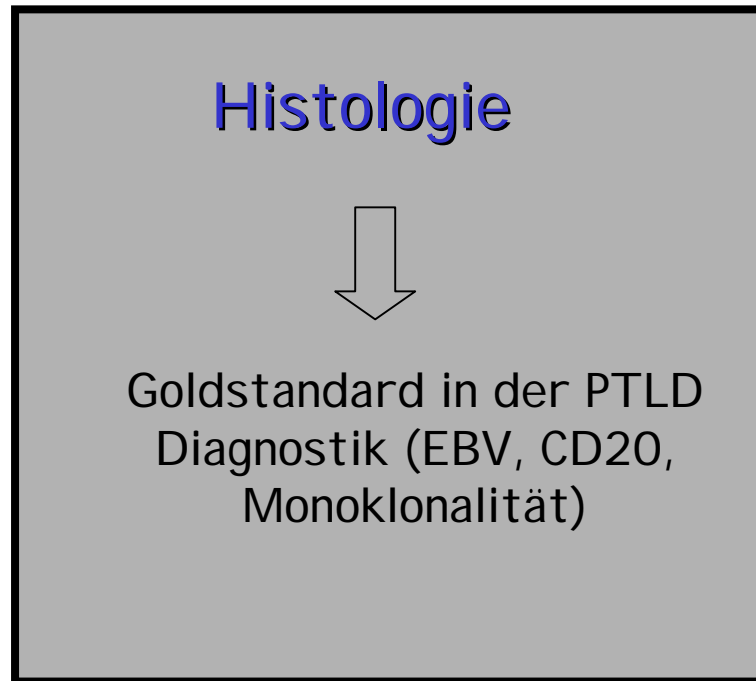
Viruslastbestimmung



quantitativer  
CMV-DNA Nachweis  
(Real-Time PCR aus  
Blut/Liquor/Urin)

- ➔ Nachweis einer aktiven EBV-Infektion
- ➔ Therapie/Verlaufskontrolle
- ➔ Prädiktor einer sich entwickelnden PTLD?

## PTLD-Diagnostik



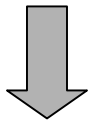
+

Staging

## Therapie

---

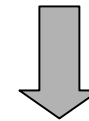
prophylaktisch



3 Monate Prophylaxe  
in Risikopatienten

- Aciclovir
- oral Ganciclovir
- Valganciclovir

präemptiv



Erhöhte Viruslast

- Foscarnet
- Rituximab
- T-Zelltransfer

Datenlage beschränkt

# Therapie der manifesten PTLD

Reduktion der Immunsuppression  
 -23-50% Erfolgsquote

virostatische Strategien (Foscarnet, ivIg)  
 -valide Daten stehen aus

Antikörpertherapie (CD20 mab)  
 -komplette Remission ca. 60% (cave Rezidive)

Chemotherapy (z.B. CHOP)  
 -eher bei monomorphen PTLDs

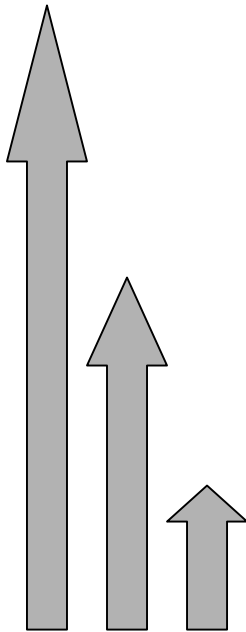
chirurgische  
 Behandlung

Strahlen-  
 Therapie

# Einfluss der Immunsuppression

---

Abnahme der  
zellulären Immunität



zellablative Therapien  
(OKT-3; ATG, Campath, ...)

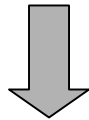
Calcineurininhibitoren  
(FK-506, CsA)

Steroide;  
Proliferationshemmer

# Die Rolle der T-Lymphozyten

---

CMV/EBV-spezifische  
CD8 Lymphozyten  
(zytotoxische Zellen)



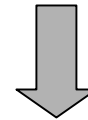
Erkennung und  
Elimination der  
infizierten Zellen

- (IFN-gamma)

- FASL

- Granzyme/Perforin

CMV/EBV-  
spezifische CD4  
Lymphozyten  
(T-Helferzellen)



T-Zellhilfe, spezifische  
Entzündungsreize und  
Hemmung der CMV-  
Replikation

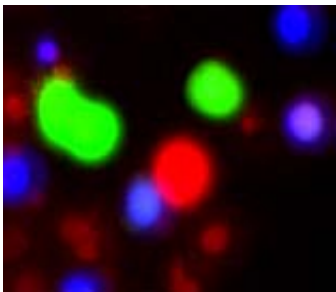
- (IFN-gamma)

- ...

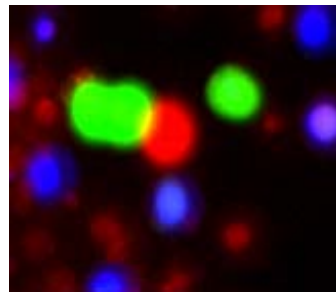
# Die Rolle der T-Lymphozyten

---

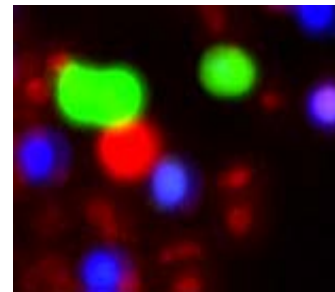
**25 min**



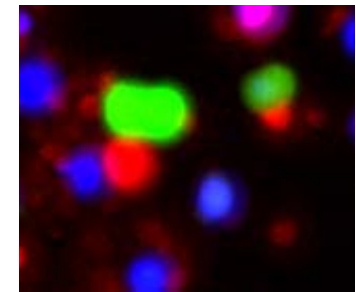
**+ 1 min**



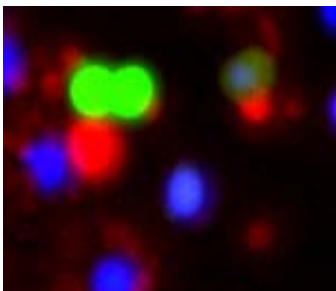
**+ 3 min**



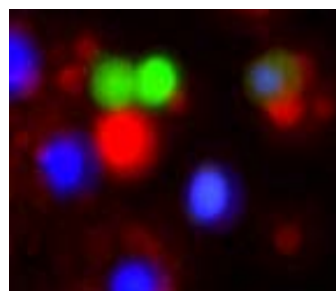
**+ 8 min**



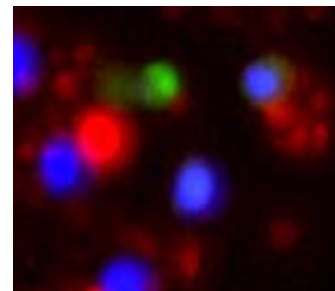
**+ 11 min**



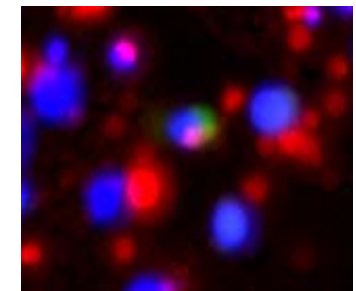
**+ 13 min**



**+ 15 min**



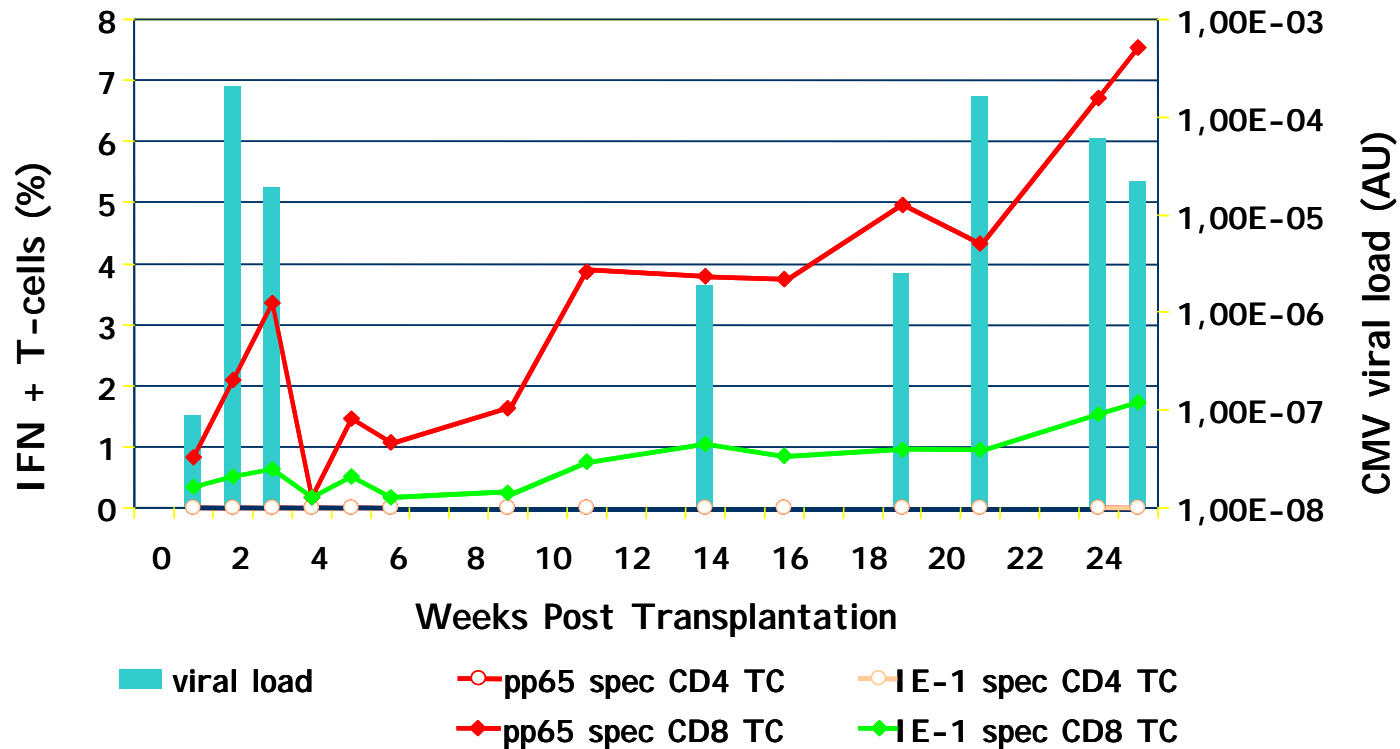
**+ 25 min**



rot: EBV-spezifischer T-Lymphozyt  
 grün: EBV-immortalisierte Tumorzelle  
 blau: tote Zelle

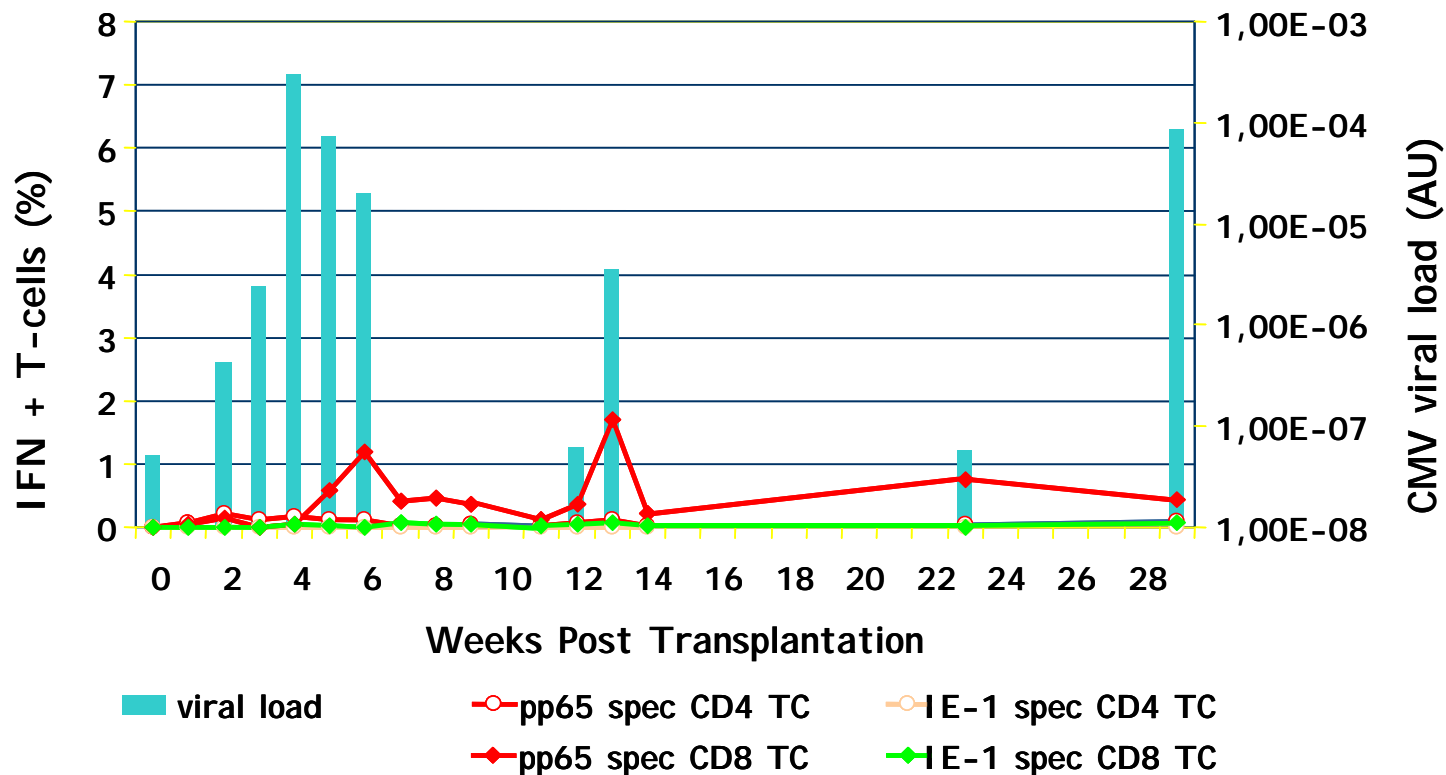
# T-Zellkontrolle

kein Virales Syndrom / keine Invasive Erkrankung

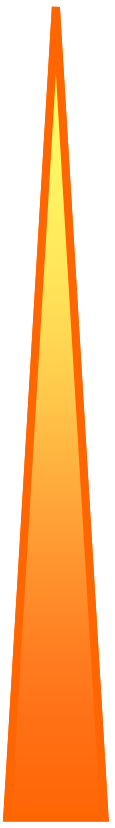


# fehlende T-Zellkontrolle

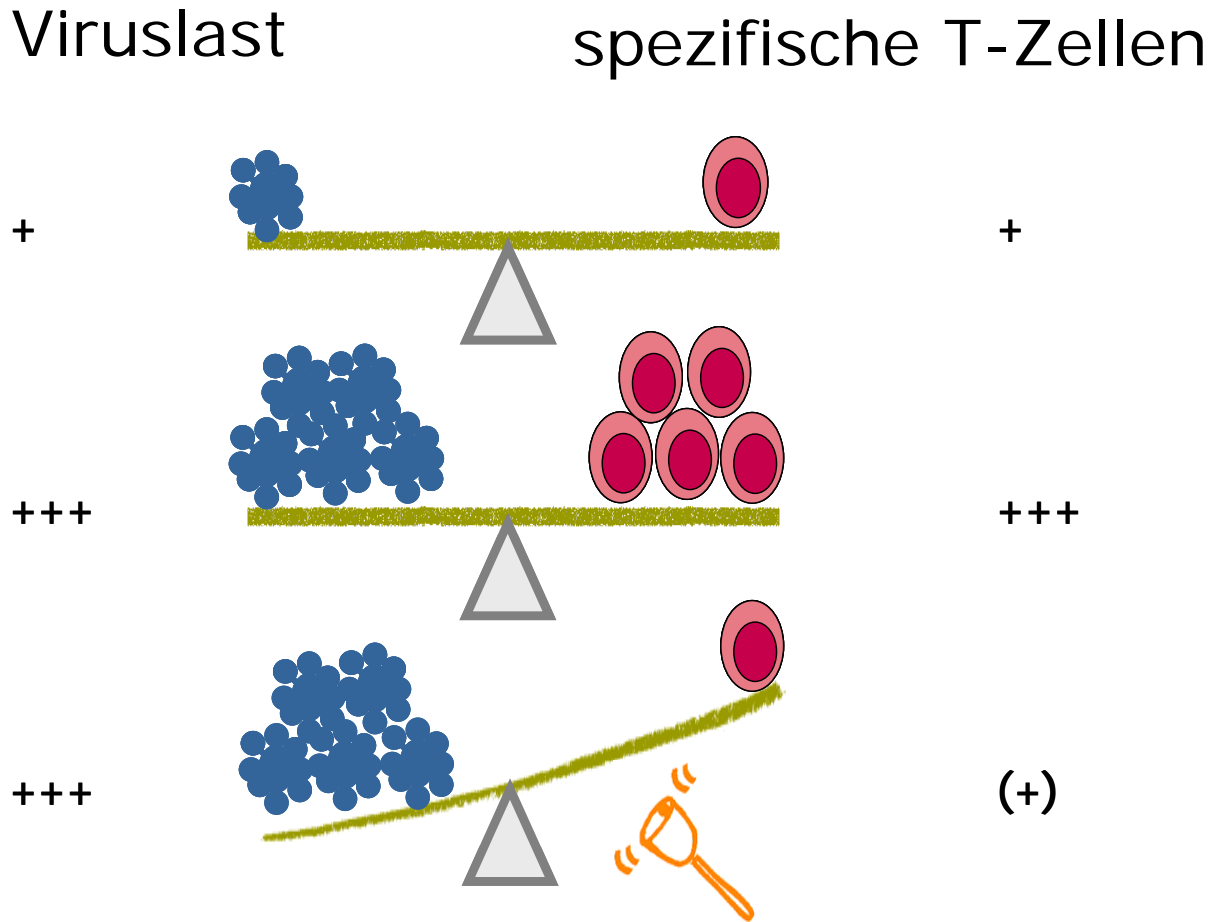
## Invasive Erkrankung (Pneumonie)



# fehlende T-Zellkontrolle



**Risiko**

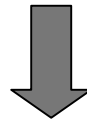


# Adoptive Immuntherapie

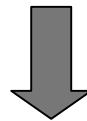
---

Experimenteller Therapieansatz:  
**Infusion autologer**  
**EBV/CMV-spezifischer Lymphozyten**

Blutentnahme aus dem betroffenen Patienten



Isolierung und Expansion EBV/CMV-spezifischer  
Lymphozyten in vitro



Infusion der Lymphozyten in den Patienten

# Virusinfektionen in Transplantationspatienten

- CMV CMV Erkrankung, Tx-funktion
- EBV PTLD, Tx-funktion
- Hepatitis B and C Leber-Zirrhose, GN
- Polyomavirus
- Papillomaviruses
- HHV-8

# HCV Infection: “The Facts”

---

- Estimated global prevalence —  $\approx 3\%$  (170 million persons)<sup>1</sup>
- Risk of chronicity (variable) — 75–85%<sup>2</sup>
- Early fibrosis progression rate — Low<sup>2</sup>
- Risk of cirrhosis — Up to 10% within 20 years; 20% within 30 years<sup>2</sup>
- Cirrhosis-related mortality — 1–5%/year<sup>3</sup>
- Incidence of HCC in patients with cirrhosis — 1–4%/year<sup>2</sup>

# HCV Infection: Extrahepatic Manifestations

## Haematological

- Mixed cryoglobulinemia
- Aplastic anaemia
- Thrombocytopenia
- Non-Hodgkin's  $\beta$ -cell lymphoma

## Dermatological

- Porphyria cutanea tarda
- Lichen planus
- Cutaneous necrotising vasculitis

## Renal

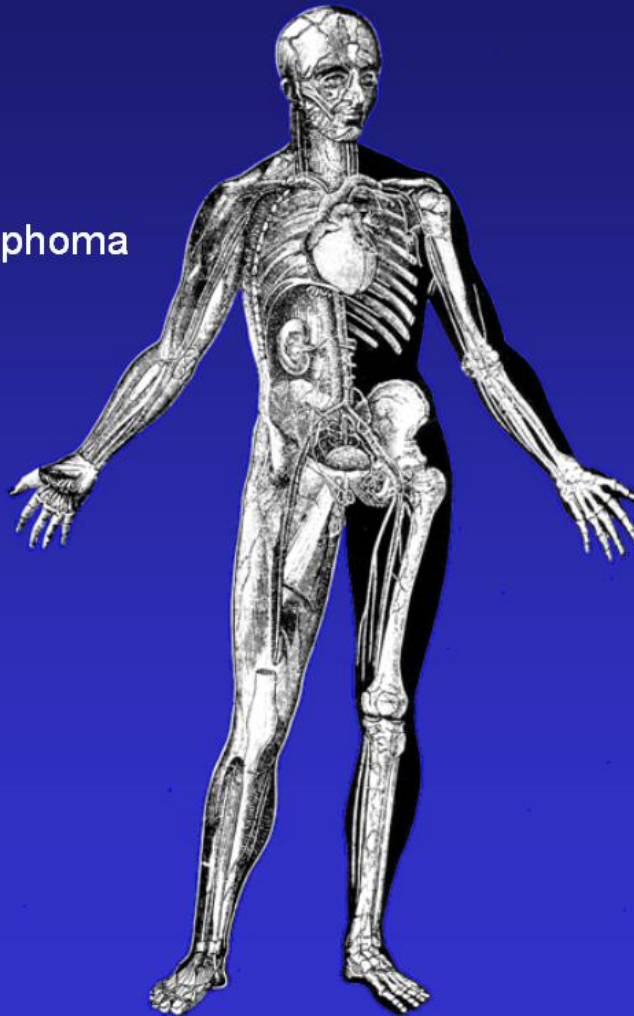
- Glomerulonephritis
- Nephrotic syndrome

## Endocrine

- Anti-thyroid antibodies
- Diabetes mellitus

## Salivary

- Sialadenitis



## Ocular

- Corneal ulcer
- Uveitis

## Vascular

- Necrotising vasculitis
- Polyarteritis nodosa

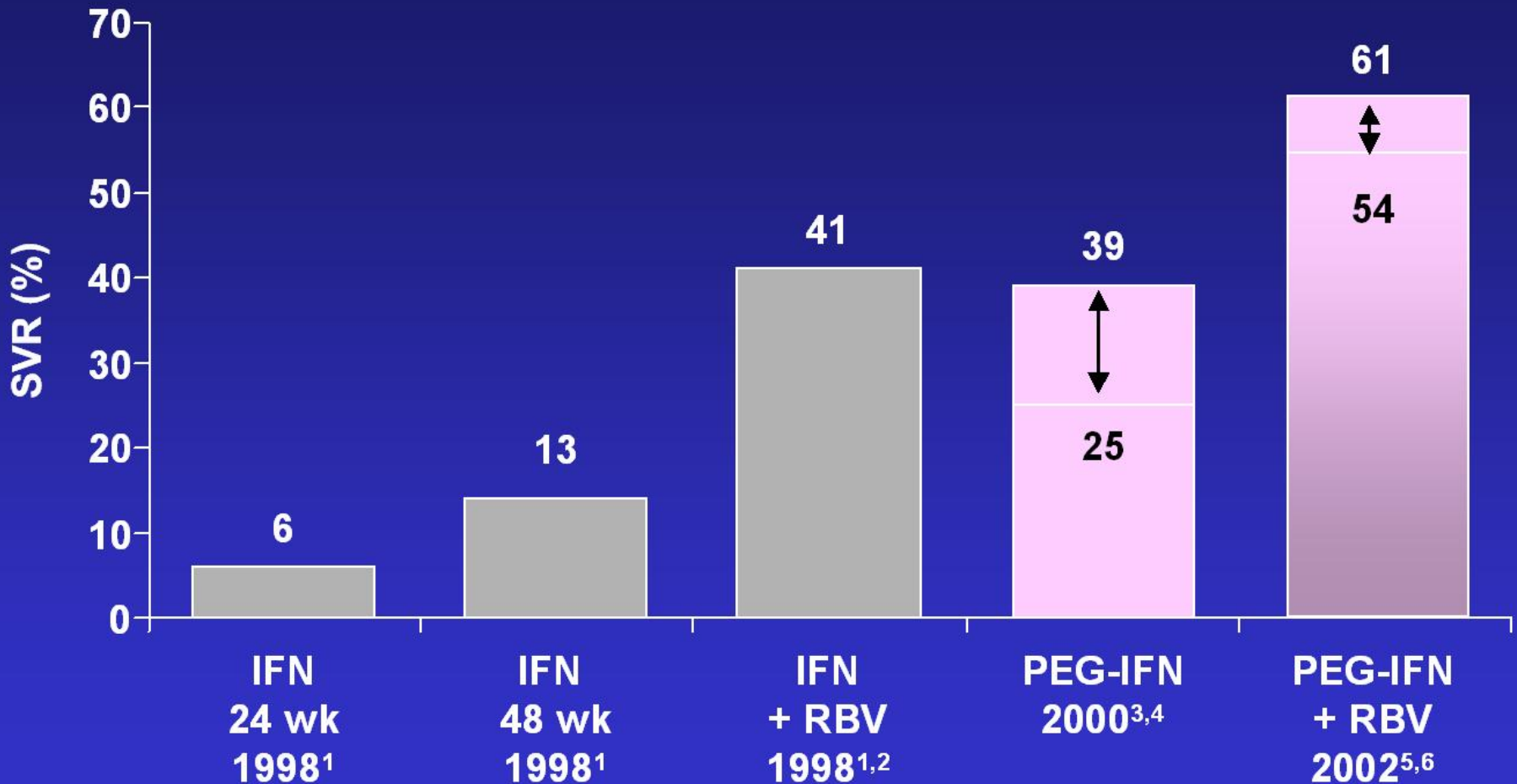
## Neuromuscular

- Weakness/myalgia
- Peripheral neuropathy
- Arthritis/arthritis

## Autoimmune Phenomena

- CREST syndrome

# Results of HCV Therapy: Overall SVR\*

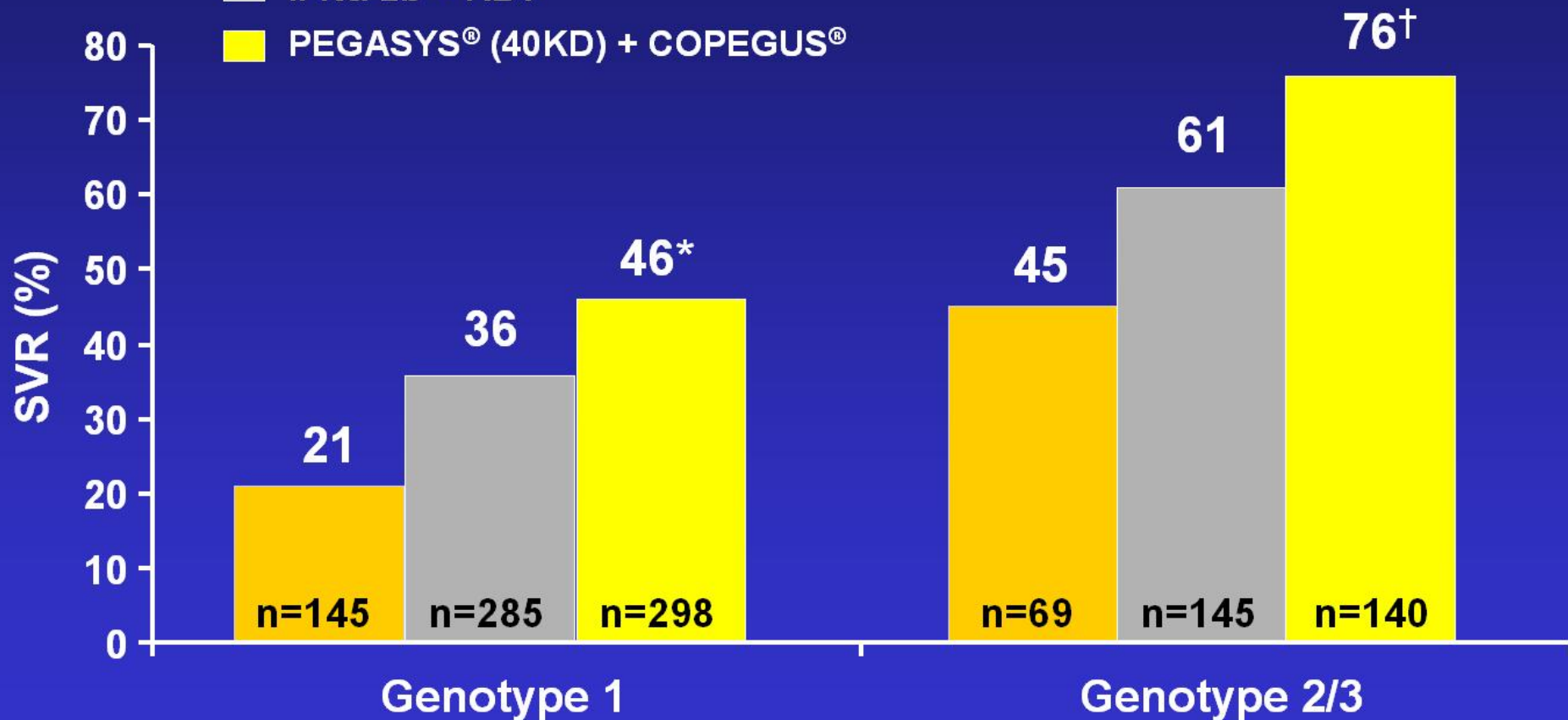


\*ITT analysis.

1. McHutchison et al. *N Engl J Med.* 1998; 2. Poynard et al. *Lancet.* 1998; 3. Zeuzem et al. *N Engl J Med.* 2000; 4. Lindsay et al. *Hepatology.* 2001; 5. Manns et al. *Lancet.* 2001; 6. Hadziyannis. *EASL* 2002.

# PEGASYS® Plus COPEGUS®: SVR by HCV Genotype

- PEGASYS® (40KD) + placebo
- IFN $\alpha$ -2b + RBV
- PEGASYS® (40KD) + COPEGUS®



\* $P = 0.016$  vs IFN $\alpha$ -2b + RBV.

† $P = 0.008$  vs IFN $\alpha$ -2b + RBV.

Fried et al. *N Engl J Med.* 2002.

# Side Effects of IFN Treatment

---

- Flu-like symptoms
  - Headache
  - Fatigue or asthenia
  - Myalgia, arthralgia
  - Fever, chills
- Nausea
- Anorexia
- Diarrhoea
- Psychiatric symptoms
  - Depression
  - Insomnia
- Alopecia
- Injection-site reaction
- Leukopenia
- Thyroiditis
- Autoimmunity
- Thrombocytopenia

# Virusinfektionen in Transplantationspatienten

Hepatitis B and C

Leber- Zirrhose, GN

Diagnostik:

**HBV: HBsAg, HBsAk, HBV-DNA**

**Verlauf: HBV-DNA, Serokonversion**

HCV: HCV-Ak,

Therapie/Verlauf: Genotyp, HCV-RNA

Therapie:

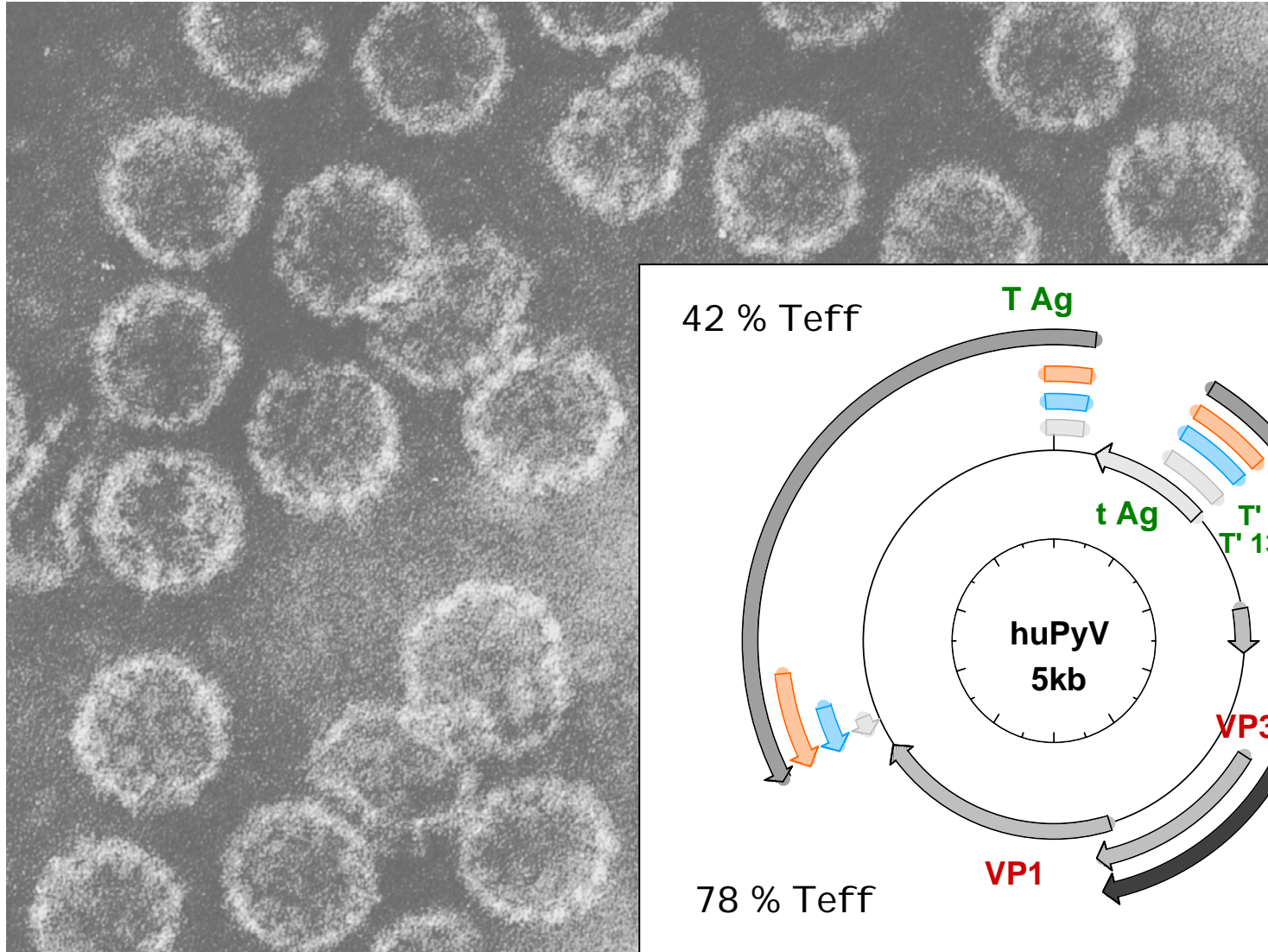
**HBV: Lamivudin, Adefovir, Tenofovir,  
(PEG-IFN)**

HCV: PEG-IFN, Ribaverin

# Virusinfektionen in Transplantationspatienten

- CMV CMV Erkrankung, Tx-funktion
- EBV PTLD, Tx-funktion
- Hepatitis B and C Leber-Zirrhose, GN
- Polyomavirus Tx-funktion, Zystitis
- Papillomaviruses
- HHV-8

# Human Polyomavirus (huPyV)



# Polyoma - Epidemiologie

- weltweite Verbreitung
- Seroprävalenz bis zu 90% in USA und Europa
- steilster Anstieg der Seroprävalenz zwischen 3. und 4. Lebensjahr → Infektion meist in diesem Alter
- Übertragung primär aerogen, evtl. auch fäkal-oral (diaplazentar, Blutprodukte, Transplantate)

# BKV-Manifestationen

Polyomavirus-assoziierte Nephropathie  
(tubulointerstitielle Nephritis)(8 -10 %)

Ureterstrikturen (nach NTx in ca. 3%)

Depression

v.a. nach NTx

Hämorrhagische Zystitis

v.a. nach BMTx

# Polyomavirus infection in transplant patients

## risk factors for BK nephropathy

---

	OR
age > 60 y	3.6
male	2.4
acute rejection	2.7
CMV (reactivation)	2.1
HLA class I mismatch	1.4
BK viruria	

# Virusinfektionen in Transplantationspatienten

Polyomavirus

Tx-funktion, Zystitis

Diagnostik:

Urin:	Decoyzellen, quant. PCR
Biopsie:	Immunhistologie
Serum:	quant. PCR

# Therapieoptionen

- Reduktion der Immunsuppression
- Umstellung der Immunsuppression („switch“)
- Antivirale Therapie
- i.v. Immunglobuline
- (Leflunomide, FK778)
- zelluläre Immuntherapie (adoptiver T-Zell-Transfer )

# Virusinfektionen in Transplantationspatienten

- CMV CMV Erkrankung, Tx-funktion
- EBV PTLD, Tx-funktion
- Hepatitis B and C Leber-Zirrhose, GN
- Polyomavirus Tx-funktion, Zystitis
- Papillomaviruses Warzen, Haut-Tm, Zervix-Ca
- HHV-8 Kaposi´s Sarkom

# Virusinfektionen in Transplantationspatienten

Papillomaviruses

Warzen, Haut-Tm, Zervix-Ca

Diagnostik:

Biopsie: PCR, (Immunhistologie)

Therapie:

Imiquimod (Toll-Rez. 7 Stimulator  
= IFNalpha Induktor)

OP Entfernung

Vakzinierung ?

# Virusinfektionen in Transplantationspatienten

- CMV CMV Erkrankung, Tx-funktion
- EBV PTLD, Tx-funktion
- Hepatitis B and C Leber-Zirrhose, GN
- Polyomavirus Tx-funktion, Zystitis
- Papillomaviruses Warzen, Haut-Tm, Zervix-Ca
- HHV-8 Kaposi´s Sarkom

# Virusinfektionen in Transplantationspatienten

HHV-8

Kaposi´s Sarkom

Diagnostik:

Biopsie: Immunhistologie, PCR

Therapie:

Reduktion der Immunsuppression

IFNalpha

Hemmung Neovaskularisation

(OP Entfernung)

# *AKTX-Pflege e.V.*



*Wir über uns*

## **Wer sind wir?**

Wir sind eine Gruppe von Pflegenden aus verschiedenen Transplantationszentren Deutschlands. Angeregt durch internationale Organisationen haben wir uns zum *Arbeitskreis Transplantationspflege* zusammengeschlossen, um den Pflegekräften in Deutschland eine Plattform zu bieten, Probleme und Erfahrungen im Bereich der Transplantationspflege zu erörtern und Lösungsstrategien zu entwickeln. Um den gestiegenen organisatorischen Ansprüchen gerecht zu werden, hat sich aus dem lockeren Zusammenschluß am 01. Juni 1999 der Verein AKTX Pflege e. V. konstituiert. Der Verein wird vom Finanzamt vorläufig als gemeinnützig anerkannt

## **Was wollen wir?**

- Qualifizierte Pflege in der Transplantationsmedizin
- Erfahrungs- und Informationsaustausch zwischen den Pflegenden der verschiedenen Transplantationszentren
- Fachliche Fortbildungen zu Themen der Transplantationspflege
- Initiierung und Begleitung von Pflegeforschungsprojekten
- Erarbeitung von Pflegekonzepten
- Zusammenarbeit mit dem internationalen Fachverband für Transplantationspflege (ITNS)

## **Was machen wir?**

- Veranstaltung von Symposien zu pflegerelevanten Themen aus der Transplantationsmedizin
- Veröffentlichung von Beiträgen in Pflegezeitschriften und Internet
- Hilfestellung bei Kontaktaufnahme zu Pflegenden anderer TX-Zentren
- Hilfestellung bei Literaturrecherchen

## **Wie könnt Ihr uns helfen?**

- Unterstützung in den einzelnen Zentren, um den AKTX-Pflege in allen TX-Abteilungen bekannt zu machen
- Durch Einbringen von Verbesserungs- und Themenvorschlägen
- Durch Einbringen von Beiträgen für Pflegesymposien und Fachzeitschriften.

## **Mitgliedsbeitrag**

***Der Jahresmitgliedsbeitrag beläuft sich nach Beschluß der Mitgliederversammlung vom 22. November 2001 auf €15,00***