

Alte Viren – neue Immunsuppressiva: *liaison dangereuse?*

Hans H. Hirsch^{a, b}, Michael Dickenmann^c, Simone Binggeli^b, Jürg Steiger^c

^a Abteilung Infektiologie, Departement Innere Medizin, Kantonsspital Basel,

^b Abteilung Transplantations-Virologie, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universität Basel,

^c Abteilung Transplantations-Immunologie und Nephrologie, Departement Innere Medizin, Kantonsspital Basel.

Zusammenfassung

Polyomaviren wie das BK- und JC-Virus sind entwicklungsbiologisch alte, wenig pathogene Erreger, die sich optimal an ihren menschlichen Wirt angepasst haben. Seit 1995 werden aber Polyomaviren zunehmend für Funktionsstörungen in transplantierten Nieren verantwortlich gemacht. Die mit dem Polyomavirus assoziierte Nephropathie (PVAN) ist bei zirka 5% der Patienten nachweisbar und kann in über 80% zu einem Transplantatverlust führen. Der Grund für diese Häufung ist unklar, fällt aber mit der Einführung von neuen Immunsuppressiva wie Tacrolimus und Mycophenolat-Mofetil zusammen. Derzeit gibt es keine antivirale Therapie. Einzige Behandlungsoption ist eine Reduktion der immunsuppressiven Therapie, um eine verbesserte immunologische Kontrolle der Polyomavirusinfektion zu erreichen. Die Diagnose der PVAN basiert auf der Biopsie, wurde aber meist in einem fortgeschrittenen Stadium gestellt. Möglicherweise ist eine frühzeitige Diagnose kritisch für eine erfolgreiche Intervention. In Basel wurde deshalb prospektiv das Auftreten von virusinfizierten «Decoy-Zellen» im Urin, von BK-Virämie und PVAN bei 78 Patienten untersucht, die eine Basis-Immunsuppression mit Tacrolimus oder Mycophenolat-Mofetil erhielten. Die Ergebnisse zeigten eine Inzidenz von PVAN von 8% (95% Konfidenzintervall 1–15%). BK-Virus-spezifische Antikörper waren bei 80% vor Transplantation nachweisbar und schützten nicht vor PVAN (Sekundärinfektion). Mögliche Risikofaktoren sind vorgängige Abstossungsepisoden und deren Behandlung. Die BK-Virämie konnte als Surrogatmarker der PVAN zur Diagnose (>10000 Kopien/ml) und als Verlaufsparemeter nach Reduktion der Immunsuppressiva verwendet werden.

Einleitung

Für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz gibt es derzeit zwei Behandlungsmöglichkeiten:

- Dialyseverfahren (Hämo- oder Peritonealdialyse) und
- Transplantation einer Spenderniere.

Beide Behandlungsmöglichkeiten sind heute Routine und haben spezifische Vor- und Nach-

teile. Vergleichsuntersuchungen zeigen aber, dass die Nierentransplantation die Therapie der Wahl ist, da ausser geringeren Kosten zwei wesentliche Vorteile für die betroffenen Patienten bestehen: geringere Mortalität und höhere Lebensqualität. Trotzdem bleiben bei der Transplantation weiterhin hohe Anforderungen an Patienten, Pflege und Ärzte bestehen. Offensichtlich kritische Punkte sind die Organspende (Lebendspende, Leichenspende, Organknappheit, Warteliste), die Planung und Durchführung der Transplantation sowie die interdisziplinäre Nachsorge der Patienten. Die Verbesserung der Nachsorge hat bei Lebend- oder Leichenspende in der Zeit von 1988 bis 1996 zu einem Anstieg des Transplantatüberlebens von 5–10% innerhalb des ersten Jahres geführt [1].

Aus infektiologischer Sicht kann man die Nachsorge grundsätzlich in zwei Abschnitte einteilen: In den ersten Tagen bis Wochen stehen bakteriologische Komplikationen im Zusammenhang mit Chirurgie und Hospitalisation im Vordergrund wie Katheter-, Wund- und Harnwegsinfektionen. In den anschliessenden 6 bis 12 Monaten folgen opportunistische Infektionen, für die einerseits die notwendige immunsuppressive Behandlung, andererseits Eigenschaften von Transplantat und Empfänger massgeblich sind [2]. Infektionen mit Viren stellen diesbezüglich eine besondere Herausforderung dar [3], weil

- die immunologische Kontrolle von Viruserkrankungen zum Teil dieselben Mechanismen verwendet wie immunologische Abstossungsreaktionen;
- bestimmte Viren nach erfolgter Infektion in Körperzellen des Patienten bzw. des Organs versteckt, d.h. latent, bleiben können und dort als «Schläfer» nicht vom Immunsystem erkannt und eradiziert werden;
- Viruslatenz und -reaktivierung klinisch und diagnostisch oft schwer unterscheidbar sind;
- nicht pathogene Begleitreaktivierung gelegentlich schwer von einer eigentlichen Viruserkrankung abgrenzbar ist;
- Viruserkrankungen häufig erst spät diagnostiziert werden;
- antivirale Medikamente nicht verfügbar sind oder, wenn vorhanden, diese nur die Virusreplikation bremsen, nicht aber zu einer Viruseradikation führen.

Ausgehend von latenten Virusinfektionen kann es zum Wiederaufflammen der Virusvermehrung und Organschädigung kommen. Diese Reaktivierung wird von einem intakten Immunsystem meist problemlos wieder unter Kontrolle gebracht. Die zur Vermeidung von Abstossungsreaktionen notwendigen immunsuppressiven Medikamente schränken die immunologischen Kontrollmöglichkeiten ein. Polyomaviren entfalten genau in dieser Situation ihr «krankmachendes» Potential im Sinne einer neuen opportunistischen Komplikation [4, 5].

Alte Viren

Polyomaviren sind bei Wirbeltieren weit verbreitet und zeichnen sich durch eine hohe Wirtsspezifität aus. Der Mensch ist der natürliche Wirt für zwei Polyomaviren, Typ 1 und Type 2, die nach den Initialen der ersten Patienten BK- und JC-Virus genannt werden, von denen sie vor 30 Jahren erstmals isoliert wurden. Etwa 80% der erwachsenen Bevölkerung haben in der Kindheit wahrscheinlich durch familiäre Übertragung Primärinfektionen mit beiden Polyomaviren durchgemacht, ohne dass dabei besondere Zeichen oder Symptome erkennbar wären. Polyomaviren verbleiben lebenslang im Körper. Hauptorte dieser latenten Infektion sind die Nieren und ableitenden Harnwege. Von dort kommt es bei 1–20% der gesunden Erwachsenen zu spontaner Reaktivierung mit nachfolgend meist symptomloser Ausscheidung in den Urin [4]. Hohe Durchseuchung und geringe Pathogenität sprechen für eine entwicklungsbiologisch etablierte Adaptation. Tatsächlich können menschliche Migrationsbewegungen der letzten 100 000 Jahre anhand von Polyomavirus-Geno-Subtypen nachvollzogen werden kann, wie dies für mitochondriale DNA möglich ist. Dies gilt für Wanderungsbewegungen indianischer Ethnien von Afrika über Asien und Alaska nach Amerika und entsprechend Kolonisation und Sklavenhandel für das Auftreten der europäischen und westafrikanischen Genotypen unter der heutigen amerikanischen Bevölkerung. Auf virologischer Ebene zeigt sich die enge Verzahnung von Wirt und Virus nicht nur in einer ausschliesslichen Verwendung von Wirtszellenzymen für die Virusreplikation, sondern auch darin, dass bei der Verpackung des Virusgenoms Histone der Wirtszelle verwendet werden, die sogar in die Virionen «entführt» werden [4].

Neue Immunsuppressiva

Während JC-Virus als Ursache der meist tödlich verlaufenden Hirnerkrankung PML (progressive multifokale Leukoencephalopathie) bei schwer immungeschwächten Patienten, z.B. 1–5% der AIDS-Patienten, lange bekannt ist, bestand für

das BK-Virus lange keine sichere Krankheitsassoziation. Dies änderte sich 1995, als unabhängig in Basel und in einigen Transplantationszentren der USA bei nierentransplantierten Patienten eine Häufung von Polyomavirusinfektionen mit progredientem Befall der transplantierten Nieren beobachtet wurde [6]. Der Grund für die plötzliche Zunahme ist bisher nicht geklärt, aber fast alle Patienten erhielten neue potente Immunsuppressiva wie Tacrolimus und/oder Mycophenolat-Mofetil, die meist sogar kombiniert wurden. Mittlerweile sind auch erste Fälle in Kombination mit Sirolimus aufgetreten [4, 5]. Möglicherweise ist die Potenz dieser neueren Immunsuppressiva ein wichtiger Faktor für das Auftreten der PVAN. Ein einziger Fall von PVAN durch JC-Virus wurde kürzlich beschrieben (<1% aller Fälle) [7]. Die Bedeutung des verwandten Affenvirus SV40, mit dem Anfang 1960 Polioimpfstoffe kontaminiert waren, wird zur Zeit noch kontrovers diskutiert [8].

Antivirale Therapie?

Eine spezifische antivirale Behandlung existiert derzeit nicht. Insbesondere bieten Polyomaviren keine selektiven Angriffspunkte für etablierte antivirale Medikamente, wie man sie für die DNA-Polymerasen der Herpesviren kennt. Ähnlich wie für Zytomegalievirus-Infektionen in der Zeit *vor* Ganciclovir ist die wichtigste Intervention eine Reduktion der immunsuppressiven Behandlung, um eine immunologische Kontrolle der BK-Virus-Replikation zu erreichen [4]. Diese Intervention ist nicht unproblematisch, da sich damit das Risiko für eine immunologische Abstossungsreaktion erhöht [5, 9].

Diagnose der PVAN

Die Diagnose PVAN basiert auf der mikroskopischen Untersuchung einer Gewebsprobe (Biopsie) [10]. Besonders zu Beginn wurde die Diagnose häufig verpasst bzw. erst in einem fortgeschrittenen Stadium gestellt. Möglicherweise ist aber eine frühzeitige Diagnose wichtig für eine erfolgreiche Intervention. In Basel haben wir beobachtet, dass bei Patienten, die eine histologisch dokumentierte PVAN entwickelten, teilweise Wochen vorher BK-Virus im Blut nachweisbar war [11].

Prospektive Untersuchung zu PVAN

Wir haben deshalb prospektiv 78 Patienten, die eine Immunsuppression mit Tacrolimus oder Mycophenolat erhielten, bis zu 140 Wochen (Median 85) nach Nierentransplantation überwacht [12].

Unsere Ergebnisse zeigen, dass

- bei 8% (Streuung 1–15%) eine BK-Virus-Nephropathie erwartet werden kann;
- die Diagnose im Schnitt bis zu 12 Wochen früher gestellt wurde als in den ersten retrospektiven Untersuchungen;
- bei allen Patienten bis zu 5 Wochen vorher eine ansteigende BK-Virus-Menge auf Werte >100 000 Kopien/ml im Blut nachweisbar war;
- bei 80% aller Patienten bereits vor Transplantation BK-Virus-spezifische Antikörper nachweisbar waren;
- durch eine Modifikation bzw. dosierte Reduktion der Immunsuppressiva die BK-Virus-Last im Blut abnahm;
- kein Transplantat wegen PVAN oder deren Behandlung verloren wurde [12].

Risikofaktoren für PVAN

Patienten nach durchgemachten Abstossungsreaktionen und entsprechender Behandlung waren signifikant häufiger betroffen. Dies unterstützt die Hypothese, dass PVAN durch das besondere Zusammenwirken von mindestens zwei Komponenten gefördert wird: Gewebeschädigung durch immunologisch-entzündliche Prozesse wie Abstossung sowie durch herabgesetzte Reaktionsfähigkeit des Immunsystems [12].

PVAN-Hypothese

Obwohl eine intensive Immunsuppression einer der wichtigsten Faktoren für PVAN ist, gehen wir davon aus, dass PVAN nicht allein durch eine *liaison dangereuse* mit neuen potenten Immunsuppressiva zustande kommt, sondern durch multiple, sich ergänzende Faktoren, die zusammen eine Nische für diese neue opportunistische Komplikation eines eigentlich relativ harmlosen Erregers bilden [4]:

- zellulär: Tubuluszellschädigung, Regeneration, Zytokinwirkung;
- immunologisch: schwere Immunsuppression mit neuen Immunsuppressiva, HLA-Mismatch, Primoinfektion, neuer Serotyp;
- viral: Primoinfektion, Zweitinfektion mit neuem Serotyp, adaptierter hoch replizierender neuer Genotyp.

Gründe für diese Annahme liegen nicht zuletzt in der Beobachtung, dass PVAN in allogenen Nieren relativ häufig, aber nur selten in autologen Nieren bei anderen Solidorgantransplantationen wie Leber und Herz beobachtet wird, obwohl dieselben Immunsuppressiva bzw. Dosen verwendet werden [5]. Antikörper vor Transplantation schützen nicht vor PVAN. Eine Infektion mit dem BK-Virus-Subtyp des Spenders ist nicht ausgeschlossen, verbessert aber möglicherweise die Reaktionsfähigkeit der Immunabwehr. Umge-

kehrt ist vorstellbar, dass bei polyomavirusnaiven, also seronegativen, Patienten mit einer durch das Transplantat übertragenen Primoinfektion und gleichzeitiger intensiver Immunsuppression allenfalls keine früheren Abstossungs-episoden vorliegen müssen [5, 13].

PVAN und Abstossung

Die Diagnose von PVAN und gleichzeitiger Abstossung wird in verschiedenen Zentren kontrovers beurteilt. Wird PVAN zusammen mit einer Abstossung diagnostiziert [10], haben wir in Basel gute Erfahrungen mit einem zweiphasigen Vorgehen gemacht: initiale Abstossungsbehandlung, meist mit intravenösen Steroiden als erstem Schritt, gefolgt von einer Modifikation/Reduktion der Basisimmunsuppression [9, 12]. Serumkreatinin und BK-Virämie dienen als Verlaufsparemeter.

Für die Praxis

PVAN stellt eine neue opportunistische Komplikation von alten viralen Begleitern nach Nierentransplantation dar, welche die Verbesserung des Transplantatüberlebens der letzten 10 Jahre kritisch reduziert. Wegen der Bedeutung einer frühen Diagnose wird für die Nachsorge die Urinzytologie bzw. die quantitative PCR als dreimonatliches Screening während der ersten zwei Jahre empfohlen. Dies sollte ebenso bei Abklärungen von Funktionsverschlechterungen des Transplantats durchgeführt werden. Bei Patienten mit Zeichen einer Virusreplikation im Urin («possible PVAN») sollte die BK-Virämie im Plasma gesucht und quantifiziert werden. Bei einer auf >10 000 Kopien/ml ansteigenden BK-Virämie («presumptive PVAN») sollte die Diagnose mittels Biopsie gesichert werden («definitive PVAN»).

Für die Forschung

Wichtige Ziele sind

- die Bedeutung der Reduktion der Immunsuppression zu evaluieren;
- die immunologischen Mechanismen zu charakterisieren;
- immunologische und/oder antivirale Therapieoptionen zu entwickeln.

Literatur

- 1 Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med* 2000;342:605–12.
- 2 Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 1998;338:1741–51.
- 3 Hirsch HH. Virale Infektionen nach Transplantation. *Ther Umsch* 2003;60:641–9.
- 4 Hirsch HH, Steiger J. Polyomavirus BK. *Lancet Infect Dis* 2003;3:611–23.
- 5 Hirsch HH. BK virus replication and disease in solid organ transplant recipients: An update. *Curr Opin Organ Transplant* 2003;262–8.
- 6 Binet I, Nicleleit V, Hirsch HH, Prince O, Dalquen P, Gudat F, Mihatsch MJ, Thiel G. Polyomavirus disease under new immunosuppressive drugs: a cause of renal graft dysfunction and graft loss. *Transplantation* 1999;67:918–22.
- 7 Kazory A, Ducloux D, Chalopin JM, Angonin R, Fontaniere B, Moret H. The first case of JC virus allograft nephropathy. *Transplantation* 2003;76:1653–5.
- 8 Li RM, Mannon RB, Kleiner D, Tsokos M, Bynum M, et al. BK virus and SV40 co-infection in polyomavirus nephropathy. *Transplantation* 2002;74:1497–504.
- 9 Mayr M, Nicleleit V, Hirsch HH, Dickenmann M, Mihatsch MJ, Steiger J. Polyomavirus BK Nephropathy in a kidney transplant recipient: critical issues of diagnosis and management. *Am J Kidney Dis* 2001;38:13E.
- 10 Nicleleit V, Singh HK, Mihatsch MJ. Polyomavirus nephropathy: morphology, pathophysiology, and clinical management. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003;12:599–605.
- 11 Nicleleit V, Klimkait T, Binet IF, Dalquen P, Del Zenero V, Thiel G, Mihatsch MJ, Hirsch HH. Testing for polyomavirus type BK DNA in plasma to identify renal-allograft recipients with viral nephropathy. *N Engl J Med* 2000;342:1309–15.
- 12 Hirsch HH, Knowles W, Dickenmann M, Passweg J, Klimkait T, Mihatsch MJ, Steiger J. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 2002;347:488–96.
- 13 Ginevri F, De Santis R, Comoli P, Pastorino N, Rossi C, Botti G, et al. Polyomavirus BK infection in pediatric kidney-allograft recipients: a single-center analysis of incidence, risk factors, and novel therapeutic approaches. *Transplantation* 2003;75:1266–70.

Korrespondenz:

PD Dr. med. Hans H. Hirsch
Abteilung Infektiologie
Departement Innere Medizin
Kantonsspital
Petersgraben 4
CH-4031 Basel