



UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
HEIDELBERG

nZH

Nieren
Zentrum
Heidelberg

Management von Viruserkrankungen auf der Warteliste

M. Zeier
Medizinische Universitätsklinik Heidelberg
Innere Medizin I – Sektion Nephrologie
Im Neuenheimer Feld 162, 69120 Heidelberg



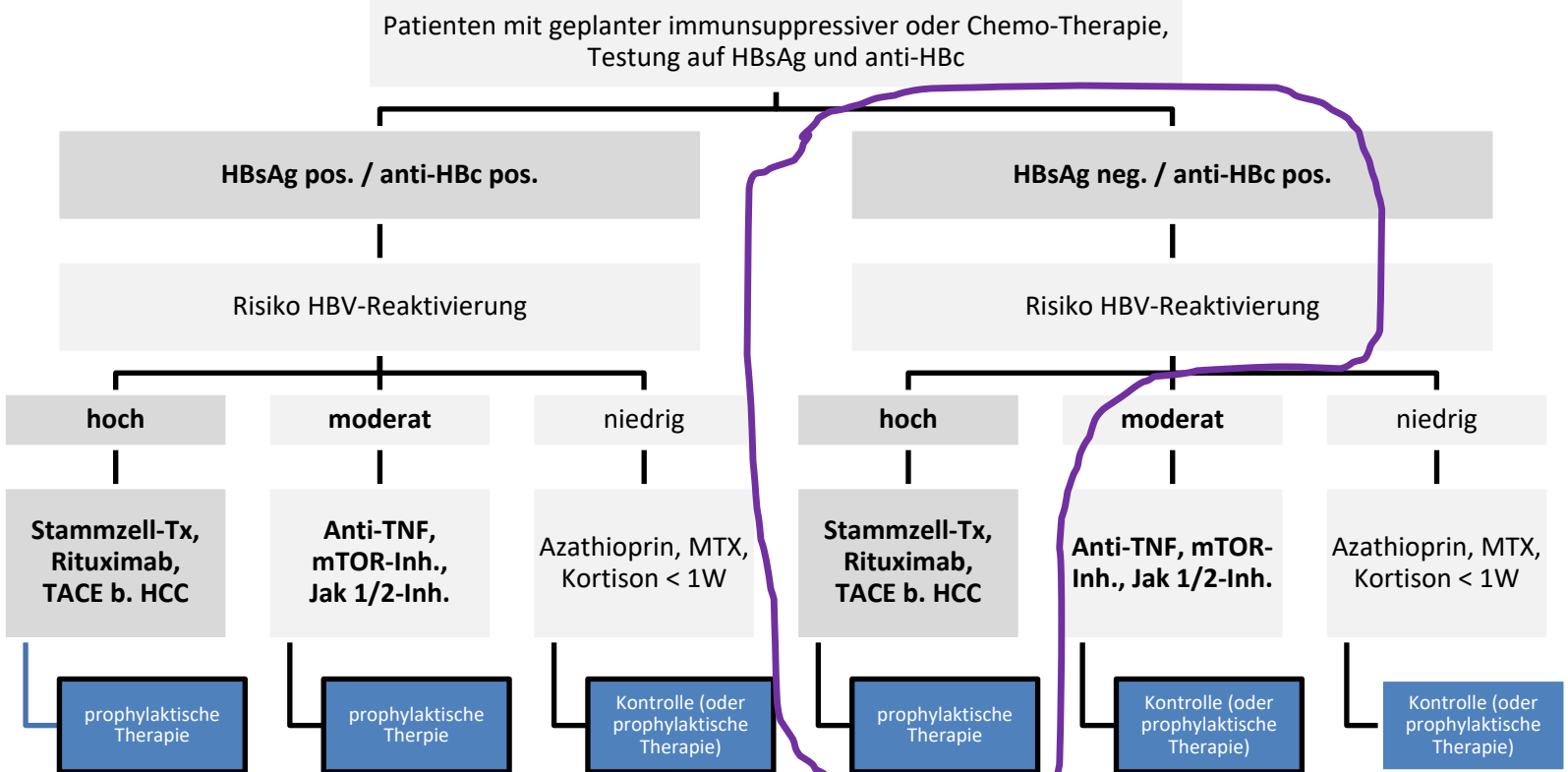
- Chronische Virusinfektionen beim Dialysepatient
 - Hepatitis B
 - Hepatitis C
 - HIV
 - BKV
 - Herpesviren
 - CMV, EBV, VZV
- Prophylaxe durch Impfung
 - Impfplan des chronisch Nierenkranken

- Frankreich
 - HBV: 0,24% (615), HCV 1,41 (1026), 62,5% Männer
 - Liver Int 2017
- Spanien
 - HBV 1,03% (161), Co-Infektion mit HCV oder HIV 7,2%
 - Nefrologia 2016
- London (multi-ethnische Bevölkerung)
 - 2% HBsAg +, 20% anti-HBc-only (3 mit HBV DNA Nachweis)
 - BMC Nephrol 2015
- Rumänien
 - HBsAg+ 9,5%, HCV+ 27,3%, HBV + HCV 5%

- Labor-Diagnostik
 - HBsAg (Routine), anti HBc (IgG + IgM), anti-HBe (IgG), anti-HBs (IgG); HBe-Antigen Sonderfall: „anti-HBc-only“
 - HBV-DNA Nachweis
 - GPT, GOT, γ -GT, AP, Bilirubin, Quick
- Leberbiopsie?
 - KDIGO: ja, tatsächlich nur noch selten
 - Alternative: Fibroscan, aber nicht für Dialysepatienten validiert, bei wechselnder Hydratation schwer beurteilbar

- Unbehandelte HBV Patienten haben nach NTX
 - Mortalitätsrisiko 2,49-fach erhöht
 - Transplantatverlust-Risiko 1,44-fach erhöht
- Behandlung
 - In jedem Fall, weil spätere Immunsuppression zum Schub der Hepatitis und Leberzirrhose führen kann

Herausforderung: HBV-Reaktivierung



- Behandlungsoptionen von Patienten mit HBV auf der Warteliste
 - Entecavir und Tenofovir sind heute Standard
 - Mögliche Nephrotoxizität beachten und Anpassung an die Nierenfunktion
 - Seltener noch Lamivudin
 - Risiko der Resistenzentwicklung unter Lamivudin

- Labor- Diagnostik
 - anti-HCV, wenn positiv dann HCV-RNA und Genotyp
 - Co-Infektion mit Hepatitis B ausschliessen
- Leberbiopsie ist im Regelfall nicht mehr erforderlich
- Fibroscan
 - Information ist wichtig, für die Wahl der Therapie
 - Insbesondere im Hinblick auf Zirrhose ja/nein

- Post-transplant erhöhtes Risiko einer chronischen Lebererkrankung
 - Etwa die Hälfte haben bioptisch Entzündung und Fibrose
- Risiko des hepatozellulären Karzinoms
- Häufiger Post-transplant Diabetes
- Glomerulonephritis
- Mehr Infektionen post Transplant

Curr Opin Organ Transplant 2012

- Hepatitis C vor der Transplantation behandeln
- Keine Zirrhose oder maximal Child A
 - Maviret oder Zepatier je nach Genotyp bei GFR < 30 ml/min bis Dialyse
- Zirrhose Child B + C
 - GFR > 30 ml/min: Epclusa, Harvoni, je nach Genotyp
 - Keine Optionen bei GFR < 30 ml/min
 - D.h. keine Behandlungsoption beim Dialysepatient und daher Behandlung vor GFR < 30 ml/min

Hepatitis C spielt ist zahlenmäßig noch eine wichtige Rolle
Patienten sollten auf HBV und HCV untersucht werden
Untersuchungen umfassen serologische und molekulargenetische Tests
Behandlung erwägen/durchführen in Abstimmung mit Spezialisten

- Labordiagnostik
 - HIV-Antikörper, HIV-RNA, CD4+ Lymphozyten
- Behandlung
 - Obligat, gemäß WHO Standard
- Behandlungs-Ziel
 - Im Falle einer Nierentransplantation: über 6 Monate HIV-RNA negativ und CD4+ Lymphozyten > 200 (Standard in Frankfurt – Hauser)
- Medikamenten Interaktion

- Gravierender Grund für einen Transplantatverlust
- Rückgang der Replikation nach Reduktion der Immunsuppression oder Umstellung der Immunsuppression
- Virus kann übersehen werden
 - Nachweis durch BKV-RNA (vor und/oder nach Transplantation)
- Transplantat Nephrektomie vor Re-Transplantation
- Erste Hinweise auf vermehrt auftretende Urothel-Karzinome

Herpes-Viren haben eine hohe Sero-Prävalenz

Table 2: The epidemiology of human herpesvirus infection

Virus	Clinical syndromes in transplantation	Estimated seroprevalence (%)		
		Children	Adults—United States	Adults—Developing World
HSV1	Cutaneous herpes, gingivostomatitis, keratoconjunctivitis, encephalitis, pneumonitis, genital lesions, esophagitis, hepatitis	20–40	50–70	50–90
HSV2	Genital lesions, cutaneous herpes, gingivostomatitis, keratoconjunctivitis, meningitis, encephalitis, pneumonitis, esophagitis, hepatitis	0–5	20–50	20–60
VZV	Shingles (extradermatomal), pneumonitis, disseminated infection, hepatitis, retinitis, meningitis, hemolysis, leukopenia, thrombocytopenia	50–75	85–95	50–80
CMV	Lymphadenopathy, hepatitis, pneumonitis, CNS vasculitis/encephalitis, retinitis, esophagitis, hemolysis, leukopenia, thrombocytopenia	10–30	40–70	40–80
EBV Types 1&2	Mononucleosis, posttransplant lymphoproliferative disorders, pneumonitis, hepatitis, encephalitis, hemolysis, leukopenia, thrombocytopenia	10–50	80–95	90–100
HHV6 types A and B	Rash, fever, encephalitis, pneumonitis, hepatitis, leukopenia, thrombocytopenia	80–100	60–100	60–100
HHV7	Encephalitis?, hepatitis?	50–80	60–100	40–100
HHV8/KSHV	Fever, mononucleosis, skin lesions, encephalitis?	< 3*	3–5*	10–50*

CMV = cytomegalovirus; EBV = Epstein-Barr virus; HHV = human herpesvirus; HSV = herpes simplex virus; KSHV = Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus; VZV = varicella-zoster virus.

Relevante Viren:

Herpes simplex

Varizella zoster

Cytomegalie

Epstein-Barr

Humanes Herpes Virus (6-8)

- Labor-Diagnostik
 - CMV (IgG und IgM), EBV (IgG und IgM), VZV (IgG)
- Prophylaxe
 - Impfung gegen VZV wenn kein IgG nachweisbar
 - Prophylaxe für CMV und EBV erst nach der Transplantation
 - Antivirale Therapie (Valganciclovir oder Hyperimmunglobulin)
 - Vermeidung von EBV-positivem Spender für EBV-negativen Empfänger

- Wirtsspezifität für lytische und latente Infektionen
- Aber die Fähigkeit in andere Zellarten zu „drängen“
 - Z.B. CMV kann neben Leukozyten auch Enterozyten, Hepatozyten infizieren
- Die Fähigkeit eine latente Infektion auszulösen
 - Z.B. VZV Proteine inhibieren antiviral wirksames Interferon- α
 - EBV „latency-transcripts“ können bei der Transformation und Immortalisierung von B-Lymphozyten relevant sein

- Präventive Peptid-Vakzinierung gegen das Cytomegalie-Virus (CMV) vor Nieren- oder Knochenmarktransplantation
- Phase I Studie
- CMV Pep/Vac in transplantation
- EudraCT Nr.2012-002486-35
- Nur bei Patienten mit HL-A2 wirksam



Herpesviren bleiben! Daher Reaktivierungsrisiko hoch

Grundsätzlich haben sie eine Spezifität, können aber auch andere Organe befallen bzw. infolge Immunsuppression zur Virus-Sepsis führen

Die Prävalenz ist allgemein hoch und daher sind viele Wartelisten Patienten betroffen

Es besteht keine spezifische antivirale Therapie Option vor der Transplantation, Ausnahme: Impfung

- Unbehüllte DNA-Viren mit unterschiedlichem Potential
- HPV-16 als potentieller Auslöser für das Zervix-Carcinom
 - Impfung zumindest möglich
- Klinisch: Warzen, Hauttumoren, Anal-Carcinom
 - Abhängig von der Immunsuppression und Rückbildung von Warzen nach Absetzen der Immunsuppression (WL für 2. NTX)



Komplettierung des Impfstatus möglichst vor RTx
Lebendvaccine nach Transplantation nicht empfehlenswert

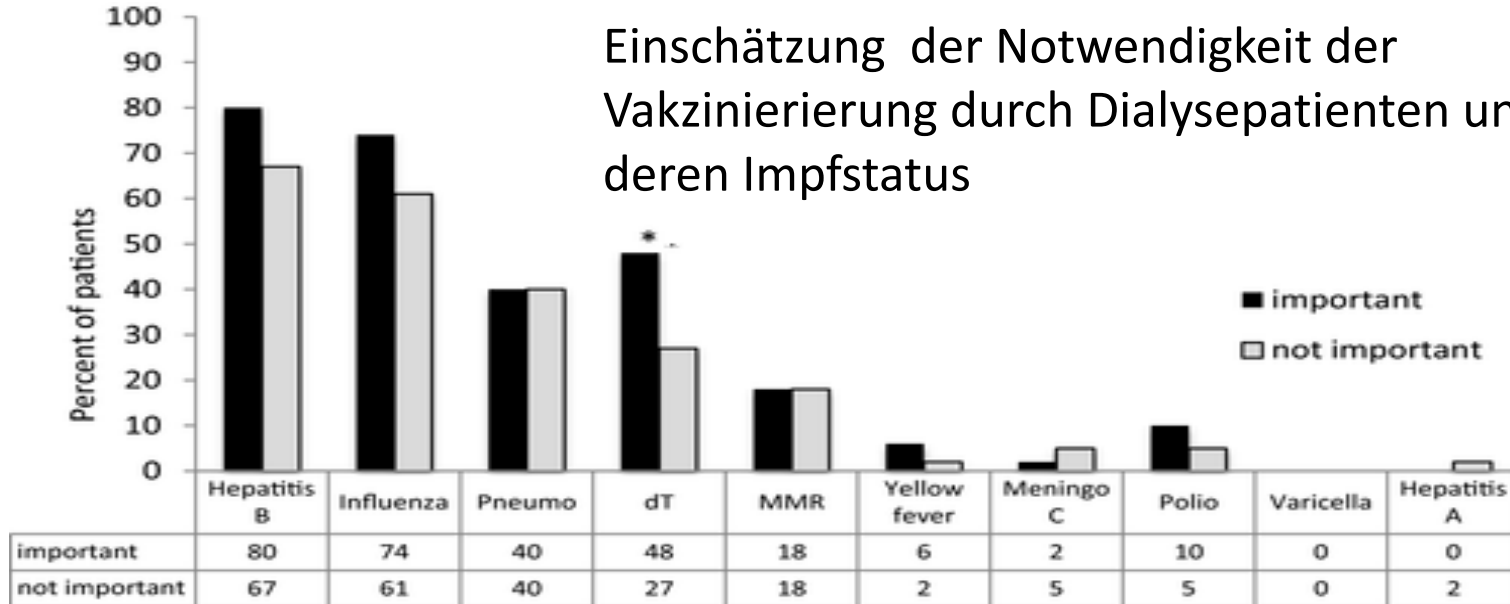
Immunogenität von Totimpfstoffen nach RTx durch die medikamentöse Immunsuppression herabgesetzt

Impfungen sollten vorzugsweise in der Frühphase der Grunderkrankung verabreicht werden, um eine herabgesetzte Impfantwort infolge Urämie zu vermeiden

IMPFUNGEN IM KINDES- UND ERWACHSENENALTER GEMÄSS RK

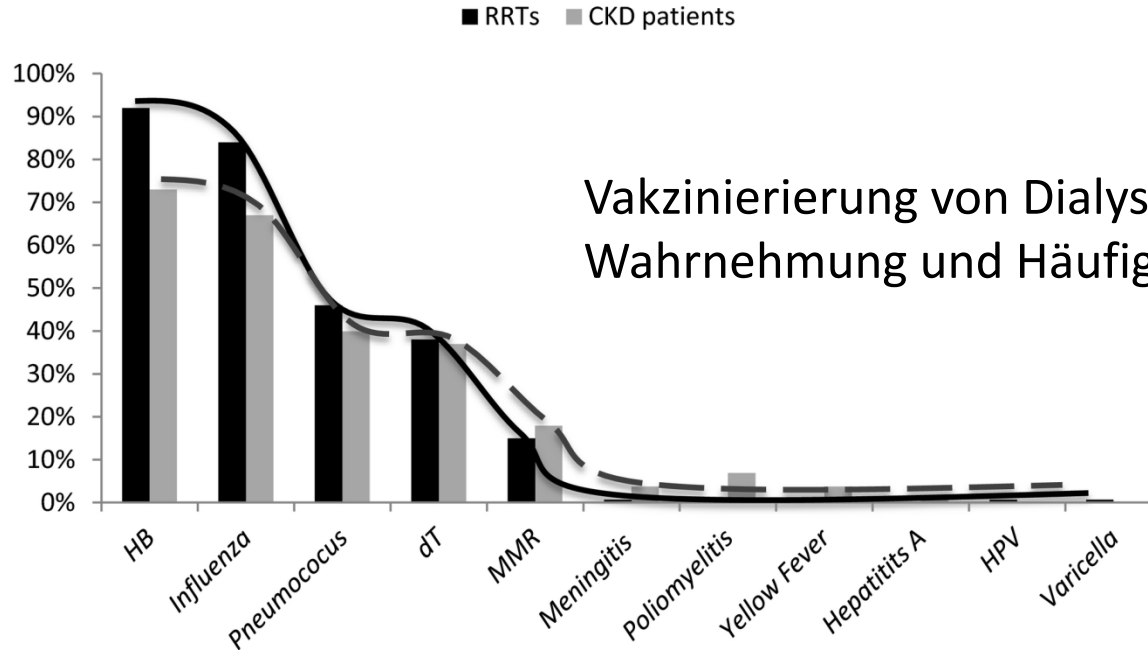
Immunization in end stage renal disease: The perception of waiting list patients

Einschätzung der Notwendigkeit der
Vakzinierung durch Dialysepatienten und
deren Impfstatus



Transplant Infect Dis 2018

Einschätzung der Dialyse-Einrichtung – und tatsächlicher Impfschutz



Vakzinierung von Dialysepatienten –
Wahrnehmung und Häufigkeit

Transplant Infect Dis 2018

Impfungen und Impfkalender vor Tranplantation genau ansehen

ALTER
IMPfung
Tetanus
Diphtherie
Keuchhusten Pertussis
Kinderlähmung Poliomyelitis
Hepatitis B
Hib <i>Haemophilus influenzae Typ b</i>
Pneumokokken ☺
Rotaviren
Meningokokken Serogruppe C
Masern
Mumps Röteln
Windpocken Varizellen
Grippe Influenza
HPV Humane Papillomviren

- Tetanus
- Diphtherie
- Keuchhusten
- Kinderlähmung
- Heptitis B
- Hämophilus influenzae Typ b
- Pneumokokken
- Rotaviren
- Masern
- Mumps
- Röteln
- Windpocken
- Influenza
- HPV

- Reaktivierung von viralen Infektionen sind ausschlaggebend für Morbidität und Mortalität
- Je nach Virus ist eine Vorbehandlung auf der Warteliste oder Impfung möglich/erforderlich
- Das postoperative Management (Immunsuppression) wird von der Kenntnis einer chronisch viralen Infektion bestimmt
- Begleit-Morbidität
 - Infektionen, Karzinome, Stoffwechsel