

Redaktion

U. Heemann, München
 O. Witzke, Essen



H. Guberina¹ · M. Sava¹ · O. Witzke^{1,2}

¹Klinik für Infektiologie, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Essen, Deutschland

²Klinik für Nephrologie, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Essen, Deutschland

Infektionen bei immun-kompromittierten Patienten

In der Nephrologie nimmt die immunsuppressive Therapie einen wesentlichen Stellenwert bei der Behandlung von Autoimmunerkrankungen (z. B. Glomerulonephritiden, Kollagenosen, Vaskulitiden), vor allem aber im Rahmen der Nierentransplantation ein. Die konsequente Weiterentwicklung der immunsuppressiven Therapie hat bei der Nierentransplantation die entscheidenden Fortschritte erst möglich gemacht [1, 2]. Der Preis dieser effektiven und z. T. sehr intensiven Immunsuppression ist eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber Krankheitserregern und Malignomen. Das Auftreten von Infektionen bestimmt in hohem Maße die Morbidität und Mortalität – so sind bei Patienten mit funktionsfähigem Transplantat Infektionen mit etwa 30 % die zweithäufigste Todesursache (Abb. 1; [3]).

Aber auch chronisch nierenkranke Patienten sind immunkompromittiert. Die chronische Nierenkrankheit beeinflusst stadienabhängig (in den Stadien G3b–G5 nach der KDIGO [Kidney Disease: Improving Global Outcomes]-Klassifikation am relevantesten ausgeprägt) das angeborene und das adaptive Immunsystem. Infektionen sind auch in dieser Patientengruppe die zweithäufigste Todesursache [4, 5].

Bestimmt wird das Risiko des Auftretens einer Infektion hauptsächlich vom komplexen Zusammenspiel aus der individuellen epidemiologischen Erregerexposition und der Intensität der immunsuppressiven Therapie [6]. Die immunsuppressive Therapie erhöht nicht nur die Anfälligkeit für invasive mikrobielle Erreger und führt zur schwereren Manifestation einer Infektion, sie kann auch zu abgeschwächten oder untypischen Symp-

tomen und verminderten klinischen und radiologischen Befunden führen. Daher stellen die Diagnose und Therapie von Infektionen bei immunsupprimierten Patienten eine Herausforderung für den behandelnden Arzt dar. Es konnte gezeigt werden, dass eine interdisziplinäre Behandlung, unter Einbeziehung eines in der Transplantation erfahrenen Infektiologen, das Patientenüberleben deutlich verbessern kann [7].

Nicht zwingend ist das Auftreten von Fieber durch eine Infektion verursacht – differenzialdiagnostisch muss z. B. bei Organtransplantierten auch an eine möglicherweise zugrunde liegende Abstoßungsreaktion oder an Malignome gedacht werden. Hinzu kommt, dass eine Abstoßung nicht selten durch eine Infektion getriggert werden kann.

Unter Immunsuppression wird das Spektrum klassischer Infektionen um seltene opportunistische Erreger erweitert, aber die Reaktivierung latenter Infektionen ist möglich. Gefährdet sind vor allem Patienten, die eine stärkere immunsuppressive Therapie benötigen. Eine frühzeitige infektiologische Diagnostik ist daher für den Erfolg der Therapie essenziell. Bei immunkompromittierten Patienten ist schon bei Verdacht auf eine Infektion eine entsprechende mikrobielle Therapie indiziert. Die Wahl des geeigneten antimikrobiellen Therapieregimes ist aufgrund möglicher Medikamenteninteraktionen und Toxizität (v. a. bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion) häufiger komplex. Erschwerend kommt hinzu, dass immunsupprimierte Patienten aufgrund häufiger Krankenhausaufenthalte und/oder antibiotischer Vortherapien oft mit multiresistenten Erregern (MRE)

kolonisiert sind, was bei der Wahl des Therapieregimes bedacht werden muss. Erregergruppen, die dabei eine zunehmende Herausforderung darstellen, sind:

- vancomycinresistente Enterokokken (VRE),
- methicillinresistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA),
- multiresistente gramnegative (MRGN) Erreger (Enterobakterien, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* etc.).

Patienten unter immunsuppressiver Therapie nach solider Organtransplantation haben ein erhöhtes Risiko für eine MRE-assoziierte Mortalität und Morbidität [8].

Prävention und Impfungen bei Immunkompromittierten

Ein wichtiger Ansatz der Prävention von Infektionen ist die Identifizierung prädisponierender Risikofaktoren (z. B. Erhebung der Zytomegalievirus [CMV]- und Epstein-Barr-Virus [EBV]-Serologie, Bestimmung viraler Infektionen wie Hepatitis B und C etc.). Antibiotische und virostatische Prophylaxen sollten, wo notwendig, zum Einsatz kommen: Trimethoprim-Sulfamethoxazol (TMP-SMZ) wird bei allen Patienten direkt nach Transplantation für mindestens 6 Monate zur Prophylaxe der *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie (PCP) eingesetzt. Bei CMV-Hochrisikokonstellation (Spender positiv, Empfänger negativ) wird eine Valganciclovirprophylaxe empfohlen. Liegt eine latente Tuberkulose vor, sollte eine mindestens 9-monatige Isoniazidtherapie erfolgen. Eine Hepatitis B kann unter immunsuppressiver Therapie reaktivieren, daher sollte eine Prophylaxe

Hier steht eine Anzeige.



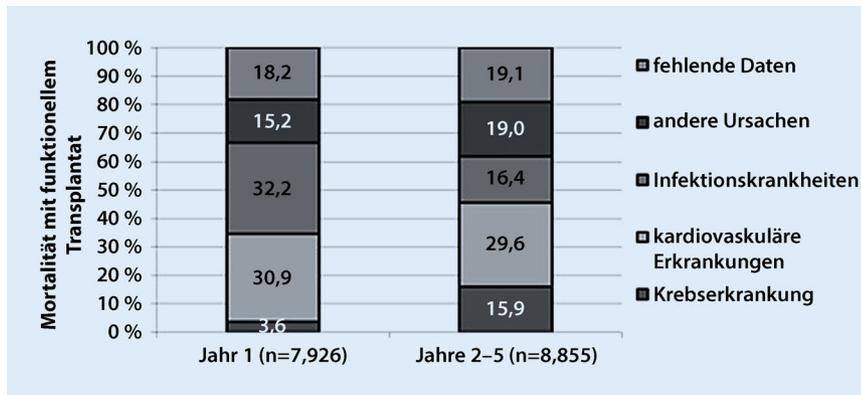


Abb. 1 ▲ Todesursachen mit funktionellem Transplantat im Jahr 1 und in den Jahren 2 bis 5 nach Nierentransplantation. (Adaptiert nach [46])

mit z. B. Entecavir für 6 bis 12 Monate durchgeführt werden.

» Attenuierte Lebendimpfstoffe sind unter Immunsuppression kontraindiziert

Impfungen gehören in diesem Zusammenhang unbestritten zu den effektivsten infekopräventiven Maßnahmen. Dennoch finden sich bei den Risikogruppen der immunsupprimierten Patienten z. T. sehr niedrige Impfraten [9, 10]. Generell sind die Impfempfehlung der Ständigen Impfkommission des Robert Koch-Instituts (STIKO) für die Allgemeinbevölkerung auch immunkompromittierten Patienten zu empfehlen. Patienten unter immunsuppressiver Therapie weisen zudem ein erhöhtes Risiko für Influenza- oder Pneumokokkenkrankungen auf. Beide Erkrankungen gehen in dieser Patientenpopulation mit einer erhöhten Mortalität einher, folglich sind die entsprechenden Impfungen dringend zu empfehlen [11]. Zudem ist bei chronisch Nierenkranken auch eine Hepatitis-B-Impfung und von der American Society of Transplantation (AST) und den KDIGO-Richtlinien auch eine Hepatitis-A-Impfung empfohlen. Während immunkompromittierte Patienten bei der Anwendung von Totimpfstoffen kein erhöhtes Risiko bezüglich einer Infektion durch die Impfung haben, sind attenuierte Lebendimpfstoffe unter Immunsuppression kontraindiziert und nur nach strenger individueller Risiko-Nutzen-Abwägung anzuwenden. Zu

beachten ist, dass Impfungen bei immunkompromittierten Patienten eine geringere Effektivität haben können und Impftiterkontrollen, wenn durchführbar, sinnvoll sind. Besonders bei der Therapie mit Rituximab (die zu einer Depletion CD20-positiver Zellen führt) sind aufgrund des Wirkmechanismus nach mehrfacher Anwendung signifikant niedrigere Impftiter festzustellen [12, 13]. Aus diesem Grund sollte der Impfstatus nach Möglichkeit spätestens 2 (bei Lebendimpfungen 4) Wochen vor immunsuppressiver Therapie komplettiert werden [14]. Enge Kontaktpersonen (Familienmitglieder und medizinisches Personal) sollten zum Schutz der immunsupprimierten Patienten einen kompletten Impfstatus aufweisen.

Nierentransplantierte Patienten stellen einen großen Anteil der Patienten mit medikamentös erworbener Immunkompromittierung in der Nephrologie dar, daher wird im Nachfolgenden hauptsächlich auf diese Patientengruppe eingegangen.

Zu erwartende Infektionen nach Transplantation

Das Risiko für bestimmte Infektionen nach Organtransplantation hängt von der Intensität der Immunsuppression ab und folgt einem zeitlichen Muster (Tab. 1): Die meisten Infektionen treten im ersten Monat nach Transplantation auf [6]. In diesem Zeitraum stehen operationsassoziierte (Wundinfektionen, katheterassoziierte Septitiden etc.) und nosokomiale Infektionen im

Vordergrund. In dieser Phase muss auch mit einer Reaktivierung latenter klinisch inapparenter Infektionen (des Spenderorgans oder des Empfängers) gerechnet werden. Zu den viralen Infektionen, die häufig reaktivieren, gehören Herpeszoster-Virus (HSV), CMV, Varizella-zoster-Virus (VZV), Hepatitis B und Hepatitis C, Papillomaviren und BK-Viren. Im ersten halben Jahr haben immunkompromittierte Patienten ein erhöhtes Risiko für das Auftreten opportunistischer Infektionen. Nach einem halben Jahr bestehen erhöhte Risiken für nicht nosokomial erworbene (z. B. respiratorische Viren, Pneumokokken) und chronische Infektionen. In dieser Phase sind vor allem ambulant erworbene Pneumonien häufig, ausgelöst durch respiratorische Viren (Influenza, Parainfluenza, RSV [„respiratory syncytial virus“], Adenoviren), aber auch *Streptococcus pneumoniae*, Mykoplasmen und Legionellen, sowie Harnwegsinfektionen (HWI). Hervorzuheben ist, dass jedes transplantierte Organ zusätzlich spezifische infektiologische Risiken aufweist. Während Nierentransplantierte häufiger von HWI betroffen sind, treten nach Lungentransplantation vorzugsweise pulmonale und nach Lebertransplantation abdominale Infektionen auf [15]. Diese Infektionsherde führen bei Transplantierten häufiger als bei anderen Patientengruppen zu Bakteriämien, die mit einer hohen Mortalität assoziiert sind [16].

Harnwegsinfektionen

Bei Nierentransplantierten sind HWI mit 45–72 % die häufigsten bakteriellen Infektionen. In dieser Gruppe können HWI sowohl harmlos als auch hochdramatisch verlaufen und zu Transplantatverlust und erhöhter Mortalität führen. Der Hauptrisikofaktor für rezidivierende HWI ist eine Infektion mit MRE [17]. Eine asymptomatische Bakteriurie (signifikante Bakteriurie ohne Symptome eines HWI) im ersten Jahr nach Nierentransplantation ist ein häufiger Befund (Inzidenz: ca. 50 % [18]). Die Indikation zur Behandlung einer asymptomatischen Bakteriurie wird kontrovers diskutiert. Retrospektive Arbeiten konn-

ten die asymptomatische Bakteriurie mit erhöhten Raten von Transplantatpyelonephritiden und akuten Abstoßungen assoziieren. Daher wird empfohlen, in den ersten 1 bis 3 Monaten nach Transplantation eine antibiotische Therapie auch bei asymptomatischer Bakteriurie in Erwägung zu ziehen. Andererseits birgt die antibiotische Therapie einer asymptomatischen Bakteriurie das Risiko der Selektion von MRE und erhöhter Raten von Clostridium-difficile-Infektionen. Eine aktuelle prospektive, randomisierte Studie an 112 nierentransplantierten Patienten untersuchte den Nutzen der antibiotischen Therapie einer asymptomatischen Bakteriurie nach Transplantation und konnte keinen eindeutigen Vorteil für dieses Vorgehen finden [19].

Diarrhöen unter Immunsuppression

Neben den HWI sind Diarrhöen eine häufige Komplikation nach Nierentransplantation. Durchfallerkrankungen treten bei Patienten nach solider Organtransplantation in etwa 22–52 % der Fälle auf. Die Ätiologie von Diarrhöen ist in dieser speziellen Patientengruppe häufig multifaktoriell und hat infektiöse und nichtinfektiöse Ursachen [20]. Bei der Mehrheit der Diarrhöen kann keine mikrobielle Ursache gefunden werden, und der Verlauf ist in über 90 % selbstlimitierend [21]. Als infektiöse Ursachen kommen Bakterien wie *Clostridium difficile*, *Campylobacter jejuni* und *Escherichia coli* oder Parasiten wie Microsporidien, Cryptosporidien und Lamblien oder Viren wie CMV, Noroviren, Rotaviren und Adenoviren in Frage. Dabei kommt es v. a. bei Clostridium-difficile (C.diff)- und Cryptosporidieninfektionen zu häufigen Rückfällen. C.diff ist die häufigste Ursache für nosokomial erworbene Diarrhöen, wobei das höchste Risiko für eine C.diff-Infektion eine kürzlich durchgeführte antibiotische Therapie ist. Die Prävention bzw. Therapie rezidivierender C.diff-Infektionen ist weiterhin eine Herausforderung. Bis zu 25 % der Patienten erleiden nach einer antibiotischen Behandlung mit Metronidazol oder Vancomycin einen Rückfall [22]. Ein erhöh-

Nephrologe 2016 · 11:388–395 DOI 10.1007/s11560-016-0098-6
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

H. Guberina · M. Sava · O. Witzke

Infektionen bei immunkompromittierten Patienten

Zusammenfassung

Immunkompromittierung birgt immer ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung infektiöser Komplikationen. Patienten nach solider Organtransplantation sind besonders gefährdet – in dieser Patientengruppe bilden Infektionen die zweithäufigste Todesursache. Prophylaxe und Impfungen sollten daher konsequent eingesetzt werden. Infektionen bei Immunsupprimierten können mit atypischen klinischen Symptomen einhergehen, was die Diagnose und Therapie für den behandelnden Arzt erschwert. Vor

allem virale und opportunistische Infektionen stellen dabei eine Herausforderung dar. Umso mehr ist eine Überwachung der Patienten hinsichtlich Infektionserkrankungen notwendig, um frühzeitig die erforderlichen Maßnahmen einleiten zu können.

Schlüsselwörter

Organtransplantation · Infektiöse Komplikationen · Prophylaxe · Impfung · Immunkompromittierung

Infectious diseases in immunocompromised patients

Abstract

Patients with immunodeficiency and/or under immunosuppressive therapy have an increased risk of complications due to infectious diseases. After solid organ transplantation infections are the second most common cause of death. Prophylactic measures should therefore routinely be carried out. Infections in immunosuppressed patients may be associated with atypical clinical symptoms making the diagnosis and therapy a challenge for the treating

physician. Viral and opportunistic infections in particular can be a therapeutic pitfall. A careful surveillance of the patient with respect to infectious diseases is essential in order to be able to make an early diagnosis and initiate appropriate measures.

Keywords

Organ transplantation · Infectious complications · Prophylaxis · Vaccination · Immunocompromised host

tes Rückfallrisiko haben v. a. Patienten mit chronischer Nierenkrankheit, dieses kann durch eine antibiotische Therapie mit Fidaxomicin signifikant gesenkt werden [23]. Als möglicher protektiver Faktor vor C.diff-Infektionen konnte bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation eine Besiedlung mit nicht toxinbildenden C.diff-Stämmen identifiziert werden [24]. Norovirusinfektionen finden sich in 17–26 % der Fälle schweren Durchfalls nach Transplantation. Häufig kommt es zu chronischen Norovirusinfektionen, und eine Reduktion der immunsuppressiven Therapie ist aktuell die effektivste Strategie [25]. Ein vielversprechender Ansatz, mit welchem wir auch in unserem Zentrum erfolgreich einzelne Norovirusdauerabscheider behandeln konnten, kann der Wechsel auf ein mTOR („mammalian target of rapamycin“)-Inhibitor-basiertes immunsuppressives Regime sein [26].

Erschwerend bei der Diagnostik von Diarrhöen ist, dass die immunsuppressive Therapie durch toxische Nebenwirkungen ebenfalls ausgeprägte gastrointestinale Symptome verursachen kann. Vor allem Mycophenolat wird mit bis zu 38 % der Diarrhöen assoziiert, wobei diese Nebenwirkung dosisabhängig ist.

Pneumocystis jirovecii

PCP treten am häufigsten innerhalb von 2 bis 6 Monaten nach Transplantation auf. Typischerweise kommt es zu Fieber, unproduktivem Husten und diffusen bilateralen interstitiellen Infiltraten. Unbehandelt ist die PCP ein lebensbedrohliches Krankheitsbild. Bei PCP-Ausbrüchen in Transplantationszentren in Europa (Deutschland/Schweiz) und Japan konnte ein Pneumocystiserregerstamm als Verursacher identifiziert und dadurch belegt werden, dass Mensch-zu-

Tab. 1 Häufige Infektionen nach einer Organtransplantation in Abhängigkeit von Entstehung und Zeitpunkt nach Transplantation. (Adaptiert nach [6])

<1 Monat nach Transplantation – nosokomial	1–6 Monate nach Transplantation – reaktivierte, rezidivierende, opportunistische Infektionen	>6 Monate „Community-acquired“-Infektionen
<p>Infektion durch <i>multiresistente Erreger</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> – MRSA – VRE – <i>Candida spp.</i> (non-albicans) <p>Aspiration</p> <ul style="list-style-type: none"> – katheterassoziierte Infektion – Wundinfektion – Anastomosenleck und Ischämie – Clostridium-difficile-Kolitis <p>Spenderabhängige Infektion (selten):</p> <ul style="list-style-type: none"> – HSV – LCMV – Rhabdovirus (Tollwut) – West-Nil-Virus – HIV – <i>Trypanosoma cruzi</i> <p>Empfängerabhängige Infektion (Kolonisation):</p> <ul style="list-style-type: none"> – Aspergillen – <i>Pseudomonas spp.</i> 	<p>Mit PCP und antiviraler (Cotrimoxazol + Valgancyclovir) Prophylaxe:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Polyomavirus (BK)-Infektion – C.-difficile-Kolitis – HCV-Infektion – Adenovirusinfektion – Influenza – Kryptokokkose – Mycobacterium-tuberculosis-Infektion <p>Anastomoseassoziierte Komplikationen</p> <p>Ohne Prophylaxe:</p> <ul style="list-style-type: none"> – <i>Pneumocystis jirovecii</i> – Herpesvireninfektion (HSV, VZV, CMV, EBV) – HBV-Infektion <p>Infektion durch <i>Listeria</i>, <i>Nocardia</i>, <i>Toxoplasma</i>, <i>Strongyloides stercoralis</i>, <i>Leishmania</i>, <i>T. cruzi</i></p>	<p>Ambulant erworbene Pneumonie, Harnwegsinfektion</p> <p>Infektion durch <i>Aspergillus</i>, atypische Schimmelpilze, <i>Mucor spp.</i></p> <p>Infektion durch <i>Nocardia</i>, <i>Rhodococcus spp.</i></p> <p>Späte Virusinfektionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> – CMV-Infektion (Kolitis und Retinitis) – Hepatitis (HBV, HCV) – HSV-Enzephalitis – ambulant erworbene (SARS, West-Nil-Virus) <p>JC-Polyomavirus-Infektion (PML)</p> <p>Hautkrebs, Lymphom (PTLD)</p>

PCP Pneumocystispneumonie, MRSA methicillinresistente *Staphylococcus aureus*, VRE vancomycinresistente Enterokokken, HBV Hepatitis-B-Virus, HCV Hepatitis-C-Virus, HSV Herpes-simplex-Virus, LCMV „lymphocytic choriomeningitis virus“, HIV humanes Immundefizienzvirus, VZV Varizella-zoster-Virus, CMV Zytomegalievirus, EBV Epstein-Barr-Virus, SARS schweres akutes respiratorisches Syndrom, PML progressive multifokale Leukenzephalopathie, PTLD „post-transplant lymphoproliferative disorder“

Mensch-Übertragungen über Aerosole möglich sind [27–30]. Eine begleitende CMV-Koinfektion (v. a. bei Patienten ohne PCP-Prophylaxe) wirkt dabei begünstigend auf das Auftreten einer PCP [31]. Die Erstlinientherapie bei PCP ist TMP-SMZ für 21 Tage, kombiniert mit einer begleitenden Gabe von Steroiden. Bei Unverträglichkeit von TMP-SMZ sind in schwereren PCP-Fällen Pentamidin i. v. und in leichteren Fällen Primaquin und Clindamycin p. o. sowie Dapsone p. o. oder Atovaquon mögliche Alternativen [32]. TMP-SMZ ist auch Mittel der Wahl für die Prophylaxe der PCP; empfohlen wird eine Therapiedauer von mindestens 6 Monaten nach Transplantation solider Organe (SOT). Eine mögliche Alternative ist vernebeltes Pentamidin, wenn auch mit deutlich größerem Aufwand und geringerer Wirksamkeit. Die PCP-Prophylaxe hat zu einem dramatischen Rückgang der Erkrankung geführt. Ohne Prophylaxe/Therapie beträgt die Inzidenz der PCP bei immunkompromittierten etwa 35–50 %, die Letalität 90–100 % [33, 34].

Tuberkulose

Patienten mit Immunkompromittierung haben ein erhöhtes Risiko für Tuberkulose. Bei Patienten, die z. B. mit TNF (Tumornekrosefaktor)- α -Blockern behandelt werden, wurde ein 2- bis 10-fach erhöhtes Risiko für Tuberkulose beschrieben [35]. Das Risiko nach Lungentransplantation ist, verglichen mit der Normalbevölkerung, sogar um das 300-Fache erhöht [36]. In Europa entwickelt etwa 1 % der Patienten mit SOT eine Tuberkulose. Das Risiko besteht hierbei sowohl in einer primären als auch in einer reaktivierten Infektion [37]. Die Infektionen können sich als Lymphadenopathie, als eine Beteiligung von Bändern und Gelenken, als eine pulmonale oder intestinale Infektion, als Infektion des Transplantats sowie als akute disseminierte Erkrankung präsentieren. Die Tuberkulose ist bei Patienten nach Transplantation mit einer höheren Morbidität und Mortalität assoziiert. Neben der allgemeinen erhöhten Infektanfälligkeit sind hierfür die unter immunsuppressiver Therapie atypischen

Verlaufsformen mit ursächlich, die zu einer verzögerten Diagnosestellung und Therapie führen können [38]. Erschwerend kommt die Wechselwirkung der Tuberkulostatika (v. a. Rifampicin ist ein starker Induktor von Cytochrom P450) mit den immunsuppressiven Medikamenten hinzu.

Virale Infektionen

Virale Infektionen sind ein häufiges Problem bei Patienten unter Immunsuppression. Sie können durch direkte Gewebeschädigung oder durch immunologische Mechanismen zur Minderung der Überlebensrate beitragen. Virale Infektionen können bei immunkompromittierten Patienten zu spezifischen Syndromen und Krankheiten führen, die bei Immunkompetenten nicht auftreten. Zudem begünstigen virale Infektionen (v. a. CMV) Koinfektionen für andere opportunistische Erkrankungen [6].

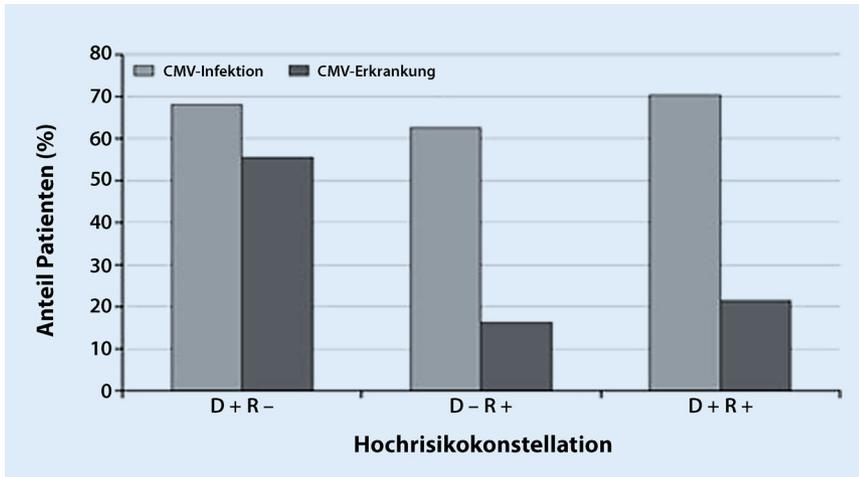


Abb. 2 ▲ Zytomegalievirus (CMV)-Risikokonstellation *D+R-* [Donor CMV-positiv/Rezipient CMV-negativ] Hochrisikogruppe, *D-R+* mittlere Risikogruppe; *D+R+* niedrige Risikogruppe. (Adaptiert nach [47, 48])

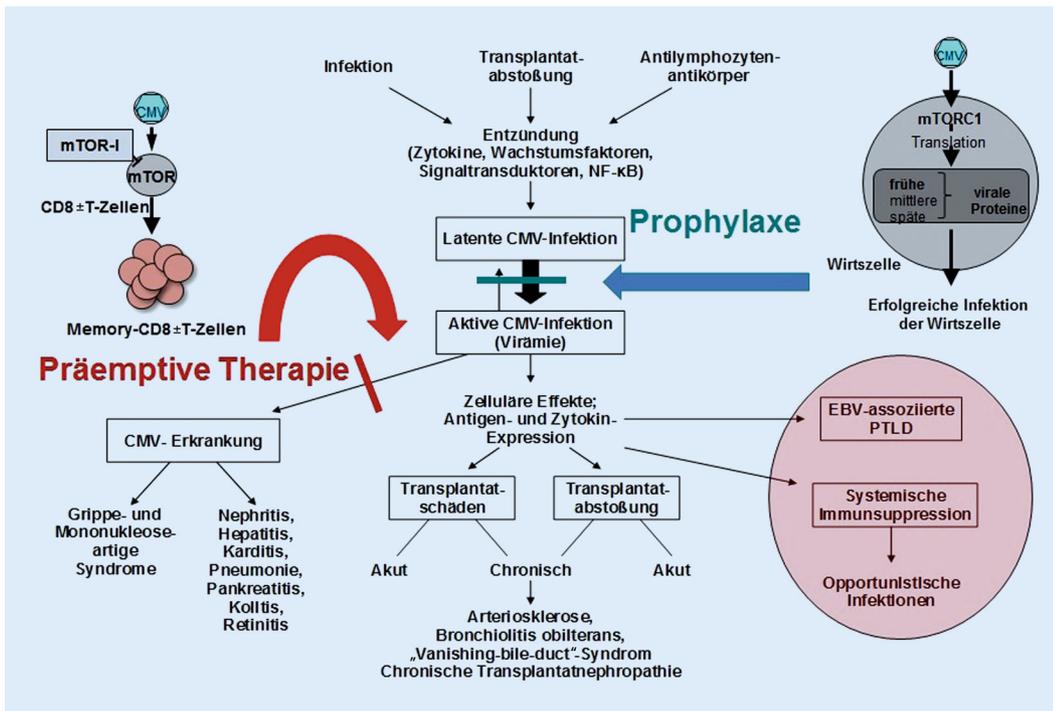


Abb. 3 ◀ Pathophysiologie der Zytomegalievirus (CMV)-Infektion (*mTOR* „mammalian target of rapamycin“, *mTOR-I* *mTOR*-Inhibitor, *mTORC1* „*mTOR* complex 1“, *NF-κB* „nuclear factor ‘kappa-light-chain-enhancer’ of activated B-cells“, *EBV* Epstein-Barr-Virus, *PTLD* „post-transplant lymphoproliferative disorder“). (Modifiziert nach [6, 41])

Zytomegalievirus

Die viralen Infektionen werden von CMV dominiert. CMV gehört zur β -Herpesviren-Subgruppe, die durch langsames Replikationsverhalten charakterisiert ist. Nach einer Primärinfektion, die meist früh im Leben auftritt, persistiert CMV lebenslang in latenter Form im jeweiligen Wirt. Die Durchseuchung der erwachsenen Normalbevölkerung in Deutschland beträgt rund 40–50 %,

die von Nierentransplantierten bis zu 77 %. Das größte Risiko einer invasiven Infektion haben seronegative (immunologisch naive) Empfänger, die Organe eines seropositiven Spenders (mit latenter Infektion) empfangen (Abb. 2). Es kann zu grippeartigen Symptomen mit Fieber, Gelenk- und Muskelschmerzen, Blutbildveränderungen, Hepatitis, Kolitis sowie atypischer Pneumonie kommen. Neben direkten Effekten der CMV-Infektion birgt eine CMV-Reakti-

vierung durch die Hochregulierung proinflammatorischer Zytokine und/oder von HLA („human leukocyte antigen“) das Risiko einer Transplantatabstoßung. Ohne prophylaktische oder präemptive Therapie bekämen mehr als 60 % der transplantierten Patienten eine CMV-Infektion oder -Erkrankung innerhalb der ersten Monate nach Transplantation [39]. Daher wird zu einer 6-monatigen Prophylaxe mit Valgancyclovir oral geraten. Dass die Wahl der immunsup-

pressiven Therapie einen Einfluss auf die Inzidenz von CMV-Infektion hat, konnten Tedesco-Silva et al. zeigen: Unter Behandlung mit mTOR-Inhibitoren entwickelten Patienten nach Nierentransplantation deutlich seltener CMV-Infektionen und -Erkrankungen [40]. Zwei Mechanismen scheinen hierfür verantwortlich zu sein (▣ Abb. 3):

1. Der mTOR-Signalweg der Wirtszelle ist für die Translation viraler Proteine bei CMV essenziell.
2. Darüber hinaus scheinen mTOR-Inhibitoren ihren antiviralen Effekt auch über immunmodulierende Mechanismen auszuüben: v. a. über eine Stimulation CMV-spezifischer CD8⁺-T-Zellen und über die Aktivierung von Effektorzellen des angeborenen Immunsystems (Monozyten, dendritische Zellen) [41]. Ein ähnlicher Einfluss der mTOR-Inhibitoren wird auch auf die Polyoma-BK-Viren angenommen.

Hepatitis C

Die Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion zählt zu den häufigsten chronischen Infektionskrankheiten. Die Prävalenz der chronischen HCV-Infektion in Deutschland liegt unter 0,5 %, wobei sie bei chronisch nierenkranken Patienten deutlich höher ist. Bei Patienten mit durchgemachter HCV-Infektion (Anti-HCV positiv, HCV-RNA negativ) erscheint die Einleitung einer immunsuppressiven Therapie nicht mit einem höheren Risiko einer HCV-Reaktivierung einherzugehen [42]. Hingegen kann die Immunsuppression bei HCV-RNA-positiven Patienten zu einer Virusreplikation und damit einem ungünstigeren Verlauf der HCV-Infektion führen. Patienten nach Nierentransplantation mit HCV haben ein erhöhtes Risiko für einen Progress der Lebererkrankung, kardiovaskuläre Erkrankungen, das Auftreten eines Posttransplantationsdiabetes und Transplantatverlust [43]. Sowohl das erhöhte Mortalitätsrisiko als auch das erhöhte Risiko für den Verlust der Transplantatniere rechtfertigen eine Behandlung der Hepatitis C. Dies war mit der bisherigen Standardtherapie aus pegyliertem Interferon alpha (pegIFN-

α) und Ribavirin aufgrund der Nebenwirkungen (Immunstimulierung mit erhöhter Rate an Abstoßungen, schwere hämolytische Anämien etc.) nach Transplantation nicht möglich. Auch wenn nur limitierte Daten bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und/oder Nierentransplantation vorliegen, ist jetzt schon abzusehen, dass die Verfügbarkeit der neuen direkt antiviral wirksamen Substanzen (DAA) das Management der HCV-Infektion nach (Nieren-)Transplantation revolutionieren wird. Mit den neuen Regimen lassen sich je nach Genotyp, Fibrosestadium und Vortherapie mehr als 90 % der Patienten weitgehend nebenwirkungsfrei und ohne relevante Interaktion mit der immunsuppressiven Therapie heilen. Wir behandelten an unserem Zentrum 15 nierentransplantierte Patienten (HCV-Genotypen 1a, 1b und 4) mit stabiler Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] >35 ml/min/1,73 m²) mit einem ribavirin- und interferonfreien Regime mit der Kombination Sofosbuvir/Ledipasvir und sahen ein anhaltendes virologisches Ansprechen von 100% [44].

Ungeklärt ist aktuell die Frage, ob eine Hepatitis C vor oder nach Transplantation behandelt werden sollte, da eine Hepatitis-C-Eradikation vor Transplantation zu längeren Wartezeiten auf der Transplantationsliste führen kann [45].

Fazit für die Praxis

- Bei Patienten mit Immunkompromittierung besteht ein erhöhtes Infektionsrisiko. Das individuelle Risiko wird bestimmt durch das Zusammenspiel aus individueller epidemiologischer Erregerexposition und der Intensität der immunsuppressiven Therapie.
- Infektionen sind die zweithäufigste Todesursache nach Nierentransplantation, daher sind eine engmaschige Nachsorge und Prophylaxe für das Patientenüberleben entscheidend.
- Impfungen sind eine wirksame Maßnahme und bei immunsupprimierten Patienten nicht kontraindiziert.
- Infektionen unter Immunsuppression sind schwerer zu diagnostizieren, weil typische Symptome fehlen können.

Vor allem virale/opportunistische Infektionskrankheiten sind eine Herausforderung.

- Infekte nach Organtransplantation können im Empfänger reaktivieren (Hepatitis, Tuberkulose [Tbc]), durch das Organ vom Spender übertragen (CMV) oder neu erworben sein (HWI, Durchfallerkrankungen etc.).
- Die antibiotische Therapie einer asymptomatischen Bakteriurie birgt keine Vorteile.
- Aktuelle Daten zeigen, dass eine immunsuppressive Therapie mit mTOR-Inhibitoren protektiv bezüglich einer Entwicklung von CMV-Infektionen nach Transplantation ist.
- Die neuen direkten antiviral wirksamen Substanzen (DAA) werden das Management der Hepatitis-C-Infektion nach (Nieren-)Transplantation revolutionieren.

Korrespondenzadresse



Dr. H. Guberina

Klinik für Infektiologie,
Universitätsklinikum Essen,
Universität Duisburg-Essen
Hufelandstraße 55,
45147 Essen, Deutschland
hana.guberina@uk-essen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. H. Guberina, M. Sava und O. Witzke geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Gondos A, Dohler B, Brenner H, Opelz G (2013) Kidney graft survival in Europe and the United States: Strikingly different long-term outcomes. *Transplantation* 95(2):267–274
2. Elinder CG, Ekberg H, Barany P et al (2009) Variations in graft and patient survival after kidney transplantation in Sweden: Caveats in interpretation of center effects when benchmarking. *Transpl Int* 22(11):1051–1057
3. Kahwaji J, Bunnapradist S, Hsu JW, Idroos ML, Dudek R (2011) Cause of death with graft function among renal transplant recipients in an integrated healthcare system. *Transplantation* 91(2):225–230
4. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY (2004) Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 351(13):1296–1305

5. Dalrymple LS, Katz R, Kestenbaum B et al (2012) The risk of infection-related hospitalization with decreased kidney function. *Am J Kidney Dis* 59(3):356–363
6. Fishman JA (2007) Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 357(25):2601–2614
7. Hamandi B, Husain S, Humar A, Papadimitropoulos EA (2014) Impact of infectious disease consultation on the clinical and economic outcomes of solid organ transplant recipients admitted for infectious complications. *Clin Infect Dis* 59(8):1074–1082
8. Patel R, Allen SL, Manahan JM et al (2001) Natural history of vancomycin-resistant enterococcal colonization in liver and kidney transplant recipients. *Liver Transpl* 7(1):27–31
9. Fahy WA, Farnworth E, Yeldrem KP, Melling GS, Grennan DM (2006) Pneumococcal and influenza vaccination in patients with rheumatic conditions and receiving DMARD therapy. *Rheumatology (Oxford)* 45(7):912–913
10. Teich N, Klugmann T, Tiedemann A et al (2011) Vaccination coverage in immunosuppressed patients: Results of a regional health services research study. *Dtsch Arztebl Int* 108(7):105–111
11. Kumar D, Blumberg EA, Danziger-Isakov L et al (2011) Influenza vaccination in the organ transplant recipient: Review and summary recommendations. *Am J Transplant* 11(10):2020–2030
12. Puisissant-Lubrano B, Rostaing L, Kamar N, Abbal M, Fort M, Blancher A (2010) Impact of rituximab therapy on response to tetanus toxoid vaccination in kidney-transplant patients. *Exp Clin Transplant* 8(1):19–28
13. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A et al (2006) The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum* 54(5):1390–1400
14. Miyairi I, Funaki T, Saitoh A (2016) Immunization practices in solid organ transplant recipients. *Vaccine* 34(16):1958–1964
15. Kritikos A, Manuel O (2016) Bloodstream infections after solid-organ transplantation. *Virulence* 7(3):329–340
16. Berenger BM, Doucette K, Smith SW (2016) Epidemiology and risk factors for nosocomial bloodstream infections in solid organ transplants over a 10-year period. *Transpl Infect Dis* 18(2):183–190
17. Bodro M, Sanclemente G, Lipperheide I et al (2015) Impact of antibiotic resistance on the development of recurrent and relapsing symptomatic urinary tract infection in kidney recipients. *Am J Transplant* 15(4):1021–1027
18. Fiorante S, Fernandez-Ruiz M, Lopez-Medrano F et al (2011) Acute graft pyelonephritis in renal transplant recipients: Incidence, risk factors and long-term outcome. *Nephrol Dial Transplant* 26(3):1065–1073
19. Origuen J, Lopez-Medrano F, Fernandez-Ruiz M et al (2016) Should asymptomatic bacteriuria be systematically treated in kidney transplant recipients? Results from a randomized controlled trial. *Am J Transplant*. doi:10.1111/ajt.13829
20. Aulagnon F, Scemla A, DeWolf S, Legendre C, Zuber J (2014) Diarrhea after kidney transplantation: A new look at a frequent symptom. *Transplantation* 98(8):806–816
21. Echenique IA, Penugonda S, Stosor V, Ison MG, Angarone MP (2015) Diagnostic yields in solid organ transplant recipients admitted with diarrhea. *Clin Infect Dis* 60(5):729–737
22. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM et al (2011) Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 364(5):422–431
23. Mullane KM, Cornely OA, Crook DW et al (2013) Renal impairment and clinical outcomes of *Clostridium difficile* infection in two randomized trials. *Am J Nephrol* 38(1):1–11
24. Jain T, Crosswell C, Urday-Cornejo V et al (2016) *Clostridium difficile* colonization in hematopoietic stem cell transplant recipients: A prospective study of the epidemiology and outcomes involving toxicogenic and nontoxicogenic strains. *Biol Blood Marrow Transplant* 22(1):157–163
25. Roos-Weil D, Ambert-Balay K, Lanternier F et al (2011) Impact of norovirus/sapovirus-related diarrhea in renal transplant recipients hospitalized for diarrhea. *Transplantation* 92(1):61–69
26. Engelen MA, Gunia S, Stypmann J (2011) Elimination of norovirus in a chronic carrier under immunosuppression after heart transplantation – effect of everolimus. *Transpl Int* 24(11):e102–e103
27. deBoer MG, Bruijnesteijn van Coppenraet LE, Gaasbeek A et al (2007) An outbreak of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia with 1 predominant genotype among renal transplant recipients: Interhuman transmission or a common environmental source? *Clin Infect Dis* 44(9):1143–1149
28. Yazaki H, Goto N, Uchida K, Kobayashi T, Gatanaga H, Oka S (2009) Outbreak of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in renal transplant recipients: *P. jirovecii* is contagious to the susceptible host. *Transplantation* 88(3):380–385
29. Sassi M, Ripamonti C, Mueller NJ et al (2012) Outbreaks of *Pneumocystis pneumonia* in 2 renal transplant centers linked to a single strain of *Pneumocystis*: Implications for transmission and virulence. *Clin Infect Dis* 54(10):1437–1444
30. Eitner F, Hauser IA, Rettkowski O et al (2011) Risk factors for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PcP) in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 26(6):2013–2017
31. Pliquet RU, Asbe-Vollkopf A, Hauser PM et al (2012) A *Pneumocystis jirovecii* pneumonia outbreak in a single kidney-transplant center: role of cytomegalovirus co-infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 31(9):2429–2437
32. Goto N, Oka S (2011) *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in kidney transplantation. *Transpl Infect Dis* 13(6):551–558
33. Sepkowitz KA (2002) Opportunistic infections in patients with and patients without Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Clin Infect Dis* 34(8):1098–1107
34. Hughes WT, Feldman S, Sanyal SK (1975) Treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonitis with trimethoprim-sulfamethoxazole. *Can Med Assoc J* 112(13 Spec No):47–50
35. Salgado E, Gomez-Reino JJ (2011) The risk of tuberculosis in patients treated with TNF antagonists. *Expert Rev Clin Immunol* 7(3):329–340
36. Roman A, Bravo C, Levy G et al (2000) Isoniazid prophylaxis in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 19(9):903–906
37. Singh N, Paterson DL (1998) Mycobacterium tuberculosis infection in solid-organ transplant recipients: Impact and implications for management. *Clin Infect Dis* 27(5):1266–1277
38. Chauhan DS, Sharma VD, Parashar D et al (2007) Molecular typing of *Mycobacterium tuberculosis* isolates from different parts of India based on IS6110 element polymorphism using RFLP analysis. *Indian J Med Res* 125(4):577–581
39. Razonable RR, Asberg A, Rollag H et al (2013) Virologic suppression measured by a cytomegalovirus (CMV) DNA test calibrated to the World Health Organization international standard is predictive of CMV disease resolution in transplant recipients. *Clin Infect Dis* 56(11):1546–1553
40. Tedesco-Silva H, Felipe C, Ferreira A et al (2015) Reduced incidence of Cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients receiving Everolimus and reduced Tacrolimus doses. *Am J Transplant* 15(10):2655–2664
41. Nashan B, Gaston R, Emery V et al (2012) Review of cytomegalovirus infection findings with mammalian target of rapamycin inhibitor-based immunosuppressive therapy in de novo renal transplant recipients. *Transplantation* 93(11):1075–1085
42. Nicot F, Kamar N, Mariame B, Rostaing L, Pasquier C, Izopet J (2010) No evidence of occult hepatitis C virus (HCV) infection in serum of HCV antibody-positive HCV RNA-negative kidney-transplant patients. *Transpl Int* 23(6):594–601
43. Kallinowski B, Hergesell O, Zeier M (2002) Clinical impact of hepatitis C virus infection in the renal transplant recipient. *Nephron* 91(4):541–546
44. Eisenberger U, Guberina H, Willuweit K, Bienholz A, Kribben A, Gerken G, Witzke O, Herzer K (2016) Successful therapy of chronic hepatitis C virus infection with sofosbuvir and ledipasvir in renal transplant recipients. *Transplantation*. doi:10.1097/TP.0000000000001414
45. Kucirka LM, Peters TG, Segev DL (2012) Impact of donor hepatitis C virus infection status on death and need for liver transplant in hepatitis C virus-positive kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 60(1):112–120
46. Opelz G, Döhler B (2012) Association of HLA mismatch with death with a functioning graft after kidney transplantation: A collaborative transplant study report. *Am J Transplant* 12(11):3031–3038
47. Kliem V, Sester M, Nitschke M et al (2015) Cytomegalovirus after renal transplantation – diagnosis, prevention and treatment. *Dtsch Med Wochenschr* 140(8):612–615
48. Sagedal S, Nordal KP, Hartmann A et al (2000) A prospective study of the natural course of cytomegalovirus infection and disease in renal allograft recipients. *Transplantation* 70(8):1166–1174