



---

UniversitätsKlinikum Heidelberg

# Infektionsmanagement bei Organtransplantierten nach den aktuellen ESCMID Guidelines

**Christoph Lichtenstern**

Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Heidelberg

[markus.weigand@med.uni-heidelberg.de](mailto:markus.weigand@med.uni-heidelberg.de)

# Übersicht

- Pathogenese und Risiko
- Screening und Prophylaxe
- CMV
- MDR
- Pilze

EDITORIAL

10.1111/1469-0691.12658

## A special issue on infections in solid organ transplant recipients

J. Gavalda<sup>1</sup>, J. M. Aguado<sup>2</sup>, O. Manuel<sup>3</sup>, P. Grossi<sup>4</sup>, H. H. Hirsch<sup>5</sup> on behalf of the ESCMID Study Group of Infection in Compromised Hosts (ESGICH)

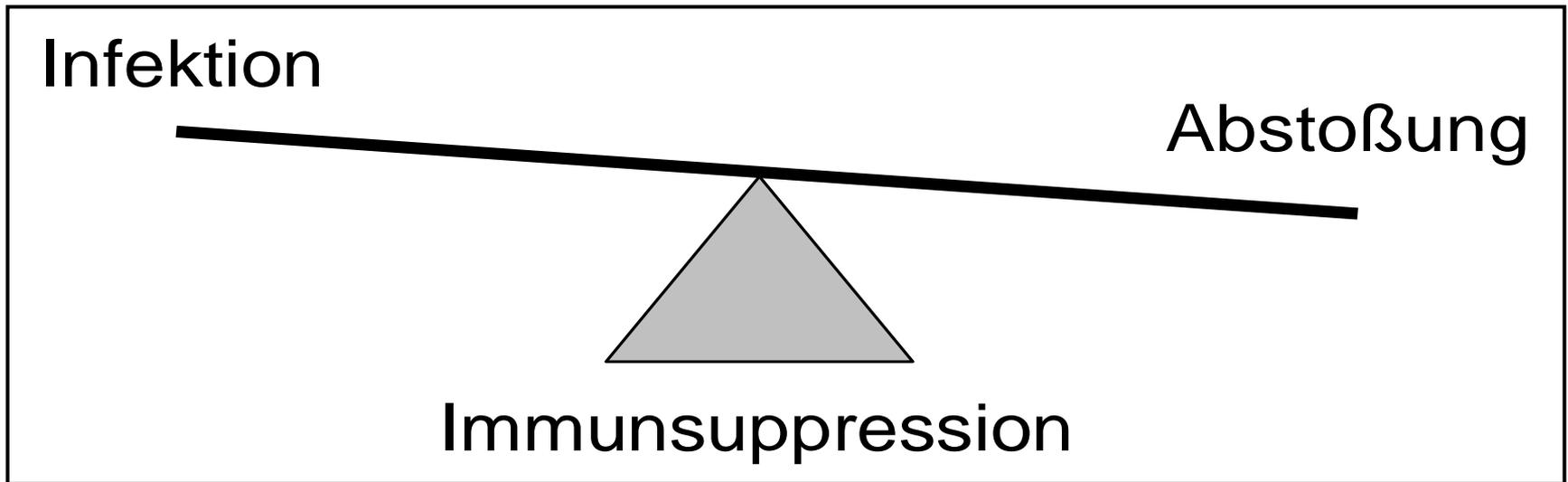
1) Infectious Diseases Department, Hospital Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Research Institute VHIR, Barcelona, 2) Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain, 3) Infectious Diseases Service and Transplantation Center, University Hospital and University of Lausanne, Lausanne, Switzerland, 4) Infectious Diseases Section, Department of Surgical and Morphological Sciences, University of Insubria, Varese, Italy and 5) Transplantation & Clinical Virology, Department Biomedicine (Haus Petersplatz), University of Basel, Basel, Switzerland

E-mail: joan.gavalda@vhir.org

Article published online: 8 May 2014

Clin Microbiol Infect 2014; 20 (Suppl. 7): 1–3

## Dilemma



# The „net state of immune deficiency“

**From the classic concepts to modern practice**

**J. A. Fishman**

*Transplant Infectious Disease and Compromised Host Center, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA*

- **Critical illness, Hospitalisation, Kolonisation mit MDR**
- **Gestörte Barrieren (Katheter, Drainagen, ...)**
- **Fluid collections (Hämatome, Lymphfisteln, Urin, Galle, Abszesse)**
- **Organdysfunktion (Urämie, Zirrhose, COPD/Zystische Fibrose, Herzinsuffizienz)**

# The „net state of immune deficiency“

From the classic concepts to modern practice

J. A. Fishman

*Transplant Infectious Disease and Compromised Host Center, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA*

- Critical illness, Hospitalisation, Kolonisation mit MDR
- Gestörte Barrieren (Katheter, Drainagen, ...)
- Fluid collections (Hämatome, Lymphfisteln, Urin, Galle, Abszesse)
- Organdysfunktion (Urämie, Zirrhose, COPD/Zystische Fibrose, Herzinsuffizienz)
- **Immunsuppressive Therapien, erworbene Immundefizite**
- **Virale Co-Infektion (z.B. CMV, EBV, HCV, HBV, HIV)**
- **vorausgehende Therapien (Chemotherapie, antimikrobielle Therapien)**
- **Neutropenie, Lymphopenie**
- **Diabetes mellitus**

# Risiko für Infektionen nach Transplantation

**From the classic concepts to modern practice**

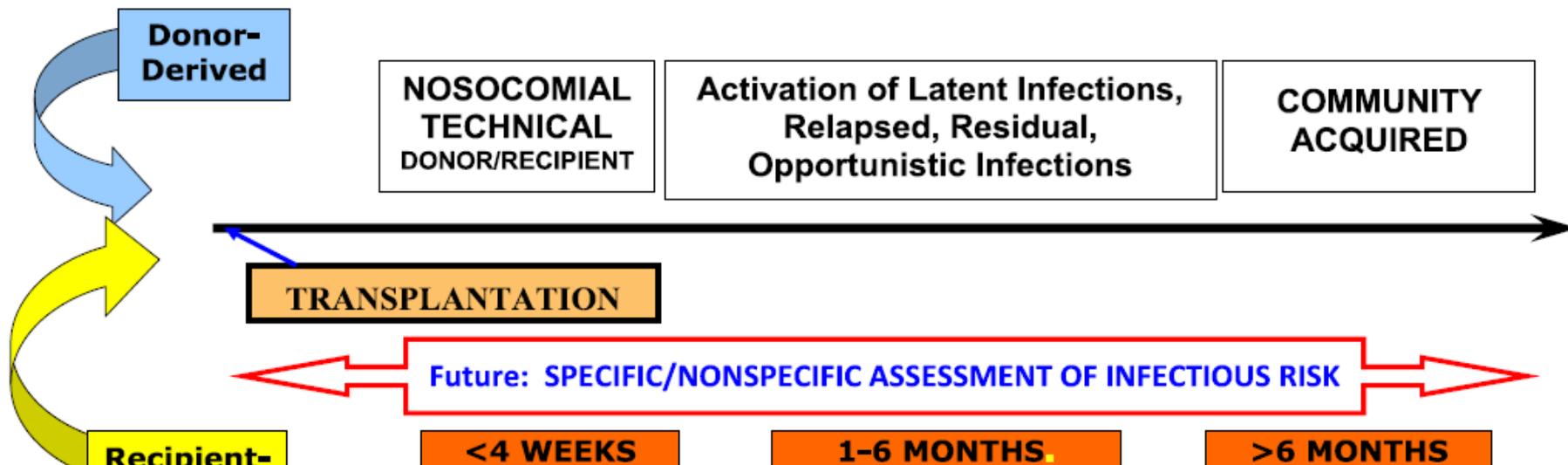
**J. A. Fishman**

*Transplant Infectious Disease and Compromised Host Center, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA*

## **Erhöhtes Risiko**

- Transplantation aus Kritischer Erkrankung heraus
- Kolonisation mit MDR-Erregern
- Induktionstherapie — Lymphozytendepletion
- High-dose Kortikosteroide
- Hohes Abstoßungsrisiko (z.B. HLA Mismatch), frühe Abstoßungsreaktion
- Transplantatdysfunktion
- Perioperative Komplikationen: Anastomoseninsuffizienzen, Blutung, Wundinfektion / schlechte Wundheilung, Prolongierte Beatmung / ICU / Drainagen, Gefäß- / Urinkatheter

# The Timeline of Post-Transplant Infections

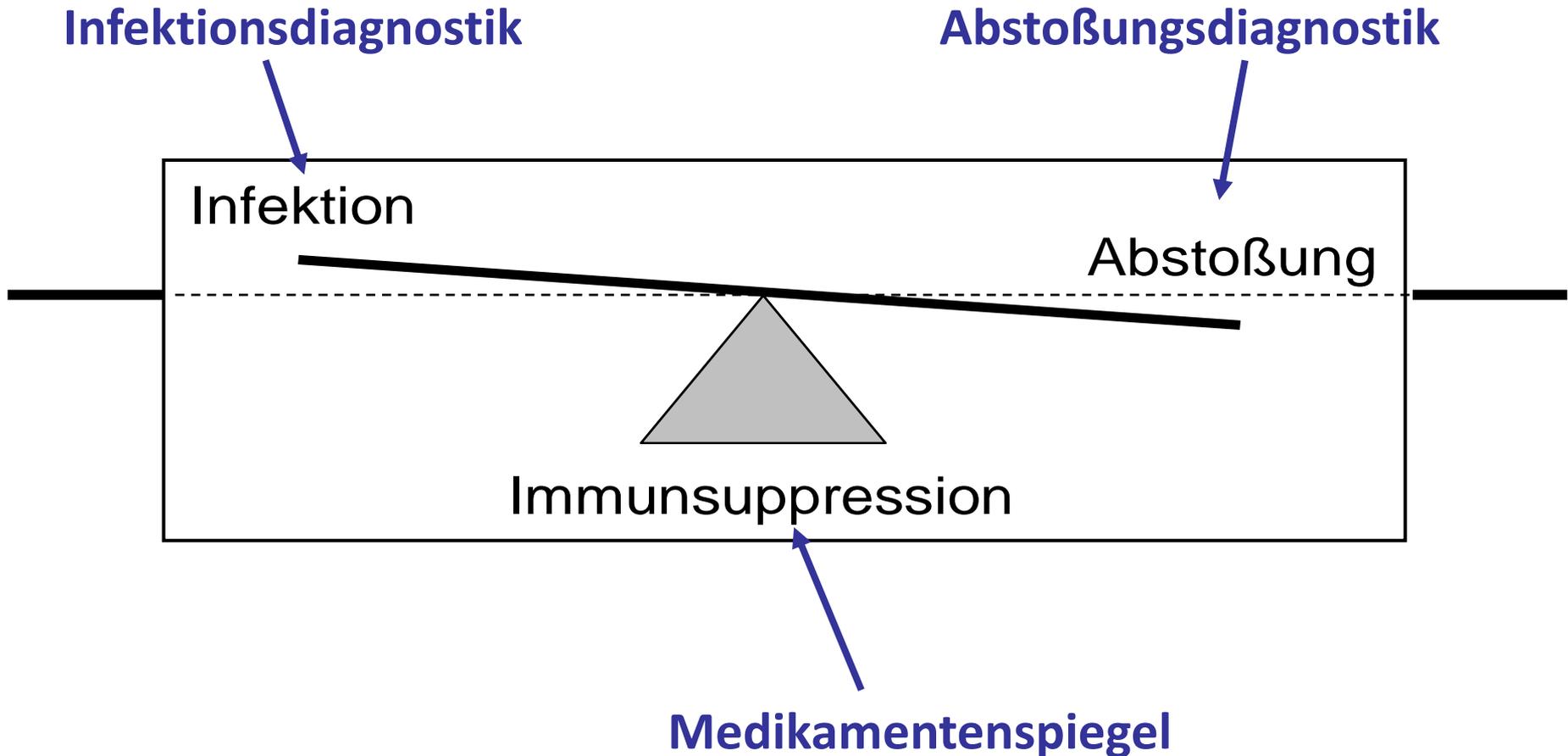


## Common Infections in Solid Organ Transplantation Recipients

<p><b>Antimicrobial-resistant species:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MRSA</li> <li>• VRE</li> <li>• Candida species (non-albicans)</li> </ul> <p>Aspiration Line Infection Wound Infection Anastomotic Leaks/Ischemia C. difficile colitis</p> <p><b>Donor-Derived (Uncommon):</b> HSV, LCMV, rabies, West Nile</p> <p><b>Recipient-Derived (colonization):</b> Aspergillus, Pseudomonas</p>	<p><b>With PCP and antiviral (CMV, HBV) Prophylaxis:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BK Polyomavirus Nephropathy</li> <li>• C. difficile colitis</li> <li>• Hepatitis C virus</li> <li>• Adenovirus, influenza</li> <li>• <i>Cryptococcus neoformans</i></li> <li>• <i>M. tuberculosis</i></li> </ul> <p><b>Anastomotic complications</b></p> <p><b>Without Prophylaxis Add:</b> <i>Pneumocystis</i> Herpesviruses (HSV, VZV, CMV, EBV) Hepatitis B virus <i>Listeria</i>, <i>Nocardia</i>, <i>Toxoplasma</i> <i>Strongyloides</i>, <i>Leishmania</i>, <i>T. cruzi</i></p>	<p><b>Community Acquired Pneumonia</b> <b>Urinary Tract infection</b> <i>Aspergillus</i>, Atypical moulds, <i>Mucor</i> species <i>Nocardia</i>, <i>Rhodococcus</i> species Late Viral:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CMV (Colitis/Retinitis)</li> <li>• Hepatitis (HBV, HCV)</li> <li>• HSV encephalitis</li> <li>• Community acquired (SARS, West Nile)</li> <li>• JC polyomavirus (PML)</li> </ul> <p>Skin Cancer, Lymphoma (PTLD)</p>
---	---	--

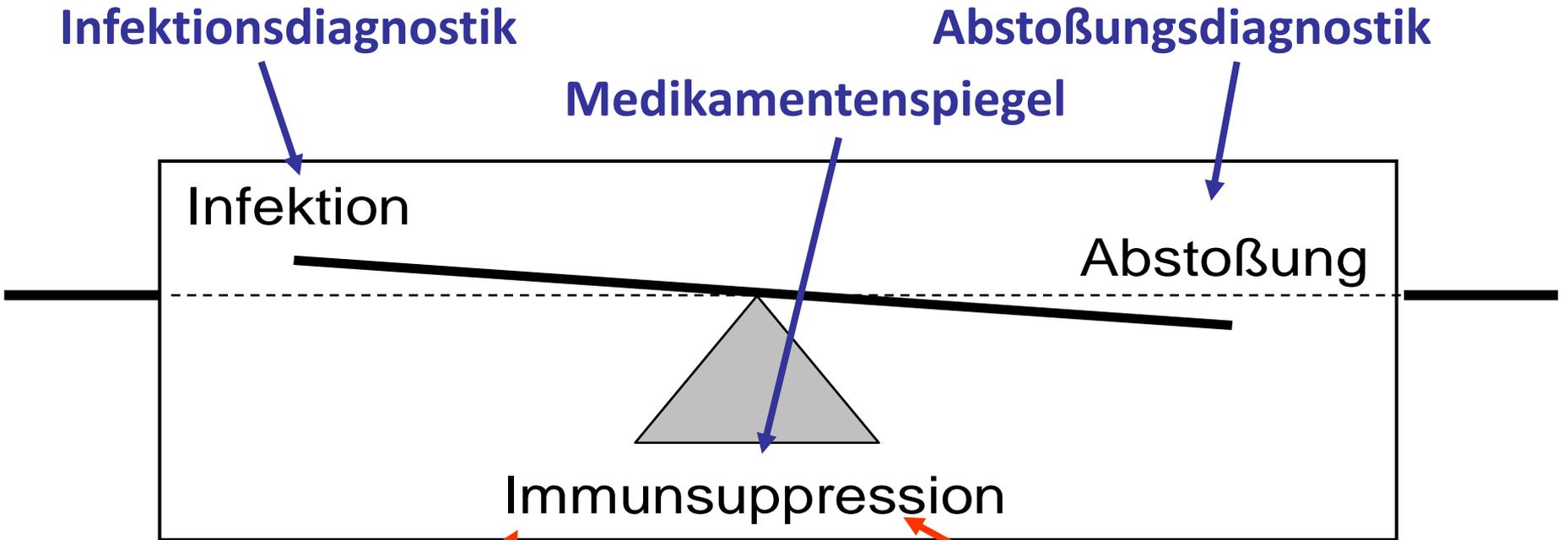
'chronic never-do-wells'

# Immunsuppression: Therapiesteuerung heute



# Immunsuppression: Therapiesteuerung in Zukunft?

Heute



In Zukunft ?

Toleranzinduktion?  
Immunsuppression unnötig

Individualisiertes Immunmonitoring?

Vermeidung von zu ausgeprägter Immunsuppression

## Prophylaxe und Screening



# Infektionsprophylaxe

## Perioperative Prophylaxe

Prophylaxe nach SOT, individueller Exposition, Kolonisation und Krankenhaus-Epidemiologie

## Universale Prophylaxe

Antimikrobiellen Therapie für alle "at-risk" Patienten für einen definierten Zeitraum

## Präemptive Therapie

Mittels eines empfindlichen, quantitativen Assays (z.B. molekularer Antigen-Nachweis) wird die Anwesenheit von spezifischen Krankheitserregern in vorbestimmten Intervallen überwacht, um eine Infektion früh zu erfassen: Positive Tests initiieren eine Therapie.

## 'Targeted prophylaxis'

- Beurteilung der individuellen Anfälligkeit:
- fehlende Immunität gegen spezifische Erreger
  - Intensivierte Immunsuppression
  - qualitative Immuntests
- Wiederansetzen der primäre Prophylaxe

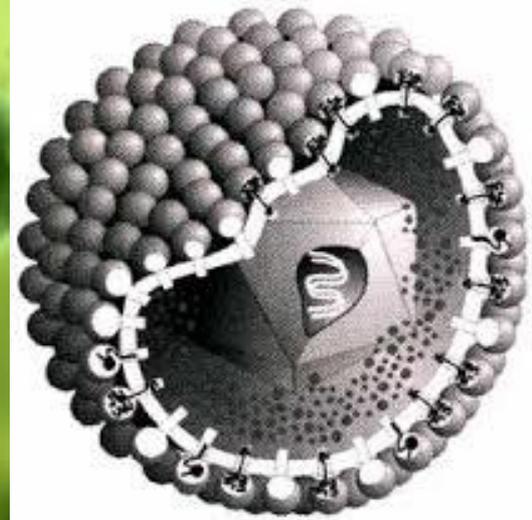
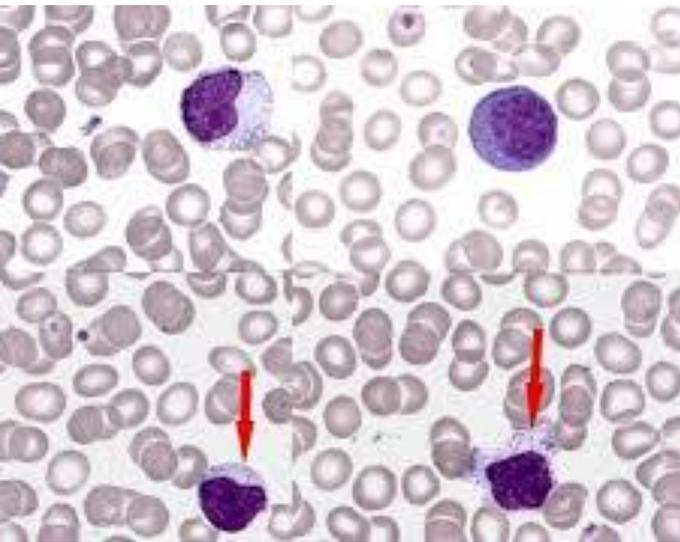
## Expositionsprophylaxe

Änderungen des Lebensstils, die Exposition gegenüber potentiellen Krankheitserregern

## Meilensteine der Prophylaxe

- **Reduktion von Infektionen mit Cytomegalovirus** und anderen Herpesviren: orale Virustatika und virus-spezifische mikrobiologische diagnostische Tests
- **Trimethoprim-Sulphamethoxazol (TMP-SMZ) zur Prävention von Pneumocystis Pneumonie (PCP)**, Toxoplasma gondii, Isospora belli, Cyclospora cayetanensis, verschiedene Nocardia und Listeria Spezies, aber auch viele andere Pathogene
- Steroid-sparende Regime machen PCP selten

# Cytomegalie-Virus



# Risikofaktoren für CMV Infektion

Risk factor	Quality of evidence
D+/R-	I
Use of OKT3/ATG	I
Acute graft rejection	I
Use of MMF	II
Alemtuzumab	II
Use of mTOR inhibitors	II
Type of transplanted organ	II
Viral co-infection (HHV-6)	II
Hypogammaglobulinaemia	II
TLR2 and TLR4 polymorphisms	II
Low levels of MBL	II
Mixed infections caused by different CMV-gB/gH genotypes	II
Post-transplant serum Interferon $\gamma$ levels following 'in vitro' stimulation with CMV antigens	II

Dünndarm > Lunge > Pankreas > Herz > Leber/Niere

D+/R-, donor CMV-seropositive, recipient CMV-seronegative; ATG, anti-thymocitic globulin; MMF, mofetil mycophenolate; TLR, Toll-like receptors; MBL, mannose-binding lectine; gB, glycoprotein B; gH, glycoprotein H. [26-39].

## Empfehlungen für CMV Prävention

- Eine frühe Antivirale Therapie sollte zur Prävention der CMV Replikation und CMV Erkrankung nach SOT erfolgen, Grade: All
- Antivirale Prophylaxe sollten Patienten mit hohem Risiko für eine CMV Erkrankung wie Lungen- und Dünndarmtransplantationen, CMV D+/R- Patienten und SOT Patienten, die Induktion- oder Abstoßungstherapien mit lymphocyte-depleting Antikörpern erhalten, Grade: All

# Empfehlungen für CMV Therapie (1)

- Valganciclovir oder Ganciclovir iv für die first-line Behandlung, Grade: AI
- Valganciclovir wird bevorzugt, außer in Fällen von lebensbedrohlicher CMV-Erkrankung, wenn eine orale Therapie nicht adäquat erscheint, Grade: AII
- Sequentielle Behandlung mit Ganciclovir iv, gefolgt von Valganciclovir ist eine Alternative, Grade: BII

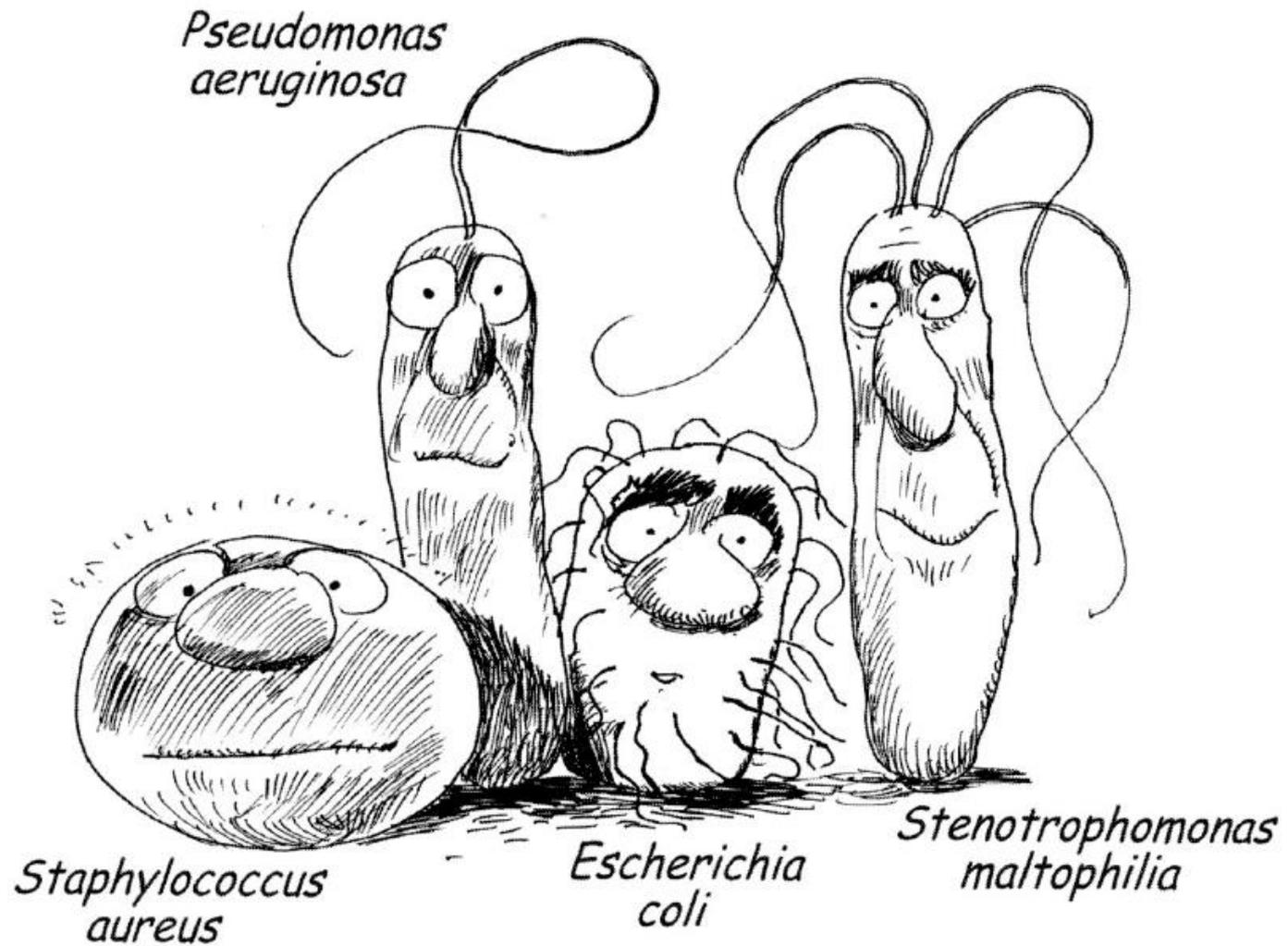
## Empfehlungen für CMV Therapie (2)

- Behandlungsdauer mindestens 2 Wochen und nach Viruseradikation in mindestens einer Messung, Grade: All
- Sekundärprophylaxe wird nicht empfohlen, Grade: CIII
- Dosisreduktion der Immunsuppression sollte bei CMV Erkrankung, Therapieversagen, hoher Viruslast und Leukopenie erwogen werden, Grade: AIII
- IV Immunglobuline können bei schwerer Erkrankung (z.B. Pneumonie) erwogen werden, Grade: BII

## Humane Polyomavirus Infektion

- Kein generelles Routine-Screening für Donor und Empfänger vor der Transplantation, Grade: BIII
- Post-transplant Screening von SOT Rezipienten für HPyV DNA (including JCPyV, MCPyV, TSpV, KIPyV, WUPyV) in Urin, Blut oder anderen klinischen Materialien wird nicht empfohlen, **mit Ausnahme von BK-Virus bei Nierenransplantierten**; Grade: BIII

# MDR



## Häufige MDR-assozierte Infektionen

Syndrome	Type of transplantation
Recurrent urinary tract infections	Renal transplantation Simultaneous kidney-pancreas transplantation
Cyst infections	Renal transplantation for polycystic renal disease and/or coexisting liver cysts
Infected biloma	Liver transplantation Multivisceral transplantation
Recurrent cholangitis	Liver transplantation Multivisceral transplantation
Tertiary peritonitis and abdominal abscesses	Pancreas transplantation Liver transplantation Intestinal/multivisceral transplantation
Mediastinitis	Heart transplantation Lung transplantation Combined heart-lung transplantation
Recurrent respiratory tract infection	Lung transplantation Combined heart-lung transplantation

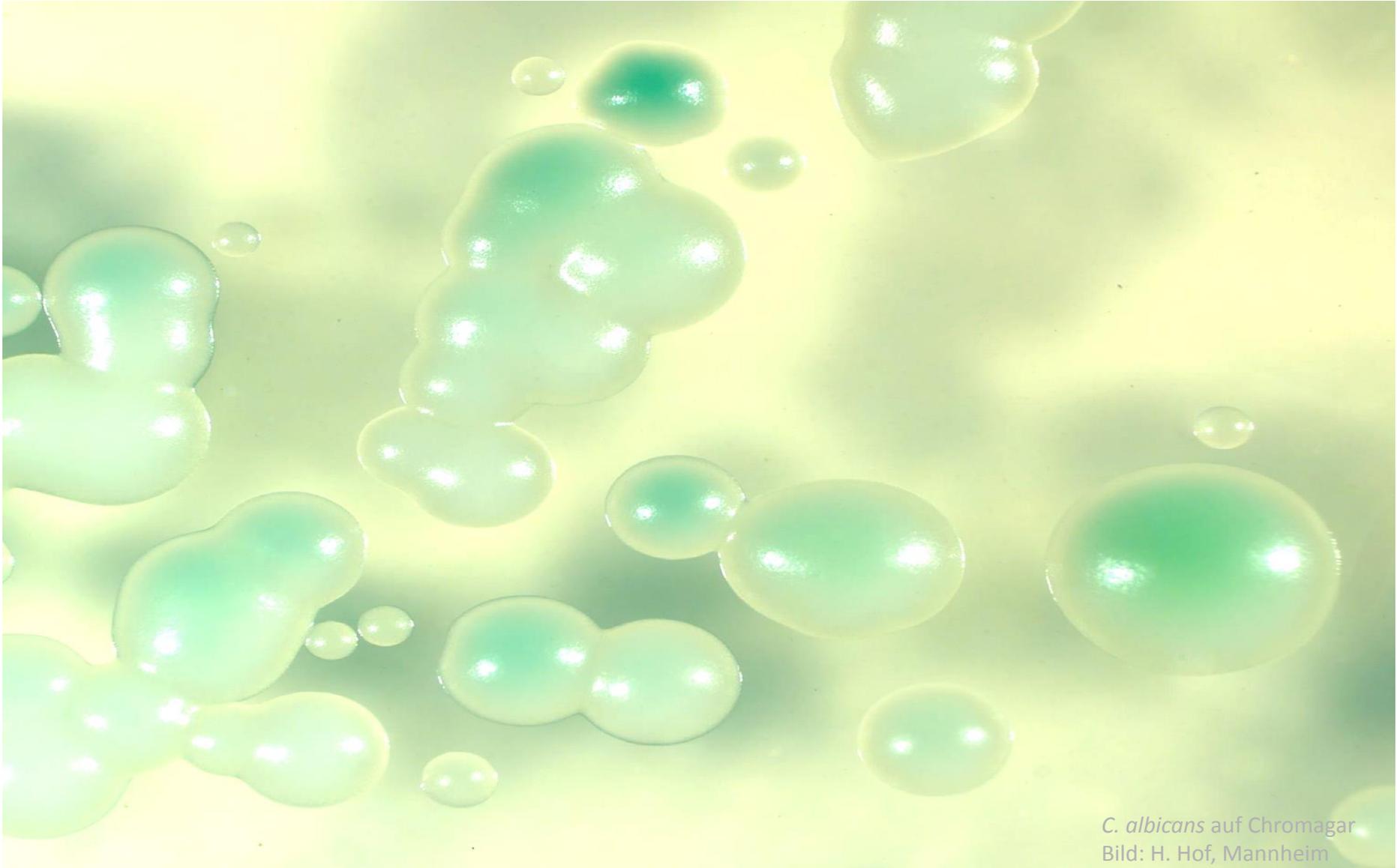
## SOT spezifische Aspekte

- Recurrente Harnwegsinfektionen sind ein häufiges Problem nach Nieren Tx, obwohl zumeist keine strukturellen Läsionen bestehen sollte diesen bei allen Patienten bildgebend ausgeschlossen werden, Grade: B-III
- Eine antibiotische Prophylaxe gegen rekurrente HWI nach Nieren Tx wird nicht durch die Literatur unterstützt, und sollte nach den lokalen Erfahrungen durchgeführt werden, Grade: C-III

## SOT spezifische Aspekte

- Antibiotika für komplexe oder rezurrenente Infektionen bei SOT Patienten sollten mit Bedacht, vor allem als Prophylaxe eingesetzt werden. Die Behandlung asymptomatischer Patienten sollte vermieden werden, um MDR Infektion zu vermeiden (B-III).
- Bei der Behandlung von Patienten mit eitrigem Verhalten (abdominaler Abszess, infizierte Biliome), ist ein chirurgisches Management oder die Drainage entscheidend (B-III).
- Recurrente Cholangitis bei LeberTx ist häufig mit biliären Strikturen verbunden und profitieren zumeist von einer operativen Revision oder einer perkutanen Intervention (B-III).

# Pilzinfektionen



*C. albicans* auf Chromagar  
Bild: H. Hof, Mannheim

# Risikofaktoren für invasive Candidiasis

Transplant type	Target population
Liver	<p><b>High-risk liver transplant recipients:</b></p> <p><b>Major:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>MELD score &gt;30</li> <li>Re-transplantation, full</li> <li>Renal failure</li> <li>M...</li> </ul>
	<p><b>CAVE:</b></p> <p><b>Katheter-assoziierte Nosokomiale Infektion</b></p>
	<p>Microbial colonization/infection by</p> <p>...perfusion pancreatitis, acute rejection and poor initial allograft function</p> <p>Vascular thrombosis, enteric drainage, anastomotic problems, haemodialysis</p> <p>Laparotomy after transplantation</p>
Intestinal	<p>Acute rejection and poor initial allograft function, haemodialysis, laparotomy after transplantation, anastomotic problems, over-immunosuppression</p>
Heart	<p>Acute rejection, haemodialysis, re-exploration after transplantation</p>

Cr CL, creatinine clearance; MELD, model for end-stage liver disease; over-immunosuppression (high immunosuppression drug levels, under corticoid bolus).

# Risikofaktoren für invasive Aspergillose

	Early IA	Late IA (>3 months post-transplant)
Liver transplant	Re-transplantation Kidney failure, especially post-transplant Haemodialysis	More than 1

**CAVE:**  
**Strukturelle Lungenerkrankung (COPD, Emphysem)**

Heart transplant	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aspergillus spp. colonization of the respiratory tract</li> <li>Re-operation</li> <li>Post-transplant haemodialysis</li> <li>Hypogammaglobulinaemia (IgG &lt; 400 mg/dl)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ICU readmission</li> <li>Kidney transplantation</li> <li>&gt;2 acute rejection episodes</li> </ul>
Kidney transplant	<ul style="list-style-type: none"> <li>Graft lost and haemodialysis</li> <li>Post-transplant haemodialysis</li> <li>Prolonged high corticosteroid doses</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>CMV infection</li> <li>Over-immunosuppression</li> </ul>

## Antimykotische Prophylaxe

Transplantation	
Nieren Tx	Keine Prophylaxe BIII
Nieren-Pankreas Tx	High-risk-Population: Enteric drainage, Reoperation Nierenversagen, postop Pankreatitis
Dünndarm	Alle
Leber Tx	High-risk-Population: Retransplant, fulminantes Leberversagen, MELD > 30 Nierenversagen MELD 20-30, Massivtransfusion, Reoperation
Lungen Tx	Alle ggf. Target Prophylaxis nach BAL/GM
Herz Tx	Keine Prophylaxe Nierenversagen, Reoperation, Kolonisation mit Aspergillus

## Candidiasis - Therapie

- Bei unkomplizierter Candidämie: **14 Tage Therapiedauer nach Eradikation** (AIII). Patienten mit multiplen Abszessen benötigen längere Therapie (AIII).
- Alle **ZVKs müssen gewechselt** werden (nicht über Draht) (AII). Wenn dies nicht möglich: antifungal-lock therapy mit L-Ampho B oder Echinocandin (CIII).
- **Fundoskopische Untersuchung** ist geboten. Erregereradikation sollte durch **1 BK/Tag bis zum negativen Nachweis** bewiesen werden (AIII).
- Bei Patienten mit ZVKs muss an die Möglichkeit eines Thrombus gedacht werden (AIII).

## Invasive Aspergillose: Therapie

- Antimykotische Therapie sollte bei SOT Patienten **empirisch bei V.a. IA** begonnen werden (AIII).
- Eine **diagnostische Evaluation** ist notwendig zur Bestätigung der Diagnose der IA (AIII)
- **Dosisreduktion der Immunsuppression** ist wichtige Ergänzung zur antimykotischen Behandlung,  
wahrscheinlich ist die **Reduktion der Kortikosteroiddosierung** am wichtigsten (BIII),  
Hohes Risiko für steroid-induzierte Myopathie bei Methylprednisolon (>20 mg/d) in Kombination mit Voriconazol (BIII).

## Invasive Aspergillose: Therapie

- **Primär Voriconazol** (2x 4 mg/kg, loading dose 2x6 mg/kg, oder 2x 200 mg po, loading dose 2x 400 mg po) (AIII)  
oder L-Amphotericin B (3 mg/kg/day) (AIII).
- **IV Voriconazol** ist bei kritisch Kranken empfohlen.  
**TDM Spiegel: 2 - 5 mg/L** (AII). Mögliche Hepatotoxizität sollte insbesondere bei Leber Tx beachtet werden, außerdem drug-drug Interaktionen mit Immunosuppressiva (AIII).
- Bei schwerer Erkrankung (Pneumonie oder disseminierte Erkrankung) und Therapieversagen kann eine **Kombinationstherapie** erwogen werden (AIII):  
Voriconazol plus Caspofungin oder Voriconazol plus Anidulafungin (AIII)
- Invasive Aspergillose: chirurgische Therapie erwägen

# Infektionsmanagement bei Organtransplantierten





HIFIT - Heidelberger Interdisziplinäres Forum Intensiv Therapie

HIFIT | 13. - 16. Januar 2016

**Herzlichen Dank für die Aufmerksamkeit**

<http://www.klinikum.uni-heidelberg.de>

[christoph.lichtenstern@med.uni-heidelberg.de](mailto:christoph.lichtenstern@med.uni-heidelberg.de)

## MRSA

- Infektionsprävention nach CDC Empfehlungen (A-I).
- Empirische Therapie nach lokaler Epidemiologie und Patienten Anamnese und Kolonisation (A-II).
- Prä-transplant MRSA-Screening und evtl. Dekolonisation mit Mupirocin vor Transplantation bei niedriger/moderater MRSA-Prävalenz (B-II).
- Universale Dekolonisation mit nasalem Mupirocin und tägliche Waschungen mit Chlorhexidin während ICU Aufenthalt bei hoher MRSA Prävalenz (A-I).

## MRSA

- Vancomycin oder Daptomycin empfohlen für MRSA Bakteriämie mit vancomycin minimum inhibitory concentration (MIC)  $\leq 1.0$  mg/L (A-I)
- MRSA Bakteriämie mit Vancomycin MIC  $>1.0$  mg/L wird Daptomycin (B-I) oder bei Nichtansprechen eine Kombinationen mit Daptomycin empfohlen (B-II).

## VRE

- Kein Routine-VRE-Screening bei niedriger/moderater VRE-Prävalenz
- VRE Screening im Falle von Ausbrüchen oder bei hoher VRE-Prävalenz (B-III).
- VRE-kolonisierte Patienten sollten im Einzelzimmer isoliert werden (B-II).
- Keine VRE-Dekolonisation (D-II).
- Linezolid bei BSI mit Ampicillin-resistentem VRE (B-II).
- monomicrobielle non-bacterämische VRE Infektionen werden Linezolid oder Quinupristin-Dalfopristin empfohlen oder Daptomycin (außer bei Pneumonie) (B-III).

## Gram-negative MDR

- Screening of bowel colonization with extended-spectrum betalactamases (ESBL)-, ampC- or carbapenemase-producing Gram-negative bacilli in patients awaiting solid organ transplantation is not recommended in a scenario of endemic infection. (B-III) However, in a situation of outbreak, active screening cultures and contact precautions in colonized patients are recommended (B-II).
- Intestinal decolonization of colonized patients with MDR Enterobacteriaceae prior to transplantation is not recommended because of its poor efficacy in the long term. (C-II) However, it may be evaluated during outbreaks (C-III).
- While in most cases ESBL-producing *E. coli* do not need single-bed isolation, ESBL-producing *K. pneumoniae* and Enterobacteriaceae producing derepressed ampC b-lactamases or carbapenemases require single-bed isolation and contact precautions (B-II).

## Gram-negative MDR

- For the treatment of ESBL- or derepressed ampC b-lactamase-producing Enterobacteriaceae infections in hospitalized SOT patients, we recommend the use of ertapenem when the strain is susceptible, instead of imipenem, meropenem or doripenem, for ecological reasons (B-III).
- The cornerstone of the treatment of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae is colistin or polymyxin B. In most cases, combination antibiotic therapy with tigecycline, aminoglycosides, fosfomycin and/or carbapenems is desirable (B-III).

## Non-fermenter MDR

- Pre-transplantation lung colonization by MDR/XDR *P. aeruginosa* (B-II) or *B. cenocepacia* (B-III) is not an absolute contraindication for lung transplantation. If present, this colonization should be evaluated together with other co-morbidities to assess whether their combination might lead to unacceptably high post-transplant mortality.
- To avoid colonization by non-fermenters, antibiotic therapies should be used with parsimony, and contact between patients both pre- and post-transplantation should be avoided (B-II).
- Treatment of MDR/XDR non-fermenters should include combination therapies using two to three classes of antibiotics based on resistance phenotypes (B-II).
- Time-dependent antibiotics (beta-lactam) should be given as prolonged or continuous infusion, whereas concentration-dependent antibiotics (aminoglycosides and fluoroquinolones) should be given in high once-daily doses (B-II).

# Isolation, Screening, Dekolonisation

	Contact precautions	Isolation room	Screening cultures	Decolonization	Environment cleaning
Methicillin-resistant <i>S. aureus</i>	Recommended	Recommended	Recommended prior to transplantation	Consider chlorhexidin bathing in areas of high prevalence during ICU stay Consider nasal mupirocin for colonized patients in conventional wards	Recommended
Vancomycin-resistant enterococci	Recommended	Recommended	Only recommended during outbreaks or in areas with high prevalence of VRE	Not recommended	Recommended
ESBL-producing <i>E. coli</i>	Recommended	Not recommended	Not recommended	Not recommended	Recommended during outbreaks and optional when infections are epidemic
ESBL or ampC-producing Enterobacteriaceae (other than ESBL-producing <i>E. coli</i> )	Recommended	Recommended	Not recommended	Not recommended	Recommended
KPC-producing <i>K. pneumoniae</i>	Recommended	Recommended	Recommended	Not recommended	Recommended
MDR/XDR non-fermentative Gram-negative bacilli	Recommended	Recommended <sup>a</sup>	Recommended prior to lung transplantation Not recommended for other SOT	Not recommended	Recommended

# Empfohlene Impfungen

Recommendations for screening of donor and recipient prior to solid organ transplantation and to minimize transmission of donor-derived infections

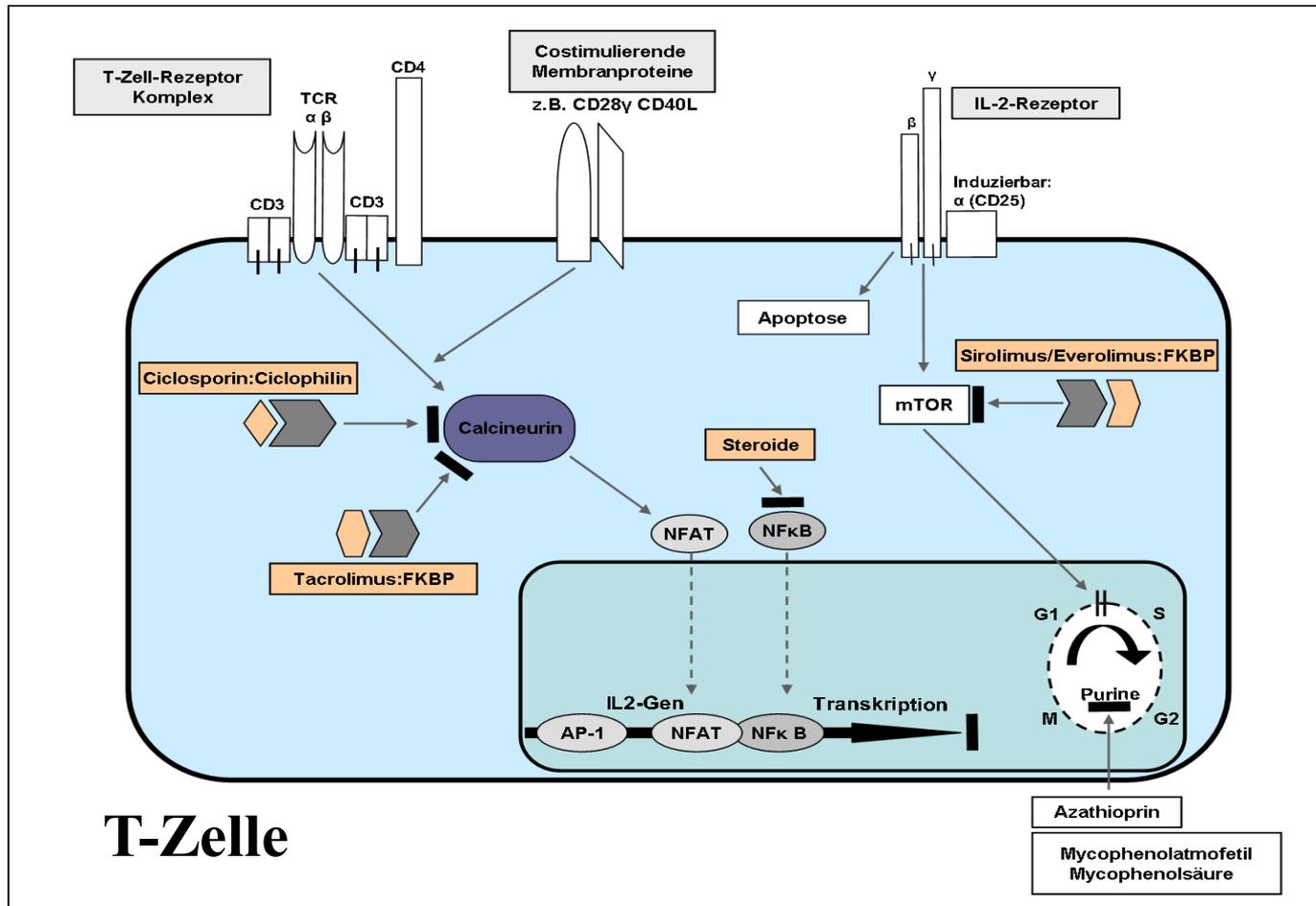
O. Len<sup>1,2</sup>, C. Garzoni<sup>2,3\*</sup>, C. Lomberas<sup>4</sup>, I. Molina<sup>1</sup>, Y. Meije<sup>1</sup>, A. Pahissa<sup>1</sup>, P. Grossi<sup>5</sup> on behalf of the ESCMID Study Group of Infection in Compromised Hosts (ESGICH)

**TABLE 2. Recommended vaccines for recipients**

Vaccine	Scheme	Before Tx	After Tx
Varicella	2 doses (0, 1 month)	Last dose 1 month before Tx	Contraindicated if active immunosuppression
MMR	2 doses (0, 1 month)	Last dose 1 month before Tx	Contraindicated if active immunosuppression
<i>S. pneumoniae</i>	1 dose	Last dose 2 weeks before Tx	After 6 months of Tx
Influenza	1 dose	Last dose 2 weeks before Tx	After 6 months of Tx
HBV	Fast (0, 1, 2, 6-12 months) Accelerated (0, 7, 21 days, 12 months) Double dose if high immunosuppression	Last dose 2 weeks before Tx	After 6 months of Tx
HAV	2 doses (0, 6 months)		
dT	According to previous immunization status		

Tx, transplantation; MMR, measles, mumps, rubella; HBV, hepatitis B virus; HAV, hepatitis A virus; dT, diphtheria and tetanus; dTpa, diphtheria

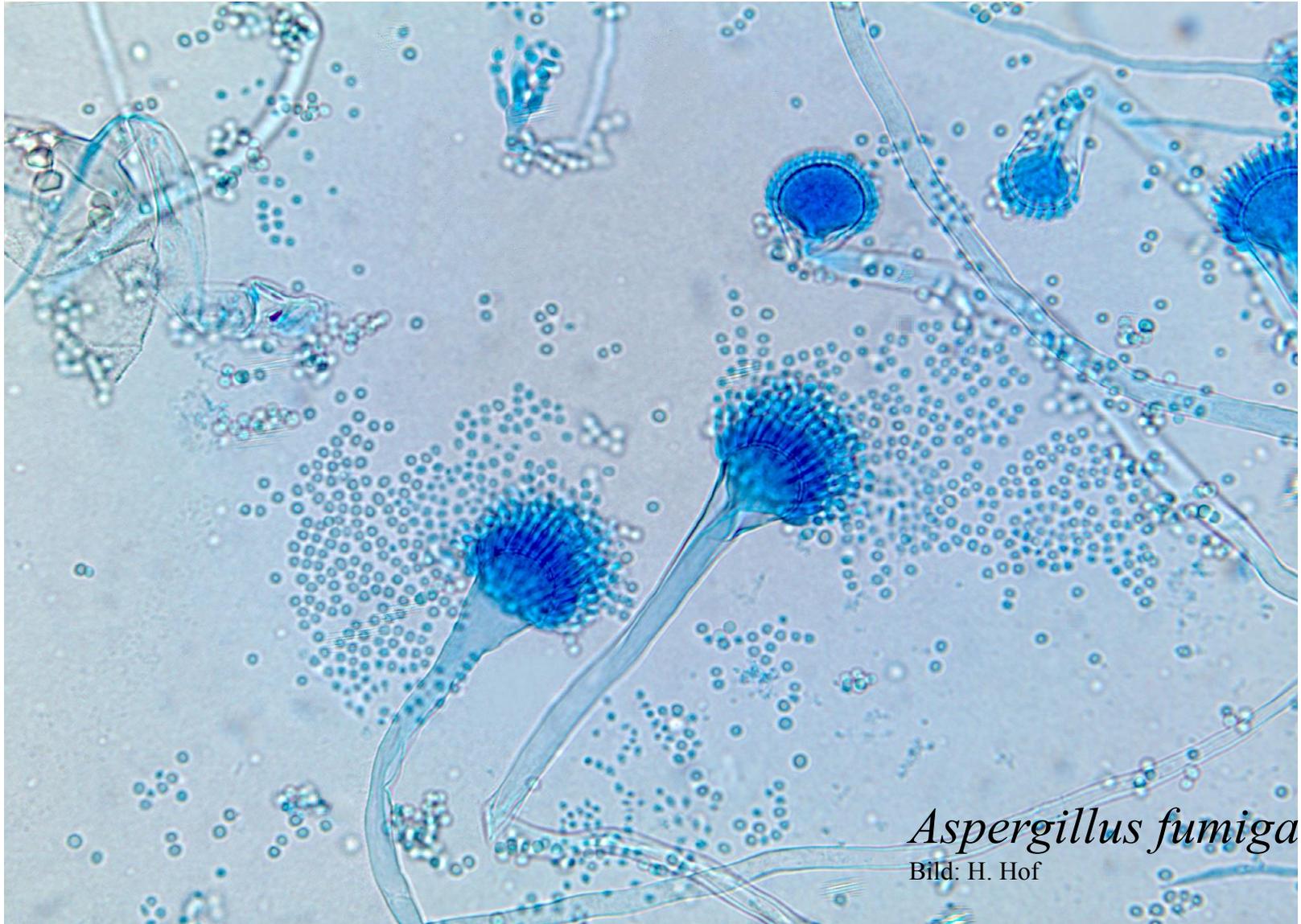
# Überblick: Wirkmechanismen der Immunsuppressiva



# Effekte der Immunsuppressiva

- **Kortikode** Bindung intrazellulärer Rezeptoren  
Hemmung d. Transkription der Gene proinflammat. Zytokine (z.B. IL-1, IL-2)  
→ **Unspezifisch/unselektiver entzündungshemmender Einfluss**
- **Calcineurininhibitoren** (Ciclosporin A, Tacrolimus (FK507))  
blockieren die Bindung von  $\text{Ca}^{2+}$  an Calcineurin  
Calcineurin/ $\text{Ca}^{2+}$  aktiviert den Transkriptionsfaktors NF-AT,  
der unter anderem die Synthese von Interleukin-2 (IL-2) bewirkt  
→ **immunsuppressive Wirkung über die Hemmung der Freisetzung von IL-2 aus T-Zellen**
- **MMF/MPA** Hemmung der Inosinmonophosphatdehydrogenase  
Blockade der „de-novo“-Purin-Synthese  
T-Zellen hiervon in ihrer Proliferation abhängig  
→ **T-Zell-spezifische antiproliferative Wirkung**
- **mTOR-Inhibitoren** (Sirolimus, Everolimus)  
bilden mit dem Immunophilin FKBP einen Komplex, der die zytosolische Proteinkinase „*mammalian target of Rapamycin*“ (mTOR) deaktiviert  
→ **Blockade der IL-2-Rezeptor-vermittelten Signaltransduktion und Aktivierung von T-Killerzellen**  
→ **Stopp des Zellzyklus in der G1-Phase**

# Pilze



*Aspergillus fumigatus*

Bild: H. Hof

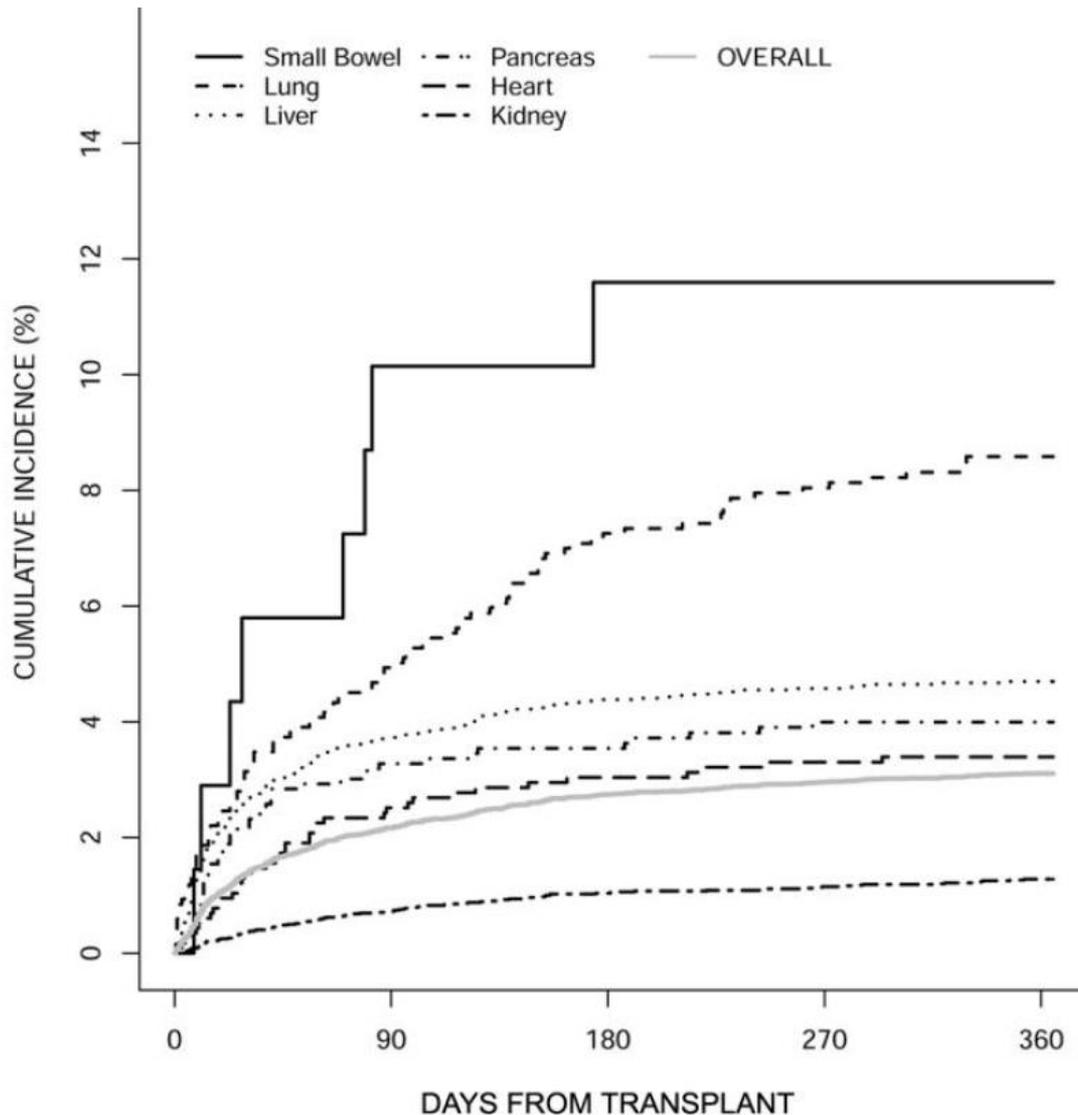
# Invasive Fungal Infections among Organ Transplant Recipients: Results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET)

Peter G. Pappas, Barbara D. Alexander, David R. Andes, Susan Hadley, Carol A. Kauffman, Alison Freifeld,

Clinical Infectious Diseases 2010;50:1101-1111

Pilzinfektion	Niere (n = 332)	Leber (n = 378)	Pankreas (n = 128)	Lunge (n = 248)	Herz (n = 99)	Dünndarm (n = 22)
Candidiasis	164 (49)	255 (68)	97 (76)	56 (23)	48 (49)	19 (85)
Aspergillosis	47 (14)	42 (11)	6 (5)	109 (44)	23 (23)	0 (0)
Zygomycosis	8 (2)	9 (2)	0 (0)	8 (3)	3 (3)	0 (0)
Other mold	10 (3.0)	9 (2.4)	4 (3.1)	49 (19.8)	7 (7.1)	0 (0.0)
Unspecified mold	7 (2.1)	8 (2.1)	0 (0.0)	7 (2.8)	2 (2.0)	0 (0.0)
Cryptococcosis	49 (15)	24 (6)	6 (5)	6 (2)	10 (10)	1 (5)
Endemic mycoses	33 (10)	17 (5)	8 (6)	3 (1)	3 (3)	0 (0)
Pneumocystosis	5 (1)	0 (0)	1 (1)	4 (2)	3 (3)	0 (0)
Other yeast	6 (1.8)	9 (2.4)	5 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5)
Unspecified yeast	3 (0.9)	5 (1.3)	1 (0.8)	6 (2.4)	0 (0.0)	1 (5)

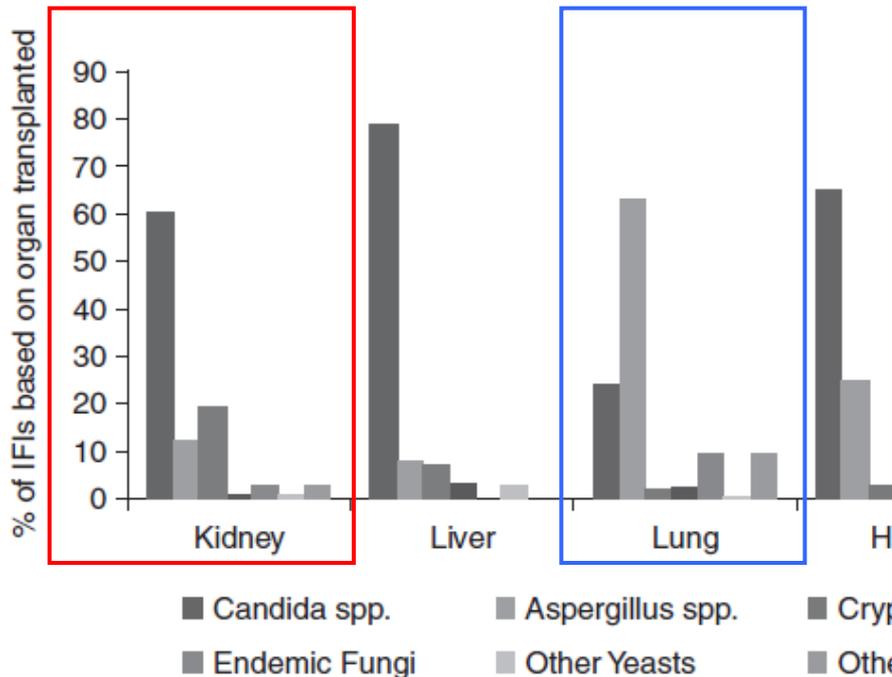
# Invasive Fungal Infections among Organ Transplant Recipients: Results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET)



# Pilzinfektionen nach SOT

## Epidemiology and outcome of fungal infections in solid organ transplant recipients

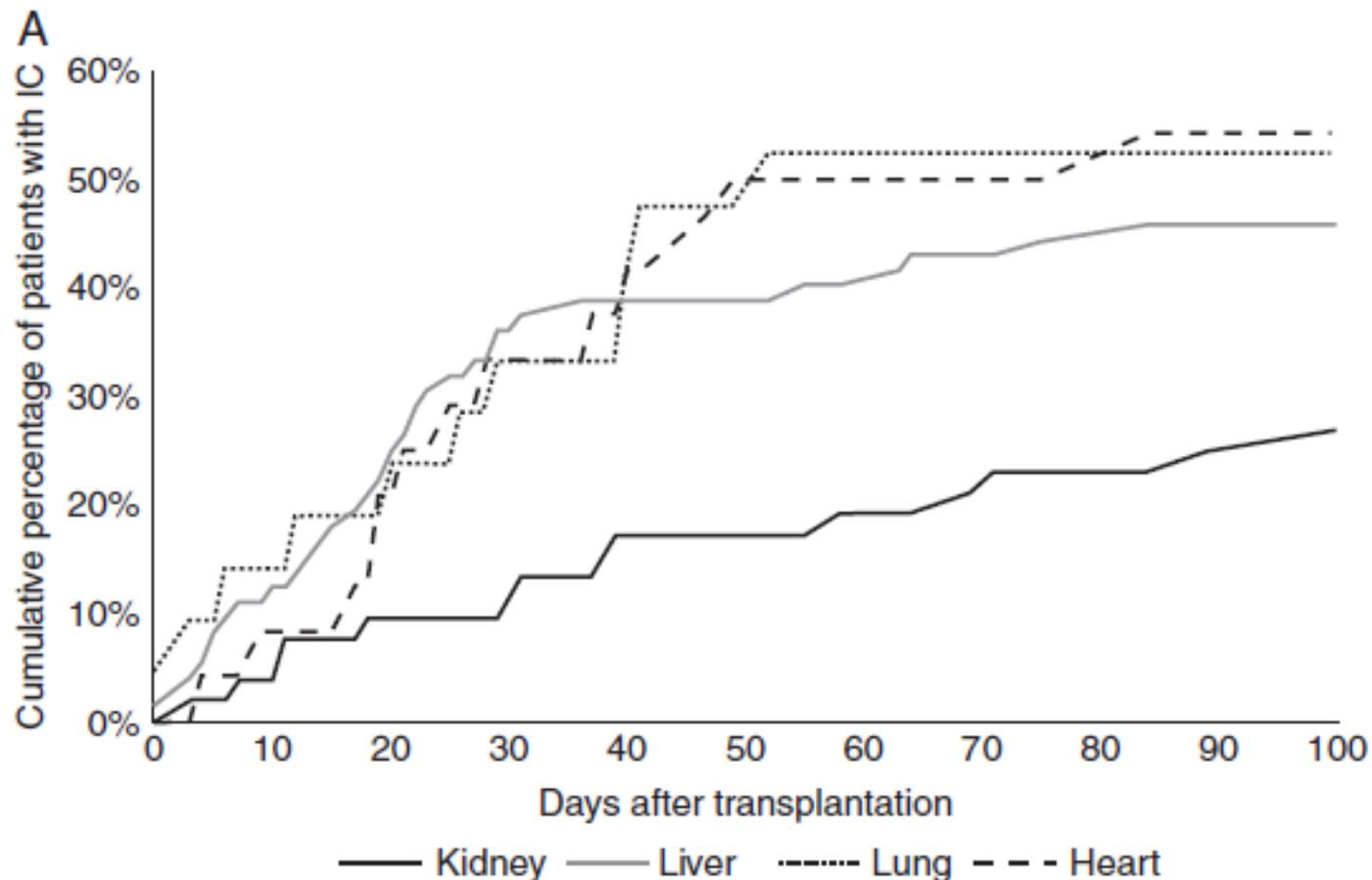
D. Neofitis



IFI <sup>1</sup>	Lung	Kidney
	N = 134 (%)	N = 109 (%)
<i>Candida species</i> <sup>2</sup>	32 (23.9)	66 (60.6)
<i>Candida albicans</i>	21 (65.6)	33 (50.0)
<i>Candida glabrata</i>	7 (21.9)	20 (30.3)
<i>Candida krusei</i>	0	3 (4.5)
<i>Candida parapsilosis</i>	3 (9.4)	6 (9.1)
<i>Candida tropicalis</i>	1 (3.1)	4 (6.1)
<i>Aspergillus species</i>	80 (63.0)	13 (11.9)
<i>Aspergillus flavus</i>	6 (7.5)	1 (7.7)
<i>Aspergillus fumigatus</i>	50 (62.5)	11 (84.6)
<i>Aspergillus niger</i>	11 (13.7)	0
<i>Aspergillus terreus</i>	4 (5.0)	0
Other	6 (7.5)	1 (7.7)
Unknown	3 (3.7)	0
<i>Cryptococcus species</i>	3 (2.2)	21 (19.3)
Zygomycetes <sup>3</sup>	3 (2.2)	1 (0.9)
<i>Rhizopus</i>	2 (66.7)	1 (100.0)
Endemic fungi <sup>4</sup>	2 (1.5)	4 (3.7)
<i>Histoplasma species</i>	0	3 (75.0)
Other yeast <sup>5</sup>	1 (0.7)	1 (0.9)
Other molds <sup>6</sup>	13 (9.7)	3 (2.7)
<i>Fusarium species</i>	3 (23.0)	0
<i>Scedosporium apiospermum</i>	5 (38.5)	0

# Epidemiology and outcome of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients

D. Neofytos *Transpl Infect Dis* 2010; 12: 220–229.



# Risikofaktoren

	<b><i>Candida</i></b>	<b><i>Aspergillus</i></b>
<b>Leber</b>	Lange Operationsdauer, Notwendigkeit von Revisionen Retransplantation Nierenversagen, Nierenersatzverfahren Biliodigestive-Anastomose Hoher Transfusionsbedarf	Retransplantation Nierenversagen, Nierenersatzverfahren Reoperation Behandlung einer akuter Abstoßungsreaktion
<b>Lunge</b>	Notwendigkeit einer ECMO	unilaterale Transplantation Frühe Bronchusischämie CMV-Infektion Behandlung einer akuter Abstoßungsreaktion Aspergilluskolonisation vor Transplantation Aspergilluskolonisation innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation
<b>Herz</b>	Einsatz von Unterstützungssystemen ( <i>Ventricular assist devices</i> ; VAD) Nierenversagen, Nierenersatzverfahren	Aspergilluskolonisation Reoperation CMV-Infektion Nierenversagen, Nierenersatzverfahren Invasive Aspergillosis im Vorfeld der Transplantation
<b>Niere</b>	<b>Transplantatversagen, Nierenersatzverfahren</b>	<b>Transplantatversagen, Nierenersatzverfahren</b> <b>Langdauernde Hochdosis-Kortikoidtherapie</b>
<b>Pankreas</b>	Enteraler Anschluss Thrombose der Gefäßversorgung Posttransplantationspankreatitis	
<b>Dünndarm</b>	Transplantatversagen, -abstoßung Anastomosenkomplikationen Notwendigkeit von Revisionsoperationen Multiviszerale Transplantation	

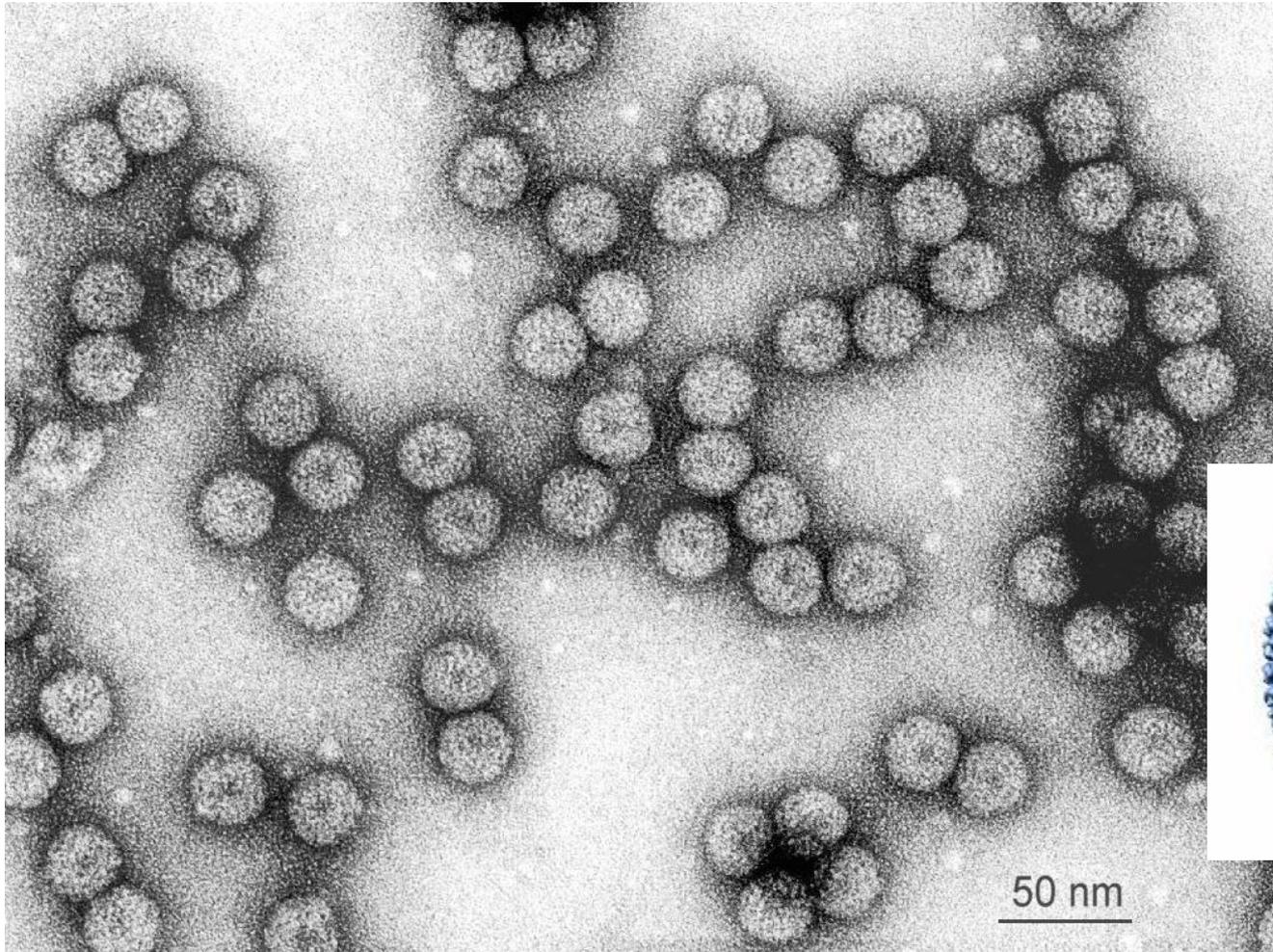
PAPPAS PG (2009) Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 48:503-535

PAPPAS PG (2009) Candida in solid organ transplant recipients. Am J Transplant 9 Suppl 4:S173-179

SINGH N (2009) Invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients. Am J Transplant 9 Suppl 4:S180-191

WALSH TJ (2008) Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 46:327-360

# Viren



Cytomegalie Virus

## Viren

- CMV CMV-Infektion/-Erkrankung
- EBV PTLD
- Hepatitis B und C
- Polyomavirus
- Papillomavirus
- HHV-8

## Klinische Manifestation - CMV

- CMV-Infektion (asymptomatik)  
CMV-Antigenität  
CMV-DNAämie
- Virales Syndrom:  
leichte Symptomatik
- CMV-Erkrankung:  
schwere Symptomatik

### **leichte Symptomatik**

- ▷ Fieber
- ▷ atypische Lymphozytose
- ▷ Leukozytopenie
- ▷ Thrombozytopenie
- ▷ Myalgie
- ▷ Arthralgie

### **schwere Symptomatik**

- ▷ interstitielle Pneumonie
- ▷ Hepatitis
- ▷ Colitis, Gastritis, Ösophagitis
- ▷ Retinitis
- ▷ Enzephalitis

## CMV-Infektion

### Risiko:

- CMV-Status Empfänger/Spenderorgan
- CMV+ Blutprodukte
- Neuinfektion

### Indirekte Folgen:

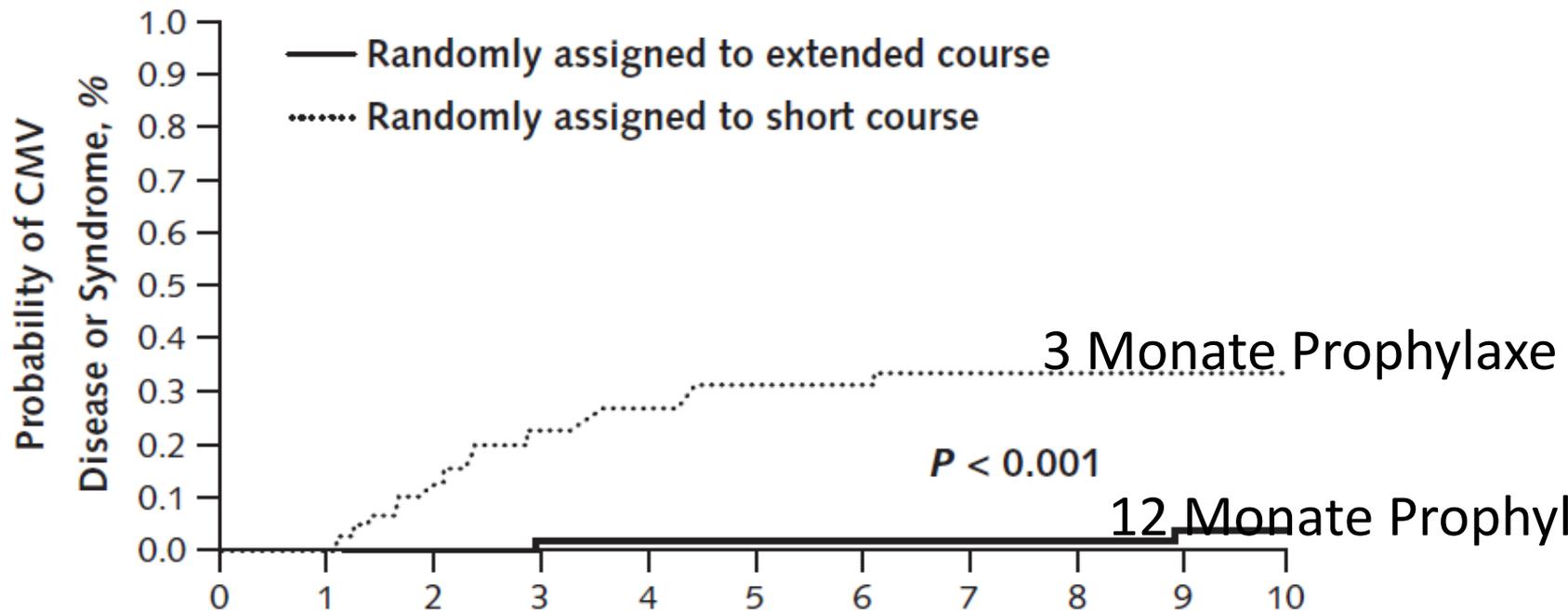
- Transplantatschädigung
  - Vaskulopathie
  - Akute und chronische Abstoßung
- Immunmodulation
  - Opportunistische Superinfektion

# Extended Valganciclovir Prophylaxis to Prevent Cytomegalovirus After Lung Transplantation

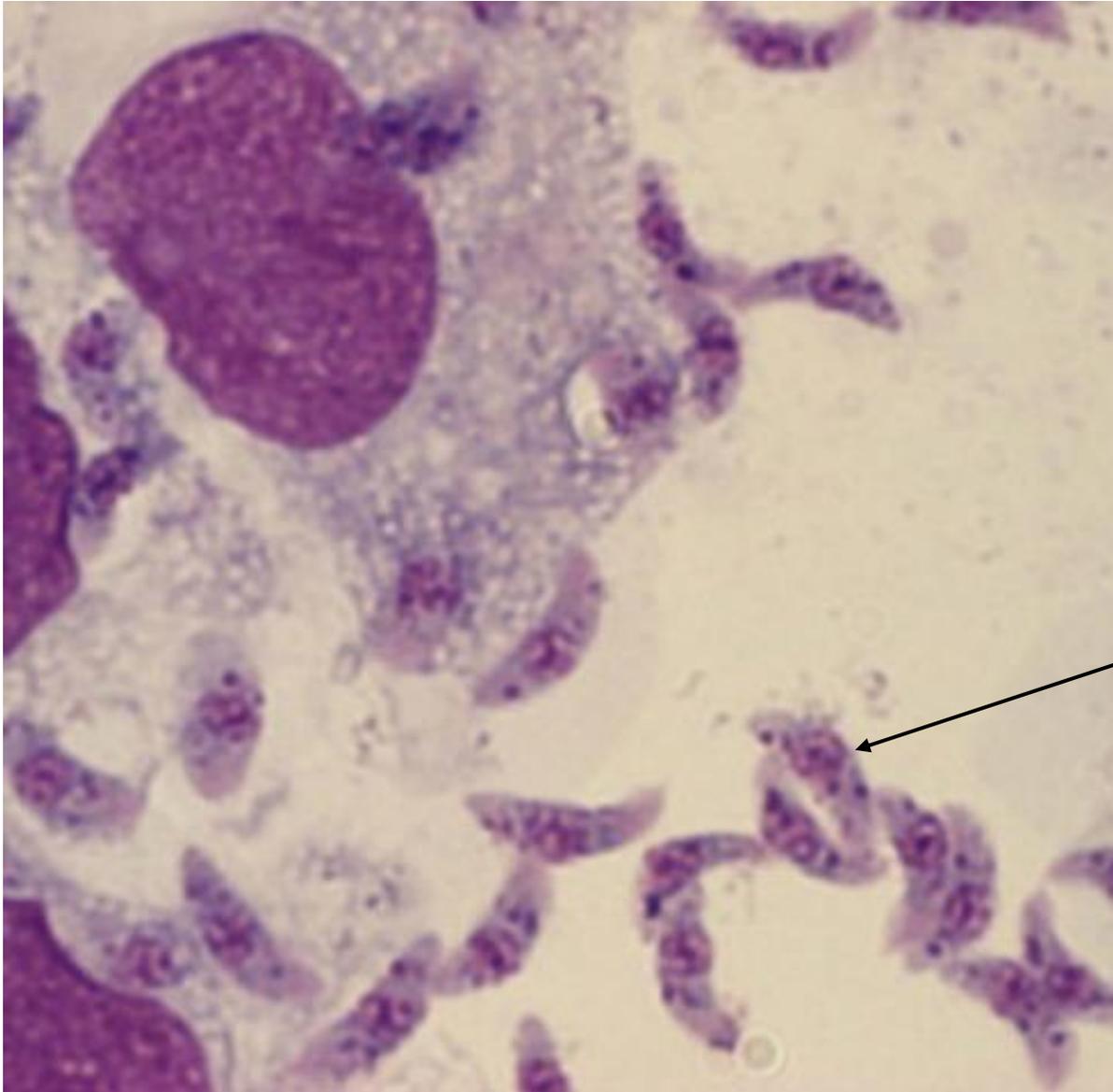
A Randomized, Controlled Trial

Scott M. Palmer, MD, MHS; Ajit P. Limaye, MD; Missy Banks, BS; Dianne Gallup, MS; Jeffrey Chapman, MD; E. Clinton Lawrence, MD;

*Ann Intern Med.* 2010;152:761-769.



# Parasiten



Toxoplasma gondii

# Toxoplasma gondii

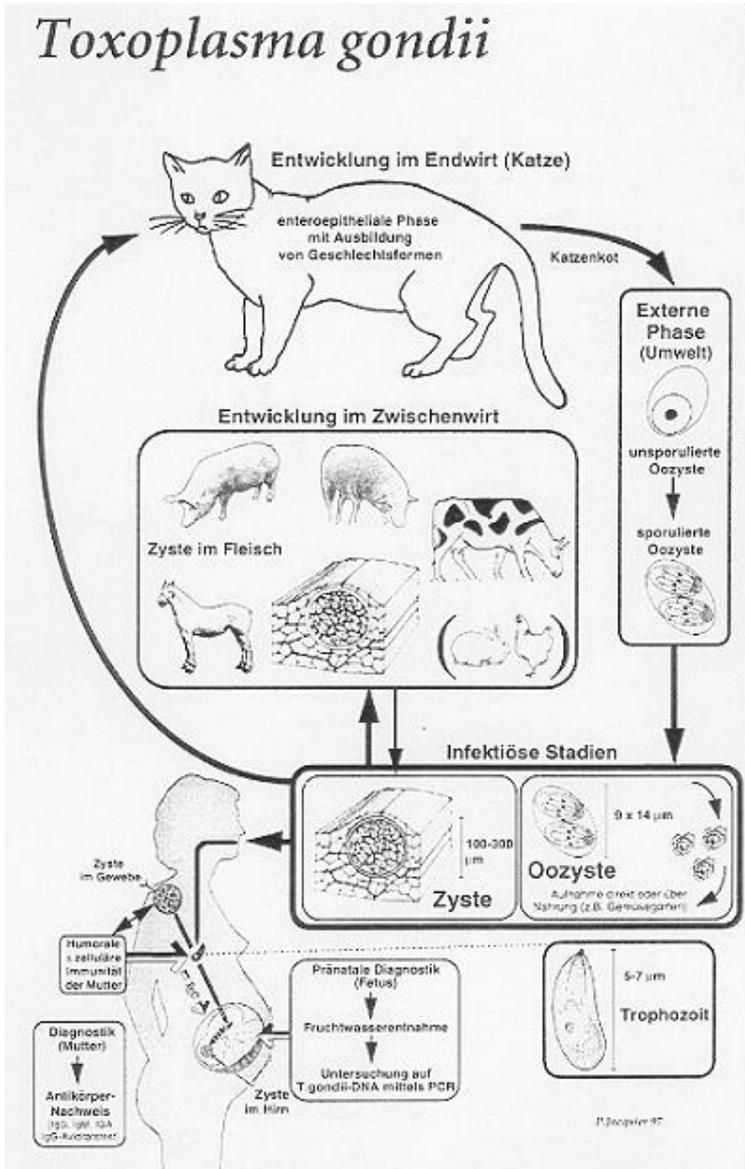


Abb.: Dr. Patrick Jacquier, Labor. ParaDiag, Bern

## a) Katzen

Endwirt von *Toxoplasma gondii*, Toxoplasmen-Eier werden mit dem Katzenkot (Erstinfizierte Katzen, Jungtiere) ausgeschieden.

## b) Erdreich

Mit Katzenkot gelangen die Toxoplasmen-Eier in die Erde. Sehr widerstandsfähig gegenüber äußeren Einflüssen, im feuchten Erdreich mehrere Jahre infektiös bleiben.

## c) Fleisch

Nutztiere erwerben Toxoplasmen

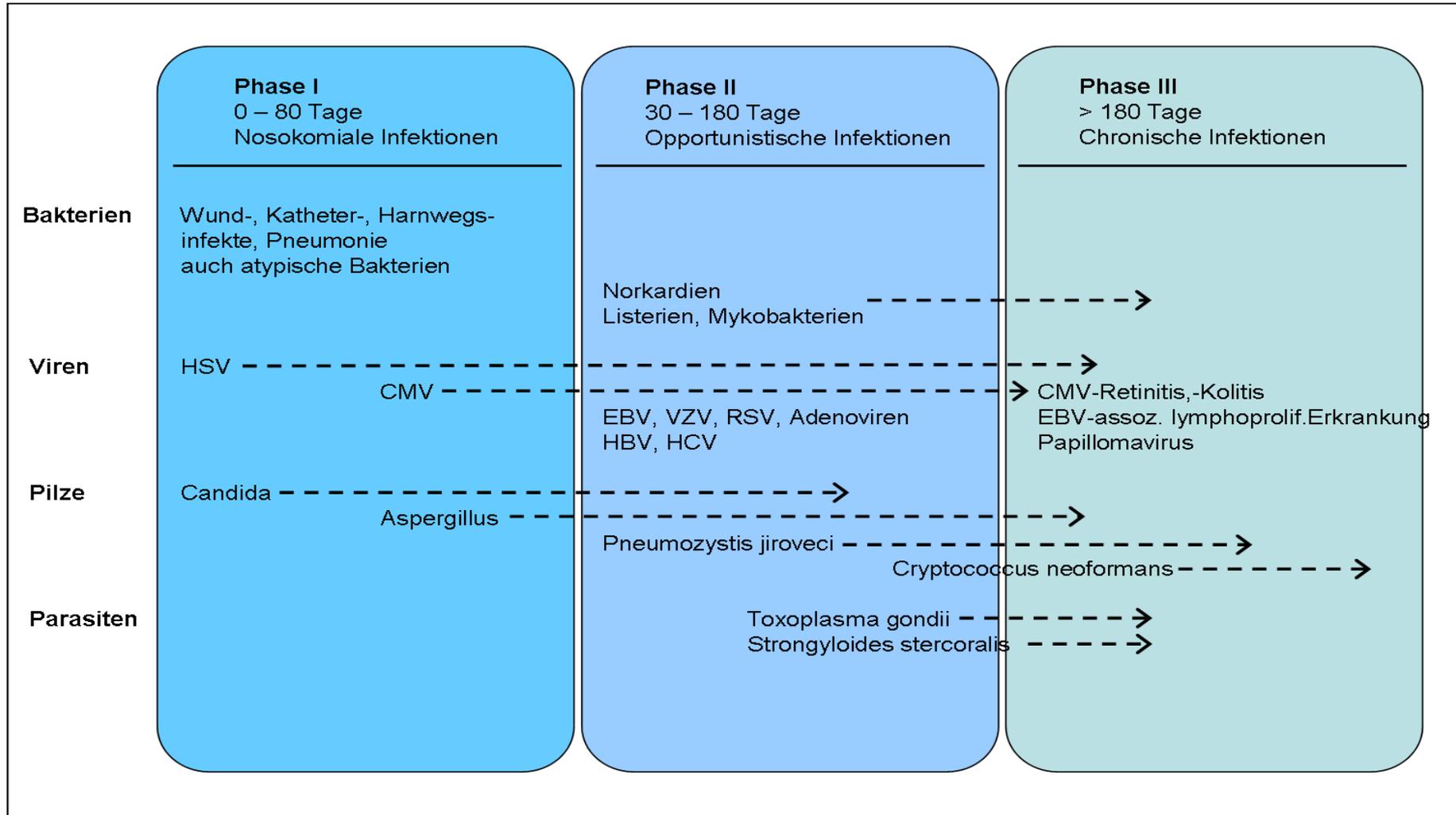
## Prävention - Allgemein

- Vermeidung von engem Kontakt mit Infektionserkrankungen (Erkältungen, Hauterkrankungen, Kinderkrankheiten, usw.)
- Vermeidung von engem Kontakt mit Personen, die aktuell mit einem Aktivimpfstoff geimpft wurden
- Vermeidung mit Kontakt mit Fäkalien
- Gewöhnliche Geschirr und Wäschereinigung
  
- Schutz vor der UV-Strahlung

## Prävention - Allgemein

- Blumenerde/Kompost enthalten eine Vielzahl von Bakterien und Pilzen:
  - Hydrokulturen oder Tongranulat im Innenbereich
  - Schutzhandschuhe, ggf. Schutzmasken, insbesondere bei erhöhter Staubentwicklung
- In geschlossenen Räumen mit hohen Wasser- oder Lufttemperaturen (Hallenbäder, Sauna) ist die Keimbelastung oft höher als im Freien (Meer, Freibad)

# Infektionen nach Transplantation



# Risiko für Infektionen nach Transplantation

**From the classic concepts to modern practice**

**J. A. Fishman**

*Transplant Infectious Disease and Compromised Host Center, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA*

## **Infektionsprotektive Faktoren**

- Immunologische Toleranz
- Gutes HLA matching
- Technisch erfolgreiche Operation
- Gute Transplantatfunktion
- Sinnvoll angepasste perioperative Prophylaxe
- Effektive antivirale Prophylaxe
- PCP-Prophylaxe
- Impfungen

## Future Directions

- Individualisierte Prophylaxe und individualisierte Immunosuppression (genomics, pharmacogenomics and proteomics, graft- und pathogen-spezifische Bewertung der zell-vermittelten Immunfunktion)
- Strategien zur Toleranz-Induktion
- Impfstoffe gegen CMV and andere Pathogene
- Verbesserte mikrobiologische Diagnostik (z.B. multiplexed assays)
- Sinnvollere Einsatz von antimikrobiellen Substanzen
- Untersuchung der Mechanismen der von (Virus-) Infektionen / Sepsis, die Transplantierte für opportunistische Infektionen, Tumorerkrankungen und Abstoßung prädisponieren ('microbially-determined immune modulation (MDIM))
- Bedeutung des Mikrobioms und der angeborenen Immunität für die Kontrolle der Immunfunktion

## Diagnostik

- Positive Blutkulturen bestätigen die Diagnose einer Pilzinfektion (*Candida*, selten Schimmelpilze: *Scedosporium* spp., *Fusarium* spp.), (AIII).
- Histologisch nachgewiesene Gewebeinvasion, Nachweis aus sterilen Geweben und Flüssigkeiten (nicht aus Drainagen gewonnen) bewiesen Mykosen, (AIII).
- (1,3)-beta-D-Glucan Bestimmungen werden zum Ausschluss von Candidainfektionen bei Erwachsenen SOT Patienten mit Va. Mykose empfohlen, (CIII)
- b-D-glucan aus Serum kann bei der Diagnose einer Mykose (außer Cryptococcosis und Mucormycosis) in Zusammenschau mit klinisch-radiologischen Kriterien und dem Ausmaß der Immunosuppression helfen (CAVE: falsch-positive Resultate), (B-II).

## 1,3- $\beta$ -D-Glucan

- (1,3)- $\beta$ -D-Glucan ist ein **Hauptbestandteil der pilzlichen Zellwand** verschiedener Pilze (u.a. *Pneumocystis*, *Aspergillus*, *Candida*)
  - Für *Candida*: Sensitivität ca. 80%; Spezifität für Infektion sehr variabel 50-80%; **unklarer Cut-off**; ein Vorschlag:  
BDG negativ <60pg/ml, intermediär 60-120pg/ml, positiv >120pg/ml  
**Intraabd. Candidiasis vs. Kolonisation:** 253 pg/ml vs. 99 pg/ml
  - Unzureichende Datenlage als Mittel der Therapiesteuerung
- **Guter negativer Prädiktiver Wert:** bei negativem 1,3- $\beta$ -D-Glucan ist ein Absetzen einer empirischen Therapie wohl möglich

Falsch positive Werte: z.B. bei >30g Albumin Substitution, Immunglobuline (Filtergaze bei Herstellung), verschiedene Penicillin-AB

## Diagnostik - Bildgebung

- Sonographie (BIII), CT oder MRT (AII) werden zur Diagnose von mykotischen Abszessen von Leber, Niere oder Milz empfohlen, CT ist sensitiver als Sonographie zur Diagnose von Mikroabszessen der Leber (BIII).

## Diagnostik - Aspergillus

- Bestimmung von GM Antigen im Plasma oder Serum sollte nicht zur Routinediagnose oder Behandlungsmonitoring einer IA in SOT Patienten dienen, (DIII).
- Bestimmung von GM Antigen in BAL (AII) oder CSF (BIII) ist nützlicher für die Diagnose der IA (AII) und sollte wenn immer möglich genutzt werden.
- PCR sollte nicht als Routinediagnostik oder Behandlungsmonitoring der IA bei SOT Patienten, (DIII).
- Der Nachweis von Schimmelpilz-PCR aus BAL oder Sputum kann insbesondere bei Lungen-/Herz Tx zur Risikoabwägung durchgeführt werden, (BII).

## Diagnostik – Aspergillus: Bildgebung

- Bei V.a. eine IA ist ein HR-Thorax-CT empfohlen, da es sensitiver als der Röntgen ist, (AII).
- Der Therapieerfolg sollte mittels HR-Thorax-CT (alle 7–10 Tage) innerhalb der ersten Wochen der Therapie erfolgen, (AIII).

## Spezielle Betrachtung LungenTx

- Bei positiver Sputumkultur mit Aspergillus spp., sollte eine Bronchoskopie und ein HR-Thorax-CT zum Ausschluss einer tracheobronchialen und/oder invasive IA erfolgen, (BIII).
- Bei positivem GM in der BAL, sollte ein HR-Thorax-CT zum Ausschluss einer pulmonalen IA erfolgen, (AIII).

# Sichere Diagnose Aspergillose: eine Studieneinteilung

## **Bewiesen**

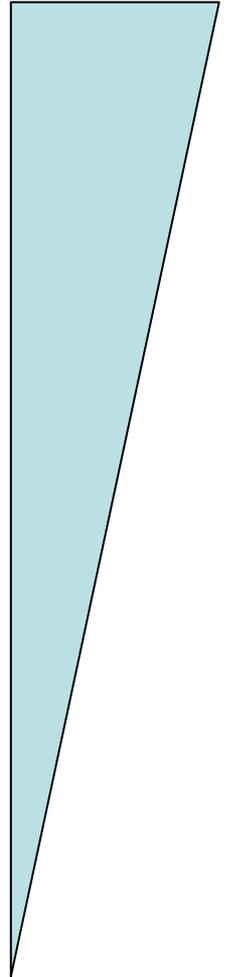
- Histopathologisch nachgewiesene Gewebeinvasion durch *Aspergillus* Hyphen

## **Mutmaßlich**

- *Aspergillus* positive Kultur der oberen Atemwege
- Klinische Symptome
- Radiologische Zeichen einer pulmonalen Infektion
- Host factors/semi-quantitative Asp pos BAL

## **Kolonisation**

- *Aspergillus* positive Kultur
- $\geq 1$  Kriterium der putativen IA fehlend



## Diagnostik - andere

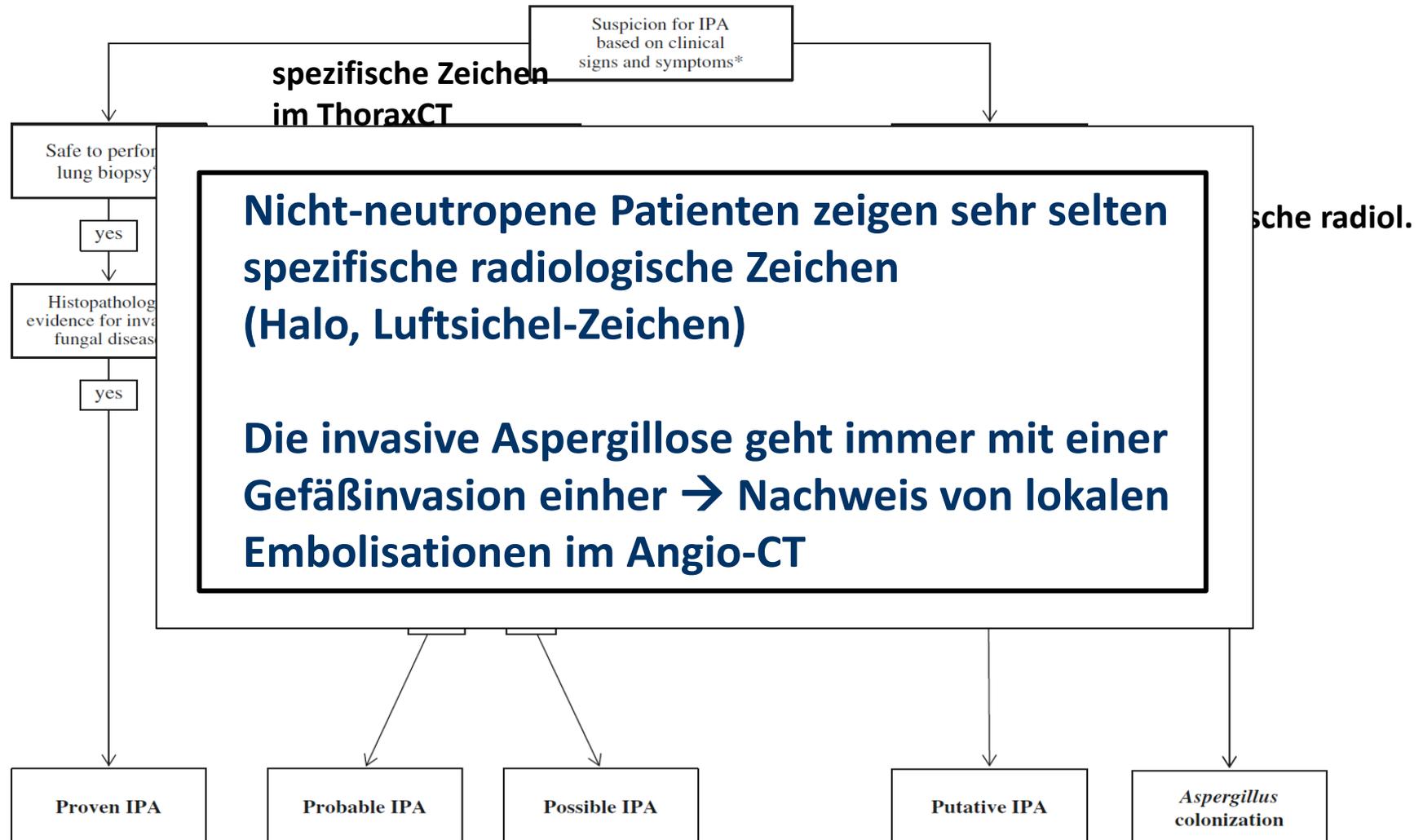
- Nachweis von Kryptokokken-Antigen in Serum oder CSF und der Nachweis in Blutkultur, Hautläsionen und Urinkulturen sind entscheidende diagnostische Techniken bei V.a. Kryptokokkose (AII).
- Bei V.a. kranialer Pilzinfektion sind CT (BII) oder MRT (AII) is recommended.
- MRT ist sensitiver als ein CT zum Nachweis der Kryptokokkose, (A-II)
- Für sino-nasal Mykosen sind CT und MRT empfohlen, (AIII).
- Für Haut- und Weichteilinfektionen wird ein MRT als Bildgebung empfohlen (AIII).

## Candidiasis - Therapie

- Nicht-neutropene SOT Patienten: **initial Echinocandine (AIII)**, alternativ, L-Ampho B (CAVE: Nephrotoxizität, insbesondere bei NTx) (AIII), Fluconazole wird zurückhaltend empfohlen (CIII).
- Bei Candida-Nachweis sollte eine **Resistenztestung** erfolgen. Bei *C. parapsilopsis* sind Fluconazol (BIII) oder L-Amphotericin B (AIII) Alternativen.
- **Wechsel zu oralem Fluconazol kann nach 10 Tagen IV Therapie** erwogen werden, wenn *Candida* spp. sensibel ist, der klinische Zustand stabil ist, orale Nahrungsaufnahme möglich ist und drug–drug interaction (CYP3A4) managebar erscheinen (BIII).
- Bei *C. glabrata* oder *C. krusei* sollte ein **Echinocandin (BIII)** oder L-Amphotericin B weiter genutzt werden (BIII).

Despoina Koulenti  
Dirk Vogelaers  
Stijn Blot

# What's new in invasive pulmonary aspergillosis in the critically ill



# Invasive Aspergillose: chirurgische Therapie erwägen!

Organ involvement	Recommendation
Injuries close to large vessels and/or pericardium	Resection of the lesion
Pericardium involvement	Pericardiectomy
Chest wall invasion by lung injury	Chest injury and chest wall resection is needed (possible later reconstruction)
Empyema	Chest tube drainage is required or even surgical drainage and thoracotomy (whether organized or infiltrative)
Haemoptysis secondary to a pulmonary lesion	Cavity resection vs. embolization
Skin and soft tissue involvement	Debridement and resection with wide margins
Endocarditis	Remove all devices
	Vegetation and infected valve resection is required
Osteomyelitis	Debridement and cleaning of the affected tissue, with subsequent possibility of reconstruction is required (musculoskeletal grafts or bone grafts)
Sinusitis	Cleaning, curettage and resection of affected tissue is needed
Central nervous system involvement	Resection and withdrawal of affected tissue and space-occupying lesions is required
Endophthalmitis/panophthalmitis	Vitrectomy, evisceration or enucleation, as required

# Empfohlenes Screening für Donor und Empfänger

Recommendations for screening of donor and recipient prior to solid organ transplantation and to minimize transmission of donor-derived infections

O. Len<sup>1,2</sup>, C. Garzoni<sup>2,3\*</sup>, C. Lomberas<sup>4</sup>, I. Molina<sup>1</sup>, Y. Meije<sup>1</sup>, A. Pahissa<sup>1</sup>, P. Grossi<sup>5</sup> on behalf of the ESCMID Study Group of Infection in Compromised Hosts (ESGICH)

Test or study	Donation if test positive
Medical evaluation and studies Medical and social history* Physical examination* Chest radiograph* Bronchoscopy with bronchoalveolar lavage**	Not contraindicated. Individual evaluation in the case of multidrug resistance, and fungal and mycobacterial colonization. Treat the recipient.
Tests for bacterial infection Rapid plasma reagin (RPR) or other serological test for syphilis* Tuberculin skin test*** Blood cultures <sup>†</sup>	Not contraindicated but treat the recipient  Not contraindicated but treat the recipient. Individual decision in

\*, test recommended for both donor and recipient;  
 \*\*, test recommended for lung donor and recipient;  
 \*\*\*, test recommended for recipient;  
<sup>†</sup>, test recommended for donor;  
<sup>‡</sup>, test recommended for heart donor and recipients, especially in areas of high endemicity.

# Empfohlenes Screening für Donor und Empfänger

Test or study	Donation if test positive
Tests for viral infection	
HIV 1/2 antibody*	Contraindicated but considered for HIV-positive recipient
Cytomegalovirus IgG antibody*	Not contraindicated but essential to define prophylactic strategy after procedure depending on recipient serology
EBV IgG antibody*	Not contraindicated but essential to monitor EBV-negative recipients, especially children
HBsAg*	Contraindicated but considered for HBsAg+ recipients or HBV protective immunity
HBcAc/'HBc alone'*	Not contraindicated but consider antiviral prophylaxis for liver and HBV non-immune recipients
HCV antibody*	Contraindicated but considered for HCV+ recipients
Tests for parasitic infection	
Toxoplasma IgG antibody‡	Not contraindicated but consider prophylaxis for heart transplant

\*, test recommended for both donor and recipient;

\*\*, test recommended for lung donor and recipient;

\*\*\*, test recommended for recipient;

†, test recommended for donor;

‡, test recommended for heart donor and recipients, especially in areas of high endemicity.

HIV: human immunodeficiency virus; EBV: Epstein-Barr virus; HBsAg: hepatitis B virus antigen; HBV: hepatitis B virus; HBcAc: hepatitis B total core antibody; HCV: hepatitis C virus

## SOT spezifische Aspekte

- Initiales Management der Mediastinitis nach Herz Tx besteht aus aggressivem chirurgischem Debridement, die antibiotische Behandlung sollte gegen Gram-positive Erreger aktiv sein, inkl. MDR entsprechend der lokalen Epidemiologie (B-III).
- Rekurrente tracheobronchiale Infektionen nach Lungen Tx sind gewöhnlich mit Strikturen der bronchialen Anastomosen verbunden. Viele Transplantzentren nutzen hier aufgrund geringem Invasionsrisiko inhalative Antibiotika, um Optionen für eine systemische Behandlungen bei schwerwiegenderen Infektionen aufzusparen (C-III).

## Candidiasis - Therapie

- Bei LungenTx mit anastomotischer Tracheobronchitis durch *Candida* spp. wird inhalatives L-Amphotericin B (25 mg 3x/Woche) oder Amphotericin B lipid complex (1x/Tag) plus bronchoskopische Wundtoilette empfohlen (AIII).

**TABLE 5. Recommendations for prophylaxis and treatment of probable and proven polyomavirus-associated nephropathy in kidney transplant recipients**

Based on the presently available data, administration of fluoroquinolones, mTOR inhibitors and intravenous immunoglobulins is not recommended as prophylaxis against BKPyV replication and disease in kidney transplant patients (**CIII**)

In kidney recipients with confirmed (sustained) plasma BKPyV loads or presumptive PyVAN, maintenance immunosuppression should promptly be reduced in a step-wise fashion unless other competing risks are imminent (**AII**)

In kidney transplant patients with proven PyVAN, maintenance immunosuppression should promptly be reduced in a step-wise fashion unless other competing risks are imminent (**AII**)

Presently, a specific immunosuppression minimization strategy can not be recommended, but may consist of reducing the calcineurin inhibitor, and/or reducing and/or discontinuing the antiproliferative drug, switching immunosuppressive drugs, or a combination thereof (**CIII**)

Kidney transplant patients undergoing minimization of maintenance immunosuppression should be followed by measuring at least once- to bi-weekly serum creatinine concentration to estimate renal allograft function and plasma BKPyV loads to identify clearance of viraemia (**BII**)

Kidney allograft biopsy is not routinely recommended in patients in whom immunosuppression has been reduced for treating probable or proven PyVAN and renal allograft function is stable (**AII**)

Kidney allograft biopsy is recommended when renal allograft function significantly decreases from baseline to guide further treatment decisions regarding immunosuppression minimization or treatment of acute rejection (**AII**)

Based on the currently available data, administration of cidofovir, leflunomide, fluoroquinolones, mTOR inhibitors or intravenous immunoglobulins is not recommended as sole or adjunct treatment of kidney transplant recipients with probable or proven PyVAN (**BIII**)

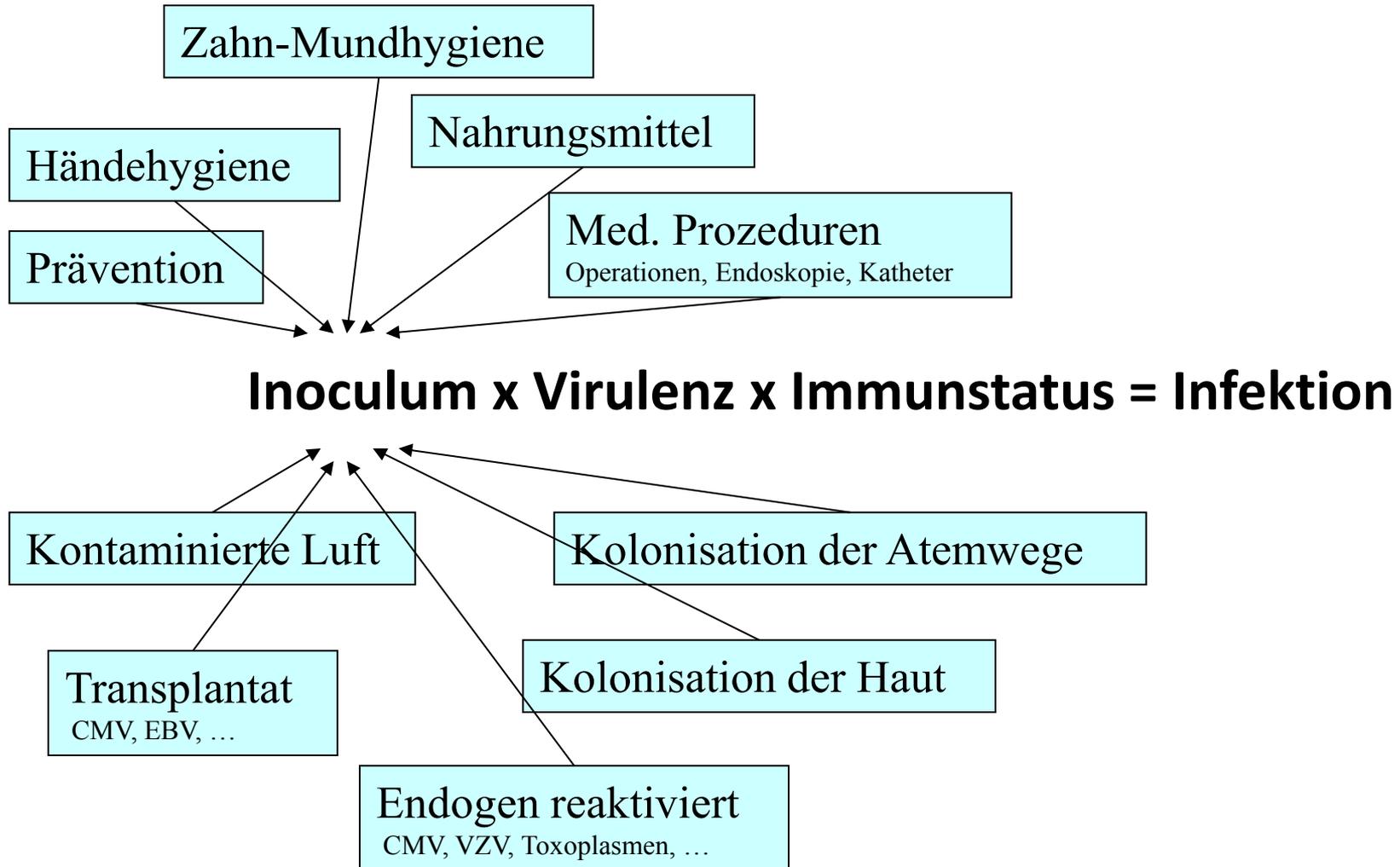
	<b>Brennan et al. 2005[50]</b>	<b>Ginevri et al. 2007[98]</b>	<b>Schaub et al. 2010[99]</b>	<b>Sood et al. 2012[100]</b>
Patients	Adult ( <i>n</i> = 200)	Paediatric ( <i>n</i> = 52)	Adult ( <i>n</i> = 203)	Adult ( <i>n</i> = 240)
BKPyVviraemia <i>n</i> (%)	23 (12)	13 (21)	38 (19)	65 (27) 28 (12.5) with plasma BKPyV load >4log Geq/mL
Proven BK-PyVAN <i>n</i> (%)	None (no protocol allograft biopsy performed)	None (no protocol allograft biopsy performed)	13 (34%) of 38 viraemic patients with allograft biopsy (including protocol allograft biopsy)	5 (21%) of 23 viraemic patients with allograft biopsy (no protocol allograft biopsy)
Intervention	Step 1: discontinue azathioprine or MMF Step 2: reduce CNI	Step 1: reduce CNI Step 2: reduce or discontinue MMF	Step 1: reduce CNI Step 2: reduce or discontinue MMF	Step 1: reduce CNI and reduce MMF Step 2: repeat
Outcome at 1 year				
Clearance of viraemia, %	<b>95</b>	<b>100</b>	<b>92</b>	<b>80</b>
Time to clearance (range)	1.8 months (7–213)	2 months (1–8)	4.4 months (1–22)	6–12 months
Acute rejection, <i>n</i> (%)	<b>1 (4.3)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>3 (8.6)</b>	<b>4 (14.3)</b>
Graft loss	None	None	None	1

Significance of bold is just general emphasis as these are the key results.

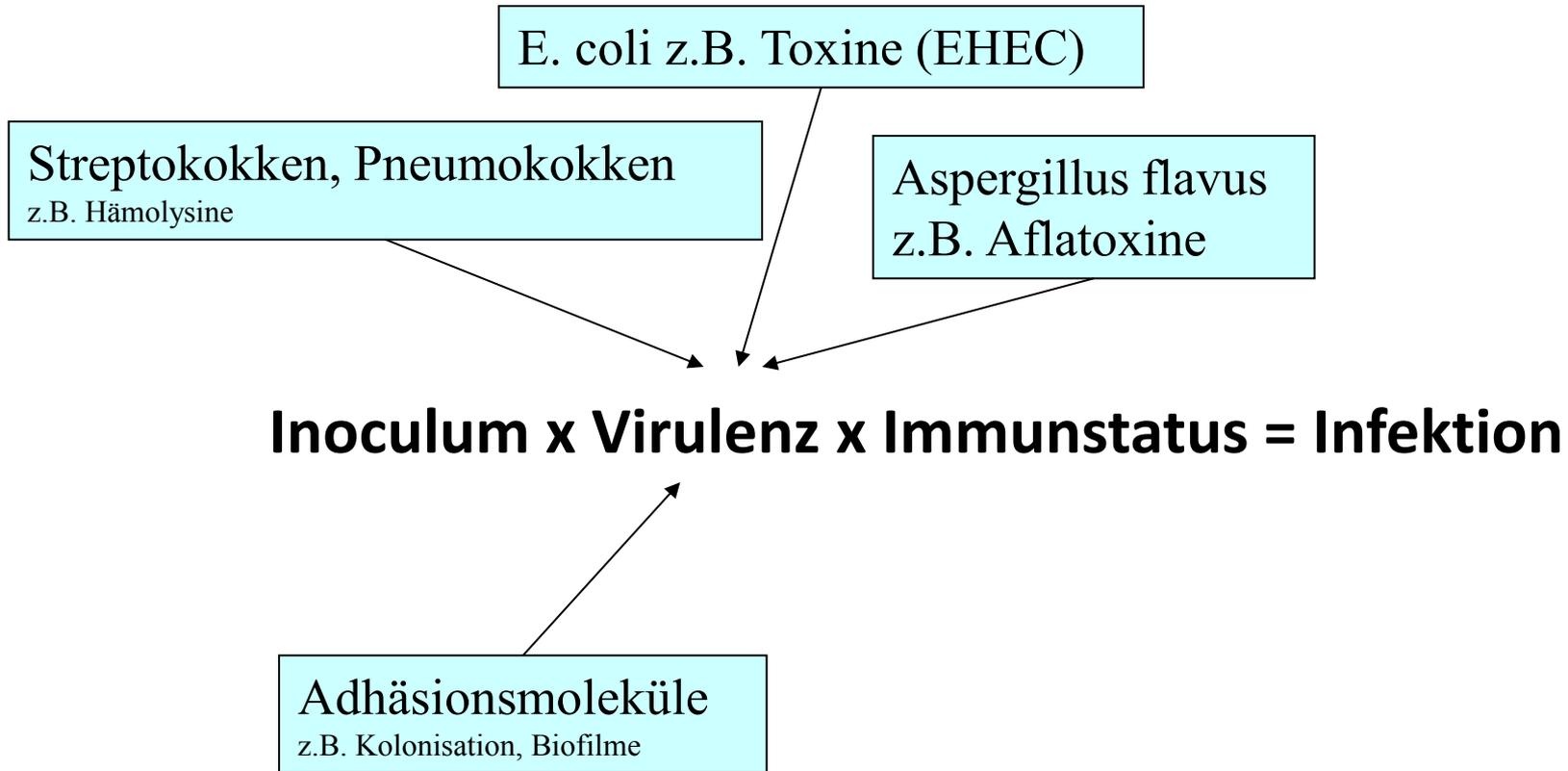
# Gefahr / Wahrscheinlichkeit für eine Infektion

**Inoculum x Virulenz x Immunstatus = Infektion**

# Gefahr / Wahrscheinlichkeit für eine Infektion



# Gefahr / Wahrscheinlichkeit für eine Infektion



# Gefahr / Wahrscheinlichkeit für eine Infektion

