

Humane Herpesviren: Lebensbedrohliche Komplikation nach Organtransplantation

Prof. Dr. med. Markus J. Barten

Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie
Universitäres Herz- und Gefäßzentrum
Hamburg
Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf (UKE)



Humane Herpesviren: Lebensbedrohliche Komplikation nach Organtransplantation

Das Ziel der Transplantationsmedizin ist es, nicht mehr funktionstüchtige Organe durch Spenderorgane zu ersetzen, um das Leben des Patienten zu erhalten und die Lebensqualität zu verbessern. Virale Infektionen mit humanen Herpesviren sind nach Organtransplantation mit einem nicht unerheblichen Risiko für Transplantatverlust und Mortalität verbunden.

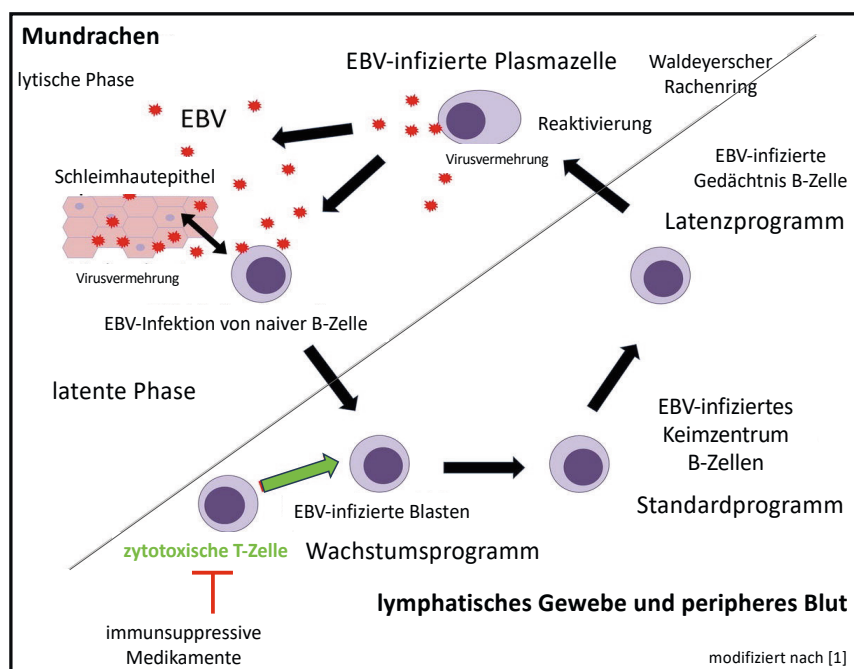


Abbildung 1

Einleitung

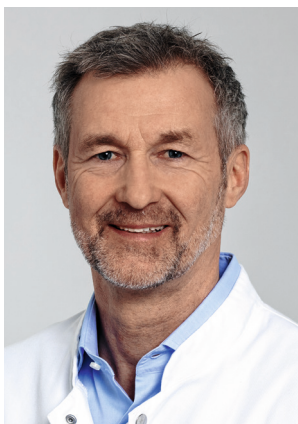
Die Herausforderung in der Transplantationsmedizin besteht in der Kontrolle einer möglichen Abstoßung des Spenderorgans und somit auch in der Prävention und Behandlung von viralen Erkrankungen wie z. B. dem Epstein-Barr-Virus (EBV). Das EBV ist ein weltweit verbreitetes Mitglied der Familie der Herpesviren (Humanes Herpesvirus 4) und infiziert im Laufe des Lebens über 95% der erwachsenen Bevölkerung. Die Primärinfektion erfolgt meist im Kindes- oder Jugendalter und bleibt entweder häufig asymptomatisch oder verläuft in Form des Pfeiffer-Drüsenfiebers (infektiöse Mononukleose). Das Virus verbleibt lebenslang in einer latenten Form in den B-Lymphozyten des Wirtorganismus. Unter normalen immunologischen Bedingungen wird diese latente Infektion durch das Immunsystem kontrolliert. Nach einer Organtransplantation stellt die notwendige Immunsuppression einen zentralen Risikofaktor für die Reaktivierung von EBV und anderen Viren dar.

EBV gilt seit der Identifizierung im Zusammenhang mit dem Burkitt-Lymphom im Jahr 1964 als

erstes humanes onkogenes Virus. Inzwischen ist seine Beteiligung an mehreren malignen Erkrankungen sicher belegt. Besonders gefürchtet ist die EBV-assoziierte Entwicklung einer posttransplantations-lymphoproliferativen Erkrankung (PTLD) – einer potentiell lebensbedrohlichen Komplikation, die mit hoher Morbidität und Mortalität einhergeht. In diesem Zusammenhang rückt die in Studien in Organtransplantierten nachgewiesene Effizienz einer prophylaktischen oder frühzeitigen Gabe humaner Immunglobuline in den Fokus, die neben Antikörpern gegen Cytomegalievirus (CMV) auch EBV-Antikörper enthalten, und zur Verhinderung einer EBV-Reaktivierung und damit eines PTLD beitragen können.

EBV-Infektion nach Organtransplantation

Nach Organtransplantation führt die lebenslange immunsuppressive Therapie zu einer Schwächung der zellulären Abwehrmechanismen. Dadurch können latente Viren wie beispielsweise EBV reaktiviert werden (Abbildung 1). Die Frühsymptome einer EBV-Infektion (Fieber, Müdigkeit, Lymphknotenschwellungen) sind häufig unspezifisch und werden leicht übersehen. Aber die Folgen einer EBV-Infektion können für Organtransplantierte schwerwiegend und lebensbedrohlich sein. In einer prospektiven Kohortenstudie bei 383 erwachsenen Nierentransplantierten entwickelten 40% der Patienten mindestens eine nachweisbare EBV-Virämie meist in den ersten vier bis sechs Wochen innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation. Besonders gefährdet waren EBV-seronegative Empfänger von EBV-seropositiven Spenderorganen (Spender+/Empfänger–) sowie Patienten, die eine intensive Immunsuppression mit Antithymozytenglobulin (ATG) zur Induktion unmittelbar nach Transplantation erhielten. Eine anhaltende oder hohe EBV-Viruslast war mit einer dreifach erhöhten Rate an opportunistischen Infektionen und einem signifikant höheren Risiko für Transplantatverlust assoziiert. Eine Reduktion der Immunsuppression – insbesondere des Mycophenolsäure-Anteils – senkte die Viruslast bei den meisten Patienten effektiv [2].



Professor Dr. med. Markus J. Barten

Häufig treten EBV-Infektionen zusammen mit anderen Virusinfektionen wie COVID-19 oder anderen humanen Herpesviren (z. B. Herpes simplex, Humanes Herpes 6 Virus, Herpes-Zoster oder CMV) auf [3]. Daher sollte beim Nachweis von Virusinfektionen nach Organtransplantation auch ein Screening auf andere humanpathogene Viren erfolgen. Zur routinemäßigen EBV-Diagnostik wird vor allem die quantitative Bestimmung der Viruslast im Vollblut oder Plasma mittels Bestimmung der EBV-DNA eingesetzt. Allgemein gilt eine anhaltend hohe EBV-Last im Blut als Marker für eine überschießende Immunsuppression. Ein regelmäßiges Monitoring der Viruslast nach Transplantation ist empfohlen für Risikopatienten wie Kinder und ältere Erwachsene, für eine EBV-assoziierte Komplikation, EBV-naive Empfänger von EBV-positiven Organen und bei intensiver Immunsuppression. Dieses Vorgehen ermöglicht eine frühzeitige Anpassung der Immunsuppression oder den gezielten Einsatz präventiver und therapeutischer Maßnahmen.

Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung (PTLD)

Die EBV-assoziierte PTLD stellt eine potentiell lebensbedrohliche Komplikation nach Organtransplantation dar. Sie beruht auf einer unkontrollierten Proliferation EBV-infizierter B-Lymphozyten unter dem Einfluss einer supprimierten T-Zell-Immunantwort. Die Inzidenz der PTLD variiert je nach Transplantatyp zwischen 1–2% nach Nieren- und bis zu 10% nach Herz- oder Lungentransplantation. Zudem ist eine zusätzliche CMV-Infektion als zusätzlicher Risikofaktor für eine EBV-induzierte PTLD beschrieben [4].

Eine steigende EBV-Viruslast im Blut gilt als Hinweis auf eine bevorstehende PTLD, wobei bislang keine international einheitlichen Grenzwerte existieren. Klinisch reicht das Spektrum von milden, polymorphen Formen bis hin zu aggressiven, monomorphen B-Zell-Lymphomen. Die Mortalität unbehandelter PTLD ist hoch. Auch bei erfolgreicher Therapie besteht ein hohes Rezidivrisiko.

Die Standardtherapie einer EBV-assoziierten PTLD besteht aus der Reduktion der Immunsuppression und der Gabe von Rituximab, einem monoklonalen Anti-CD20 Antikörper, der gezielt EBV-infizierte B-Zellen eliminiert. Bei aggressiven oder refraktären PTLD-Formen wird Rituximab häufig mit einer Chemotherapie kombiniert. Dennoch sprechen nur etwa 40 bis 50% der Patienten

dauerhaft auf diese Behandlung an, und Rückfälle sind häufig. Bei rezidivierenden oder refraktären PTLD-Verlaufsformen kann eine EBV-spezifische T-Zell-Therapie zur Wiederherstellung einer funktionellen EBV-spezifischen Immunantwort erfolgreich sein.

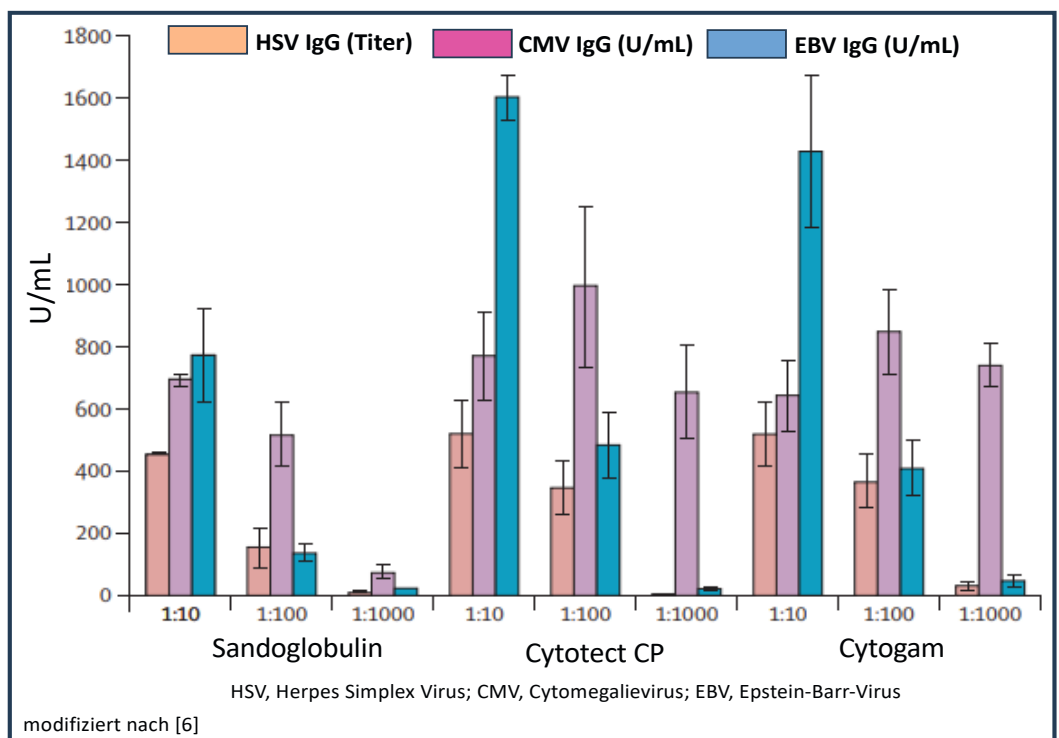
Humane Immunglobuline

Diese Fakten verdeutlichen die Notwendigkeit einer präzisen immunologischen Steuerung und einer individuellen Anpassung der prophylaktischen Strategien. Ende der 1990er Jahre wurde im Tiermodell nachgewiesen, dass Immunglobulin von EBV-seropositiven Spendern die Entwicklung EBV-induzierter Lymphoproliferationen in immundefizienten Mäusen vollständig verhindern konnte. Dagegen war das Immunglobulin von EBV-seronegativen Spendern wirkungslos. Dieser Effekt wurde auf das Vorhandensein spezifischer Antikörper gegen EBV-Antigene (VCA, EBNA1, gp340) zurückgeführt [5].

In der klinischen Routine werden Patienten mit hohem CMV-Serostatus zur Prophylaxe nach Organtransplantation neben antiviralen Medikamenten mit humanem Immunglobulin behandelt. Interessanterweise wurde auch in klinischen Studien der tierexperimentelle Effekt von Immunglobulin auf EBV-assoziierte Komplikationen beobachtet. In einer multizentrischen Analyse von fast 45.000 Nierentransplantationen erkrankte keiner der über 2100 Patienten, die humanes CMV-Immunglobulin im Rahmen der CMV-Prophylaxe erhalten hatten, innerhalb des ersten postoperativen Jahres an einer PTLD.

Im Vergleich dazu zeigten Patienten ohne Prophylaxe mit humanem CMV-Immunglobulin im ersten postoperativen Jahr eine standardisierte In-

Abbildung 2



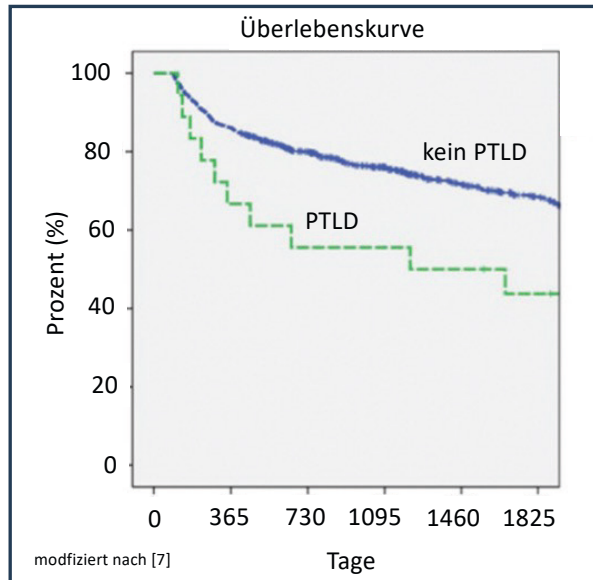


Abbildung 3

zidenzrate (SIR) von bis zu 26 Fällen pro 100.000 Patienten. Die Autoren schlussfolgerten, dass der Effekt auf neutralisierende anti-EBV-Antikörper zurückzuführen sei, die unbeabsichtigt über das humane CMV-Immunglobulin appliziert wurden. Die Hypothese wurde durch die experimentelle Aufarbeitung von kommerziellen Präparaten (Sandoglobulin, Cytotect und Cytogam) bestätigt (Abbildung 2). Diese enthielten neben den anti-CMV-Antikörpern auch hohe Titer an EBV-spezifischen Immunglobulinen (Antikörpern) gegen strukturelle und latente EBV-Antigene (VCA p18, gp125, EBNA1 p76, EA-D p54).

Diese EBV-Antikörper wirken sowohl gegen die primäre als auch gegen die latente Phase einer Infektion. Zudem besitzen humane Immunglobuline auch unspezifische immunmodulatorische Effekte, wie z. B. die Hemmung EBV-induzierter lymphoproliferativer Prozesse durch Beeinflussung von Zytokinen (Hemmung der IL-6-abhängigen Proliferation und Verstärkung der IL-10-vermittelten Suppression) [6].

Dieser positive Einfluss von humanen Immunglobulinen wurde auch in einer retrospektiven Studie in über 1150 Patienten nach Lungentransplantation beobachtet. Bei Patienten, die eine standardisierte CMV-Prophylaxe mit antiviraler Medikation plus humanem Immunglobulin erhielten, lag die PTLD-Inzidenz lediglich bei 1,5% im ersten Jahr und damit deutlich niedriger als die in der Literatur beschriebenen 5 bis 20% von frühen PTLD nach Lungentransplantation [7]. (Abbildung 3). Auch die Patienten der EBV-Hochrisikogruppe in der oben genannten Studie an über 380 Nierentransplantierten waren durch die prophylaktische Gabe humaner Immunglobuline vor dem Auftreten einer PTLD im ersten Jahr geschützt [1].

Nach Herztransplantation setzen wir im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE), wie auch andere große Transplantationszentren, humane Immunglobuline neben der prophylaktischen Gabe auch frühzeitig zur Therapie bei einer EBV-Infektion ein. Trotz vielversprechender Daten er-

folgt der Einsatz humaner Immunglobuline im EBV-Kontext derzeit Off-Label und kann individuell bei Hochrisikopatienten erwogen werden.

Schlussfolgerung

EBV-assoziierte Erkrankungen nach Organtransplantation stellen weiterhin wegen des oft unerkannten Auftretens eine ernste Bedrohung für das Transplantat und das Leben der Patienten dar. Experimentelle Nachweise und klinische Erfahrungen deuten darauf hin, dass eine humane Immunglobulin-Prophylaxe besonders bei Empfängern mit Risiko EBV-Serostatus und unter intensiver Immunsuppression sinnvoll ist. Der potentielle Nutzen liegt in der Verhinderung der Primärinfektion und einer Dämpfung der frühen EBV-Replikation, was sich in einem geringeren Auftreten früher PTLD-Formen widerspiegelt. Trotz überzeugender experimenteller und klinischer Daten aus großen Kohorten fehlen bislang randomisierte, prospektive Studien, die Dosierung, Dauer und optimale Indikation von humanen Immunglobulinen eindeutig definieren. Es ist bekannt, dass humane Immunglobulin-Präparate in ihrer EBV-Antikörperkonzentration erheblich variieren, was die Vergleichbarkeit klinischer Ergebnisse erschwert. Andererseits ist der Gehalt an Antikörpern gegen verschiedene humane Herpesviren ein Vorteil einer Therapie mit humanen Immunglobulinen bei viralen Ko-Infektionen. Unter heutigen Bedingungen mit engmaschigem EBV-Monitoring und moderner adaptiver Immunsuppression ist die prophylaktische bzw. therapeutische Gabe von humanen Immunglobulinen daher noch keine Standardmaßnahme, kann aber bei Risikopatienten eine wertvolle Ergänzung zur antiviralen Therapie darstellen, um einen entscheidenden Beitrag zum Schutz der Transplantatfunktion und Patientensicherheit zu leisten.

Literatur

1. Nijland M. L. et al., Epstein-Barr Virus-Positive Posttransplant Lymphoproliferative Disease After Solid Organ Transplantation, *Transplantation Direct* 2016
2. Bamouid J et al., Subclinical Epstein-Barr Virus Viremia Among Adult Renal Transplant Recipients: Incidence and Consequences, *American Journal of Transplantation* 2013
3. Simonnet A et al., High incidence of Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and human-herpes virus-6 reactivations in critically ill patients with COVID-19, *Infectious Diseases Now* 2021
4. Le J et al., Epstein-Barr virus and renal transplantation, *Transplantation Reviews* 2017
5. Abedi MR et al., Preventive effect of IgG from EBV-seropositive donors on the development of human lymphoproliferative disease in SCID mice, *Int. J. Cancer* 1997
6. Opelz G et al., Effect of cytomegalovirus prophylaxis with immunoglobulin or with antiviral drugs on post-transplant non-Hodgkin lymphoma: a multicentre retrospective analysis, *Lancet Oncology* 2007
7. Jaksch P et al., Effect of cytomegalovirus immunoglobulin on the incidence of lymphoproliferative disease after lung transplantation: single-center experience with 1157 patients, *Transplantation* 2013

Informationen

■ Prof. Dr. med. Markus J. Barten
Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie
Universitäres Herz- und
Gefäßzentrum Hamburg
Universitätsklinikum Hamburg-
Eppendorf (UKE)
Martinistraße 52, 20246 Hamburg
<https://www.uke.de>