

9. Ulusal

**Transplantasyon İmmünolojisi
ve Genetiği Kongresi**

18-21 Nisan 2024

Papillon Zeugma Hotel Kongre Merkezi, Antalya

www.tiged2024.org



Transplantasyonda Enfeksiyonlar

BK Enfeksiyon Yönetimi

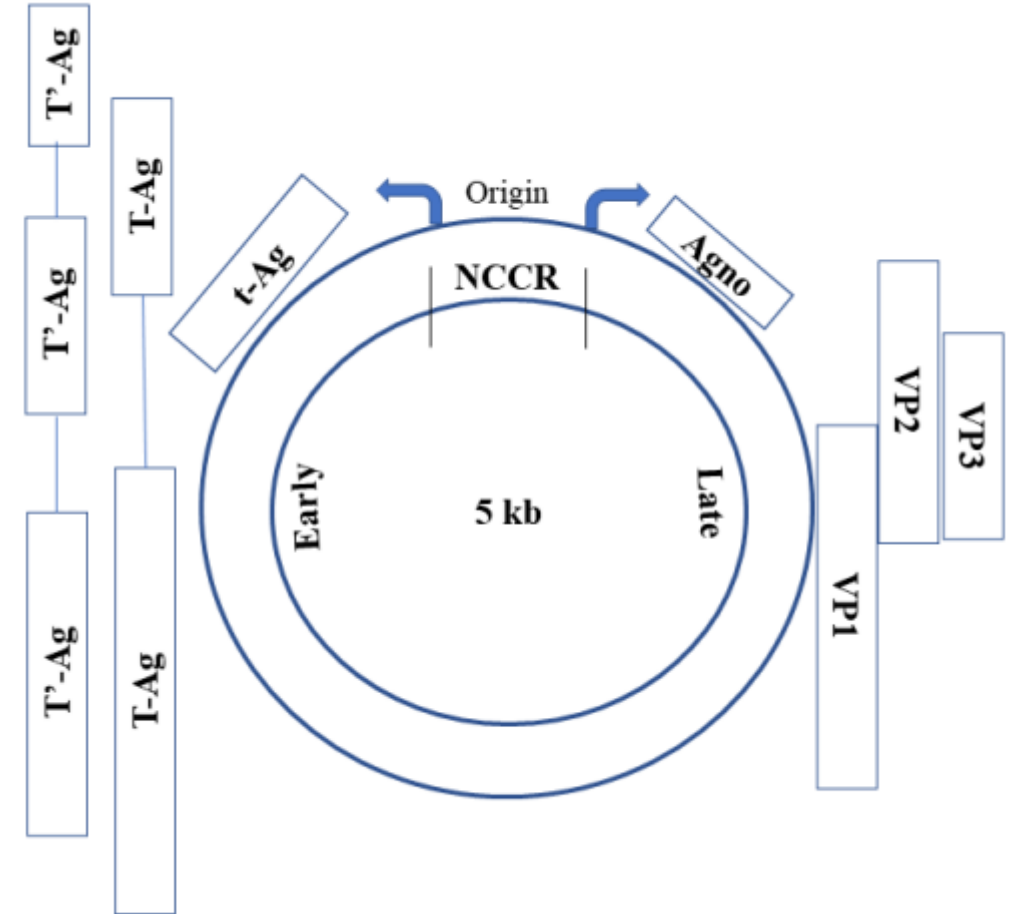
Dr Hamad DHEİR

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi

Nefroloji Bilim Dalı

BK virüsü/ Genom Özellikleri

- 45 nm çaplı ve zarfsız
- Genom: Çembersel, çift sarmallı, 5300bp, DNA
- 6 farklı genotipi bulunmaktadır
 - Genotip 1: %80 (Tüm dünyada)
 - Genotip 4: %15 (Avrupa ve Asya)
- Kapsid proteinleri: vp1, vp2, vp3
- 65° C'ye kadar ısıya dayanıklıdır ve replikasyon döngüsü yaklaşık 34 saattir.



BK virüsü/ Nefropati



BKVN riski fazla olanlar	BKVN riski az olanlar
Yoğun immünsüpresiyon	HLA-B51 (İmmünojenik sitotoksik CD-8 lenfositleri fazla).....5 kat risk azaltır
Yaşlı alıcı, ÇOCUK alıcı	Polikistik böbrek hastalığı
Diyabetes Mellitus	M-TORi kullanan
Spesifik HLA-C allelleri	Baziliximab kullanan
Donör+/alıcı - serostatus	Leflunomid kullanan
ABO uyumsuz transplantasyon	IVIG kullanan
HLA miss-Match	
Gecikmiş greft fonksiyonu	
Akut rejeksiyon atağı	
İskemi süresi	
JJ stent takılması	
BKVN tanılı 2.Tx	

Virüri/Viremi/Allograft Nefropati

Tx

Latent

Virüri

3-4
hafta

Viremi

1-2
hafta

**Allograft
Nefropati**

**Greft
Kaybı**

- ❖ Posttx ilk bir yılda %25-30
- ❖ Aseptomatik
- ❖ Viremiye ilerlemesi için çok yüksek viral yük gerekir
- ❖ Yaşlılar, gebeler ve immünsüprese hastalarda görülür
- ❖ İdrarda Decoy hücresi görülür

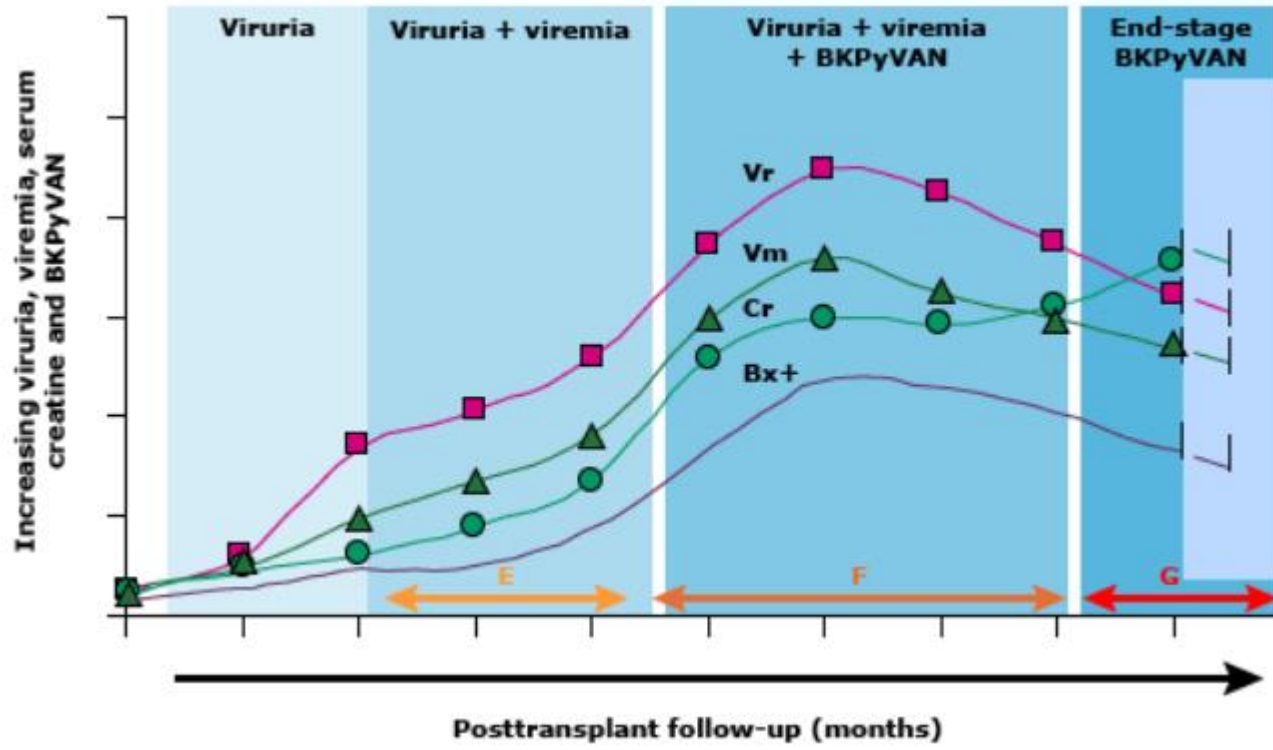
- İlk 6 ayda %10-30 daha sonra %5-10
- Aseptomatik hematüri
- Hemorajik sistit
- ÜS ve hidronefroz
- Açıklanamayan greft disfonksiyon
- İnterstisiyel nefrit
- Viral yükü ne kadar fazla ise o kadar dokuda SV40 pozitif olur

- %1-10, çoğu ilk bir yılda
- PostTx 2-6 ayda en yüksek insidans
- Aseptometik virüri, veremi ve/veya kreatinini yüksekliği
- Geç dönemde ise daha çok çoklu organ Tx hastalarda gelişir.

BK Virüsü Yönetimi

Tarama aşamasında

Tanı aşamasında



- Yalnızca Vr müdahale endike değildir.
- Vr + Vm hastalarında, Preemptif müdahale, renal skar oluşmadan önce immünosupresiflerin doz azaltımına gidilirse, vakaların %85 ila 90'ında enfeksiyonun çözülmesine ve greft fonksiyonunu korunur. Akut rejeksiyon riski düşüktür (%10 ila 15).
- **Zorunlu müdahale:** Greft disfonksiyonu belirginleştğinde viral klirens olasılığını azaltır ve daha yüksek erken greft kaybına neden olur
- **Etkisiz, geç müdahale:** BKVN'ın geç evresi klinik ve histolojik olarak diğer nedenlere bağlı ESRD benzer. Tübüllerin ilerleyici obliterasyonu ile Vr ve Vm'de ilerleyici azalma olur.

BK Enfeksiyonu/Tarama

KDIGO 2009

- Greft disfonksiyonu olmaksızın posttx ilk 3-6 ayda aylık, daha sonra 12.aya kadar 3 ayda bir
- Beklenmeyen herhangi bir zamanda kreatinin artışı
- Akut rejeksiyon tedavi sonrası tarama

AST-IDCOP (American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice)

- İlk 9 ayda aylık daha sonra 2 yılda 3 ayda bir

UPTODATE 2024

- Posttx 1-6 aylarda aylık, daha sonra 2 yılda 3 ayda bir, Daha sonra 3.yıl,4.yıl ve 5.yıl

Hangi Viremi Titresi?

>1000 kopya/ml viremi:
anlamalı (genellikle greft
disfonks yok) ve IS doz
azaltımı yapılması önerilir

Persistan viremi

için 3 hafta sonra
testi tekrarla

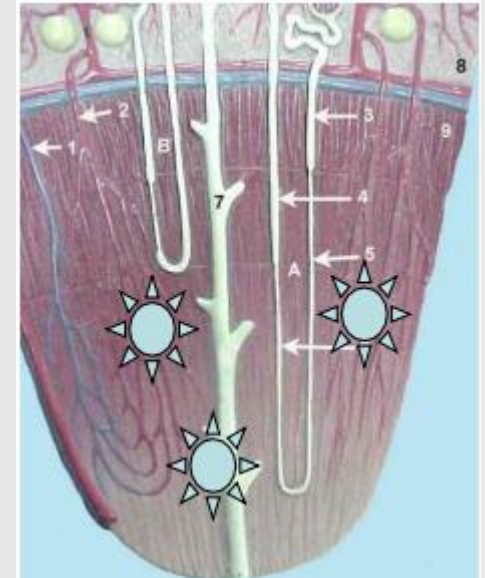
2-4 haftada bir takip

>10,000 kopya/ml: BKVN ile
korele.....IS azaltımı olmalı

2-4 haftada
bir takip

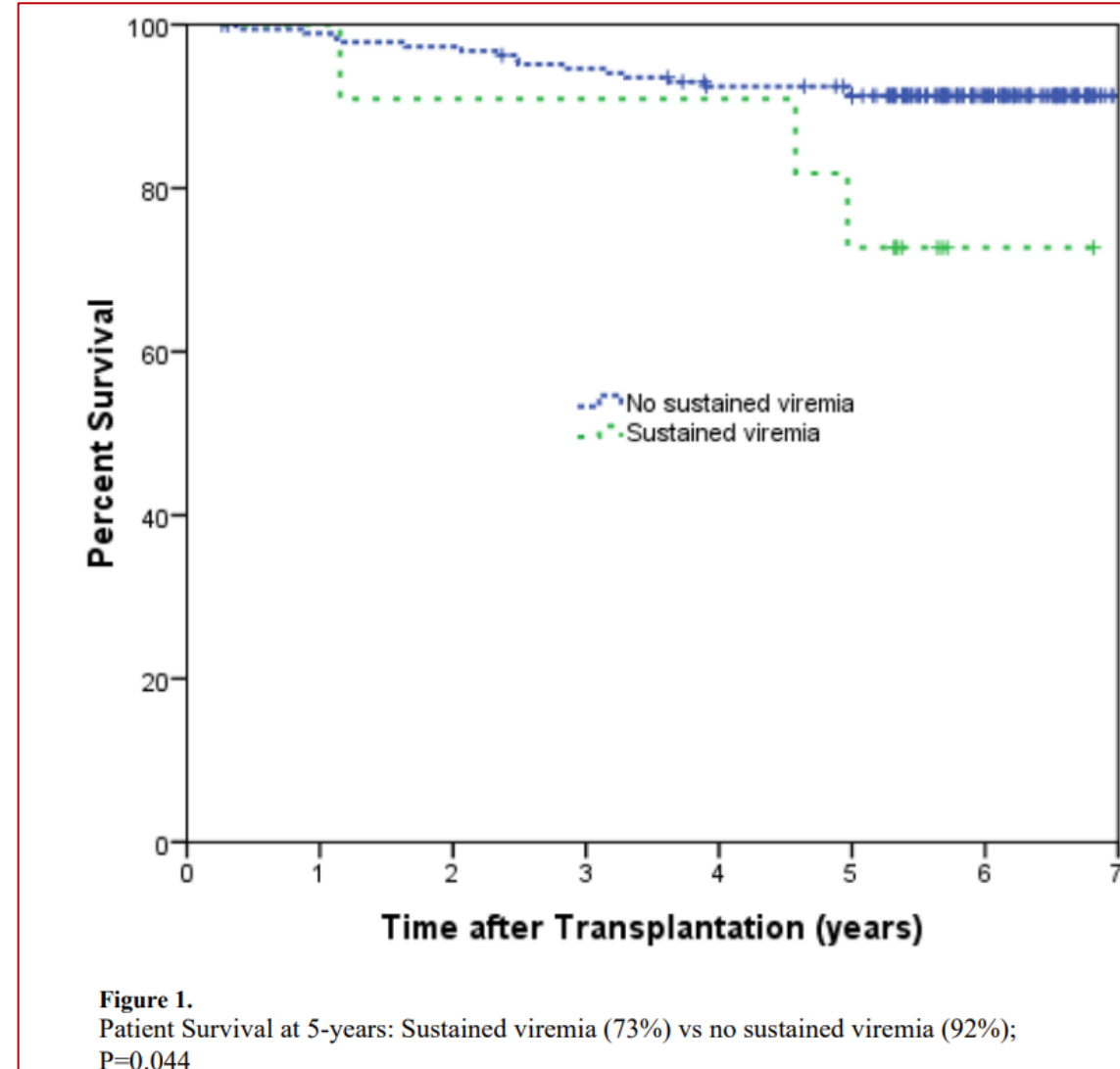
Greft bx
yapılmalı

***Greft Bx mutlaka bir
kor medulladan
alınmalı***



BK-Virus and the Impact of Preemptive Immunosuppression Reduction: 5-year Results

- 200 hasta
- Nakilden bir yıl sonra, virüri (idrarda >2000 kopya/mL) ve viremi (plazmada >2000 kopya/mL) sırasıyla; yüzde 35 ve 12'de kaydedilmiş.
- Virüri değil ama viremi tespit edilmesi üzerine antimetabolit kesilmiş; viremi dört hafta içinde düzelmezse CNI dozu azaltılmış
- Bu protokol, hastaların yüzde 95'inde AR, greft disfonksiyonu veya allogreft kaybı riskinde artış olmaksızın vireminin çözülmesiyle sonuçlanmış.
- Hiçbir hastada biyopsi ile kanıtlanmış BKVN gelişmemiş.



Prospective Monitoring of Polyomavirus BK Replication and Impact of Pre-Emptive Intervention in Pediatric Kidney Recipients

- 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, ve 48. aylarda BK PCR takip
- Viremi gelişen hastalarda **önce CNI** daha sonra MMF doz azaltımı yapılmış.
- Tüm hastalarda viral yük belirgin azalmış
- AR kaydedilmemiş.

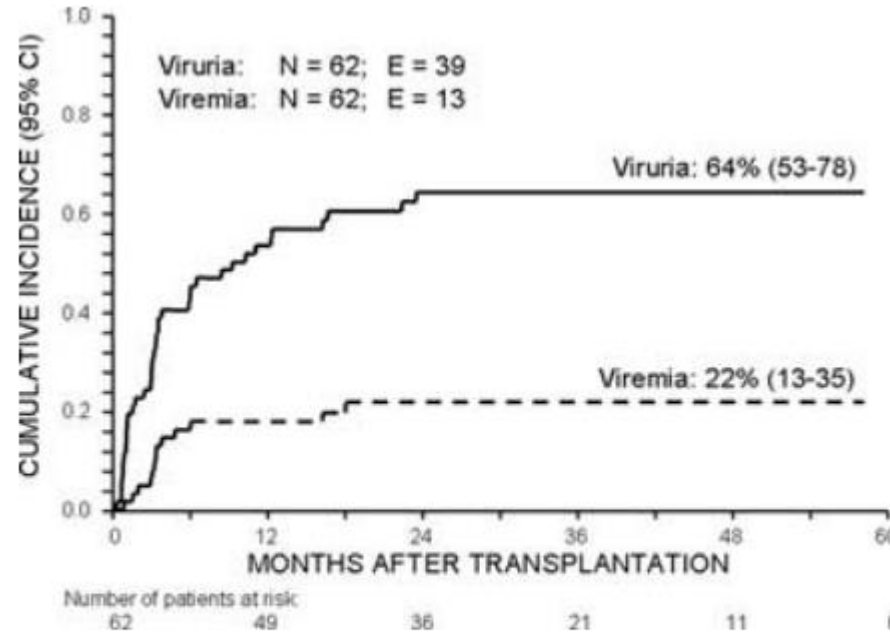


Figure 1: Cumulative risk of developing polyomavirus BK viruria and viremia in pediatric recipients of kidney transplantation. N = total number of patients; E = events (number of patients developing viruria or viremia).

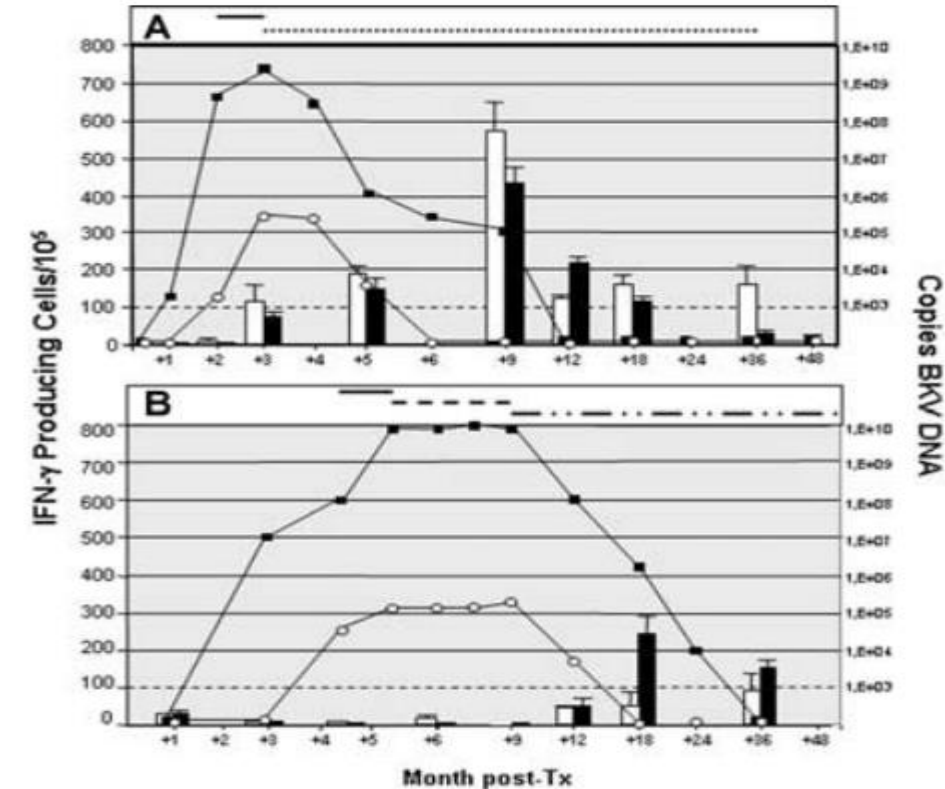


Figure 3: Kinetics of viral load and BKV-specific cellular immune response in two patients with sustained viremia treated with immunosuppression reduction. Horizontal axis in

BK Nefropati- Tedavi

İmmünsüpresif tedavi
dozu azaltılması

MMF/AZA yerine
Leflunomid

M-Tor'lu
kombinasyona geçiş

IVIG tedavisi

Cidofovir
(nefrotoksik, proteinüri)

Kinolon tedavisi?!

Retinoik asid ??! (Klinik
çalışma yok)

Deneysel tedaviler:

- BKPv-specific monoclonal antibodies
((ClinicalTrials.gov identifier: NCT04294472))
- Virus-specific T cells (VSTs) ((ClinicalTrials.gov
identifier: NCT04605484))....Hemorajik sistit

İmmünosüpresiyon azaltılması

1

MMF/MPA %50 azalt

2-4 hafta viral yük azalmaz ise

MMF/MPA KES

2 hafta viral yük azalmaz ise

CNI %25-50 azalt
Steroid <10mg/gün

Ve hedef TAC 4-6 ng/dl
veya CYA 60-100 ng/ml

2

CNI %25-50 azalt

2-4 hafta viral yük azalmaz ise

MMF/MPA %50 azalt

2 hafta viral yük azalmaz ise

MMF/MPA KES
Steroid <10mg/gün

Ve hedef TAC 4-6 ng/dl
veya CYA 60-100 ng/ml

3

- ❖ TAC'dan CYA'a geçiş
- ❖ MMF'ten Leflunomide geçiş
- ❖ MMF'ten m-TORi geçiş

- ✓ Protokolü uygularken haftalık serum kreatininde >%25 artış varsa AR açısından değerlendirilmelidir.
- ✓ Viremi klirensi en erken 4 haftada ve en geç 7-20 haftada TAM olarak gerçekleşebilir

Antiviral Tedaviler



Leflunomide

Cidofovir

IVIG

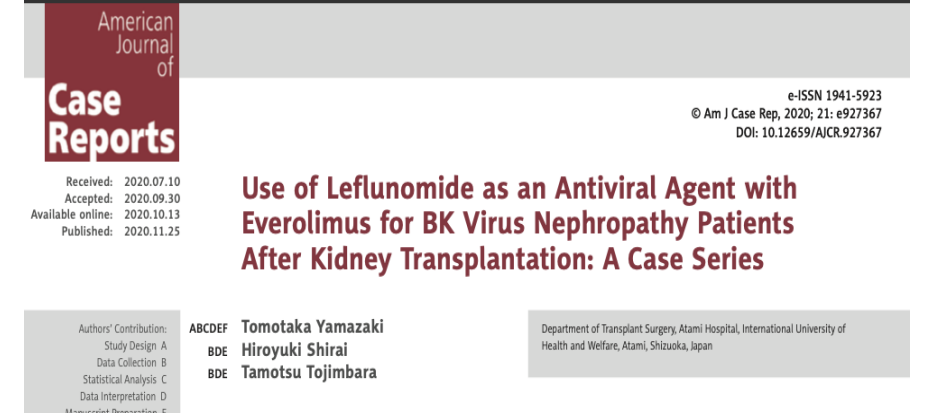
Kinolonlar?!

LEFLUNOMİDE



- Romatoid artrit ve psöriatrik artirit tedavisi için
- BKVN de doz: 20-40 mg/gün
- 4 haftada bir KCFT ve 2 haftada bir serum BKV PCR takibi
- Hepatit, hemoliz, TMA, kemik iliği baskılanması ve

fungal pnömoni bildirilmiş



4 hasta
3 hasta İS azaltıldıktan sonra yanıt alınamayınca
MMF kesilip Everolimus Tac.CsA ile switch
3 ay, 20 mg/gün Leflunomide
4 hastada da çok iyi yanıt
3 yıllık izlemde nüks yok

Leflunomide in the treatment of BK polyomavirus associated nephropathy in kidney transplanted patients - A systematic review

Reference	Study design	Evidence	Participants	Intervention	Endpoints	Main result	Authors conclusion
	study		from 2 German centers, biopsy proven BKPyV nephropathy	decreased thereafter to 20 mg daily	treatment of BKPyV nephropathy	109 days ; 1 graft loss was reported	leflunomide and prednisolone seems to reduce viral load and stabilize renal graft function without increasing the risk of rejection. Even low serum concentrations of leflunomide support viral elimination and prevention of graft rejection

- Leflunomid serum düzeyleri ile virüs azalması arasında bir korelasyon bulunmamıştır.
- Hemolitik anemi ve TMA gibi leflunomide bağlı yeni advers olaylar tanımlanmıştır.
- Genel olarak, çalışmalarda yanlılık riski yüksek olarak değerlendirilmiş ve kanıt kalitesi düşük olarak derecelendirilmiştir.
- BKVAN'da leflunomidin rolü belirsizliğini korumaktadır, ancak daha ileri çalışmalar makul görünmektedir ve farmakokinetik yönleri ele almalıdır.

			nephropathy	5 days, followed by 40 mg/daily	which 12 kidney transplant patients with BKPyV nephropathy were treated with leflunomide	patients, adverse events were mainly anaemia in 6 cases and mild thrombopenia, side effects occurred on the whole in 17% of the patients	The authors conclude that active screening, earlier diagnosis and intervention remain the corner stone of treatment.
[24]	Prospective observational study	SIGN: 2-	26 adult patients with biopsy proven BKPyV nephropathy; 18 kidney transplanted, 7 kidney-pancreas transplanted and 1 patient heart-kidney-pancreas transplanted	17 of included patients were treated with leflunomide alone and 9 in combination with cidofovir	To describe the outcomes of leflunomide treatment of BKPyV nephropathy	Renal function stabilized or improved in the most of the patients with either leflunomide or leflunomide plus cidofovir ; the drug was well tolerated	Leflunomide inhibits BKPyV replication in vitro and closely monitored leflunomide therapy with specifically targeted blood levels appears to be a safe and effective treatment for BKPyV nephropathy

Assessment of efficacy and safety of FK778 in comparison with standard care in renal transplant recipients with untreated BK nephropathy

Antonio Guasch ¹, Prabir Roy-Chh
M Roy First; FK778 BK Nephropat

TABLE 2. Results of primary and secondary endpoints at mo 6

	Treatment group		<i>P</i> ^a
	FK778 (n=30)	Standard care (n=16)	
Primary endpoint			
Change in urine BK viral load ^b (copies/uL) ^c	n=30	n=16	0.586
	−3.1	−2.8	
	95% CI −3.8 to −2.3	95% CI −3.7 to −1.9	
	Baseline: 6.4	Baseline: 6.6	
Secondary endpoint			
Change in plasma BK viral load ^b (copies/uL) ^c	n=29	n=15	0.049
	−1.9	−1.3	
	95% CI −2.2 to −1.6	95% CI −1.9 to −0.7	
	(Baseline: 2.6)	(Baseline: 2.5)	
Change in renal function ^c			
Serum creatinine (mg/dL)	n=30	n=16	0.609
	0.4	0.1	
	95% CI −0.3 to 1.0	95% CI −0.3 to 0.4	
	Baseline: 1.8	Baseline: 2.2	
Creatinine clearance (mL/min)	n=30	n=16	0.164
	−1.4	3.1	
	95% CI −5.2 to 2.3	95% CI −2.5 to 8.8	
	Baseline: 39.5	Baseline: 40.0	
Change in renal histology (Drachenberg criteria) ^{c,d}	n=9	n=3	0.533
	0	−1	
	95% CI −1.2 to 1.2	95% CI −5.3 to 3.3	
	Baseline: 1.2	Baseline: 1.3	
Graft survival rates	96.7%	93.8%	1.000
BCAR, local ^e	8 (26.7%)	2 (12.5%)	0.455
Multiple rejections	5 (16.7%)	1 (6.3%)	0.649
Clinically treated rejection	10 (33.3%)	2 (12.5%)	0.170
Treatment failure ^f	4 (13.3%)	2 (12.5%)	1.000

- Bir Faz II randomize bir çalışmada, leflunomidin aktif bir metabolitinden (FK778) türetilen bir araştırma ajanı, immünosüpresif ajanların azaltılmasına kıyasla klinik olarak anlamlı bir fayda sağlamamıştır

CİDOFOVİR



Bir nükleozid analogudur

1-3 haftalık aralıklarla 0,25 ila 1,0 mg/kg dozlarında, probenesid olmaksızın intravenöz olarak uygulanır. Yanıta göre 3-4 kez tekrarlanır.

Pahalı ve nefrotoksik, Ancak etkili

Serum kreatinin, wbc, göz semptomları ve görmenin yanı sıra iki haftada bir plazma BKV yükünün seri ölçümleri ile yakından takip edilmelidir.

Bazı çalışmalarda böbrek fonksiyonlarında stabilizasyon bildirilirken, diğerlerinde gösterilebilir bir fayda bildirilmemiştir.

Treatment of Polyomavirus Infection in Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review

Olwyn Johnston,^{1,4} Dharmv

Relevant studies included in systematic review (n=40)

Interventions Evaluated (some studies had more than one intervention)

- Immunosuppression reduction alone, n=21
- Immunosuppression reduction with cidofovir, n=12
- Immunosuppression reduction with leflunomide, n=5
- Immunosuppression reduction with IVIG, n=3
- Immunosuppression reduction with ciprofloxacin, n=1
- Interferon, n=1
- FK778, n=1
- Multiple combinations of above treatments, n=4

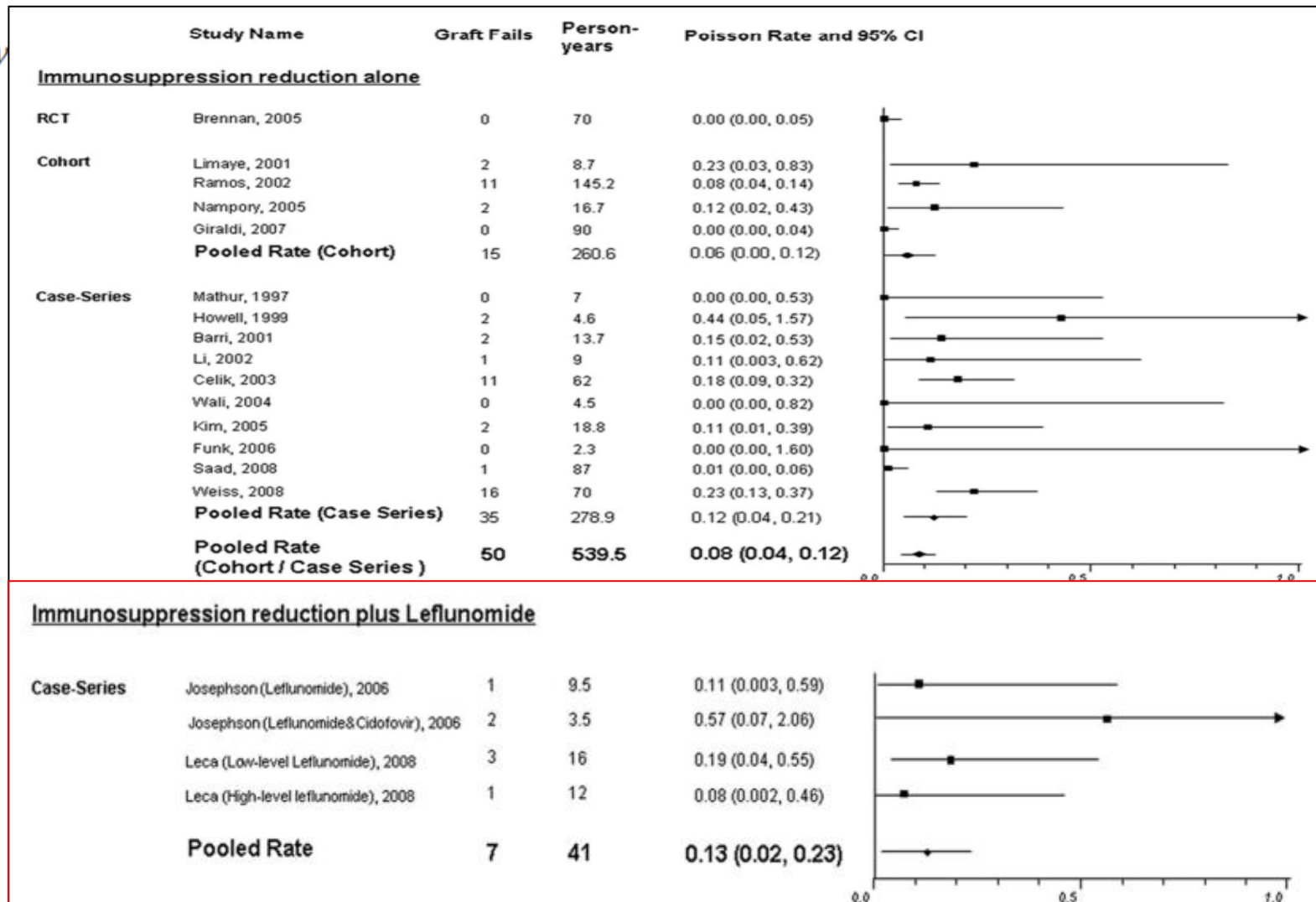


FIGURE 2. Rates of kidney transplant failure with specific therapies. RCT, randomized controlled trial.

İntravenöz immünoglobulin (IVIG)

- *Hücre kültür deneylerinde:*

- Enfeksiyondan 3 saat sonra BKV replikasyonunu ve viral kapsid protein 1 ve büyük T-antijen ekspresyonunu baskılamış.
- Enfeksiyondan 2 hafta sonra BKV ile enfekte hücrelerin sayısını antikor titresine bağlı olarak azaltmış.
- Ancak; Kültür süpernatantlarındaki virüs salınımı, enfeksiyondan 6-80 saat ve 3-9 gün sonra IVIG tedavisinden etkilenmemiştir

İntravenöz immünoglobulin (IVIg)



Azaltılmış IS ile birlikte 0,15 ila 2,0 g/kg arasında değişen dozlarda

0.15 gr/kg dozu iki haftada bir



IVIg, yüksek titrelerde güçlü BKV nötralize edici antikörler içerir.



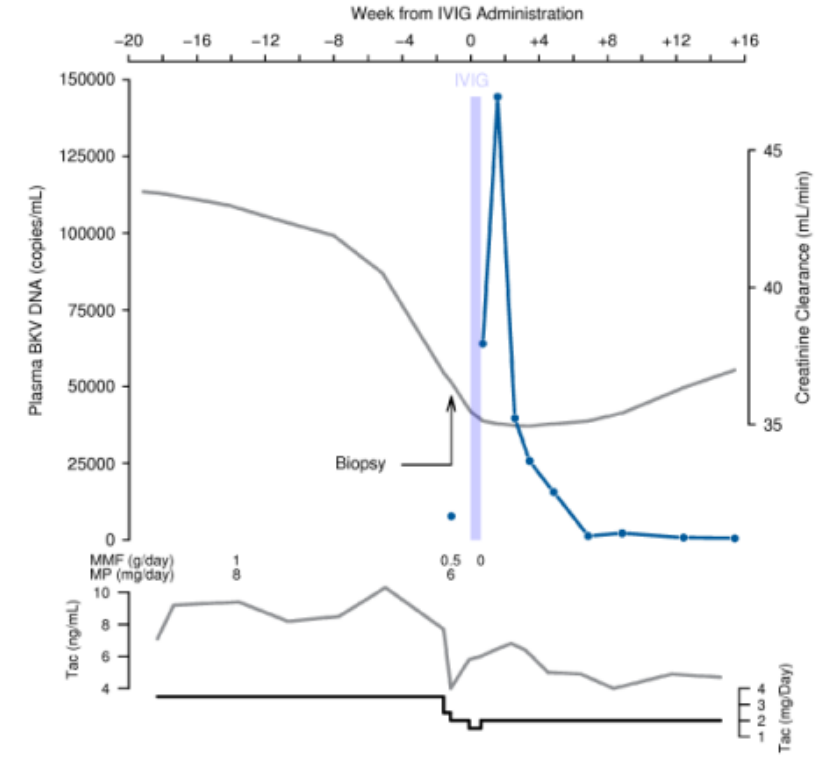
IVIg, hücre içi kompartmana nüfuz etmese de, doğrudan nötralize edici aktivitesi ve çok sayıda dolaylı immünomodülatör etkisi aktif hastalığın daha iyi çözülmesine katkıda bulunabilir.



BKVN tedavisindeki yeri tartışmalıdır.

Hücre içine nüfuz etmez

Tedavi sonrası hücre lizisi sonrası viral yük artışı



Case report

Commercially Available Immunoglobulins Contain Virus Neutralizing Antibodies Against All Major Genotypes of Polyomavirus BK

P. Randhawa^{1,*}, D. V. Pastrana², G. Zeng¹, Y. Huang¹, R. Shapiro³, P. Sood⁴, C. Puttarajappa⁴, M. Berger⁵, S. Hariharan⁴, C. B. Buck²

Titers of neutralizing antibodies to six different BKV genotypes in four different commercially available human immunoglobulin preparations

	Ia	Ib2	Ic	II	III	IV
IVIG #1	254,899.1 ± 1.1	14,918.1 ± 1.4	17,384.4 ± 1.6	18,368.5 ± 2.0	2,866.2 ± 1.3	3,359.0 ± 1.2
IVIG #2	75,791.1 ± 1.7	17,321.4 ± 1.2	41,026.7 ± 3.2	18,169.4 ± 1.2	8,345.0 ± 2.0	6,666.8 ± 1.9
CMVIG #1	157,370.0 ± 1.0	7,745.2 ± 1.5	15,827.3 ± 1.1	17,497.5 ± 1.4	1,893.4 ± 1.6	2,605.4 ± 1.1
CMVIG #2	33,067.8 ± 2.3	9,544.4 ± 1.3	13,333.2 ± 1.7	8,124.2 ± 1.3	5,628.3 ± 2.7	3,412.2 ± 1.87

Data represents geometric means ± SE of six experiments for each condition evaluated.

Viral salınım yine hücre lizisi olmadan gözlenmiş ve IVIG'den etkilenmemiştir.

5 gramının, 5000 mL kan hacmine sahip hastada 1,9 milyon/ml dolaşımdaki virüs yükünü inaktive edebilir.

Neutralizing effect of IVIG on infectious BKV

	BKV released into medium ¹			Cell associated BKV
	3 days	5 days ²	7 days ²	7 days
Control	1.31E+07 ± 4.60E+06	8.31E+09 ± 2.14E+09	1.53E+10 ± 5.06E+09	5.32E+09 ± 1.04E+09 ³
IVIG 100 µg/mL	1.17E+07 ± 3.86E+06	1.13E+08 ± 1.16E+08	1.47E+08 ± 1.46E+08	1.04E+08 ± 7.19E+07
IVIG 1000 µg/mL	1.13E+07 ± 2.22E+06	1.01E+07 ± 3.25E+06	2.26E+07 ± 3.06E+07	2.04E+06 ± 1.26E+06

¹ BKV released into the tissue culture medium is expressed as total viral genomic equivalents (mean ± SD, n = 6) recovered from one well. Cell associated BKV was measured only once when cells were harvested on day 7.

² p < 0.05 compared to 3 days (Mann-Whitney Rank Sum Test).

³ p < 0.05 compared to cells treated with IVIG at 100 or 1000 µg/mL.

- ❖ Antikor aracılı virüs nötralizasyonu doza bağlıydı
- ❖ Kültürün 7. gününde hücre ilişkili BKV DNA'sı 100 µg/mL IVIG konsantrasyonunda yaklaşık 1 log ve 1000 µg/mL'de 3 log azalmıştır.

Protocolized polyoma BK viral load monitoring and high-dose immunoglobulin treatment in children after kidney transplant

Shirley Pollack , Moran Plonsky-Toder, Rami Tibi, Renata Yakubov, Irina Libinson-Zebegret and Daniella Magen

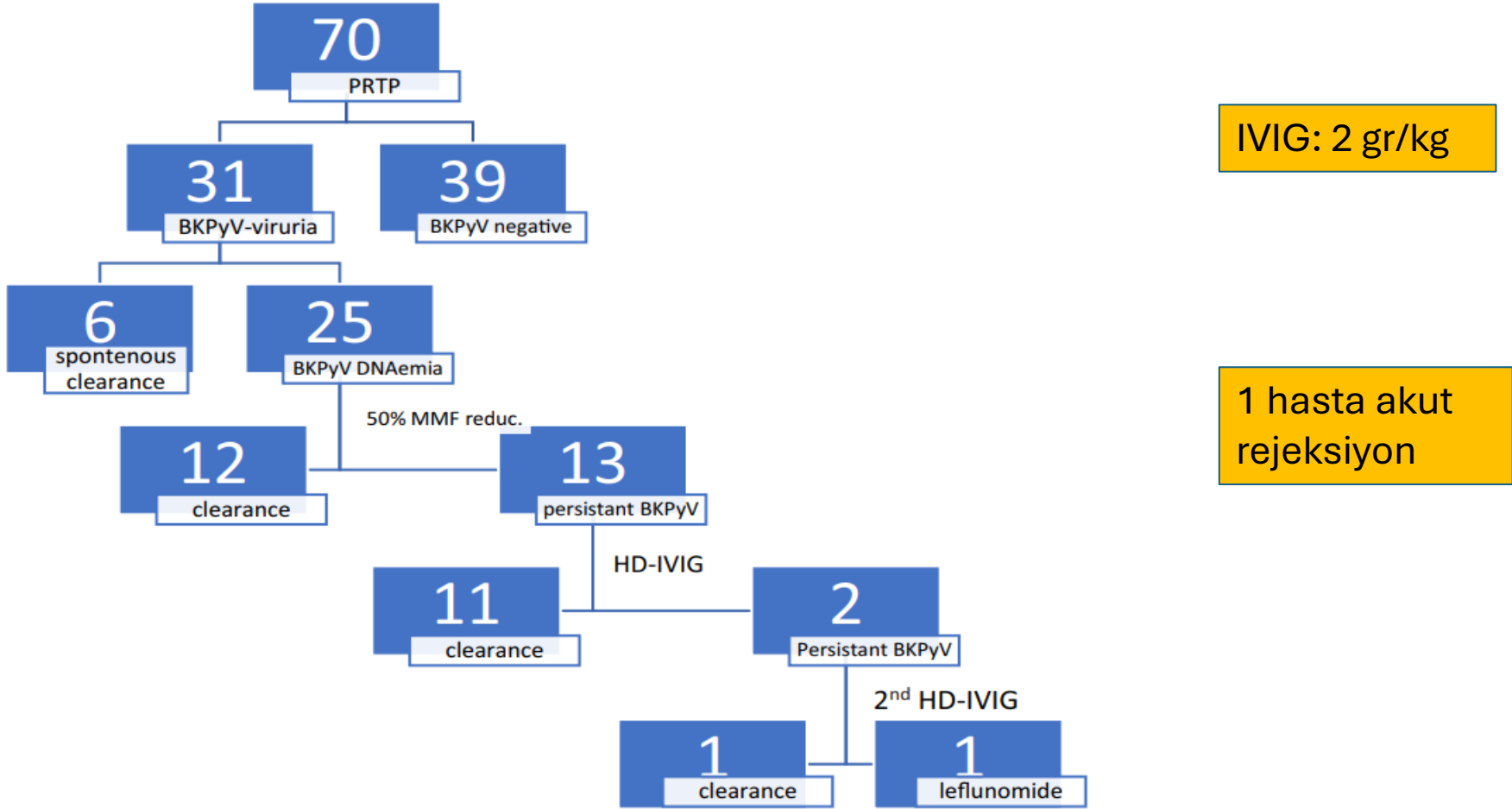


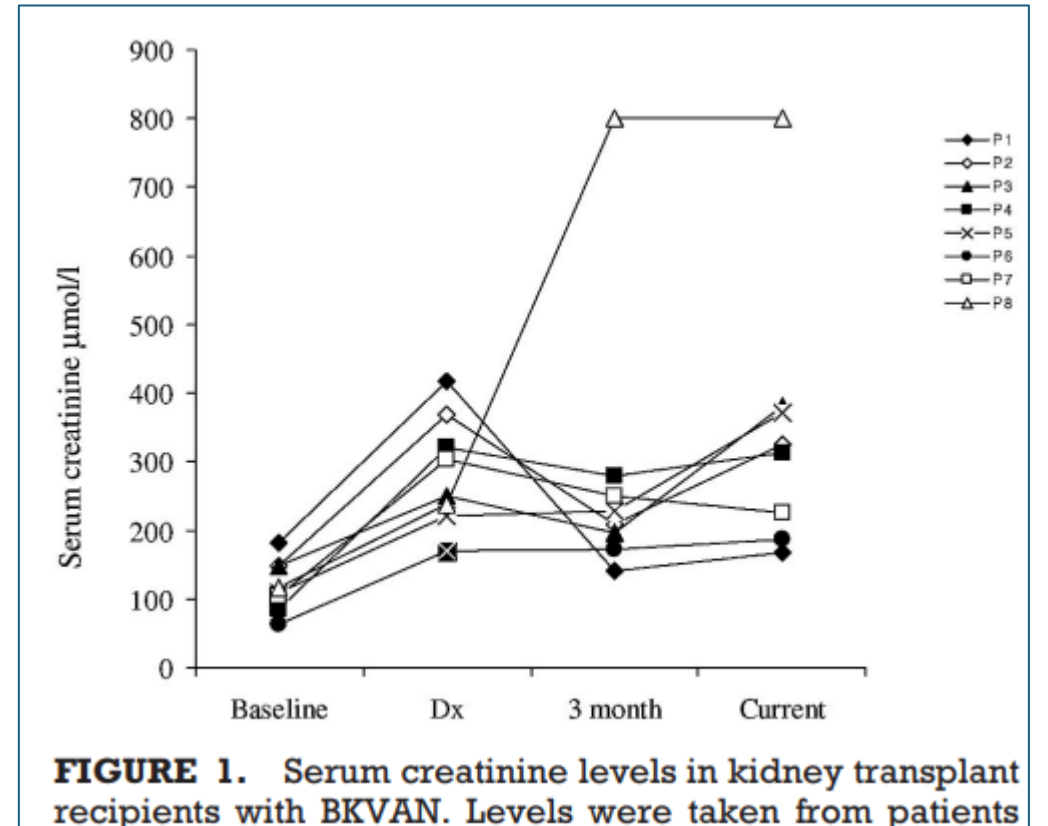
Figure 1: BKPyV trends in pediatric renal transplant patients and treatment strategies.



Intravenous Immune Globulin as a Treatment for BK Virus Associated Nephropathy: One-Year Follow-Up of Renal Allograft Recipients

Alp Sener,¹ Andrew A. House,² Anthony M. Jevnikar,² Neil Boudville,² Vivian C. McAlister,³
Norman Muirhead,² Faisal Rehman,² and Patrick P. W. Luke^{1,4}

- 8 hastalık bir seride izlem süresi 15 ay
- Toplam IVIG 2g/kg 2-5 gün
- İmmüsupresyon % 50 azaltılmış
- 7 Hastada greft disfonksiyonları devam etse de (% 88) greftleri hala çalışmaya devam etmiş.
- 1 hasta greft kaybı olmuş.



Efficacy of Intravenous Immunoglobulin in the Treatment of Persistent BK Viremia and BK Virus Nephropathy in Renal Transplant Recipients

- IS doz azaltımı ve leflunomide rağmen **8 hafta sonra** yant vermeyen 30 hasta

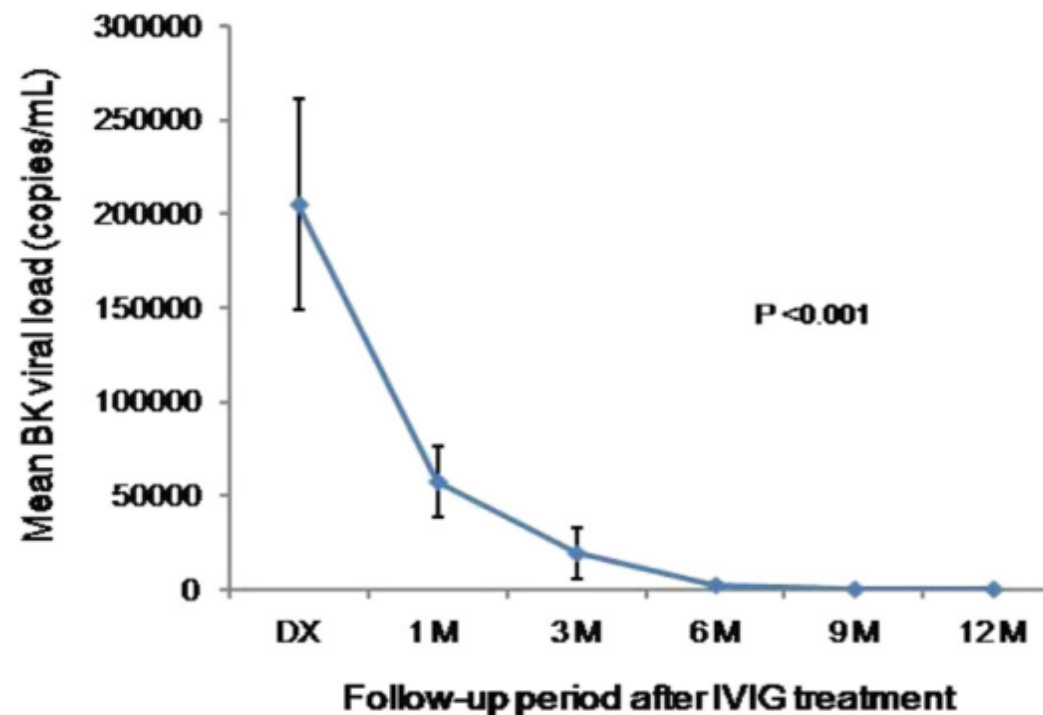


Fig 1. Mean plasma BKV DNA measured using quantitative real-time PCR assay at the time of IVIG administration (Dx) and at 1, 3, 6, 9, and 12 months after IVIG therapy.

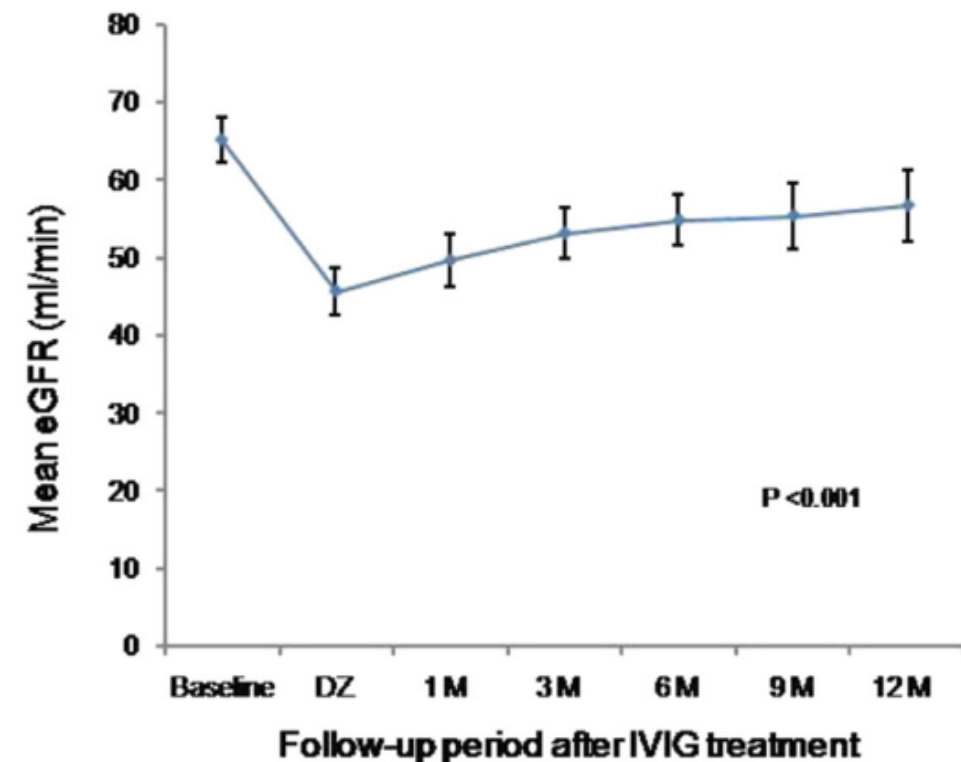
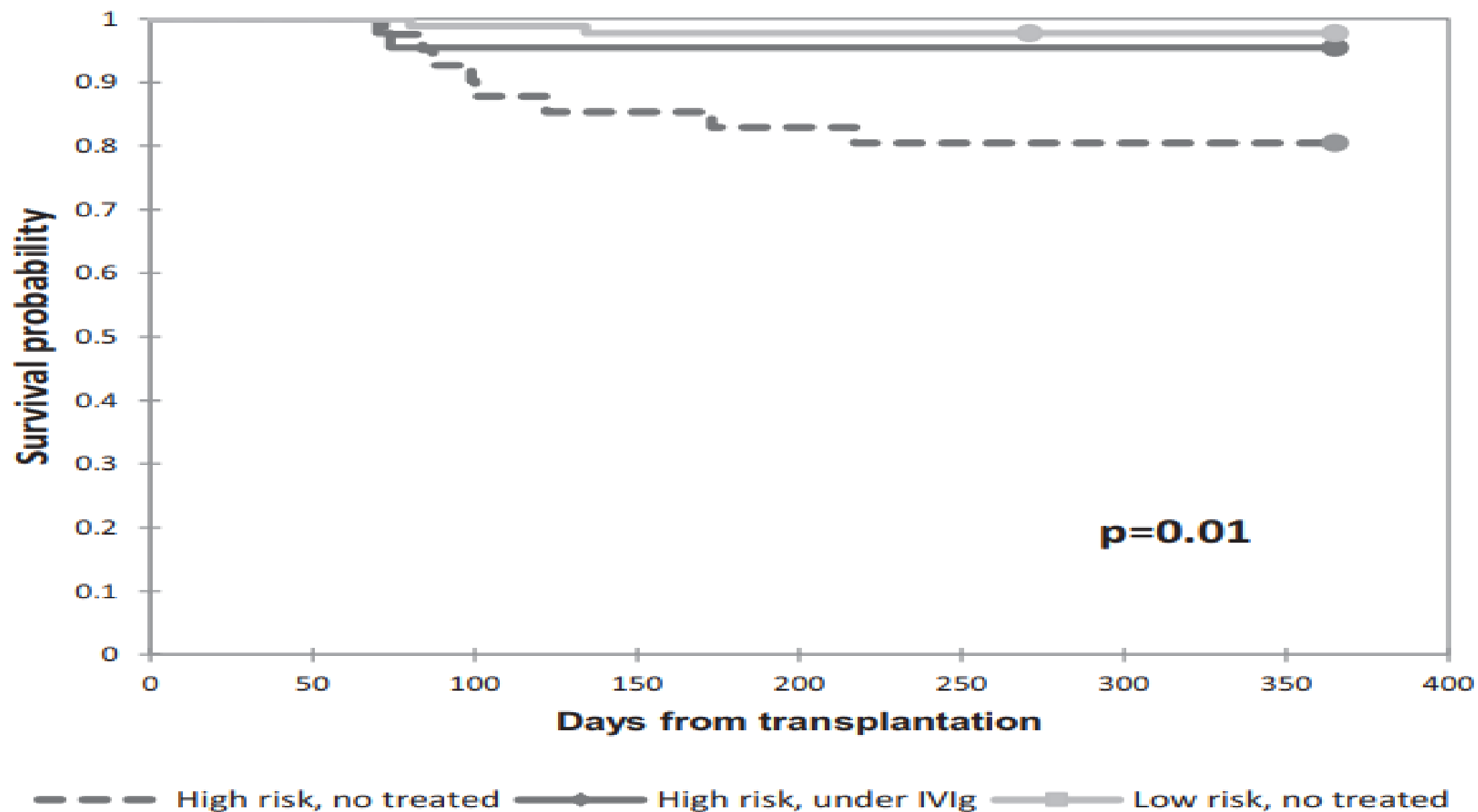


Fig 2. Mean GFR (mL/min) levels in kidney transplant recipients with BKVN. Levels were taken from patients before (baseline), at the time of IVIG administration, and at 1, 3, 6, 9, and 12 months after IVIG therapy.



Comparative Study of Intravenous Immunoglobulin and Leflunomide Combination Therapy With Intravenous Immunoglobulin Single Therapy in Kidney Transplant Patients With BK Virus Infection: Single-Center Clinical Trial

Table 2. Comparison of the Serum Levels of BK Virus Among Studied Groups

Characteristic	IVIG (n = 7)	Study Group IVIG + Leflunomide (n = 8)	P (Mann-Whitney Test)
BK serum level, median (min, max), copies/mL			
After 1 mo	47 000.0 (2000, 280 000)	76 500.0 (1830, 998 000)	.955
After 2 mo	12 000.0 (2800, 120 000)	13 754.5 (2800, 93 000)	.953
After 3 mo	850.0 (350, 2000)	80.0 (8, 3400)	.014
P (Friedman test)	.004	.002	
P (Wilcoxon signed-ranks test)			
1 and 2 mo	.028	.050	
1 and 3 mo	.028	.012	
2 and 3 mo	.018	.012	
BK level differences, median (min, max), copies/mL			
Change at 1-2 mo	35 000.0 (-800, 160 000)	76 412.5 (2707, 92 992)	.908
Change at 1-3 mo	46 300.0 (0, 279 150)	28 500.0 (-8600, 98 3491)	.694
Change at 2-3 mo	11 300.0 (800, 119 150)	13 694.5 (1737, 99 7930)	.907

Abbreviations: IVIG, intravenous immunoglobulin

P < .05, statistically significant.

3 ay sonra IVIG alanlar ile **IVIG+ leflunomid** kombinasyonu alan hastalar arasında anlamlı bir fark vardı.

IVIG tedavisine leflunomid eklenmesinin BK viral yükünü azaltmada daha iyi bir etkiye sahip olduğu görülmektedir.

Intensive polyoma virus nephropathy treatment as a preferable approach for graft surveillance

H Dheir ¹, S Sahin, M Uyar, A Gurkan, V Turunc, S Kacar, D Bayirli Turan, G Basdemir

Table 3. Treatment options in BKVN patients

No. of Patients	Treatment Change	Leflunomide	IVIG	Cidofovir	Basal Creatinine	Last Creatinine
13	TAC dose reduction, MMF withdrawal	13	10	3	1.38	2.49
14	TAC dose reduction, MMF withdrawal	10	14	4	1.39	2.73
6	TAC dose reduction, MMF withdrawal	3	4	6	1.41	2.78

- Hastaların %68'inde Leflunomid, %74'ünde intravenöz IVIG ve %32'sinde Cidofovir uygulanmıştır.
- İzlem süresi: 21±6 (4–34) ay.
- Akut rejeksiyon oranları immünosupresyonun azaltılmasından sonra anlamlı olarak artmamıştır (P >0.05).
- İki hastada 10.ayda ve 27.ayda greft kaybı olmuş.

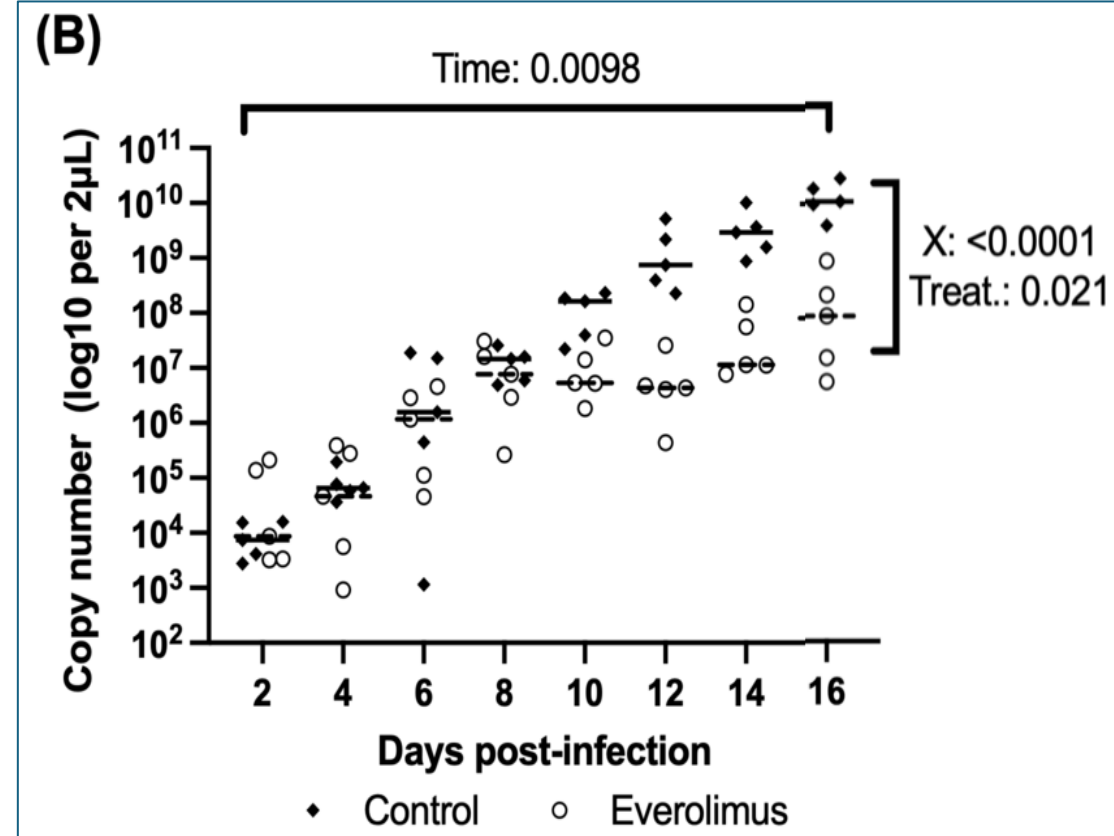
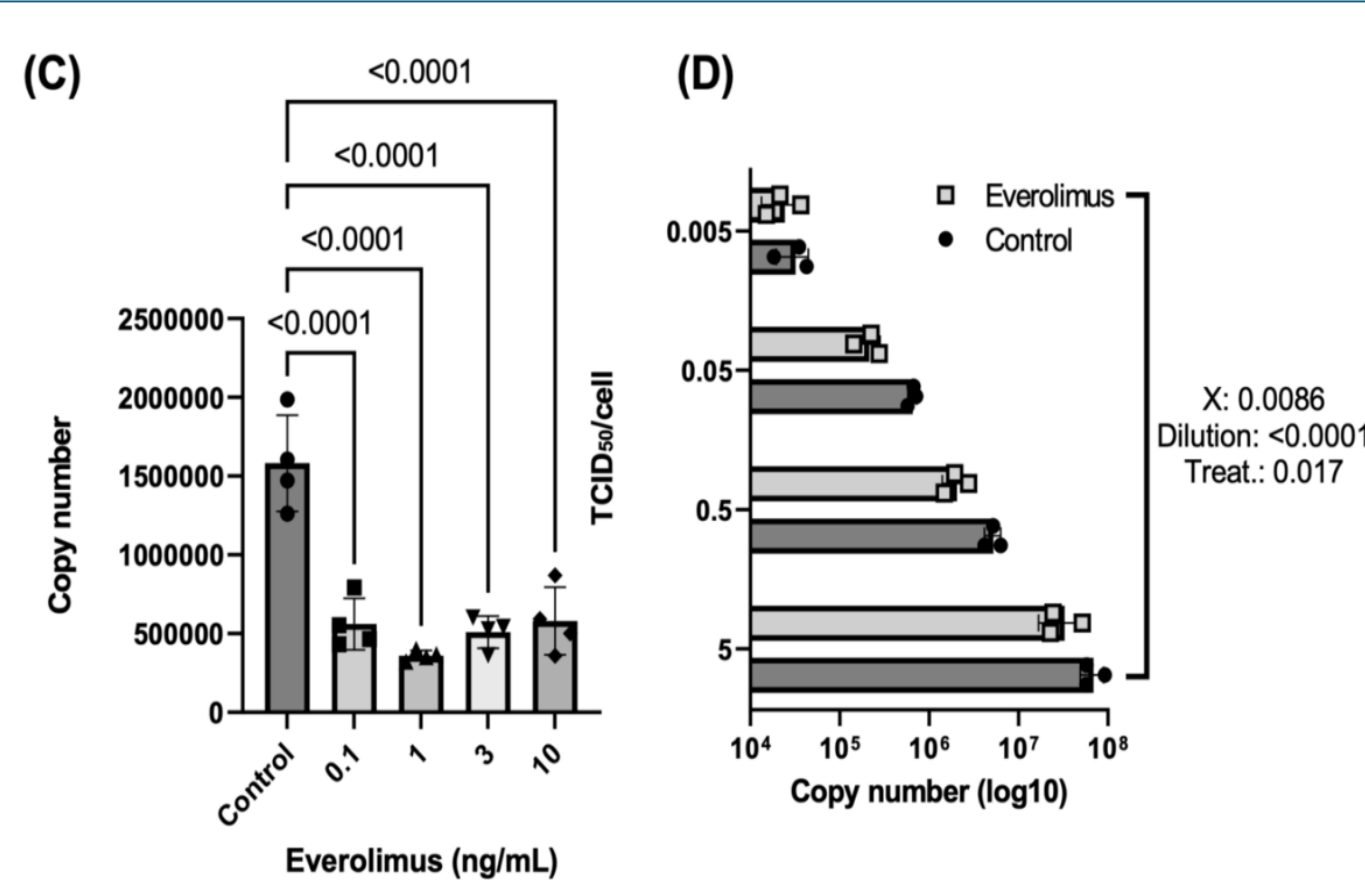
BKVN/m_TORi



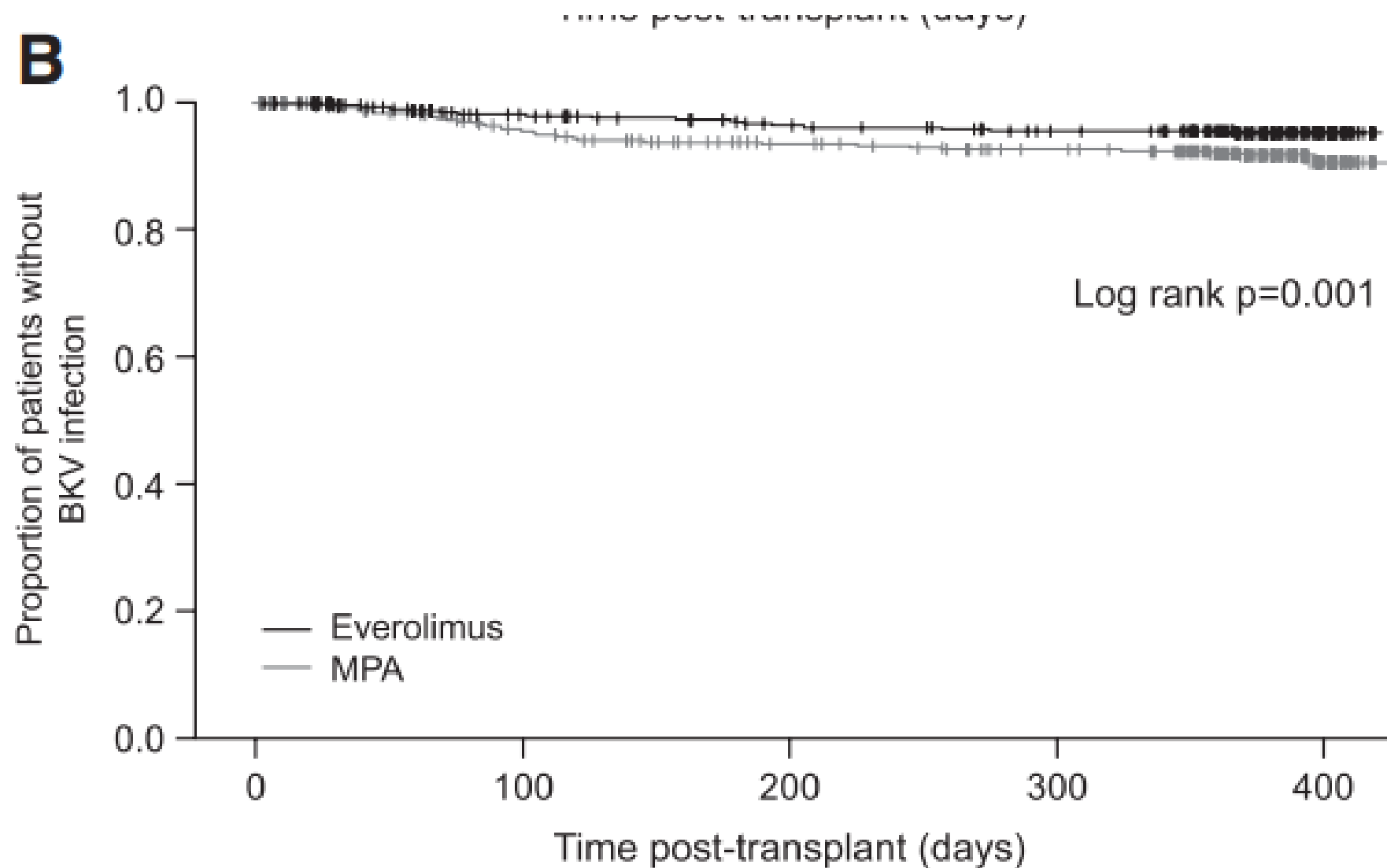
Böbrek alıcılarının serumuna ulaştığı konsantrasyon olan **0,1-10 ng/mL** ile muamele edilen hücrelerde viral replikasyonu **%20'ye** kadar önemli ölçüde azaltmıştır



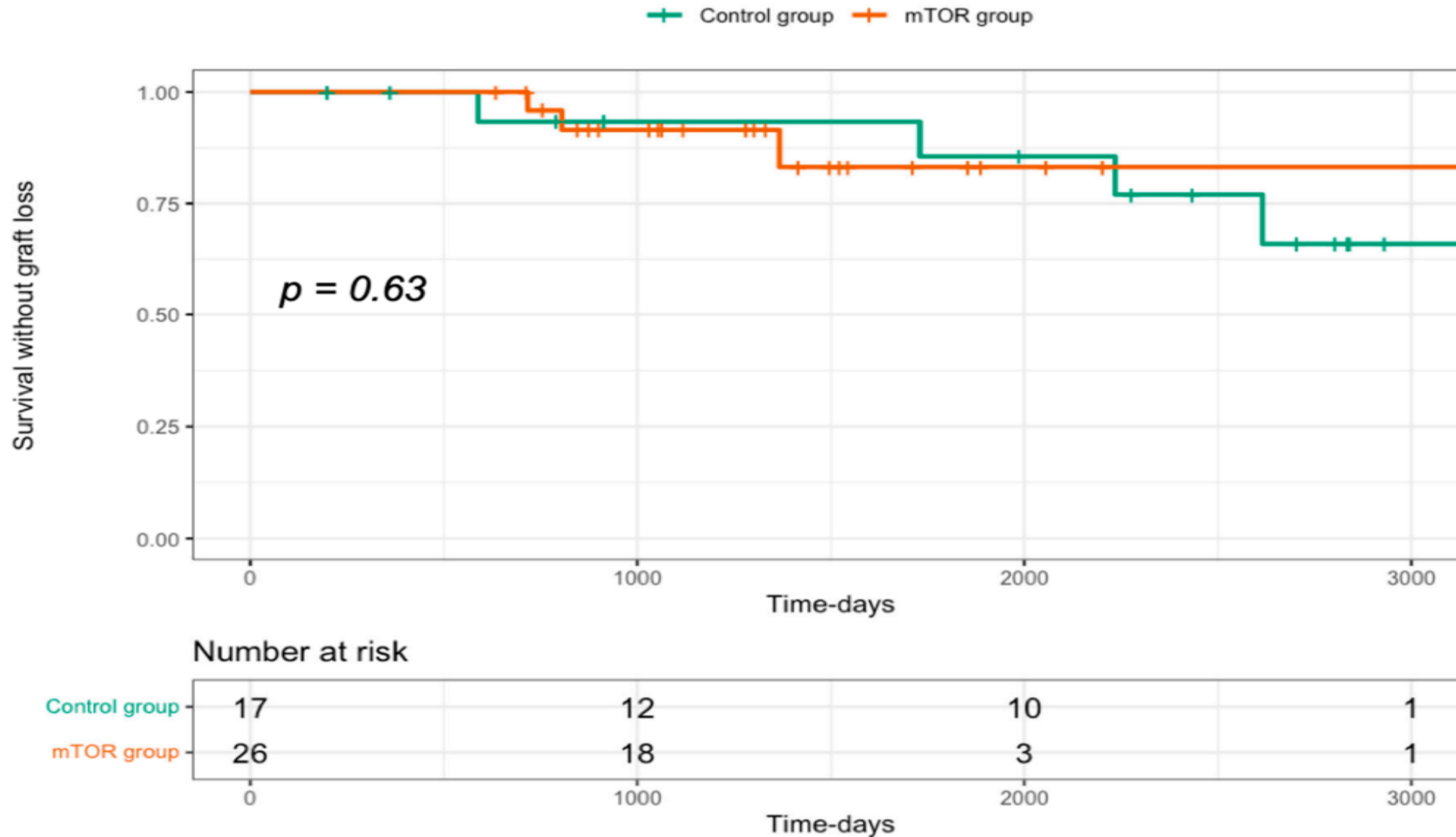
14 günlük tedavi sırasında enfekte hücre sayısını **%32,8** oranında baskıladığını gösterilmiş



Safety of Everolimus With Reduced Calcineurin Inhibitor Exposure in De Novo Kidney Transplants: An Analysis From the Randomized TRANSFORM Study



Conversion to mTOR-Inhibitors Plus IV Immunoglobulins in Kidney-Transplant Recipients with BKV Infection: A Retrospective Comparative Study



Efficacy of mTOR Inhibitors and Intravenous Immunoglobulin for Treatment of Polyoma BK Nephropathy in Kidney Transplant Recipients: A Biopsy-Proven Study

Murat Karatas¹, Erhan Tatar, Gokalp Okut, Ali Murat Yildirim, Emre Kocabas, Funda Tasli Alkan, Cenk Simsek, Sait Murat Dogan, Adam Uslu

Table 1. Treatment Algorithm Chart for Patients With Low Polyoma BK Virus Viremia

TREATMENT ALGORITHM FOR LOW PBK VIREMIA

(<4 log₁₀ copies/mL plus no unexplained rise in serum creatinine ≥20% of baseline value)



REDUCE IMMUNOSUPPRESSION



Switch tacrolimus to CsA or adjust whole blood tacrolimus level between 6-8 ng/mL for the first 3 mo and 4-6 ng/mL for the following months until the end of year 1 posttransplant
Plus

Reduce MMF or MPA by 50%

Plus

Taper prednisolone < 0.2 mg/kg body wt



No improvement in PBK viremia ± unexplained rise in serum creatinine ≥20% of baseline value in the following 4 weeks



PROCEED WITH AN ALLOGRAFT BIOPSY

Table 2. Treatment Algorithm Chart for Patients With High Polyoma BK Virus Viremia

TREATMENT ALGORITHM FOR HIGH POLYOMA BK VIREMIA

(>4 log₁₀ copies/mL) or (<4 log₁₀ copies/mL plus unexplained rise in serum creatinine ≥20% of baseline value)



ALLOGRAFT BIOPSY (INDICATION)



PBKN on biopsy = YES

1. Stop MMF or MPA

2. Stop tacrolimus

→ **a.** Switch to mTORi in patients with low-immunologic risk (everolimus 0.75 mg PO every 12 h initially; target trough whole blood concentration of 3-8 ng/mL)

→ **b.** Switch to low-dose CsA in moderate to high-immunologic risk patient; maintain CsA trough concentration of 100-200 ng/mL

3. Start IVIG (total dose: 2 g/kg body wt, administered in daily doses of 20-30 g)

4. Prednisolone: 0.3 mg/kg/day

PBKN on biopsy = NO

1. Stop MMF or MPA

2. Stop tacrolimus → Switch to mTORi and low-dose CsA combination. Maintain CsA trough concentration of 50-100 ng/mL

3. Start IVIG (total dose: 2 g/kg body wt, administered in daily doses of 20-30 g)

4. Prednisolone: 0.3 mg/kg/day

No improvement in PBK viremia ± progressive rise in serum creatinine in 2 to 4 weeks of treatment



PROCEED WITH AN ALLOGRAFT BIOPSY

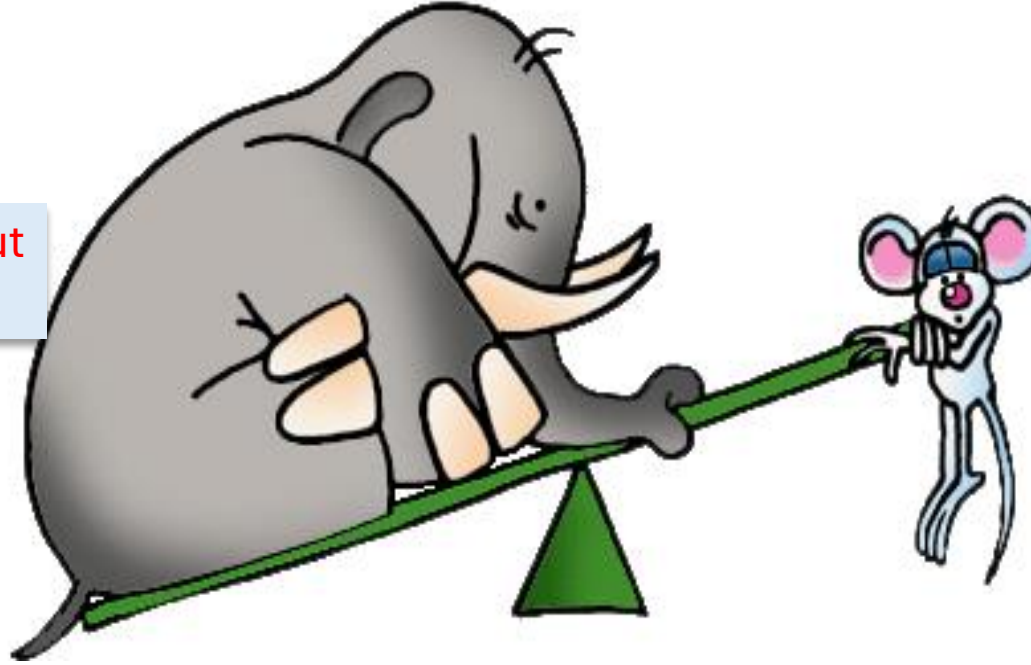
- Yüksek viremisi olan ve BKVN olan hastalarda rejeksiyona bağlı greft kaybı (%18,8'e karşı %1,6; P = .024) ve tüm nedenlere bağlı greft kaybı (%31,2'ye karşı %6,3; P = .014) oranları daha yüksekti.

Table 2. Demographic and clinical data of the patients.

Parameter	Value	Range (min-max)	IQR
Age, mean $\pm$ SD (years)	46,4 $\pm$ 13,1	18 – 72	20.75
Sex (M/F, %)	70.5/29.5		
Dialysis vintage, mean $\pm$ SD (months)	41,3 $\pm$ 51,9	0 – 240	240
Primary kidney disease (%)	Chronic glomerulonephritis, 21		
	Hypertension, 15.6		
	Diabetes, 13.7		
Transplant type (%)	Living, 70		
	Cadaveric, 30		
Induction regime (%)	ATG, 70		
	Basiliximab, 17		
DGF (%)	17.3		
Immunosuppressive regime (%)	Tac + MMF/MFA + P: 79		
	CSA + MMF/MFA + P: 8		
Acute rejection rate (%)	23		
Mean time to diagnosis of BKVN, mean $\pm$ SD (months)	15,8 $\pm$ 22,2	1 – 156	155
BK virus DNA level, mean $\pm$ SD (copy/mL)	27545914 $\pm$ 3227078	12000 – 4144452419	142669
Biopsy findings (%)	Only BKVN: 87		
	With cellular rejection: 10		
	With humoral rejection: 3		
Antiviral or immunomodulator treatment (%)	Cidofovir: 18		
	Leflunomide: 11		
	Quinolone: 17		
	IVIg: 15		
	Cidofovir + IVIg: 5		
	Leflunomide + IVIg: 12		
Time after diagnosis, mean $\pm$ SD (months)	49.5 $\pm$ 40.8	1 – 240	
Graft loss (%)	15		

BKVN+Akut Rejeksiyon

IS azalttıktan sonra Akut Rejeksiyon (%8-12)



BKVN

- ❖ Greft bx ile ayırt edilmeye çalışmalı
- ❖ Viremi varlığı ve SV40 pozitifliği olması
- ❖ Viral tutulumlar daha çok tübüler hücrelerinde olur, endotel veya podositlerde olmaz
- ❖ Endarterit, fibrinoid nekroz, glomerülit, C4D ve DSA pozitifliği....AR lehine

Tedavi Yaklaşımı:

- ✓ Önce AR tedavisi....PMP
- ✓ Daha sonra IS doz azaltımı ve diğer tedavi yaklaşımları

Sakarya Üniversitesi-Organ Nakli Ünitesi

TARAMA

Rutin olarak ilk 6 ay aylık, 9, 12, 18 ve 24. aylarda plazmada BKV, bunun dışında;

- Greft disfonksiyonu,
- Bx'de TiN/ viral enf. düşündüreren bulgular varlığında;
 - Kan BK
 - Bx'de anti SV40 bakılır.

Tedavi

- Immünsüpresif tedavi dozunu düşürmek
 - Antimetaboliti kesmek ve 6 aylığına *leflunomide*'e geçiş
 - Persistent viremi ve greft disfonksiyonu varsa *TAC doz azaltımı/kesmek* ve *IVIG ± Cidofovir*