

Handläggning av BK-virus infektion – Rekommendation 2018

Denna rekommendation utarbetades vid ett expertmöte som anordnades av Referensgruppen för antiviral terapi (RAV) 23 januari 2018.

Bakgrund

Infektion med BK virus (BKV) är mycket vanligt, och bland vuxna har mer än 80% antikroppar som tecken på genomgången infektion. Virus överförs sannolikt som person till person smitta via luftvägar eller fekal-oralt. BKV kan också överföras via organtransplantation, vanligen i samband med transplantation av njure.

Efter primärinfektionen, som oftast förlöper asymtomatiskt under barnåren, etablerar virus latens, framför allt i njurens tubulusceller. Vid immunsuppression kan BKV reaktiveras och orsaka inflammation i njurar och urinvägar, men även andra organ kan i sällsynta fall bli påverkade. Kliniska manifestationer av BKV ses framför allt hos patienter som genomgått njurtransplantation eller allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT)(1).

BKV infektion hos organtransplanterade patienter

Hos njurtransplanterade patienter kan både primär och reaktiverad BKV infektion ge upphov till BK-virus associerad nefropati (BKVAN), progressiv graftdysfunktion och slutligen till förlust av den transplanterade njuren. BKVAN är ovanligt hos andra organtransplanterade patienter men har beskrivits. I sällsynta fall kan BKV orsaka andra manifestationer hos organtransplanterade patienter så som hemorragisk cystit, uretärstenos, pneumoni, encefalit och retinit (1).

Reaktivering av virus med fynd av BKV DNA i urin och blod är vanligt efter njurtransplantation. Viruri har detekterats hos 30–40%, och viremi hos upp till 29% av njurtransplanterade patienter, med högst incidens av viremi 3 till 6 månader efter transplantationen (2–4). BK-viremi och BKVAN kan även uppkomma sent efter transplantationen och bör därför alltid övervägas vid njurtransplantationsdysfunktion.

BK-virus-associerad nefropati (BKVAN)

Det har rapporterats att 5–10 % av njurtransplanterade patienter utvecklar BKVAN, med högsta incidens 5–13 månader efter transplantation, och i 95% av fallen uppkommer BKVAN inom 2 år (2–4). Variationen i förekomsten av viruri,

viremi och BKVAN i olika studier beror sannolikt på skillnader i immunsuppressiv behandling, hur patienter monitorerats och vilken PCR metod som använts. BKVAN ger vanligen inga kliniska symtom, det enda fyndet brukar vara stigande serum-kreatinin. Utan minskning av immunsuppression kommer mer än 90 % av patienterna med BKVAN utveckla försämrad njurfunktion, ledande till graftförlust hos ungefär hälften.

Den absolut viktigaste riskfaktorn för att utveckla BKVAN är den immunsuppressiva behandlingen, där framför allt den sammantagna immunhämmande effekten, men även typen av läkemedel, är av betydelse. Därtill har man rapporterat om flera andra möjliga riskfaktorer för BKVAN, såsom BKV inkompatibilitet (d.v.s. kombinationen BKV seropositiv donator och BKV seronegativ recipient), pågående BK-viremi hos donatorn, hög ålder hos donatorn (> 65 år), manlig recipient och en hög grad av HLA mismatch (5).

Monitorering och mikrobiologisk diagnostik

För att kunna upptäcka BK-viremi tidigt, och innan BKVAN hunnit utvecklas, rekommenderas monitorering med BKV PCR i plasma eller serum under de första 1–2 åren efter njurtransplantation (rekommendationsgrad B). Därtill bör analys av BKV PCR göras vid stigande eller förhöjt serum-kreatinin som inte uppenbart kan förklaras av annan orsak. Patienter som behandlats för akut rejektion (och därför erhållit mer immunsuppressiv behandling) bör monitoreras extra noga avseende BKV infektion.

Förslag till monitoreringsschema:

- Standardpatient: Monitorera vid 3, 6, 9 och 12 månader efter transplantationen.
- Patienter med förstärkt immunsuppression (t.ex. antilymfocytglobulin, rejektionsbehandling eller ökad basal immunsuppression): Överväg tidigare, tätare och förlängd monitorering.

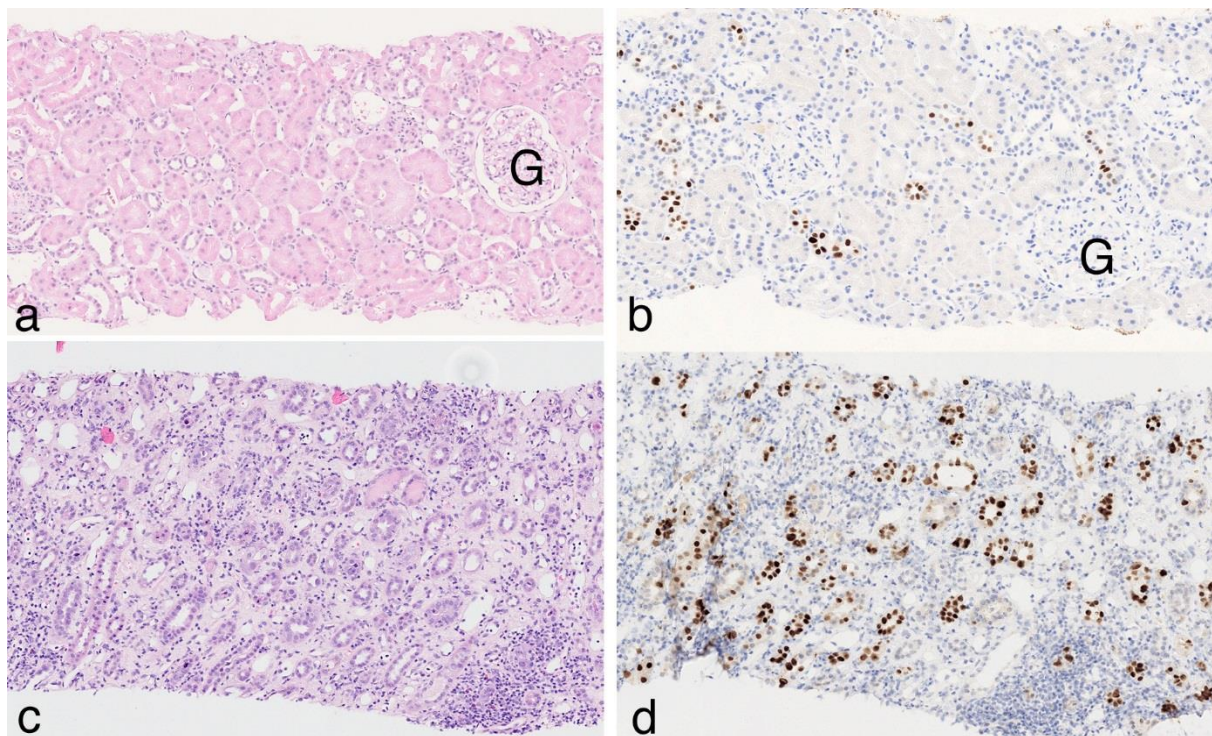
Därtill bör man alltid överväga kontroll av BKV DNA i serum/plasma vid stigande serum-kreatinin som inte har annan uppenbar orsak, oavsett tidpunkt efter transplantationen. Risken för att utveckla BKVAN är stor vid BKV DNA > 10 000

kopior/mL i serum eller plasma (2, 6), men även vid lägre virusnivåer (BKV DNA 1000 - 10 000 kopior/mL i serum/plasma) kan det finnas risk för utveckling av BKVAN (2, 6). Observera att nivåerna av BKV DNA kan skilja mellan olika provmaterial (plasma, serum) och mellan olika laboratorier.

Morfologisk diagnostik

Njurbiopsi är fortfarande helt avgörande för att säkerställa diagnosen BKVAN. Njurbiopsi bör göras vid stigande serum-kreatinin och/eller påvisande av BKV DNA i serum/plasma > 10 000 kopior/mL. Den morfologiska bilden av BKVAN i

njuren varierar beroende på i vilket skede man diagnostiserar infektionen. Diagnosen baseras på immunhistokemisk färgning med antikroppar mot SV40 (som korsreagerar med BKV). Svårighetsgraden kan indelas i klass 1–3, beroende på graden av fibros och antalet infekterade celler (7). Det är ibland svårt att avgöra om en biopsi visar enbart BKVAN, eller en kombination av BKVAN och akut rejektion, då den morfologiska bilden kan vara likartad vid dessa två tillstånd. Förekomst av inflammation i artärer (endarterit) och/eller mikrovaskulär inflammation talar för att akut rejektion förekommer utöver BKVAN.



Figur 1. Histologiska snitt färgade med hematoxylin-eosin (a och c) samt immunhistokemiska färgningar för SV-40 antigenet som detekterar virusinfekterade celler i tubuli (b och d). De övre bilderna visar biopsi från transplanterad njure med minimal inflammation (a) och inga säkra morfologiska bilder av BK-virusinfektion. Immunfärgning (b) påvisar enstaka grupper av positiva cellkärnor i tubulusepitelet som tecken på BK-virusinfektion i njurparenkymet. De nedre bilderna visar en starkt förändrad njurvävnad med riklig infiltration av lymfocyter (c) samt visst ödem och begynnande fibros i vävnaden. Fyndet talar starkt för BK-virusinfektion vilket påvisas med immunfärgning (d). G = glomerulus.

Handläggning/behandling av BKVAN

Det finns idag inte någon specifik antiviral behandling mot BKV infektion, och den primära åtgärden är att minska immunsuppressionen (rekommendationsgrad B).

Vid serum/plasmanivåer av BKV DNA 1000–10 000 kopior/mL kan minskning av immunsuppressionen övervägas (rekommendationsgrad D),

men detta ska alltid ställas i relation till risken för avstötning.

Vid serum/plasma-nivåer av BKV DNA högre än 10 000 kopior/mL eller fastställd BKVAN bör immunsuppressionen reduceras (rekommendationsgrad B). Hur detta bäst skall göras är inte vetenskapligt belagt men förslagsvis kan man minska enligt något eller flera av nedanstående

alternativ. Detta bör skötas i samråd med transplantationsenhet och individualiseras utifrån den kliniska situationen.

- Minska dosen takrolimus, med mål att sänka koncentrationen med 25–50 %.
- Minska dosen glukokortikoider
- Minska dosen av mykofenolat mofetil (MMF), oftast med 50 %.

Vid otillräcklig effekt på nivån av BKV DNA i serum/plasma minskas därefter takrolimus eller MMF ytterligare, och eventuellt sätts MMF och/eller glukokortikoider ut. Immunsuppression med mTOR-hämmare har i några studier kunnat associeras till minskad förekomst av BKV-infektion (8), och byte av MMF till en mTOR hämmare kan också övervägas.

Om behandlingen istället innefattar ciklosporin A eller azathioprin minskas doserna av dessa läkemedel på motsvarande sätt.

Nivån av BKV DNA sjunker som regel sakta, och virusnivåer kan följas med 2–4 veckors mellanrum. Vid oförändrad/stigande nivå av BKV DNA, bör man överväga ytterligare minskning av immunsuppression, enligt ovan. Hur länge man ska fortsätta monitorera är individuellt, beroende främst på dynamik i virusnivåer, utveckling av njurfunktion och immunologisk risk. Enstaka patienter kan ha en låg BKV DNA-nivå i serum/plasma under lång tid utan påverkan på njurfunktionen.

Som alltid då immunsuppressionen reduceras finns det en risk för avstötning, och det är därför viktigt med tät uppföljning av både njurfunktion och läkemedelskoncentrationer. Förnyad njurbiopsi bör övervägas om serum-kreatinin stiger under pågående justering av immunsuppressionen.

Läkemedelsbehandling av BKVAN

Det finns ingen stark evidens för antiviral behandling av BKV. Ett antal preparat har prövats, men oftast saknas kontrollerade studier. Om minskning av immunsuppressionen inte har effekt, eller inte är möjlig på grund av samtidig akut rejektion, kan man dock överväga annan behandling. Detta bör alltid ske i samråd med erfaren specialist inom transplantationsområdet.

- Cidofovir har i fallserier rapporterats minska risken för njurskada och graftförlust vid BKVAN (9). Dock saknas kontrollerade studier. Baserat på befintliga data kan man inte rekommendera cidofovir, man kan inte heller utesluta att cidofovir kan ha viss effekt (rekommendationsgrad C).
- Brincidofovir är en prodrog av cidofovir som ger högre koncentration av cidofovir men mindre njurtoxicitet. Det finns enstaka fallrapporter där brincidofovir använts vid BKVAN. Läkemedlet är i dagsläget inte

registrerat i Sverige och har hittills inte tillhandahållits för "compassionate use" på indikationen BKVAN.

- Leflunomid har immunsuppressiva egenskaper, och har studerats som alternativ till MMF i den immunhämmande behandlingen vid organtransplantation. Leflunomid har också en antiviral effekt in vitro mot BKV, och några studier har rapporterat stabilisering av njurfunktion vid behandling av BKVAN. Dock har man inte kunnat påvisa att leflunomid har någon effekt utöver den med minskad immunsuppression (10). Leflunomid används i klinisk praxis vid BKV infektion på en del transplantations-centra, men bristen på vetenskaplig dokumentation gör det svårt att ge någon rekommendation.
- Kinoloner har in vitro aktivitet mot BKV. I två kontrollerade studier av njurtransplanterade patienter, där man gav kinolon som profylax respektive behandling av BKV, sågs ingen effekt. Detta har också bekräftats av en meta-analys av 8 studier där man inte fann effekt av kinolon som profylax mot BKVAN (11). Kinolon kan således inte rekommenderas för behandling av eller profylax mot BKV infektion (rekommendationsgrad B).
- Intravenöst immunoglobulin (IVIG): Kommersiella IVIG innehåller antikroppar mot BKV. De studier som gjorts med IVIG har visat motsägelsefulla resultat, och någon rekommendation kan inte ges.

BKV infektion i samband med allogen hematopoetisk stamcellstransplantation

BKV kan orsaka hemorragisk cystit (HC) hos patienter som genomgått allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT). HC förekommer hos 2 - 66 % av HSCT patienter, beroende på typ av HSCT, konditionering och patientens ålder. Tidig HC uppträder <1 vecka efter HSCT och anses bero på toxisk effekt av konditioneringen. Sen HC debuterar >1 vecka efter HSCT, vanligen vid tidpunkten för anslag, och anses vara orsakad av virus, oftast BKV (men även adenovirus och i sällsynta fall herpes simplex virus, cytomegalovirus och JC virus kan orsaka HC). BKV orsakad HC (BKV-HC) brukar uppträda 2-8 veckor (1 v-6 mån) efter HSCT. Störst risk för BKV-HC ses vid HSCT med myeloablativ konditionering, obesläktad donator, HLA mismatchad donator samt vid HSCT med navelsträngsblod (12, 13).

Klinik

BKV-HC skiljer sig inte från annan HC, och ger dysuri, låga buksmärter och varierande grad av hematuri. Smärtorna kan bli svåra och blödningen uttalad med transfusionskrävande anemi. Koagelbildning med urinvägsobstruktion och sekundär njursvikt förekommer.

Svårighetsgraden av hematuri kan graderas enligt följande:

- Grad 1: mikroskopisk hematuri;
- Grad 2: makroskopisk hematuri;
- Grad 3: makroskopisk hematuri med koagler;
- Grad 4: njurinsufficiens p.g.a urinvägsobstruktion

Symtomen klingar vanligen av efter 3–5 veckor.

Diagnostik

Sannolikheten för BKV-HC ökar vid en triad av kliniska symtom tillsammans med hematuri grad II-IV och påvisande av BKV i urin $>7 \log_{10}$ kopior/mL (och uteslutande av annan sannolik genes till HC). Hög nivå BKV är dock inte specifikt för BKV-HC, då mer än 80% av HSCT patienter utsöndrar BKV i urinen, men bara 5–20 % utvecklar BKV-HC. Det negativa prediktiva värdet är mycket högt om BKV i urin är negativt. Det prediktiva värdet av BKV i plasma/serum är omdiskuterat (13).

Behandling

Behandlingen är i första hand symtomatisk med forcerad diures och analgetika. Vid svåra fall görs spolning av urinblåsan, och erytro- och trombocyttransfusioner ges vid besvärande blödningar. Kirurgiska åtgärder kan bli aktuella vid urinvägsobstruktion (rekommendationsgrad B). På grund av risken för GVHD får immunsuppressionen hanteras individuellt (13).

Liksom vid BKVAN saknas kontrollerade studier av specifik behandling riktad mot BKV, och någon rekommendation kan inte ges. Var god se bakgrundsdokument om BKV-HC för detaljer.

Referenser

Se även bakgrundsdokumentationen till denna behandlingsrekommendation för ytterligare referenser.

1. Rinaldo CH, Tylden GD, and Sharma BN. The human polyomavirus BK (BKPyV): virological background and clinical implications. *APMIS* 2013;121:728-745.
2. Hirsch HH, Knowles W, Dickenmann M et al. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients. *NEJM* 2002;347:488-496.

3. Hirsch HH, Vincenti F, Friman S et al. Polyomavirus BK replication in de novo kidney transplant patients receiving tacrolimus or cyclosporine: a prospective, randomized, multicenter study. *Am J Transplant* 2013;13:136-145.
4. Schwarz A, Linnenweber-Held S, Heim A, Framke T, Haller H, and Schmitt C. Viral Origin, Clinical course, and renal outcomes in patients with BK virus infection after living-donor renal transplantation. *Transplantation* 2016;100:844-853.
5. Sawinski D and Goral S. BK virus infection: an update on diagnosis and treatment. *Nephrol, Dial, Transplant* 2015;30:209-217.
6. Randhawa P, Ho A, Shapiro R et al. Correlates of quantitative measurement of BK polyomavirus (BKV) DNA with clinical course of BKV infection in renal transplant patients. *J Clin Microbiol* 2004;42:1176-1180.
7. Nicleleit V, Singh HK, Randhawa P et al. The Banff working group classification of definitive polyomavirus nephropathy: morphologic definitions and clinical correlations. *J Am Soc Nephrol* 2018;29: 680-693.
8. Bowman LJ, Brueckner AJ, and Doligalski CT. The role of mTOR inhibitors in the management of viral infections: A review of current literature. *Transplantation* 2018;102 (Suppl 1):S50-S59.
9. Kuypers DR, Vandooren AK, Lerut E et al. Adjuvant low-dose cidofovir therapy for BK polyomavirus interstitial nephritis in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005;5: 1997-2004.
10. Johnston O, Jaswal D, Gill JS, Doucette S, Fergusson DA, and Knoll GA. Treatment of polyomavirus infection in kidney transplant recipients: a systematic review. *Transplantation* 2010;89: 1057-1070.
11. Song TR, Rao ZS, Qiu Y et al. Fluoroquinolone prophylaxis in preventing BK polyomavirus infection after renal transplant: A systematic review and meta-analysis. *Kaohsiung J Med Sci* 2016;32:152-159.
12. Dalianis T and Ljungman P. Full myeloablative conditioning and an unrelated HLA mismatched donor increase the risk for BK virus-positive hemorrhagic cystitis in allogeneic hematopoietic stem cell transplanted patients. *Anticancer Res* 2011;31:939-944.
13. Cesaro S, Dalianis T, Hanssen Rinaldo C et al. ECIL guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of BK polyomavirus-associated haemorrhagic cystitis in haematopoietic stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:12-21.

Faktaruta: Evidens- och rekommendationsgradering

(efter Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009; <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>).

Kvalitetsgradering av evidens

- 1a Systematisk analys av randomiserade kontrollerade studier med homogenitet
- 1b Minst en stor randomiserad kontrollerad studie
- 1c "Allt eller intet" uppfylls när alla patienter dog innan behandlingen blev tillgänglig men några överlever med behandlingen, eller – några överlevde utan behandling men med behandling överlever alla
- 2a Systematisk analys av kohortstudier med homogenitet
- 2b Individuella kohortstudier inklusive randomiserade kontrollerade studier med lågt bevisvärde (låg kvalitet, vida konfidensintervall, låg inklusion av vissa subgrupper i en studie etc)
- 2c "Utfallsstudier" ("Outcome Research")
- 3a Systematisk analys av fall-kontrollstudier med homogenitet
- 3b Individuella fall-kontrollstudier
- 4 Fallserier med fall-kontrollstudier och kohortstudier med låg kvalitet
- 5 Expertsynpunkter utan kritiska analyser eller baserade på fysiologi etc

Gradering av rekommendationer

- A Baseras på evidensgrad 1a, b eller c
- B Baseras på evidensgrad 2a, b eller c, 3a eller b
- C Baseras på evidensgrad 4
- D Baseras på evidensgrad 5

8. Deltagare

Deltagarnas jävsdeklarationer finns tillgängliga på förfrågan till ordförande för RAV, Anders Sönnerborg

Professor Tina Dalianis
Institutionen för onkologi-patologi, Karolinska Institutet
Karolinska Universitetssjukhuset Solna
171 76 Stockholm

Överläkare, docent, Maria Herthelius
Patientområde barn med sjukdomar i buk och blod samt cancer
Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge
141 86 Stockholm

Överläkare, docent, Britt-Marie Eriksson
Infektionskliniken
Akademiska Universitetssjukhuset
751 85 Uppsala

Överläkare, professor, Per Ljungman
Patientområde Cellterapi och allogen stamcellstransplantation
Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge
141 86 Stockholm

Överläkare Marie Felldin
Transplantationscentrum
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
413 45 Göteborg

Överläkare, docent, Johan Mölne
Avdelningen för patologi och genetik
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
413 45 Göteborg

Överläkare, docent, Vanda Friman
Infektionskliniken
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
413 45 Göteborg

Bitr överläkare Lisa Swartling
Patientområde infektionssjukdomar
Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge
141 86 Stockholm

Mikrobiolog, med lic, Anna-Lena Hammarin
Avd för mikrobiologi
Folkhälsomyndigheten
171 82 Stockholm

Överläkare, docent, Lars Wennberg
Patientområde transplantation
Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge
141 86 Stockholm