

# Renal Transplantlı Hastalarda BK Virüs Nefropatisi: Bir Merkezin Deneyimi

## *BK Virus Nephropathy in Renal Transplant Recipients: A Single Centre Experience*

Berna MURAT YELKEN<sup>1</sup>, Işın KILIÇASLAN<sup>2</sup>, Yaşar ÇALIŞKAN<sup>1</sup>,  
Numan GÖRGÜLÜ<sup>1</sup>, Halil YAZICI<sup>1</sup>, Aydın TÜRKMEN<sup>1</sup>,  
Mehmet Şükrü SEVER<sup>1</sup>

Yazışma Adresi: Berna Murat YELKEN  
İstanbul Üniversitesi, Nefroloji BD,  
İstanbul, Türkiye  
GSM : 505 524 79 49  
E-posta : bernayelken@gmail.com

<sup>1</sup> İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Nefroloji BD, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup> İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji AD, İstanbul, Türkiye

Geliş Tarihi: 22.11.2008, Kabul Tarihi: 26.05.2009

### ÖZ

**GİRİŞ:** BK virüs nefropatisi, renal transplantlı hastalarda graft kaybının önemli sebeplerinden biri olup aşırı immunosupresif tedavi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada, merkezimizin BK virüs nefropati deneyimlerini değerlendirmeyi amaçladık.

**GEREÇ ve YÖNTEM:** Bu çalışmada, 2000 ile 2008 yılları arasında renal transplantasyonu yapılmış ve ünitemizde takip edilen 412 hasta arasından BK virüs nefropatisi tanısı konulan 11 hasta retrospektif olarak değerlendirildi.

**BULGULAR:** BK virüs nefropatisi tanısı konulan 11 hastanın (7 kadın, 4 erkek) yaş ortalaması 32±13 yıldır. Canlı (n=8) ve kadavra (n=3) vericilerinden böbrek transplantasyonu yapılmış olan hastaların ortalama takip süresi 32±20 ay olarak saptandı. Transplantasyon tarihinden, BK virüs nefropatisi saptanana kadar geçen süre ortalaması 12±8 ay idi. BK virüs nefropatisi, tüm hastalarda transplante böbrek biyopsisi yapılarak doğrulandı. Hastaların bazal kreatinin seviyeleri ortalaması 1,28±0,40 mg/dl iken, hastaların tanı sırasında ortalama kreatinin seviyeleri 3,12±1,5 mg/dl olarak bulundu. Sekiz hastanın tanı sırasında immünosupresif tedavi rejimi takrolimus (FK), mikofenolat mofetil (MMF) ve steroid iken, diğer 2 hasta siklosporin (CSA), MMF ve steroid, 1 hasta ise CSA, sirolimus ve steroid tedavisi almaktaydı. Tedavide immünosupresyon dozlarını azaltmak amacıyla 7 hastada FK ve CSA kesilirken, 4 hastada da sirolimusa geçildi ve 7 hastada MMF dozları azaltıldı. Tüm hastalara sidofovir verilirken, intravenöz immunoglobulin 8 hastaya verilebildi. Takip sırasında allograft biopsisi ile akut rejeksiyon tanısı konulan 3 hastaya steroid pulse tedavisi uygulandı. Hastalar, BK virüs nefropatisinden sonra ortalama 19±20 ay takip edildiler (3-59 ay). Takip süresi sonrasında 8 hastanın graft fonksiyonları stabil giderken, 3 hasta diyalize döndü. Graft fonksiyonları stabil hastaların son kreatinin düzeylerinin ortalaması 2,4±1,0 mg/dl olarak bulundu. Akut rejeksiyon saptanmış 3 hastadan 2'si graftını kaybederken diğer hastanın böbrek fonksiyonları bazal değerlere döndü.

**SONUÇ:** Merkezimizin BK virüs nefropatisi insidansı %2,6 olarak bulundu. İmmünosupresif tedavinin azaltılması ve sidofovir tedavisi ile hastaların çoğunda stabilizasyon sağlandı. BKVN hastalarda, eşlik eden akut rejeksiyon ile graft kaybı arasında sıkı bir ilişkili görülmektedir. Ancak erken evrede tanı konulabilirse ve akut rejeksiyon yeterince kontrol altına alınabilirse bu tedavi yaklaşımlarıyla iyi klinik sonuçlar alınabilir.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** BK virüs, Renal transplantasyon

### ABSTRACT

**INTRODUCTION:** BK virus nephropathy is an important cause of allograft failure in renal transplant recipients that is linked to highly potent immunosuppressive therapy. We aimed to exhibit experience of our centre with BK virus nephropathy.

**MATERIAL and METHOD:** We retrospectively investigated 11 patients with BK virus nephropathy among 412 patients who received renal transplantation and followed up between 2000 and 2008 in our centre.

**RESULTS:** The mean age of 11 patients (7 male, 4 female) with BK virus nephropathy was 32±13 years. The mean follow up period of living (n=8) and cadaveric (n=3) transplantation was 32±20 months. The mean duration between transplantation and BK virus nephropathy diagnosis was 12±8 months. Diagnosis of BK virus nephropathy was confirmed by biopsy in transplanted kidney in 9 patients. While the mean of basal creatinine was 1.28±0.40 mg/dl, creatinine level of patients during diagnosis was 3.12±1.5 mg/dl. Eight patients were on tacrolimus (FK), mycophenolat mofetil (MMF) and steroid therapy, 2 patients on cyclosporine (CSA), MMF and steroid and the other patient on CSA, sirolimus and steroid as immunosuppressive therapy regimen during diagnosis. In order to reduce immunosuppressive dosage, FK and CSA was discontinued in 7 patients, sirolimus was started in 4 of 7 patients and the dose of MMF was decreased. While sidofovir was given to all patients, intravenous immunoglobulin could be given to only 8 patients. Acute rejection was diagnosed in three patients by allograft biopsy and they were treated by steroid pulse treatment. The follow-up period of patients with BK virus nephropathy was 19±20 months (3-59 months). Eight patients had stable graft function while three patients returned to dialysis at the end of the follow-up period. The mean last creatinine level of the 8 stable patients was 2.4±1.0 mg/dl. Two of 3 patients lost grafts after acute rejection while renal functions turned to basal levels in the other patient.

**CONCLUSION:** The incidence of BK virus nephropathy was found to be 2.6% in our center. Stabilization could be achieved in the great majority of our patients by reduction of immunosuppressive dosage and sidofovir treatment. It is thought that there may be a strong relationship between graft loss and acute rejection.

**KEYWORDS:** BK virus, Renal transplantation

## GİRİŞ

BK virüs (Polyoma hominis 1) papova virüs ailesinden zarfsız bir DNA virüsüdür (1). İlk kez 1971'de Gardner ve ark. (2) tarafından üreter striktürü olan bir hastanın idrarında izole edilmiştir. Dünya genelinde erişkin popülasyonun yaklaşık %60-90'ı BK virüs açısından seropozitifdir. Virüs, üriner sistem epitelinde latent kalır ve immün sistemin baskılandığı durumlarda reaktif olabilir (1,3).

BK virüs nefropatisi (BKVN) renal transplantasyondan sonra nadir görülmesine rağmen renal transplantlı hastalar için ciddi bir sorun oluşturmaktadır (1). Renal transplantlı hastalarda BKVN prevalansı %1 ile %10 arasında olup, graft kaybının önemli bir sebebinin oluşturur (4,5). BKVN gelişen renal transplantlı hastaların %40-80'inde graft kaybına yol açtığı düşünülmektedir (6,7). BK virüs nefropatisinden sorumlu faktörler tam olarak bilinmemekle birlikte, hastaya, grafta ve virüse ait multipl risk faktörlerinden ve aşırı immünosupresyondan bahsedilmektedir (1,8-11). Ayrıca, immünosupresyonun azaltılmasının prognoza olumlu etkileri gösterilmiştir (8,12).

Türkiyede BK virüs nefropatisinin insidansı tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışma, merkezimizin BK virüs nefropatisi prevalansını tahmin etmek ve graft fonksiyonları üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla yapıldı.

## YÖNTEM ve GEREÇLER

Ocak 2000 ile Haziran 2008 yılları arasında renal transplantasyon yapılmış, merkezimizde takip edilen 412 hasta (253 erkek, 159 kadın; yaş ortalaması  $32\pm 13$  yıl) tarandı. Yüzde seksen canlı (328 hasta) ve %20 kadavra (84 hasta) vericilerden böbrek transplantasyonu yapılmış hastaların immünosupresyon kombinasyonları takrolimus (FK) veya siklosporin (CSA), mikofenolat mofetil (MMF) veya sirolimus ve steroidden oluşmaktaydı. BKVN tanısı konulmuş 11 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. BKVN'li hastaların transplantasyon tarihleri, transplantasyon sonrası takip süreleri, transplantasyondan BKVN tanısına kadar geçen süre, BKVN ile transplantasyon polikliniğinde son görülme tarihine kadar geçen süre, BKVN sırasında ve sonrasındaki immünosupresif tedavi rejimleri, transplantasyon sonrası ilk poliklinikte görüldüğü sırada, BKVN sırasında ve en son poliklinikte görüldüğü sırasındaki serum kreatinin düzeyleri hasta dosyalarından kaydedildi.

BKVN için tarama; idrar sitolojinde decoy hücresi ve/veya kanda BK virüs DNA'sı için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanılarak yapılmış olup kesin tanı

böbrek biopsisinde BK virüsünün karakteristik sitopatik değişikliklerinin saptanması ve immünohistokimyasal inceleme ile konuldu (4,6).

## BULGULAR

BKVN 412 böbrek transplantasyonlu hastanın 11'inde saptandı (7 kadın, yaş ortalaması:  $32\pm 13$  yıl). BKVN için merkezimizin insidansı %2,7 olarak bulundu. Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri tablo I ve II'de gösterilmiştir. Canlı (8 hasta) ve kadavra (3 hasta) vericilerinden böbrek transplantasyonu yapılmış olan hastaların ortalama takip süresi  $32\pm 20$  ay olarak saptandı. Transplantasyon tarihinden, BK virüs nefropatisi saptanana kadar geçen süre ortalaması  $12\pm 8$  ay idi. Hastaların BKVN'si tanısını koyma yöntemleri tablo III'te gösterilmiştir. Hastaların hepsinde idrarın sitolojik incelenmesinde decoy hücresi görüldü. BK virüs nefropatisi tanısı, 9 hastada merkezimizde yapılan transplante böbrek biyopsisi ile, 2 hastada da dış merkezde yapılan biyopsi ile doğrulanmıştı. Hastaların bazal kreatinin ortalaması  $1,28\pm 0,40$  mg/dl iken, hastaların tanı sırasında ortalama kreatinin seviyeleri  $3,12\pm 1,5$  mg/dl olarak bulundu (sırasıyla tablo I ve III). Sekiz hastanın tanı sırasında immünosupresif tedavi olarak takrolimus (FK), mikofenolat mofetil (MMF) ve steroid alırken, diğer 2 hasta siklosporin (CSA), MMF ve steroid ve 1 hasta da CSA, sirolimus ve steroid almaktaydı. Tedavide immünosupresyon dozlarını azaltmak amacıyla 7 hastada FK ve CSA kesilirken, 7 hastanın 4'ünde sirolimusa geçildi ve 7 hastanın da MMF dozları azaltıldı (Tablo IV). Tüm hastalara sidofovir verilirken intravenöz immünoglobulin 8 hastaya verilebildi (Tablo V). Ayrıca, takip sırasında allograft biyopsisi ile akut rejeksiyon tanısı konulan 3 hastaya steroid pulse tedavisi uygulandı (Tablo V). BK virüs nefropatisinden sonra ortalama  $19\pm 20$  ay takip edildiler (3-59 ay) (tablo IV). BKVN'li 11 hastadan 3'ü (%27) graftını kaybederek hemodiyaliz tedavisine döndü. Diğer 8 hastanın son kreatinin düzeyleri ortalamaları  $2,4\pm 1,0$  mg/dl olarak bulundu. Akut rejeksiyon saptanmış 3 hastadan 2'si graftını kaybederken diğer hastanın böbrek fonksiyonları bazal değerlere döndü (tablo V).

## TARTIŞMA

Son zamanlarda renal transplant alıcılarında BKVN insidansında kümülatif bir artış göze çarpmaktadır. Bu nedenle BKVN insidansını doğru olarak tahmin etmek zordur. Takrolimus ve MMF gibi daha yeni immünosupresif ilaçlar ile daha güçlü immünosupresyon bu artıştan sorumlu tutulmaktadır (6,13). Tüm dünyada transplantasyon merkezleri arasında BKVN insidansı %2 ile 9,3'tür (4,5,8,9,13). Güncel çalışmalar, ortalama tanı

zamanını transplantasyon sonrası 7,8 ay olarak bildirirken (6,14), Ramos ve ark. (8) transplantasyon sonrası 12,8 ay olarak rapor etmişlerdir. Merkezimizin BKVN insidansı (%2,7) ve tanı zamanı (12 ay) önceki raporlarla uyumlu olarak bulundu. BKVN'si transplantlı hastalarda graft kaybının önemli bir sebebidir (6,7). Nicleleit (6), Hirsch (7) ve ark. renal graft kaybını %40 ve %80 olarak rapor ederken, Randhowa ve ark. (3) virüsle enfekte renal

transplantlı hastalarda bu oranı %44 olarak bulmuşlardır. Bizim merkezimizde ise BKVN'li hastalar arasında graft kayıp oranı %27 olarak bulundu.

BKVN'li hastaların hepsinde, önceki çalışmalarda (1) bildirilmiş olduğu gibi renal fonksiyonlarda bozulma mevcuttu. Erkek cinsiyet, ileri yaş, HLA uyumsuzluğu, erken rejeksiyon BKVN gelişimde önemli risk faktörleri olarak bildirilmiş olmalarına rağmen (15,16), bizim

**Tablo I.** BKVN'li hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri

Hasta	Yaş	Cinsiyet	Başlangıç immünosupresyonu	Tx-BKVN süre (ay)	Başlangıç Kreatinin (mg/dl)	Donör tipi	Takip (ay)
1	18	K	FK+MMF+PRD	8	1.1	canlı	55
2	40	K	FK+MMF+PRD	12	2.1	kadavra	22
3	31	E	CSA+MMF+PRD	11	1.8	canlı	15
4	50	E	FK+MMF+PRD	16	1.0	kadavra	22
5	23	K	CSA+RAPA+PRD	9	0.7	canlı	68
6	25	K	FK+MMF+PRD	2	1.2	kadavra	45
7	42	K	FK+MMF+PRD	24	1.2	canlı	28
8	23	E	CSA+MMF+PRD	5	1.1	canlı	14
9	39	E	FK+MMF+PRD	3	1.4	canlı	8
10	54	K	FK+MMF+PRD	3	1.5	canlı	56
11	15	K	FK+MMF+PRD	14	0.9	canlı	19

Kısaltmalar: K: kadın; E: erkek; Tx: Transplantasyon; FK: takrolimus; MMF: mikofenolat mofetil; CSA: siklosporin; PRD: metilprednizolon.

**Tablo II.** BKVN'li hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri

Cinsiyet	
Kadın (n)	7
Erkek (n)	4
Yaş (ortalama ± SD)	32±13
Donör	
Canlı (n)	8
Kadavra (n)	3
Transplantasyondan BKVN tanısına kadar geçen süre (ay) (ortalama±SD)	12±8
BKVN saptandığı sırada immünosupresyon rejimi	
FK+MMF+PRD	8
CSA+MMF+PRD	2
CSA+Siroliimus+PRD	1
Başlangıç kreatinin seviyesi (mg/dl) (ortalama±SD)	1.2±0.4
Transplantasyon süresi (ay) (ortalama±SD)	32±20

**Tablo III.** BKVN'li hastaların tanı yöntemleri

Hasta	BKVN sırasında kreatinin	İdrarda decoy hücresi	Kanda BK PCR	Tx-böbrek biopsisi	Akut rejeksiyon
1	4.4	(+)	(-)	(+)	var
2	2.3	(+)	(-)	(+)	yok
3	4.4	(+)	(-)	(+)	yok
4	1.9	(+)	(-)	(+)	yok
5	2.3	(+)	(-)	(+)	yok
6	2	(+)	(-)	(+)	yok
7	3	(+)	(+)	(+)	yok
8	2.3	(+)	(+)	(+)	var
9	6.7	(+)	(-)	(+)	var
10	1.8	(+)	(+)	(+)	yok
11	3.2	(+)	(+)	(+)	yok

**Tablo IV.** BKVN'li hastaların tanı sırasında klinik özellikleri

BKVN sırasında serum kreatinin seviyesi (mg/dl) (ortalama ± SD)	3.1±1.5
BKVN sonrası immünosupresyon	
MMF + PRD	5
Sirolimus + MMF + PRD	2
AZA + PRD	2
Sirolimus + PRD	1
Takip sonrası kreatinin seviyesi (mg/dl) (ortalama ± SD)	2.4±1.0
BKVN sonrası takip (ay) (ortalama ± SD)	19±20

**Tablo V.** BKVN'li hastaların tedavileri ve klinik sonuçları

Hasta	Tedavi	Anti-rejeksiyon tedavisi	Son durum
1	sidofovir	pulse steroid	HD
2	sidofovir+IVIG	yok	kre: 3.5
3	sidofovir+IVIG	yok	kre: 3.0
4	sidofovir+IVIG	yok	kre: 2.0
5	sidofovir+IVIG	yok	kre: 2.7
6	sidofovir+IVIG	yok	kre: 1.8
7	sidofovir	yok	kre: 2.4
8	sidofovir	pulse steroid	kre: 1.2
9	sidofovir+IVIG	pulse steroid	HD
10	sidofovir+IVIG	yok	kre: 1.4
11	sidofovir+IVIG	yok	kre: 3.0

IVIG: intravenöz immünglobulin; HD:hemodiyaliz.

merkezimizde BKVN hastaların çoğu kadındı ve genç yaşlardaydılar. Ayrıca erken rejeksiyon ve HLA uyumsuzluğu da yoktu. Bir diğer major risk faktörü olarak takrolimus kullanımı ve MMF'e konversiyonun üzerinde durulmaktadır (15,16). BKVN görülme oranı bu tür güçlü immünosupresiflerin kullanıma girmesi ile artmıştır (17). Mengel ve ark. (13) FK+MMF+metilprednizolon (PRD) kullanan hastalarda BKVN riskinin 13 kat fazla olduğunu rapor etmişlerdir. Bizim merkezimizde de, önceki raporlar ile uyumlu olarak 11 hastanın 8'si BKVN saptandığı sırada FK+MMF+PRD kullanmaktaydı.

BKVN tedavisinde en yaygın yaklaşım, immünosupresyonun azaltılmasıdır (2,18). Güncel raporlar, düşük doz sidofovir kullanımının da faydalı olabileceğini bildirmişlerdir (19-21). Sidofovir bir sitozin analogu ve viral DNA polimeraz inhibitörüdür. Ancak, BKV bir viral polimeraz genine sahip olmadığından, sidofovirin BKV replikasyonunu inhibe etme mekanizması tam olarak bilinmemektedir (22-24). Yirmi bir BKVN'li renal transplant alıcısında yapılmış bir çalışmada, sidofovir tedavisi uygulanmış 8 hastada graft kaybı görülmezken, sidofovir tedavisi almamış 13 hastanın %70'inde graft kaybı meydana gelmiş (25). İmmünglobulin tedavisinin BKVN tedavisinde, özellikle rejeksiyonla eş zamanlı olan vakalarda değerli bir tedavi olabileceği rapor edilmiştir (26).

Merkezimizde de tüm hastalarda kalsinörin inhibitörleri kesilerek immünosupresyonları azaltıldı ve düşük doz sidofovir (0,5-1 mg/kg, her 2-3 haftada 1 kez) uygulandı. IVIG ise toplam 8 hastaya verilebildi. Graftını kaybeden 3 hastadan 2'sine IVIG verilmişti, ayrıca eş zamanlı akut rejeksiyona sahip olup böbrek fonksiyonları

düzenlen hastaya ise IVIG verilememiştir. Bu durum, olgu sayısının çok az olmasına rağmen IVIG tedavisinin çok etkili olmadığını düşündürmektedir.

Akut rejeksiyon ile BKN'nin eş zamanlı ortaya çıkması sık rastlanan bir sorundur (6,27-29). Ayrıca, pulse steroid ile akut rejeksiyonun tedavisi BKN riskini artırırken, BKN'yi tedavi için immünosupresyonun azaltılması ise akut rejeksiyon riskini arttırdığı bilinmektedir (28,30). Bu vakalarda immünosupresyonu kısa süreli arttırmayı takiben azaltmanın yararlı olabileceği rapor edilmiştir (24,27). Buna karşın, Howell ve ark. (12) akut rejeksiyon ile eşzamanlı BKN'li 3 hastada pulse steroid tedavi sonrası idame immünosupresyonu azaltmalarına rağmen hastaların 2'sinde renal fonksiyon kaybı geliştiğini bildirmişlerdir. Merkezimizde de BKN ile eş zamanlı akut rejeksiyon geliştiği biyopsi ile doğrulanan 3 hastada pulse steroid tedavisi uygulandı ve takiben immünosupresyonları azaltıldı. Üç hastadan 2'si graft fonksiyonlarını kaybederken, 1 hastamızın böbrek fonksiyonları tam olarak iyileşti.

Sonuç olarak, merkezimizin BK virüs nefropatisi insidansı diğer merkezlerden bildirilen raporlarla uyumlu bulundu. Immünosupressif tedavinin azaltılması ve sidofovir tedavisi ile hastaların çoğunda stabilizasyon sağlanabilmektedir. BKN hastalarda, eşlik eden akut rejeksiyon ile graft kaybı arasında sıkı bir ilişkili görülmektedir. Ancak erken evrede tanı konulabilirse ve akut rejeksiyon yeterince kontrol altına alınabilirse bu tedavi yaklaşımlarıyla iyi klinik sonuçlar alınabilir.

#### KAYNAKLAR

1. Hirsch HH, Steiger J: Polyomavirus BK. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 611-623
2. Gardner SD, Field AM, Coleman DV, Hulme B: New human papovavirus (B.K.) isolated from urine after renal transplantation. *Lancet* 1971; 1: 1253-1257
3. Trofe J, Gaber LW, Stratta RJ, Shokouh-Amiri MH, Vera SR, Alloway RR, Lo A, Gaber AO, Egidi MF: Polyomavirus in kidney and kidney-pancreas transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2003; 5: 21-28
4. Hirsch HH: Polyomavirus BK nephropathy: A (re-) emerging complication in renal transplantation. *Am J Transplant*. 2002; 2: 25-30
5. Randhawa PS, Demetris AJ: Nephropathy due to polyomavirus type BK. *N. Engl J Med* 2000; 342: 1361-1363
6. Nickenleit V, Hirsch HH, Zeiler M, Gudat F, Prince O, Thiel G, Mihatsch MJ: BK virus nephropathy in renal transplant-tubular necrosis, MHC class II expression and rejection in a puzzling game. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:324
7. Hirsch HH, Brennan DC, Drachenberg CB, Ginevri F, Gordon J, Limaye AP, Mihatsch MJ, Nickenleit V, Ramos E, Randhawa P, Shapiro R, Steiger J, Suthanthiran M, Trofe J: Polyomavirus associated nephropathy in renal transplantation: interdisciplinary analyses and recommendations. *Transplantation* 2005; 79:1277
8. Ramos E, Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Hamze O, Fink JC, Klassen DK, Drachenberg RC, Wiland A, Wali R, Cangro CB, Schweitzer E, Bartlett ST, Weir MR: Clinical course of polyoma virus nephropathy in 67 renal transplant patients. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2145-2151
9. Sachdeva MS, Nada R, Jha V, Sakhuja V, Joshi K: The high incidence of BK polyoma virus infection among renal transplant recipient in India. *Transplantation*. 2004; 77: 429
10. Awadalla Y, Randhawa P, Ruppert K, Zeevi A, Duquesnoy RJ: HLA mismatching increases the risk of BK virus nephropathy in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2004; 4: 1691
11. Randhawa PS, Khaleel-Ur-Rehman K, Swalsky PA, Vats A, Scantlebury V, Shapiro R, Finkelstein S: DNA sequencing of viral capsid protein VP-1 region in patients with interstitial nephritis. *Transplantation* 2002; 73: 1090
12. Howell DN, Smith SR, Butterly DW, Klassen PS, Krigman HR, Burchette JL Jr, Miller SE: Diagnosis and management of BK polyomavirus interstitial nephritis in renal transplant recipients. *Transplantation* 1999; 68: 1279-1288
13. Mengel M, Marwedel M, Radermacher J, Eden G, Schwarz A, Haller H, Kreipe H: Incidence of polyomavirus-nephropathy in renal allograft: Influence of modern immunosuppressive drugs. *Nephro Dial Transplant*. 2003; 18: 1190-1196
14. Barri YM, Ahmad I, Ketel BL, Barone GW, Walker PD, Bonsib SM, Abul-Ezz SR: Polyoma viral infection in renal transplantation: The role of immunosuppressive therapy. *Clin Transplant*. 2001; 15: 240-246
15. Blaubut S, Bartlett S: Risk factors for BK virus infection in renal transplant patients LUW. *Am J Transplant* 2002; 2 (suppl 3), 292
16. Hamze O, Ramos E, Papadimitriou JC, et al: Prospective incidence of polyoma virus in the early transplantation period. *Am J Transplant* 2002; 2: 261
17. Trofe J, Cavallo T, First MR: Polyomavirus in kidney and kidney-pancreas transplantation: A defined protocol for immunosuppression reduction and histologic monitoring. *Am J Transplant* 2002; 2: 292
18. Buehrig CK, Lager DJ, Stegall MD, Kreps MA, Kremers WK, Gloor JM, Schwab TR, Velosa JA, Fidler ME, Larson TS, Griffin MD: Influence of surveillance renal allograft biopsy on diagnosis and prognosis of polyoma virus associated nephropathy. *Kidney Int* 2003; 64: 665



19. Limaye AP, Jerome KR, Kuhr CS, Ferrenberg J, Huang ML, Davis CL, Corey L, Marsh CL: Quantitation of BK virus load in serum for the diagnosis of BK virus-associated nephropathy in renal transplant recipients. *J Infect Dis* 2001; 183: 1669
20. Vats A, Shapiro R, Singh Randhawa P, Scantlebury V, Tuzuner A, Saxena M, Moritz ML, Beattie TJ, Gonwa T, Green MD, Ellis D: Quantitative viral load monitoring and cidofovir therapy for the management of BK virus-associated nephropathy in children and adults. *Transplantation* 2003; 15;75(1):105-112
21. Kadambi PV, Josephson MA, Williams J, Corey L, Jerome KR, Meehan SM, Limaye AP: Treatment of refractory BK virus-associated nephropathy with cidofovir. *Am J Transplant*. 2003 Feb;3(2):186-91
22. Farasati NA, Shapiro R, Vats A, Randhawa P: Effect of leflunomide and cidofovir on replication of BK virus in an in vitro culture system. *Transplantation* 2005; 79: 116–118
23. Andrei G, Snoeck R, Vandeputte M, De Clercq E: Activities of various compounds against murine and primate polyomaviruses. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 587–593
24. De Clercq E: Clinical potential of the acyclic nucleoside phosphonates cidofovir, adefovir, and tenofovir in treatment of DNA virus and retrovirus infections. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16: 569–596
25. Kuypers DR, Vandooren AK, Lerut E, Evenepoel P, Claes K, Snoeck R, Naesens L, Vanrenterghem Y: Adjuvant low-dose cidofovir therapy for BK polyomavirus interstitial nephritis in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005; 5: 1997–2000
26. Casadei DH, del C Rial M, Opelz G, Golberg JC, Argento JA, Greco G, Guardia OE, Haas E, Raimondi EH: A randomized and prospective study comparing treatment with high-dose intravenous immunoglobulin with monoclonal antibodies for rescue of kidney grafts with steroid-resistant rejection. *Transplantation* 2001; 71: 53–58
27. Hirsch HH, Knowles W, Dickenmann M, Passweg J, Klimkait T, Mihatsch MJ, Steiger J: Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal transplant recipients. *N Engl J Med* 2002; 347: 488–496
28. Randhawa PS, Finkelstein S, Scantlebury V, Shapiro R, Vivas C, Jordan M, Picken MM, Demetris AJ: Human polyoma virus-associated interstitial nephritis in the allograft kidney. *Transplantation* 1999; 67: 103–109
29. Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Hirsch HH, et al. Histological patterns of polyomavirus nephropathy: Correlation with graft outcome and viral load. *Am J Transplant* 2004; 4: 2082–2092
30. Trofe J, Roy-Chaudhury P, Gordon J, Wadih G, Maru D, Cardi MA, Succop P, Alloway RR, Khalili K, Woodle ES: Outcomes of patients with rejection post-polyomavirus nephropathy. *Transplant Proc* 2005; 37: 942-944