

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Abteilung für Nephrologie der II. medizinischen Klinik und

Poliklinik der Technischen Universität München

(Leitung: Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. U. Heemann)

**BK-Polyomavirus Infektion: Risikofaktoren
und Verlaufsbeobachtung nach
Nierentransplantation**

Dominik Steubl

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin
der Technischen Universität München zur Erlangung des
akademischen eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. J.E.H. Lutz

2. Univ.-Prof. Dr. U. Protzer

Die Dissertation wurde am 07.06.2010 bei der Technischen
Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin
am 15.12.2010 angenommen.

Inhaltverzeichnis

1. EINLEITUNG	3
1.1. BEHANDLUNG DER TERMINALEN NIERENINSUFFIZIENZ DURCH NIERENTRANSPLANTATION	3
1.1.1. <i>chronische Niereninsuffizienz</i>	3
1.1.2. <i>Möglichkeiten der Nierenersatztherapie – Hemodialyse und Nierentransplantation</i>	3
1.1.3. <i>Mortalität, Morbidität und Lebensqualität der Nierenersatztherapien</i>	4
1.2. IMMUNSUPPRESSION NACH NIERENTRANSPLANTATION	5
1.2.1. <i>Calcineurininhibitoren</i>	5
1.2.2. <i>Mycophenolat</i>	6
1.2.3. <i>Corticosteroide</i>	7
1.2.4. <i>Probleme der immunsuppressiven Therapie</i>	7
1.3. DAS BK-POLYOMA-VIRUS	8
1.3.1. <i>Grundlagen</i>	8
1.3.2. <i>Prävalenz und Risikofaktoren der BK-Virusinfektion sowie Therapiemöglichkeiten</i>	9
1.3.3. <i>Pathogenese der BK-Virusnephropathie</i>	10
1.4. ZIELE UND FRAGESTELLUNGEN	12
2. PATIENTEN & METHODEN	13
2.1. STUDIENDESIGN	13
2.2. PATIENTENKOLLEKTIV	17
2.3. STATISTISCHE AUSWERTUNG	17
3. ERGEBNISSE	18
3.1. RISIKOFAKTOREN EINER BK-INFEKTION/REPLIKATION	18
3.2. REDUKTION DER IMMUNSUPPRESSION BEIM ERSTEN NACHWEIS EINER VIRUSREPLIKATION UND TRANSPLANTATFUNKTION	21
3.2.1. <i>Immunsuppressionsschemata in beiden Fallgruppen und der Kontrollgruppe</i>	21
3.2.2. <i>Virusreplikation</i>	30
3.2.3. <i>Nierentransplantatfunktion</i>	32
3.2.4. <i>Transplantatversagen in den Gruppen mit Replikationsnachweis</i>	34
3.3. THERAPIE MIT LEFLUNOMID	34
4. DIKUSSION	36
4.1. PRÄVALENZ, AUFTRETEN NACH TRANSPLANTATION & VIRUSNACHWEIS	36
4.2. RISIKOFAKTOREN FÜR DIE BK-REAKTIVIERUNG	37
4.3. IMMUNSUPPRESSION BEI BK-VIRUS-REPLIKATIONSNACHWEIS	40
4.4. THERAPIE MIT LEFLUNOMID	43
4.5. EINFLUSS DER VERÄNDERUNG DER IMMUNSUPPRESSION AUF DIE NIERENTRANSPLANTATFUNKTION SOWIE DAS TRANSPLANTATÜBERLEBEN	44
5. SCHLUSSFOLGERUNGEN	46
6. ZUSAMMENFASSUNG	48
7. LITERATUR	50

1. Einleitung

1.1. Behandlung der terminalen Niereninsuffizienz durch Nierentransplantation

1.1.1. chronische Niereninsuffizienz

Eine chronische Niereninsuffizienz ist durch eine zunehmende Abnahme der Nierenfunktion gekennzeichnet. Dies beeinflusst die physiologischen Funktionen der Niere, nämlich die Regulation des Säure-Basen-Haushaltes und des Wasser-/Elektrolythaushaltes, die Exkretion harnpflichtiger Substanzen, den Calcium- und Phosphatstoffwechsel, die Erythropoese sowie die Blutdruckregulation. Insgesamt führt dies zu einer gesteigerten Morbidität und Mortalität dieser Patienten und reduziert deren Lebensqualität nachhaltig. Die chronische Niereninsuffizienz wird entsprechend einer Einteilung der „National Kidney Foundation“, der die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) zugrunde liegt, in fünf Stadien eingeteilt (29). Dabei besteht ab einem GFR-Wert von $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ Körperoberfläche (KÖF) eine chronische Niereninsuffizienz und ab einem Wert $< 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$ KÖF ein terminales Nierenversagen. Es muss dann die Einleitung einer Nierenersatztherapie wie Hämodialyse, Peritonealdialyse oder Transplantation erwogen werden (29).

Häufige Ursachen für die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz sind in Deutschland der Diabetes mellitus (35%), die arterielle Hypertonie (23%), Glomerulonephritiden (13%), interstitielle Nierenerkrankungen (8%) sowie Zystennieren (4%) (55).

1.1.2. Möglichkeiten der Nierenersatztherapie – Heimdialyse und Nierentransplantation

Für Deutschland ergab sich für das Jahr 2005 eine Prävalenz von 63.427 Dialysepatienten (769/1.000.000 Einwohner, 73% aller terminalen Niereninsuffizienzen), wovon 3.016 Patienten Peritonealdialyse (Anteil 4,8%) erhielten. Zusätzlich gab es 23.724 nierentransplantierte Patienten (288/1.000.000 Einwohner, 27% aller terminalen NI), was zusammen 87.151 (1.057/1.000.000 Einwohner) ergibt (55). Dieser Wert liegt lediglich in den USA und Japan noch höher (1.563 bzw. 2.018/1.000.000 Einwohner) (55). Die Zahl der Dialysepatienten ist seit 1995 um 53%, die der Nierentransplantierten um 78% gestiegen,

wovon nur ca. 20% durch den demographischen Wandel allein erklärbar sind (55). Jedoch blieb die Prävalenz bei unter 65-jährigen konstant.

Während 15.578 (81% aller Nierenersatzverfahren) Patienten im Jahre 2005 in Deutschland eine chronische Hämodialyse begannen, entschieden sich mit 973 Patienten (5%) deutlich weniger für eine Peritonealdialyse. 2.712 (14%) Patienten erhielten eine Nierentransplantation (davon 107 ohne vorherige Dialysebehandlung als präemptive Therapie), davon waren ca. 2200 postmortale Spenden und ca. 500 Lebendspenden (55). 8.853 Patienten standen 2005 in Deutschland auf der Warteliste für eine Nierentransplantation, die durchschnittliche Wartezeit betrug 40 Monate (55).

Im Hinblick auf die Alters- und Geschlechterverteilung lag der Altersmedian aller Patienten mit Nierenersatzverfahren bei 66 Jahren, der Anteil von Männern betrug ca. 60% (55).

1.1.3. Mortalität, Morbidität und Lebensqualität der Nierenersatztherapien

Im Jahr 2005 lag die Mortalitätsrate aller Dialysepatienten in Deutschland bei 17,5% (11072 von 63427 Personen), bei Patienten mit Nierentransplantation bei 1,8% (447 von 23724 Personen) (55). Im Mittel wurden diese Patienten 72,4 Jahre alt (Median 74 Jahre) (55). Dazu waren im selben Jahr 759 Transplantatversagen aufgetreten (Inzidenzrate 3,1%) (55). Im Vergleich hierzu lag die Sterberate in der Gesamtbevölkerung 2006 bei 10,71 pro 1.000 Einwohner, was einer Quote von ca. 1,1% entspricht (11). Somit liegt die Mortalität bei Dialysepatienten im Vergleich zur Normalbevölkerung ca. 16-mal höher, Nierentransplantierte hingegen weisen nur ein knapp 1,6-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko auf. Die Ursachen hierfür sind vielfältig (17, 55): Direkt mit der terminalen Niereninsuffizienz stehen ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko (KHK, arterielle Hypertonie) (41% aller 2005 verstorbenen Patienten mit Nierenersatzverfahren (55)), bei dem vor allem der veränderte Calcium-Phosphat-Stoffwechsel eine sehr wichtige Rolle zu spielen scheint, rezidivierende systemische Infektionen (18,5%), Malignome (8,8%) sowie die Beendigung der Dialysetherapie durch den Patienten (3,1%) in Verbindung. Daneben weisen Patienten mit terminalem Nierenversagen im Vergleich zur Normalbevölkerung diverse den Krankheitsverlauf beeinflussende Begleitfaktoren in höherem Maße auf. Dies sind ein bei Beginn des Nierenersatzverfahrens bestehender Diabetes mellitus und andere metabolische Störungen, ein höheres Lebensalter, psychosoziale Faktoren sowie eine Mangelernährung. Im Vergleich zu Dialysepatienten haben Patienten nach Nierentransplantation eine erniedrigte Morbidität und Mortalität, besonders bedingt durch das verringerte kardiovaskuläre Risiko.

Damit hängt auch die verbesserte Lebensqualität der transplantierten Patienten zusammen, die durch die im Vergleich zu den Dialysetherapiezeiten unabhängige Lebensführung und annähernd normale Ernährungsgewohnheiten bedingt ist (16).

Insgesamt ist die Nierentransplantation aktuell das beste Nierenersatzverfahren für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz.

1.2. Immunsuppression nach Nierentransplantation

Zur Vermeidung von Abstoßungsreaktionen im Transplantat muss jeder transplantierte Patient eine Immunsuppression einnehmen. Diese besteht in der Regel aus einer dreifach-Kombination mit einem Calcineurininhibitor (Ciclosporin-A oder Tacrolimus), einem Corticosteroid sowie einem Proliferationsinhibitor (MMF/Azathioprin) (18). Durch unterschiedliche Wirkmechanismen wird ein guter immunsuppressiver Effekt bei gleichzeitiger Reduktion der Einzeldosierung und somit Verminderung der medikamentenspezifischen unerwünschten Wirkungen erreicht. Diese dreifach-Kombination wird langfristig im Verlauf angepasst, zum Beispiel wird die Dosis der Corticosteroide bzw. der Calcineurininhibitoren reduziert (18).

1.2.1. Calcineurininhibitoren

Ciclosporin-A und Tacrolimus hemmen spezifisch die Transkription von Interleukin-2 und anderen Zytokinen und wirken damit hemmend auf die Aktivierung und Proliferation von T-Lymphozyten. Beide binden intrazellulär an eine Familie zytoplasmatischer Proteine, die in den meisten Körperzellen vorhanden sind. Für Ciclosporin-A sind dies Cyclophiline, für Tacrolimus sog. „FK-bindende Proteine“. Diese Molekülkomplexe binden kompetitiv und inhibieren so Calcineurin, eine Phosphatase, die calmodulin- und calciumabhängig ist. Sie steuert die Translokation einer Familie von Transkriptionsfaktoren, wie z.B. NFAT (nuclear factor of activated T-Cells), welche die Expression von Zytokinen beeinflussen, welche die Aktivierung und Proliferation der T-Lymphozyten regulieren (63, 66, 69, 76). Zusätzlich zu dieser Signalkaskade inhibieren Ciclosporin-A und Tacrolimus durch Hemmung von INK- und p38- abhängigen Signalwegen die Aktivierung der T-Zell-Transkriptionsfaktoren Ap-1 und NF- κ B (46). Diese werden normalerweise durch Antigenerkennung aktiviert und führen

so zur T-Zellaktivierung, so dass ein weiterer immunsuppressiver Mechanismus über einen zweiten Weg wirksam ist.

Wenngleich Ciclosporin-A und Tacrolimus nur eine geringe myelosuppressive Aktivität aufweisen (36), wurden als medikamentenspezifische unerwünschte Wirkungen nephro- und neurotoxische Effekte beobachtet (21). Für beide Medikamente bestehen empfohlene Blutkonzentrationen, die regelmäßig kontrolliert werden müssen. Für Tacrolimus werden diese mit 10-15 ng/ml für die Initialtherapie nach Transplantation sowie 5-10 ng/ml als Erhaltungskonzentration angegeben (53), für Ciclosporin-A mit 125-200 ng/ml als Induktionstherapie und 75-150 ng/ml zur Erhaltungstherapie (51). Werden diese Konzentrationen über- oder unterschritten, erhöht sich das Risiko für eine akute oder chronische Abstoßungsreaktion bzw. eine Infektion oder die Entstehung eines Tumors sowie für die oben beschriebenen unerwünschten Wirkungen (21).

1.2.2. Mycophenolat

Mycophenolat (MMF) ist ein sog. „Prodrug“, welches nach Resorption in seinen aktiven Metaboliten Mycophenolsäure hydrolysiert wird. Diese ist zugleich ein Gärungsprodukt von verschiedenen Pilzarten der Gattung *Penicillium* (48). Bevor seine antiproliferative Wirkung bekannt wurde war Mycophenolsäure Ende der 60iger Jahre des letzten Jahrhunderts als Antibiotikum konzipiert worden (28).

Seine immunsuppressive Wirkung entfaltet das Medikament durch Interaktion mit dem Purinstoffwechsel. Durch reversible Hemmung der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase (IMPDH) hemmt es die de-novo-Synthese von Guanosin-Nukleotiden, welche essentiell für die Bildung von DNA und RNA von T- und B-Lymphozyten sind. Da andere Zellen diesen Baustein über andere Wiederverwertungsstoffwechselwege produzieren können, Lymphozyten jedoch auf die IMPDH angewiesen sind, resultiert eine selektive Proliferationsinhibition dieser Zellreihen (1).

Trotz dieses selektiven Wirkmechanismus treten bei mindestens 10% der mit MMF-behandelten Patienten unerwünschte Wirkungen wie Anämie, Thrombozytopenie, Fieber, Hypertonie, Ödeme, Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall auf (19).

Auch bei MMF wird ein drug-monitoring ähnlich dem bei Calcineurininhibitoren angestrebt, wobei durch die starke intraindividuelle Schwankung der MMF-Blutkonzentration die Interpretation der Werte allerdings schwierig ist (39).

Für Nierentransplantierte wird die Einnahme von 1,5 bis 2 g/d (2x720mg/d für Myfortic®/Wirkstoff: Mycophenolat mofetil, 2x1g/d für CellCept®/Wirkstoff: Mycophenolat Natrium) empfohlen. Höhere Dosierungen sollten aufgrund der dann in den Vordergrund tretenden unerwünschten Wirkungen vermieden werden (19).

1.2.3. Corticosteroide

Bei Corticosteroiden (in der Regel Prednisolon) sollte die Langzeitdosierung so niedrig wie möglich gehalten werden, um typische unerwünschte Wirkungen wie eine diabetogene Stoffwechsellage zu vermeiden. Nach einer hohen Anfangsdosis (1mg/kg KG/d während der ersten drei Tage nach Transplantation) wird die Dosis rasch auf eine Erhaltungsdosis von 5 mg/d Prednisolon reduziert (20); Bei guter Transplantatfunktion kann auch eine Steroid-freie Immunsuppression erfolgen (45).

1.2.4. Probleme der immunsuppressiven Therapie

Infektionen (v.a. durch Viren, Bakterien, Pilze) und Tumore sind neben der akuten Abstoßungsreaktion die häufigsten Komplikationen der Immunsuppression bei Nierentransplantierten (20, 35). Gerade Tumore des lymphatischen Systems scheinen vor allem nach Induktionstherapie mit Lymphozyten-Antikörpern (34) vermehrt aufzutreten.

Im Hinblick auf Infektionen spielen opportunistische Erreger eine wesentliche Rolle, allen voran die CMV-Infektion als häufigste infektiöse Frühkomplikation nach Transplantation (62). In den letzten Jahren ist allerdings bei einer Reihe von nierentransplantierten Patienten mit Verschlechterung der Transplantatfunktion eine Infektion mit dem BK-Polyoma-Virus beobachtet worden, die auch histologische Veränderungen im Sinne einer Nephropathie, der sog. BK-Virus-Nephropathie, aufwies. Bei weiteren Untersuchungen stellte sich heraus, dass die Prävalenz bei 5-13% unter Nierentransplantierten liegt (7, 9, 33, 50, 58). Solche Viruserkrankungen können von wesentlichem klinischem Interesse sein, da sie einen Einfluss auf den langfristigen Verlauf der Transplantatfunktion haben können.

1.3. Das BK-Polyoma-Virus

Gardner et al. (26) veröffentlichten 1970 eine Publikation im Lancet, in der sie zum ersten Mal das BK-Polyomavirus im Urin, benannt nach den Initialen des Patienten, welcher an einer Uretherstriktur litt, beschrieben. Doch erst in den späten 80iger/frühen 90iger Jahren des letzten Jahrhunderts kam es nach Einführung von neuen potenteren Immunsuppressiva wie dem Ciclosporin-A zu einem vermehrten BK-Nachweis bei nierentransplantierten Patienten (31). Die klinische Problematik reicht vom Virusreplikationsnachweis in Blut oder Urin über eine Nephropathie mit progredienter Verschlechterung der Nierenfunktion bis hin zum Nierenversagen bzw. einem Transplantatverlust (31). Der Nachweis einer signifikanten BK-Virusreplikation bei Nierentransplantierten kann mit einer kurz-/langfristigen Transplantatfunktionseinschränkung verbunden sein und stellt somit eine wichtige Komplikation dar.

1.3.1. Grundlagen

Das BK-Virus zählt neben dem JC- und dem SV40-Virus zu den Vertretern der Polyomagruppe. Bei dem BK-Virus handelt es sich um ein kleines, nicht umhülltes Virus mit einer Größe von 45 bis 55 nm und einem fünf kb-Genom. Die DNA ist zirkulär und doppelsträngig angeordnet (52). Das Virusgenom besteht aus einer nicht kodierenden Kontrollregion (NCCR), einer früh kodierenden Region, welche für das kleine und das große T-Antigen kodiert, und einer spät kodierenden Region, welche für die Virus-Kapsid-Proteine (VP1, VP2 und VP3) sowie das Agnoprotein kodiert (59). NCCR enthält die „Origin of Replication“ (ori) sowie Regulatorregionen, welche als Enhancer die virale Transkription verstärken können (59). Die beiden T-Antigene binden an zwei Tumorsuppressorgene im menschlichen Genom, Rb und p53, und können somit den Replikationszyklus der Wirtszelle initiieren. Die Kapsidproteine VP1, VP2 und VP3 bilden die Grundlage des Virus, VP1 zeigt dabei eine Heterogenität, was eine genotypische Subklassifizierung des Virus in Typ I, II, III und IV zulässt. Das Agnoprotein schließlich spielt eine Rolle in verschiedenen Prozessen, wie der Zellzykluskontrolle, DNA-Reparaturvorgängen, der Viruskapsidanordnung sowie der Freisetzung des Virus aus der Wirtszelle (59). Wie das Virus in die Zelle gelangt ist bisher nicht vollständig geklärt. Die primäre Bindungsdomäne des Virus an die humane Zelle wird dem VP1-Protein zugeschrieben, was über ein N-verbundenes Glykoprotein geschieht, in dem sich GT1b und GD1b Komponenten befinden (27, 44). Möglicherweise ähnelt der

Aufnahmemodus des Virus in die Zelle dem des SV40-Virus, bei dem Clathrin-ummantelte Vesikel eine Rolle spielen. Für den weiteren Weg sind möglicherweise Mechanismen unter Beteiligung des endoplasmatischen Retikulums sowie der Mikrotubuli involviert (24, 44).

1.3.2. Prävalenz und Risikofaktoren der BK-Virusinfektion sowie Therapiemöglichkeiten

Bis Mitte der neunziger Jahre wurde das Virus selten nachgewiesen. In den Industrienationen beträgt die Prävalenz in der Normalbevölkerung ca. 80%, ohne klinische Symptome zu verursachen, da das Virus im Immunkompetenten kaum proliferiert. Vor allem die BK-Nephropathie hatte nur eine geringe Inzidenz, wobei davon ausgegangen werden muss, dass danach bisher auch nur wenig gesucht wurde. Mit zunehmendem Einsatz der Immunsuppressiva Tacrolimus und Mycophenolat wird von einer erhöhten Prävalenz bei Nierentransplantierten berichtet. Ramos et al. beschreibt in seiner Arbeit die ansteigende Prävalenz von 1,0% 1997 auf 5,8% 2001, die sich zeitlich parallel zum vermehrten Einsatz neuerer Immunsuppressiva entwickelte (58). Als Risikofaktoren für die Entwicklung einer BK-Virusinfektion, Reaktivierung oder BK-Nephropathie werden die Art des Spenderorgans, CMV-Infektion, Negativität für HLA-C7 beim Spender sowie Alter, Geschlecht, Rasse, Diabetes mellitus, CMV-Infektion, kalte Ischämiezeit, Immunsuppression, Behandlung akuter Abstoßungen, höhere HLA-Mismatches und der Virus-Subtyp im Kapsidprotein VP1 beim Empfänger diskutiert (59). Von diesen sind viele Faktoren nicht beeinflussbar, so dass die Immunsuppression als am besten beeinflussbarer Risikofaktor gilt. Dabei scheinen Tacrolimus und Mycophenolat eine besondere Rolle zu spielen (7, 15, 32, 59), wobei die Kombination beider Immunsuppressiva mit einem besonders hohen Risiko assoziiert zu sein scheint (32, 59). Brennan et al. (9) berichtet 2005 über eine Prävalenz von 11,5% im Blut. Dennoch entwickelte in dieser Studie keiner der Patienten eine bioptisch gesicherte BK-Nephropathie. Somit führt nicht jede BK-Infektion/-Reaktivierung zu einer BK-Nephropathie. Bisher sind Beobachtungszeiträume von 1-2 Jahren dokumentiert, was zu kurz ist, um eine sichere Aussage über Lagzeitverläufe zu machen. Die Bedeutung des BK-Nachweises beim einzelnen Patienten ist noch unklar. Der Nachweis im Blut scheint aber ein geeigneterer Parameter zu sein als der Nachweis im Urin, da dieser besser mit klinischen Verläufen und einer eventuellen Nephropathieentwicklung korreliert ist als der Nachweis im Urin (7, 23, 33,

60, 70). Hirsch et al. (32, 33) berichtet bei Patienten mit einer Virämie von >10.000 Kopien/ml von höheren Inzidenzen einer BK-Nephropathie (hoher prädiktiver Wert) als beim Nachweis von <10.000 Kopien/ml und sieht diesen Wert als mögliche Therapieindikation. Eine spezifische Therapie existiert allerdings nicht, so dass vor allem die Reduktion der Immunsuppression als therapeutische Alternative bleibt. In verschiedenen retrospektiven (4, 15, 57) und einer prospektiven (9) Studie wurde eine Reduzierung der Immunsuppression mit Erfolg durchgeführt. Allerdings bestehen im Hinblick auf Protokolle bzw. Dosierungen deutliche Unterschiede. Zudem konnte in anderen retrospektiven Studien mit ähnlichen Strategien kein Rückgang der Virusreplikation erreicht werden (47, 58, 71). Alternativ zur einer Reduktion der Immunsuppression sind Therapieansätze mit Cidofovir und Leflunomid beschrieben (6, 37, 38, 40, 42, 68, 77). Cidofovir ist jedoch wegen seiner Tubulustoxizität gerade bei Nierentransplantierten nicht einsetzbar (15).

Problematisch ist beim Therapieansatz einer Reduktion der Immunsuppression die Gefahr der Verschlechterung der Transplantatfunktion infolge akuter oder chronischer Abstoßungen (41, 57). Somit muss jeder Behandlungsansatz, der auf einer Reduktion der Immunsuppression basiert, im Hinblick auf den negativen Einfluss auf die Nierentransplantatfunktion individuell beurteilt werden.

1.3.3. Pathogenese der BK-Virusnephropathie

Das Virus tritt nach Organ- und Stammzelltransplantation sowie bei Erkrankungen des hämatopoetischen Systems auf (52, 61). Unklar ist, welchen Einfluss die Art der Transplantation auf die Entstehung einer Infektion bzw. Reaktivierung hat (52). Die meisten Publikationen beziehen sich auf die Situation nach Nierentransplantation. Das Virus kann als opportunistischer Krankheitserreger nur unter Immunsuppression in einen Replikationszyklus eintreten und potentiell schädigende Wirkung ausüben. Barri et al. (4) berichten in Bezug auf die Pathogenese von einer inflammatorischen Reaktion als Antwort auf die Replikation des Virus im Nierenparenchym. Bei diesen Menschen besteht eine Genomintegration des Virus in Epithelzellen der Niere und des Urogenitaltrakts sowie in Leukozyten, ohne dass eine Replikation des Virus stattfindet (10). Im Rahmen einer Immunsuppression kann das Virus aus der „G0“-Phase in den Replikationszyklus eintreten. Der folgende Verlauf ist unterschiedlich und reicht von asymptomatischen Trägern bis zum Transplantatverlust. Die Virusreplikation zeigt sich lichtmikroskopisch anhand einer Zellvergrößerung, Nukleusvergrößerung sowie Kerneinschlusskörperchen (43). In der Folge dieser

zytopathologischen Veränderungen kommt es zu Zellyse und Entzündungsprozessen. Diese Prozesse laufen multifokal ab und betreffen die distalen Tubuli (43). Reine lichtmikroskopische Veränderungen sind hinweisend, aber nicht ausreichend für die Diagnose. Der Verdacht auf eine BK-Nephropathie wird durch immunhistochemische Untersuchungen zum Nachweis des Virus-T-Antigens sowie elektronenmikroskopische Untersuchungen gesichert (43). Aus dem Fortschreiten der zytopathologischen Veränderungen kann auf den Fortschritt der Erkrankung geschlossen werden (43).

1.4. Ziele und Fragestellungen

Aufgrund der hohen BK-Virus Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung und somit auch bei Nierentransplantierten ist eine Risikostratifizierung für die BK-Infektion bzw. Reaktivierung nach Nierentransplantation gerade im Hinblick auf die Langzeitbetreuung dieser Patienten wichtig. Zudem gibt es bisher nur wenige Beobachtungen zur Frage der Anpassung der immunsuppressiven Therapie bei nachgewiesener BK-Virusreplikation.

Aus diesen Überlegungen heraus ergeben sich für die vorliegende Studie folgende Fragestellungen:

1. Welche Risikofaktoren sind mit der BK-Infektion/Replikation assoziiert?

2. Wie beeinflusst die Reduktion der Immunsuppression durch Absetzen von MMF und Reduktion der weiteren Immunsuppressiva beim ersten Nachweis einer Virusreplikation im Vergleich zu einer Reduktion der Immunsuppression ohne Absetzen von MMF beim erstmaligen Nachweis die Virusreplikation und die längerfristige Transplantatfunktion?

2. Patienten & Methoden

2.1. Studiendesign

Zur Analyse von Risikofaktoren bezüglich einer BK-Infektion/-Reaktivierung erfolgte eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie, in der eine Gruppe von 57 Patienten nach Nierentransplantation mit nachgewiesener BK-Virusreplikation im Serum (Fallgruppe) mit einer Kontrollgruppe von 71 Patienten nach Nierentransplantation ohne Virusreplikation zunächst im Hinblick auf vorher ausgewählte mögliche Risikofaktoren für eine BK-Replikation verglichen wurde (Abb. 1). Anschließend wurden die Patienten mit BK-Replikationsnachweis in Gruppen entsprechend der immunsuppressiven Therapie eingeteilt (s.u., Abb. 1)

Die Fallgruppe setzte sich aus Patienten, die in den Jahren 2000 bis 2006 in einer der Universitätskliniken „Klinikum rechts der Isar“ (Technische Universität München), „Klinikum Großhadern“ (Ludwig-Maximilians-Universität München) oder „Universitätsklinikum Regensburg“ (Universität Regensburg) eine Nierentransplantation im Rahmen einer Lebend- bzw. einer postmortalen Spende erhalten hatten, im Verlauf in der jeweiligen Universitätsambulanz regelmäßig betreut wurden und bei denen im Zeitraum von 2000 bis einschließlich November 2006 mindestens einmal eine Virusreplikation im Serum nachgewiesen wurde, zusammen.

Der Nachweis der Virusreplikation erfolgte im virologischen Routinelabor mittels PCR im EDTA-Plasma.

Die Kontrollgruppe bestand aus 71 Patienten, die in den Jahren 2003 bis einschließlich Januar 2006 im Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München eine Nierentransplantation erhalten hatten und sich im Verlauf regelmäßig in der Transplantationsambulanz im Klinikum rechts der Isar vorstellten.

Einschlusskriterien: wenn bei Patienten während des Beobachtungszeitraums mindestens einmal eine Virusreplikation ausgeschlossen wurde bzw. bei keinem Test eine Replikation nachweisbar war, wurde der Patient eingeschlossen. Aus diesem Grunde wurden Patienten, die vor 2003 transplantiert wurden nicht berücksichtigt, da hier noch keine Routinetests auf

BK-Virusreplikation durchgeführt wurden. Zusätzlich mussten sich die Patienten innerhalb zweier Monate nach Transplantation mindestens zweimal zur ambulanten Nachsorge vorgestellt haben.

Ausgeschlossen wurden Patienten, die zum Zeitpunkt der ersten Virusreplikation jünger als 16 Jahre waren.

Diesen Kriterien entsprechend wurden für die Kontrollgruppe 194 Patienten in den Randomisierungspool ausgewählt. Aus diesen wurden mittels Randomisierungsfunktion des Datenverarbeitungsprogramms Excel 71 Patienten ausgewählt, aus denen die Kontrollgruppe gebildet wurde.

Die untersuchten Risikofaktoren für eine Virus-Infektion/-Reaktivierung sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

<i>Parameter</i>	<i>Beschreibung</i>
Geschlecht des Empfängers	Geschlecht des Patienten, männlich vs. weiblich
Alter des Empfängers	- <u>Fallgruppe</u> : Alter des Patienten in Jahren zum Zeitpunkt des ersten Replikationsnachweises - <u>Kontrollgruppe</u> : Alter des Patienten acht Monate nach Transplantation (entspricht Mittelwert des Auftretens der ersten Replikationsnachweises in der Fallgruppe)
CMV-IgG-Status Empfänger	Status des Immunglobulintiters vom G-Typ gegen CMV beim Transplantatempfänger
CMV-IgG-Status Spender	Status des Immunglobulintiters vom G-Typ gegen CMV beim Transplantatspender
Art der Grunderkrankung	Art der Grunderkrankung
Art des Spenderorgans	Art des Spenderorgans, unterschieden in Lebend- oder postmortale Spende
Alter des Spenders	Alter des Spenders in Jahren zum Zeitpunkt des Todes bzw. der Lebendspende
Kalte Ischämiezeit	Kalte Ischämiezeit der Organspende in Minuten
Warme Ischämiezeit	Warme Ischämiezeit der Organspende in Minuten
Postoperative Abstoßung	Anzahl der im postoperativen Zeitraum aufgetretenen akuten Abstoßungsreaktionen
Immunsuppressionsschema	- Art Immunsuppression (Ciclosporin-A, Tacrolimus, Sirolimus, Everolimus, MMF, Corticoid sowie Leflunomid) - Konzentration im Blut. (Ciclosporin-A, Tacrolimus, Sirolimus, Everolimus in µg/dl) - Dosierung (MMF in g/d, Steroide in mg/d, Leflunomid in mg/d) > bei der Kontrollgruppe an zwei Zeitpunkten nach der Transplantation aufgenommen; die Mittelwerte der Zeitpunkte wurden nahe dem Mittelwert des ersten Replikationsnachweises und dem Mittelwert des ersten negativen Replikationsnachweises in der Fallgruppe gewählt
Nierenfunktion	- Kreatinin im Serum (mg/dl) - Harnstoff im Serum (mg/dl) - Proteinausscheidung im Urin (mg/dl) - Hämoglobin im Serum (mg/dl)
HLA-Typisierung	HLA-Genotypisierung jedes Patienten
Blutbild	- Leukozytenzahl (Anzahl/microl) - Differential-Blutbild (prozentual sowie Anzahl/microl, soweit vorhanden)

Tab.1: Beschreibung der untersuchten Risikofaktoren

Zur Klärung der Frage, ob ein Absetzen von MMF bei gleichzeitiger Dosisreduktion der restlichen Immunsuppressiva bei erstmaligem Nachweis einer Virusreplikation einer Reduktion der Immunsuppressiva ohne Absetzen von MMF im Hinblick auf eine dauerhaft fehlende Virusreplikation überlegen ist und welche Auswirkungen diese Behandlungsstrategien auf die Transplantatfunktion hat, wurden die transplantierten Patienten mit nachgewiesener Virusreplikation in zwei Gruppen aufgeteilt (Abb.1).

In die Gruppe „MMFex“ wurden alle Patienten eingeschlossen (n=14), bei denen MMF mit dem ersten Nachweis einer BK-Virusreplikation abgesetzt wurde. Zusätzlich wurden die restlichen Immunsuppressiva im Verlauf in der Dosis reduziert, bei zwei Patienten wurde das Glucocorticoid im Verlauf abgesetzt. Dabei hatten beim ersten Replikationsnachweis vier Patienten eine Tripleimmunsuppression aus Ciclosporin-A-MMF-Corticoid und zehn Patienten Tacrolimus-MMF-Corticoid.

In die Gruppe „IMMUNred“ wurden die Patienten eingeschlossen (n=32), bei denen die Dosis der Immunsuppressiva reduziert, MMF jedoch nicht beim ersten Replikationsnachweis abgesetzt wurde. Zum Zeitpunkt des ersten Virusreplikationsnachweises hatten fünf Patienten eine Tripleimmunsuppression aus Ciclosporin-A-MMF-Corticoid, 25 Patienten Tacrolimus-MMF-Corticoid, ein Patient Tacrolimus-MMF und ein Patient Tacrolimus-Sirolimus-Corticoid. Diese Zusammensetzungen wurden im Verlauf verändert/reduziert, bei 3 Patienten wurden im Verlauf MMF abgesetzt.

Insgesamt konnten 46 der 57 Patienten einer der beiden Gruppen zugeordnet werden. 11 Patienten konnten nicht eingeschlossen werden, davon war bei fünf Patienten der BK-Virusreplikationsnachweis nur einmal schwach positiv (Grenzwert < 100 Kopien/ml) und ohne Änderung des Immunsuppressionsschemas war beim nächsten Test keine Virusreplikation mehr nachzuweisen, bei drei Patienten reichte das Datenmaterial nur für den Einschluss in Fragestellung eins aus, drei Patienten wurden mit Leflunomid behandelt; diese drei Patienten werden gesondert erörtert.

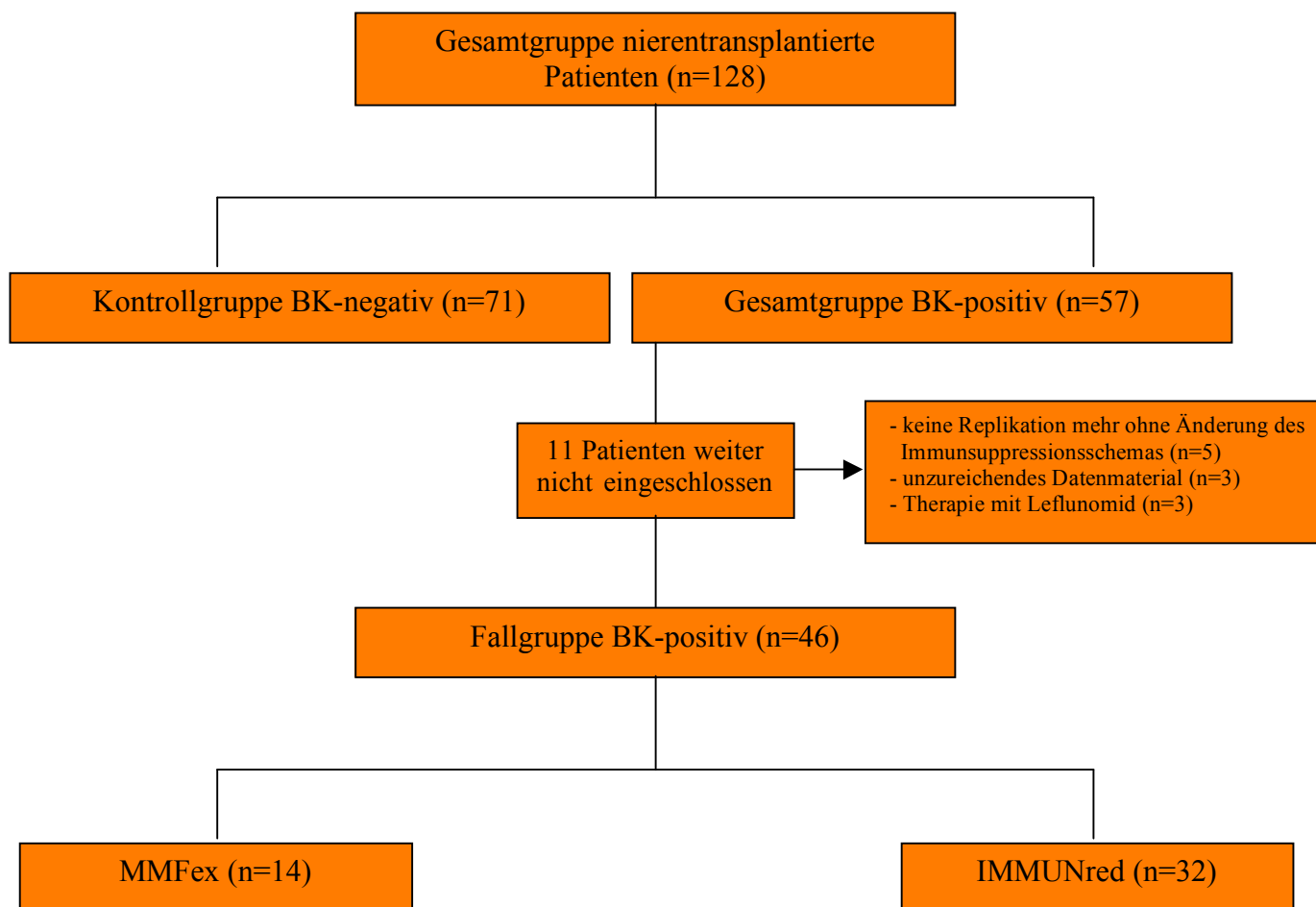


Abb. 1: Gruppeneinteilung

In Bezug auf die Fragestellung zwei wurden die beiden Gruppen hinsichtlich des Erreichens einer dauerhaft fehlenden Virusreplikation unter Änderung der Immunsuppressionsschemata im Rahmen des Beobachtungszeitraumes sowie der Dauer bis zum Erreichen der dauerhaft fehlenden Virusreplikation untersucht, wofür ein Beobachtungszeitraum von mindestens 6 Monaten zugrunde gelegt wurde.

Zur Beantwortung der Frage, wie sich die Transplantatfunktion unter Änderung der Immunsuppression verhält wurde zum einen verglichen, wie viele Patienten in den Gruppen am Ende des Beobachtungszeitraumes ein funktionierendes Transplantat hatten, zum anderen sollte anhand der Nierenfunktionsparameter Kreatinin und Harnstoff im Blut im Verlauf sowohl die Nierenfunktion der Gruppen „MMFex“ und „IMMUNred“ untereinander als auch die gesamte Fallgruppe mit der Kontrollgruppe verglichen werden. Zudem wurde Hämoglobin als möglicher Marker für die endogene renale Synthesefunktion in gleicher Weise ausgewertet.

2.2. Patientenkollektiv

Von den 128 Patienten waren 46 (35,9%) weiblich und 82 (64,1%) männlich. Davon waren 85 (66,4%) am Klinikum rechts der Isar transplantiert worden, 12 (9,4%) am Klinikum Großhadern und 31 (24,2%) am Klinikum der Universität Regensburg.

<i>Parameter</i>	<i>Gesamt (%)</i>	<i>Gesamtgruppe BK-positiv (%)</i>	<i>Fallgruppe BK-positiv (%)</i>	<i>Gruppe „MMFex“ (%)</i>	<i>Gruppe „IMMUNred“ (%)</i>	<i>Kontrollgruppe BK-negativ (%)</i>
Geschlecht	128 (100)	57 (44,5)	46 (35,9)	14 (11,0)	32 (25,0)	71 (55,5)
♀	46 (35,9)	14 (10,9)	10 (7,8)	4 (3,1)	6 (4,7)	32 (25,0)
♂	82 (64,1)	43 (33,6)	36 (28,1)	10 (7,8)	26 (20,3)	39 (30,5)
Klinik	128 (100)					
TUM	85 (64,4)	14 (11,0)	13 (10,2)	11 (8,6)	2 (1,6)	71 (55,5)
LMU	12 (9,4)	12 (9,4)	9 (7,0)	1 (0,8)	8 (6,3)	-
UniR	31 (24,2)	31 (24,2)	24 (18,8)	2 (1,6)	22 (17,2)	-

Tab.2: Charakterisierung der verschiedenen Patientengruppen hinsichtlich der Parameter Geschlecht und Klinik (TUM=Technische Universität München, LMU=Ludwig-Maximilian-Universität München, UniR=Universität Regensburg)

2.3. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit den Datenverarbeitungsprogrammen Excel (Microsoft, Redmont, USA) und SPSS (SPSS Inc., Stanford, USA).

Excel wurde zum einen für die Datenerhebung/-speicherung verwendet sowie für die Erstellung einer randomisierten Auswahl von Patienten für die Kontrollgruppe aus den Patienten ohne Virusreplikationsnachweis.

SPSS wurde für die statistische Analyse verwendet. Qualitative Merkmale und Risikofaktoren wurden mit Hilfe von Kreuztabellen ausgewertet, deren Odds Ratio und Konfidenzintervall bestimmt und mit dem exakten Fisher-Test auf Signifikanz hin überprüft. Für quantitative Merkmale wurde bei unabhängigen Stichproben der Mann-Whitney-U-Test zur Signifikanzprüfung verwendet, bei abhängigen Stichproben der Wilcoxon-Test. Zum Vergleich der Dauer bis zum dauerhaft negativen BK-Replikationsnachweis in den Gruppen „MMFex“ und „IMMUNred“ wurde mit SPSS eine Kaplan-Meier-Überlebenskurve erstellt und mit dem Log-Rank-Test auf Signifikanz hin überprüft. Ein Ergebnis wurde als signifikant bewertet, wenn dessen p-Wert < 0,05 war.

3. Ergebnisse

3.1. Risikofaktoren einer BK-Infektion/Replikation

In der Fallgruppe mit nachgewiesener Virusreplikation hatten signifikant mehr Patienten eine dreifach-Immunsuppression aus Calcineurininhibitor-MMF-Corticoid als in der Kontrollgruppe. In diesem Zusammenhang steht auch, dass signifikant mehr Patienten in der Fallgruppe MMF zum Zeitpunkt des Replikationsnachweises einnahmen als in der Kontrollgruppe. Zusätzlich wurde signifikant häufiger Tacrolimus als Calcineurininhibitor anstelle von Ciclosporin-A in der Fallgruppe gegenüber der Kontrollgruppe eingesetzt. Zudem war der Anteil von Männern in der Fallgruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe.

Im Hinblick auf Dosierungen und Konzentrationen der Immunsuppressiva war die Dosierung von MMF 8 Monate nach Transplantation (224,7 Tage, mittlerer Zeitpunkt des ersten Virusreplikationsnachweises nach Transplantation) in der Kontrollgruppe signifikant höher als in der Fallgruppe. Die Serumkonzentration von Tacrolimus im Serum war in der Fallgruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Die Blutbildanalyse ergab eine signifikant niedrigere Lymphozytenzahl (Normwert >1500 n/ml) im lymphopenen Bereich zum Zeitpunkt des ersten Replikationsnachweises in der Fallgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die warme Ischämiezeit, in der die Blutzufuhr unterbrochen ist und das Organ (bei der Entnahme) noch nicht gekühlt oder (bei der Transplantation) nicht mehr gekühlt wird, war in der Fallgruppe signifikant länger als in der Kontrollgruppe.

	n Fallgruppe (%)	n Kontrollgruppe (%)	p-Wert	Odds-Ratio	95%-KI	
3fach-Immunsu.	51 (89,5%)	40 (56,3)	<0,001	6,6	(2,5;17,3)	
MMF	54 (94,7%)	40 (56,3)	<0,001	5,5	(2,2;13,9)	
Geschlecht ♂	43 (75,4%)	39 (54,9)	0,026	2,5	(1,18;5,41)	
Tacrolimus	44 (77,2%)	43 (60,6)	0,034	2,2	(1,01;4,8)	
Corticoid	53 (93,0%)	70 (98,6)	n.s.	n.s.	n.s.	
Abstossung postop	18 (31,6%)	28 (39,4)	n.s.	n.s.	n.s.	
CMV-Empf.	29 (50,9%)	41 (57,7)	n.s.	n.s.	n.s.	
CMV-Spender	30 (52,6%)	31 (47,0)	n.s.	n.s.	n.s.	
postmortale Spende	41 (71,9%)	49 (69,0)	n.s.	n.s.	n.s.	
	N (%)	Mittelwert	p-Wert	Minimum	Maximum	Standardabweich.
Dosis MMF						
Fallgruppe	54 (94,7)	858,8		250	2000	392,1
Kontrollgruppe	40 (56,3)	1505	<0,001	720	2000	348,3
Konz. Tacrolimus						
Fallgruppe	44 (77,2)	9,0		2,9	17,9	3,2
Kontrollgruppe	43 (60,6)	7,1	0,002	4,0	12,2	1,7
Lymphozytenzahl						
Fallgruppe	44 (77,2)	1213,2		143	3409	830,6
Kontrollgruppe	53 (74,6)	1634,7	0,006	37	3758	896,2
Warme Ischämiezeit						
Fallgruppe	53 (93,0)	29,6		0	57	13,3
Kontrollgruppe	71 (100)	26,6	0,019	15	60	9,7
Kalte Ischämiezeit						
Fallgruppe	54 (94,7)	600,4		15	2420	452,9
Kontrollgruppe	71 (100)	498,7	n.s.	90	1320	325,1
Dosis Corticoid						
Fallgruppe	53 (93,0)	8,1		1	40	6,9
Kontrollgruppe	70 (98,6)	7,9	n.s.	1,3	25	4,7
Konz. Ciclosporin-A						
Fallgruppe	13 (22,8)	158,4		50	429	95,0
Kontrollgruppe	28 (39,4)	131,1	n.s.	88	192	26,1
Alter Spender						
Fallgruppe	46 (80,7)	49,0		14	79	17,0
Kontrollgruppe	71 (100)	50,3	n.s.	8	76	14,2
Alter Empfänger						
Fallgruppe	57 (100)	47,3		15	68	14,5
Kontrollgruppe	71 (100)	47,5	n.s.	17	59	16,2
Leukozytenzahl						
Fallgruppe	56 (98,2)	7400		1300	15100	3100
Kontrollgruppe	71 (100)	7700	n.s.	2700	19700	2800

Tab.3: Zusammenfassung Risikofaktoren (3fach-Immunsu.=Häufigkeit einer dreifach-Immunsuppression in den Gruppen; MMF/Tacrolimus/Corticoid=Häufigkeit von MMF/Tacrolimus/Corticoid beim ersten Virusreplikationsnachweis/ersten Kontrollzeitpunkt; CMV-Empf./CMV-Spender=CMV-IgG-Status des Empfängers/Spenders zum Transplantationszeitpunkt; Geschlecht/Abstossung postop/postmortale Spende=Anzahl an Männern/Abstossungen im postoperativen Verlauf/postmortalen Spenden in den Gruppen; Dosis MMF/Corticoid=Dosierung MMF/Corticoid beim ersten Virusreplikationsnachweis/ersten Kontrollzeitpunkt in mg/d; Konz. Tacrolimus/Ciclosporin-A= Konzentration von Tacrolimus/Ciclosporin-A im Blut in µg/l bzw. ng/ml beim ersten Virusreplikationsnachweis/ersten Kontrollzeitpunkt; Lymphozyten/Leukozyten=Anzahl Lymphozyten/Leukozyten im Blut in n/ml beim ersten Virusreplikationsnachweis/ersten Kontrollzeitpunkt; warme/kalte Ischämiezeit=in Minuten; Alter Spender/Empfänger=in Jahren zum Zeitpunkt des ersten Virusreplikationsnachweises/ersten Kontrollzeitpunkt.

Zusätzlich wurden die Transplantatempfänger sowie die Transplantatspender beider Gruppen hinsichtlich ihres HLA-Typs verglichen (Tab.5). Dabei wurden alle Loci der Gruppen A, B, BW, CW, DR und DQ auf ihr Vorkommen in Fall- und Kontrollgruppe untersucht. Besonders signifikante Unterschiede für die Empfängerdaten ergaben sich bei den Loci BW4 und BW6, welche in der Kontrollgruppe häufiger auftraten. Dahingegen waren die Loci DQ1, DQ3, DQ6 und DQ7 in der Fallgruppe signifikant häufiger.

Die Analyse der Spenderdaten zeigte ein besonders signifikant höheres Vorkommen der HLA-Loci DQB1*0602 und DQB1*301 in der Fallgruppe.

Gruppe	HLA-Locus	Patienten Fallgruppe	Pat. Fallgruppe gesamt	Patienten Kontrollgruppe	Pat. Kontroll- gruppe gesamt	Signifikanz
Empfänger	A28	2	57	11	71	0,037
	A31	4	57	0	71	0,037
	B5	13	57	7	71	0,039
	B37	1	57	8	71	0,042
	BW4	10	57	33	71	0,001
	BW6	23	57	47	71	0,004
	CW2	1	57	9	71	0,042
	CW4	3	57	15	71	0,011
	DQ1	26	57	3	71	<0,001
	DQ3	20	57	5	71	<0,001
	DQ6	22	57	3	71	<0,001
	DQ7	14	57	0	71	<0,001
	DR15	17	57	9	71	0,026
	DR51	9	57	2	71	0,012
Spender	DQB1*0602	7	57	0	71	0,003
	DQB1*301	8	57	0	71	0,001
	DQ4	6	57	1	71	0,044
	BW4	18	57	36	71	0,032

Tab.4: Darstellung der signifikanten Unterschiede für das Auftreten von HLA-Loci bei Transplantatspender und –empfänger zwischen Fallgruppe und Kontrollgruppe.

3.2. Reduktion der Immunsuppression beim ersten Nachweis einer Virusreplikation und Transplantatfunktion

Zunächst wurden die Immunsuppressionsprotokolle in den beiden Gruppen „MMFex“ und „IMMUNred“ zum Zeitpunkt des ersten Virusreplikationsnachweises sowie bei der Kontrollgruppe zum vergleichbaren Zeitpunkt nach Transplantation ausgewertet. Im Anschluss wurde die Modifikation der Immunsuppression im Verlauf analysiert.

3.2.1. Immunsuppressionsschemata in beiden Fallgruppen und der Kontrollgruppe

Bei den Patienten der Fallgruppe mit Virusreplikationsnachweis wurden die Daten ca. einen Monat nach Transplantation, drei bzw. einen Monat vor dem Zeitpunkt des ersten Virusreplikationsnachweises (sofern entsprechend viel Zeit zwischen Transplantation und ersten Virusreplikationsnachweises lag), zum Zeitpunkt des ersten Virusreplikationsnachweises sowie darauf folgend im vierwöchentlichen Abstand bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes/ dauerhaft negativen BK-Virusreplikationsnachweis erhoben.

Der **Zeitpunkt des ersten Virusreplikationsnachweises** lag im Mittel bei 224,7 Tagen (SD=218,2 Tage) nach Transplantation. Der folgende Verlauf wurden im Mittel 327,2 Tage (SD=313,8 Tage) analysiert. Zum Zeitpunkt des ersten Replikationsnachweises erhielten 13 Patienten Ciclosporin-A (mittlere Konzentration im Blut 158,1µg/l, SD=95,0), 44 Tacrolimus (mittlere Konzentration im Blut 9,0 µg/l, SD=3,2), 53 Corticoid (mittlere Dosierung 8,1 mg/d, SD=6,9) und 52 MMF (mittlere Dosierung 856,8 mg/d, SD=392,1). Ein Patient erhielt Sirolimus. Bei 14 Patienten wurde MMF beim ersten Virusreplikationsnachweis abgesetzt und die restliche Immunsuppression reduziert, bezeichnet als Gruppe „MMFex“. Bei 32 Patienten wurde MMF beim ersten Virusreplikationsnachweis nicht abgesetzt, die Immunsuppressiva aber reduziert in Form von Konzentrations-/Dosisreduktion bis hin zum Absetzen einzelner Immunsuppressiva. Diese Gruppe wurde „IMMUNred“ bezeichnet. Die Höhe der Viruslast in den beiden Gruppen war weder zum Zeitpunkt des ersten Virusreplikationsnachweises noch beim ersten Kontrollzeitpunkt signifikant unterschiedlich. Die Anzahl der Patienten mit einer initialen Viruslast von >10.000/ml war in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich.

	Viruslast 1	SD 1	p-Wert 1	Viruslast 2	SD 2	p-Wert 2	n>10.000	p-Wert 3
„MMFex“	36306	104249	0,611	11398	13157	0,934	4	1,000
„IMMUNred“	149555	543257		57807	138997		8	

Tab.5: Vergleich der Viruslast in den beiden Fallgruppen zum Zeitpunkt des ersten Virusreplikationsnachweises bzw. des ersten Kontrollzeitpunktes (Viruslast 1/2=Viruslast in Kopien/ml zum Zeitpunkt des ersten Virusreplikationsnachweises / ersten Kontrollzeitpunktes; SD1/2=Standardabweichung der Viruslast in Kopien/ml; p-Wert 1/2/3=p-Wert in Bezug auf die jeweilige Viruslast; n>10.000=Anzahl Patienten mit einer Viruslast>10.000 beim ersten Replikationsnachweis in Kopien/ml)

Bis auf einen Patienten in der Gruppe „IMMUNred“, der eine zweifach-Immunsuppression aus Tacrolimus-MMF hatte, hatten alle Patienten in beiden Gruppen zum Zeitpunkt des ersten Virusreplikationsnachweises eine dreifach-Immunsuppression.

In der **Gruppe „MMFex“** hatten zum Zeitpunkt des ersten Virusreplikationsnachweises vier Patienten eine dreifach-Immunsuppression mit Ciclosporin-A-MMF-Glucocorticoid und zehn Patienten eine dreifach-Immunsuppression mit Tacrolimus-MMF-Glucocorticoid. Zum ersten Kontrollzeitpunkt (im Mittel 18,8 Tage nach dem ersten Virusreplikationsnachweis) wurde bei allen 14 Patienten MMF abgesetzt, bei einem Patienten zusätzlich das Glucocorticoid, so dass vier Patienten eine Immunsuppression mit Ciclosporin-A-Glucocorticoid hatten, neun Patienten eine Kombination aus Tacrolimus-Glucocorticoid und ein Patient eine Monotherapie mit Tacrolimus. Zusätzlich wurden die Blutkonzentrationen/Dosierungen bei Tacrolimus und dem Glucocorticoid signifikant gesenkt. Zum letzten Kontrollzeitpunkt (im Mittel 280 Tage nach dem ersten BKV-Nachweis im Serum) wurde das Glucocorticoid bei einem weiteren Patienten abgesetzt, so dass zwei Patienten eine Monotherapie mit Tacrolimus hatten, vier Patienten eine zweifach-Kombination aus Ciclosporin-A-Glucocorticoid und acht Patienten eine zweifach-Kombination aus Tacrolimus-Glucocorticoid. Im Vergleich zum ersten Kontrollzeitpunkt wurde bei keinem Immunsuppressivum die Blutkonzentration/Dosierung mehr signifikant gesenkt.

In der **Gruppe „IMMUNred“** hatten zum Zeitpunkt des ersten Virusreplikationsnachweises fünf Patienten eine dreifach-Immunsuppression aus Ciclosporin-A-MMF-Glucocorticoid, 25 Patienten Tacrolimus-MMF-Glucocorticoid, ein Patient eine zweifach-Immunsuppression aus Tacrolimus-MMF und ein Patient eine dreifach-Kombination aus Tacrolimus-Sirolimus-Glucocorticoid. Somit erhielten 31 Patienten MMF. Zum ersten Kontrollzeitpunkt (im Mittel 25,9 Tage nach dem ersten Virusreplikationsnachweis) wurde bei vier Patienten mit der dreifach-Immunsuppression Tacrolimus-MMF-Glucocorticoid das Glucocorticoid abgesetzt, bei allen anderen Patienten die Therapie beibehalten. Die Blutkonzentration Ciclosporin-A wurde im Mittel signifikant erhöht, die Dosierungen von MMF und dem Glucocorticoid wurden signifikant gesenkt. In der Zeit bis zum letzten Kontrollzeitpunkt (im Mittel 356 Tage nach dem ersten BKV-Nachweis im Serum)

wurde die Immunsuppression der Patienten weiter angepasst. Insgesamt hatten zum letzten Kontrollzeitpunkt noch 17 Patienten eine dreifach-Immunsuppression aus Calcineurininhibitor-MMF-Glucocorticoid (einer Ciclosporin-A, 16 Tacrolimus), neun Patienten Calcineurininhibitor-MMF (einer Ciclosporin-A, acht Tacrolimus), ein Patient MMF-Glucocorticoid und ein Patient eine MMF-Monotherapie. Von den restlichen vier Patienten erhielten zwei eine Tacrolimus-Monotherapie und je einer eine Tacrolimus-Glucocorticoid- bzw. Tacrolimus-Sirolimus-Kombination. Insgesamt erhielten noch 28 Patienten zum letzten Kontrollzeitpunkt MMF. Die Blutkonzentration von Tacrolimus wurde im Vergleich zum ersten Kontrollzeitpunkt signifikant verringert. Die Anzahl von Patienten, die Glucocorticoide erhielten, war signifikant niedriger als beim ersten Kontrollzeitpunkt.

Detaillierte Aufstellungen der Immunsuppressionsschemata in den beiden Fallgruppen zu den drei Datenerfassungszeitpunkten sind in den Tabellen 6 und 7 zusammengefasst.

	n 1.Repli- kationsnach- weis (%)	MW 1.Repli- kationsnach- weis	SD 1.Repli- kationsnach- weis	n 1.Kontroll- zeitpunkt (%)	MW 1.Kontroll- zeitpunkt	SD 1.Kontroll- zeitpunkt	p-Wert 1 Patienten- zahl	p-Wert 1 Mittelwert	n letzter Kontroll- zeitpunkt (%)	MW letzter Kontroll- zeitpunkt	SD letzter Kontroll- zeitpunkt	p-Wert 2 Patienten- zahl	p-Wert 2 Mittelwert
Ciclosporin-A													
Einheit		ng/ml	ng/ml		ng/ml	ng/ml				ng/ml	ng/ml		
n gesamt	4 (28,6)	172,0	54,0	4 (28,6)	151,0	35,5	1,000	0,625	4 (28,6)	132,9	44,2	1,000	0,500
CyA-MMF-GK	4 (28,6)	172,0	54,0										
CyA-GK				4 (28,6)	151,0	35,5			4 (28,6)	132,9	44,2		
Tacrolimus													
Einheit		µg/l	µg/l		µg/l	µg/l				µg/l	µg/l		
n gesamt	10 (71,4)	9,7	3,8	10 (71,4)	8,2	3,0	1,000	0,008	10 (71,4)	6,9	1,9	1,000	0,641
Tac-MMF-GK	10 (71,4)	9,7	3,8										
Tac-GK				9 (64,3)	8,2	3,0			8 (57,1)	6,8	1,9		
Tac				1 (7,1)	8,2	-			2 (14,3)	7,2	1,9		
MMF													
Einheit		mg/d	mg/d		mg/d	mg/d				mg/d	mg/d		
n gesamt	14 (100)	914,3	500,0	-	-	-			-	-	-		
CyA-MMF-GK	4 (28,6)	950,0	603,7	-	-	-			-	-	-		
Tac-MMF-GK	10 (71,4)	900,0	488,8	-	-	-			-	-	-		
Glukocorticoid													
Einheit		Mg/d	mg/d		mg/d	mg/d				mg/d	mg/d		
n gesamt	14 (100)	13,1	10,0	13 (92,9)	8,6	5,2	0,965	0,031	12 (85,7)	6,1	4,2	0,879	0,141
CyA-MMF-GK	4 (28,6)	14,6	6,1	-	-	-							
Tac-MMF-GK	10(71,4)	12,5	11,4	-	-	-							
CyA-GK				4 (28,6)	12,9	6,0			4 (28,6)	9,1	5,8		
Tac-GK				9 (64,3)	6,4	3,2			8 (57,1)	4,2	2,0		

Tab.6: Darstellung der Immunsuppressionsschemata zum Zeitpunkt des ersten Virusreplikationsnachweises sowie dem ersten/letzten Kontrollzeitpunkt in der **Fallgruppe „MMFex“**. (CyA=Ciclosporin-A; Tac=Tacrolimus; GK=Glukocorticoid; n 1.Replikationsnachweis/n 1.Kontrollzeitpunkt/n letzter Kontrollzeitpunkt=Patientenzahl beim ersten Virusreplikationsnachweis, ersten Kontrollzeitpunkt, letztem Kontrollzeitpunkt; MW 1.Replikationsnachweis/MW 1.Kontrollzeitpunkt/MW letzter Kontrollzeitpunkt=Mittelwerte der Medikamentenkonzentrationen bzw. Dosierungen beim ersten Virusreplikationsnachweis, ersten Kontrollzeitpunkt, letztem Kontrollzeitpunkt; SD 1.Replikationsnachweis/SD 1.Kontrollzeitpunkt/SD letzter Kontrollzeitpunkt=Standardabweichung beim ersten Virusreplikationsnachweis, ersten Kontrollzeitpunkt, letztem Kontrollzeitpunkt; p-Wert 1 Patientenzahl/Mittelwert=p-Wert Unterschied Patientenzahl/Mittelwert Konz./Dosierung im Vergleich zwischen erstem Virusreplikationsnachweis-erstem Kontrollzeitpunkt; p-Wert 2 Patientenzahl/Mittelwert=p-Wert Unterschied Patientenzahl/Mittelwert Konz./Dosierung im Vergleich zwischen erstem Kontrollzeitpunkt-letztem Kontrollzeitpunkt)

	n 1.Repli- kationsnach- weis (%)	MW 1.Repli- kationsnach- weis	SD 1.Repli- kationsnach- weis	n 1.Kontroll- zeitpunkt (%)	MW 1.Kontroll- zeitpunkt	SD 1.Kontroll- zeitpunkt	p-Wert 1 Patienten- zahl	p-Wert 1 Mittelwert	n letzter Kontroll- zeitpunkt (%)	MW letzter Kontroll- zeitpunkt	SD letzter Kontroll- zeitpunkt	p-Wert 2 Patienten- zahl	p-Wert 2 Mittelwert
Ciclosporin-A													
Einheit		ng/ml	ng/ml		ng/ml	ng/ml				ng/ml	ng/ml		
n gesamt	5 (15,6)	113,0	54,1	5 (15,6)	178,2	124,7	1,000	0,043	2 (6,4)	107,0	25,5	0,392	0,500
CyA-MMF-GK	5 (15,6)	113,0	54,1	5 (15,6)	178,2	124,7			1 (3,1)	126,0	-		
CyA-MMF									1 (3,1)	78,0	-		
Tacrolimus													
Einheit		µg/l	µg/l		µg/l	µg/l				µg/l	µg/l		
n gesamt	27 (84,4)	9,2	3,1	27 (84,4)	8,9	3,7	1,000	0,201	28 (87,5)	6,4	2,4	0,814	0,002
Tac-MMF-GK	25 (78,1)	9,6	3,0	21 (65,6)	9,5	3,9			16 (50,0)	6,8	2,8		
Tac-MMF	1 (3,1)	8,4	-	5 (15,6)	7,0	1,0			8 (25,0)	5,6	0,4		
Tac-GK									1 (3,1)	4,3	-		
Tac									2 (6,2)	8,1	2,9		
Tac-Sir-GK	1 (3,1)	5,4	-	1 (3,1)	4,7	-							
Tac-Sir									1 (3,1)	6,0	-		
MMF													
Einheit		mg/d	mg/d		mg/d	mg/d				mg/d	mg/d		
n gesamt	31 (96,6)	865,5	361,0	31 (96,6)	762,6	296,8	1,000	0,024	28 (87,5)	623,0	474,9	0,976	0,067
CyA-MMF-GK	5 (15,6)	1276,7	647,8	5 (15,6)	1026,7	46,2			1 (3,1)	500,0	-		
Tac-MMF-GK	25 (78,1)	810,8	303,4	21 (65,6)	733,1	308,6			16 (50,0)	751,2	308,6		
CyA-MMF									1 (3,1)	720,0	-		
Tac-MMF	1 (3,1)	1000,0	-	5 (15,6)	716,0	289,3			8 (25,0)	416,2	250,8		
MMF-GK									1 (3,1)	250	-		
MMF									1 (3,1)	250	-		
Glucokorticoid													
Einheit		mg/d	mg/d		mg/d	mg/d				mg/d	mg/d		
n gesamt	31 (96,6)	6,4	4,5	27 (84,4)	5,1	2,5	0,689	0,002	19 (59,4)	4,3	2,7	<0,001	0,130
CyA-MMF-GK	5 (15,6)	4,3	1,1	5 (15,6)	4,3	1,1			1 (3,1)	2,0	-		
Tac-MMF-GK	25 (78,1)	6,9	4,9	21 (65,6)	5,2	2,7			16 (50,0)	4,4	2,8		
Tac-GK									1 (3,1)	5,0	-		
MMF-GK									1 (3,1)	1,0	-		
Tac-Sir-GK	1 (3,1)	5,0	-	1 (3,1)	5,0	-							

Tab.7: Darstellung der Immunsuppressionsschemata zum Zeitpunkt des ersten Virusreplikationsnachweises sowie beider Kontrollzeitpunkte in der **Fallgruppe IMMUNred**. (CyA=Ciclosporin-A; Tac=Tacrolimus; GK=Glucokorticoid; Sir=Sirolimus; n 1.Replikationsnachweis/n 1.Kontrollzeitpunkt/n letzter Kontrollzeitpunkt=Patientenzahl beim ersten Virusreplikationsnachweis, ersten Kontrollzeitpunkt, letztem Kontrollzeitpunkt; MW 1.Replikationsnachweis/MW 1.Kontrollzeitpunkt/MW letzter Kontrollzeitpunkt=Mittelwerte der Medikamentenkonzentrationen bzw. Dosierungen beim ersten Virusreplikationsnachweis, ersten Kontrollzeitpunkt, letztem Kontrollzeitpunkt; SD 1.Replikationsnachweis/SD 1.Kontrollzeitpunkt/SD letzter Kontrollzeitpunkt=Standardabweichung beim ersten Virusreplikationsnachweis, ersten Kontrollzeitpunkt, letztem Kontrollzeitpunkt; p-Wert 1=p-Wert Unterschied Patientenzahl/Mittelwert Konz./Dosierung im Vergleich zwischen erstem Virusreplikationsnachweis-erstem Kontrollzeitpunkt; p-Wert 2 Patientenzahl/Mittelwert Konz./Dosierung im Vergleich zwischen erstem Kontrollzeitpunkt-letztem Kontrollzeitpunkt)

Des Weiteren wurden die beiden Fallgruppen auf signifikante Unterschiede hinsichtlich der Anzahl an Patienten, die das jeweilige Immunsuppressivum bekamen sowie bezüglich der Blutkonzentrationen/Dosierungen (abgesehen von MMF) an den drei Kontrollzeitpunkten untersucht. Als einzige Unterschiede wies die Gruppe „IMMUNred“ zum Zeitpunkt des ersten Virusreplikationsnachweises und des ersten Kontrollzeitpunktes signifikant niedrigere Dosierungen des Glukocorticoids auf als die Gruppe „MMFex“.

Daneben unterschieden sich die Reduktion von Konzentrationen/Dosierungen der Immunsuppressiva zwischen den jeweiligen Zeitpunkten sowie die Veränderung der Anzahl der Patienten in den beiden Gruppen, die das jeweilige Immunsuppressivum an zwei Zeitpunkten bekamen, zwischen beiden Gruppen nicht signifikant.

Insgesamt unterschied sich also das Ausmaß der Immunsuppressionsreduktion über den gesamten Beobachtungszeitraum in beiden Gruppen mit Ausnahme des Absetzens von MMF beim ersten Virusreplikationsnachweis nicht signifikant.

Die Ergebnisse zu diesen Vergleichen sind in Tabelle 8 dargestellt.

Ciclosporin-A						Tacrolimus						MMF						Corticoid					
n MMF ex (%)	n IMM UN red (%)	p-Wert	MW MMF Ex	MW IMM UN red	p-Wert	n MMF ex (%)	n IMM UN red (%)	p-Wert	MW MMF ex	MW IMM UN red	p-Wert	n MMF ex (%)	n IMM UN red (%)	p-Wert	MW MMF ex	MW IMM UN red	p-Wert	n MMF ex (%)	n IMM UN red (%)	p-Wert	MW MMF ex	MW IMM UN red	p-V
Vergleich Immunsuppressiva zum ersten Virusreplikationsnachweis																							
4 (28,6)	5 (15,6)	0,472	172,0	113,0	0,142	10 (71,4)	27 (84,4)	0,136	9,7	9,2	0,881	14 (100)	31 (96,9)	0,06	914,3	865,5	1,000	14 (100)	31 (96,9)	0,07	13,1	6,4	<0,
Vergleich Immunsuppressiva zum ersten Kontrollzeitpunkt																							
4 (28,6)	5 (15,6)	0,254	151,0	178,2	1,000	10 (71,4)	27 (84,4)	0,136	8,2	8,9	0,608	-	31 (96,9)	-	-	762,6	-	13 (92,9)	27 (84,4)	0,656	8,6	5,1	0,0
Vergleich Immunsuppressiva zum letzten Kontrollzeitpunkt																							
4 (28,6)	2 (6,3)	0,566	132,9	107,0	0,400	10 (71,4)	28 (87,5)	0,719	6,9	6,4	0,432	-	28 (87,5)	-	-	623,0	-	12 (85,7)	19 (59,4)	0,408	6,1	4,3	0,2
Vergleich Immunsuppressiva-Veränderung vom ersten Replikationsnachweis zum ersten Kontrollzeitpunkt																							
+/-0	+/-0	1,000	-21,0	+65,2	0,190	+/-0	+/-0	1,000	-1,54	-0,30	0,502	-	+/-0	-	-	-122,9	-	-1	-4	0,569	-1,73	-1,3	0,8
Vergleich Immunsuppressiva-Veränderung vom ersten Kontrollnachweis zum letzten Kontrollzeitpunkt																							
+/-0	-3	0,243	-18,1	-71,2	0,400	+/-0	+1	0,897	-1,3	-2,5	0,334	-	-3	-	-	-139,6	-	-1	-8	0,132	-2,5	-0,8	0,3

Tab.8: Vergleich der Immunsuppressionsschemata in beiden Fallgruppen sowie deren Veränderungen zwischen den einzelnen Zeitpunkten (n MMFex/IMMUN red= Anzahl der Patienten aus der Gruppe „MMFex“/„IMMUNred“, die das jeweilige Immunsuppressivum zum jeweiligen Zeitpunkt bekamen; MW MMFex/IMMUNred= Mittelwerte der Blutkonzentrationen/Dosierungen der einzelnen Immunsuppressiva zu den jeweiligen Zeitpunkten in den jeweiligen Gruppen in ng/ml bzw. µg/l bzw. mg/d; p-Wert=Unterschiede zwischen den Gruppen)

Bei der **Kontrollgruppe** wurde das Immunsuppressionsschema zu zwei Zeitpunkten erfasst: zum ersten mal ca. sieben Monate nach Transplantation (n=63, MW=219 Tage, SD=65,8 Tage), zum zweiten mal nach ca. 16 Monaten (n=63, MW=470 Tage, SD=111 Tage); Diese Zeitpunkte wurden so gewählt, dass sie zeitlich den Mittelwerten des ersten positiven Virusreplikationsnachweises bzw. dem Ende der Beobachtungsdauer in der Fallgruppe nahe kommen. So wurden 63 der 71 Patienten, die für die Risikofaktoranalyse herangezogen wurden, für diese Auswertung eingeschlossen. Bei acht Patienten konnten am zweiten Zeitpunkt keine Daten mehr erhoben werden, da sie bereits zuvor nicht mehr ambulant vorstellig geworden waren.

Zum **ersten** Kontrollzeitpunkt hatten 36 Patienten eine dreifach-Immunsuppression aus Calcineurininhibitor-MMF-Glucocorticoid (15 Ciclosporin-A, 21 Tacrolimus), 26 Patienten eine zweifach-Kombination aus Calcineurininhibitor-Glucocorticoid (acht Ciclosporin-A, 18 Tacrolimus) und ein Patient eine Ciclosporin-A Monotherapie (Tab. 9).

Beim **zweiten** Kontrollzeitpunkt hatten 18 Patienten eine dreifach-Kombination aus Calcineurininhibitor-MMF-Glucocorticoid (sieben Ciclosporin-A, 11 Tacrolimus), 27 Patienten eine zweifach-Kombination mit Calcineurininhibitor-Glucocorticoid (sechs Ciclosporin-A, 21 Tacrolimus), 11 Patienten ein Schema aus Calcineurininhibitor-MMF (zwei Ciclosporin-A, zehn Tacrolimus) und drei Patienten eine Calcineurinmonotherapie (zwei Ciclosporin-A, einer Tacrolimus). Die restlichen drei Patienten hatten eine dreifach-Immunsuppression mit Sirolimus oder Everolimus (Tab. 9).

Die signifikanten Veränderungen, welche im Vergleich der beiden Kontrollzeitpunkte zu erkennen war, bestanden vor allem in einer Reduktion der Anzahl an Immunsuppressiva (Patienten mit dreifach-Immunsuppression von 36 auf 18 Patienten halbiert). Dagegen wurden die Konzentrationen bzw. Dosierungen der einzelnen Immunsuppressiva in der gesamten Gruppe nur beim Glucocorticoid signifikant reduziert.

Die Veränderungen waren entweder aufgrund von medikamentösen unerwünschten Wirkungen oder dem Auftreten anderer opportunistischer Krankheitserreger wie HSV oder CMV, nicht aber BK-Virus, notwendig.

Die Immunsuppressionsschemata der Kontrollgruppenpatienten zum ersten bzw. zweiten Kontrollzeitpunkt sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

Ciclosporin-A									Tacrolimus							
	n1(%)	n2(%)	p-Wert1	MW1	MW2	p-Wert2	SD1	SD2	n1(%)	n2(%)	p-Wert1	MW1	MW2	p-Wert2	SD1	SD2
Einheit				ng/ml	ng/ml		ng/ml	ng/ml				µg/l	µg/l		µg/l	µg/l
n gesamt	24(38,1)	17 (27)	<0,001	127,9	132,8	0,59	24,6	32,6	39(61,9)	44(69,8)	<0,001	7,1	6,9	0,22	1,6	2,2
CyA-MMF-GK	15	7		125,7	124,3	0,52	22,8	41,9								
Tac-MMF-GK									21	11		6,8	7,4	0,10	1,4	2,3
CyA-GK	8	6		131,6	139,3	1,00	29,9	28,6								
Tac-GK									18	21		7,5	7,3	0,12	1,8	2,2
CyA-MMF	-	2		-	118,5	-	-	5,0								
Tac-MMF									-	10		-	6,2	-	-	1,7
CyA	1	2		141,0	157,0	-	-	2,8								
Tac									-	1		-	3,0	-	-	-
Tac-Sir-GK									-	1		-	3,5	-	-	-
MMF									Glucocorticoid							
				mg/d	mg/d		mg/d	mg/d				mg/d	mg/d		mg/d	mg/d
n ges.	36(57,1)	32(50,8)	<0,001	1521,1	1550,0	0,77	357,0	398,0	62(98,4)	48(76,2)	<0,001	8,0	5,7	<0,001	4,8	4,1
CyA-MMF-GK	15	7		1692,0	1848,6	0,66	456,5	259,2	15	7		9,6	3,0	0,007	6,2	1,6
Tac-MMF-GK	21	11		1399,1	1471,8	0,29	199,1	75,7	21	11		8,0	4,1	<0,001	5,3	2,7
CyA-GK									8	6		8,8	6,7	0,031	2,3	2,0
Tac-GK									18	21		6,3	5,9	0,078	3,1	4,0
CyA-MMF	-	2		-	2000,0	-	-	0								
Tac-MMF	-	10		-	1222,0	-	-	304,7								
Tac-Sir-GK									-	1		-	10,0	-	-	-
Sir-MMF-GK	-	1		-	2750,0	-	-	-	-	1		-	20,0	-	-	-
Eve-MMF-GK	-	1		-	1500,0	-	-	-	-	1		-	20,0	-	-	-

Tab.9: Darstellung Immunsuppressionsschemata, Medikamente Ciclosporin-A, Tacrolimus, MMF und Glucocorticoid zu beiden Kontrollzeitpunkten (219 bzw. 470 Tage nach Transplantation) in der Kontrollgruppe. (CyA=Ciclosporin-A; Tac=Tacrolimus; GK=Glucocorticoid; Sir=Sirolimus; Eve=Everolimus; n1/n2=Anzahl an Patienten mit diesem Immunsuppressionsschema zum ersten bzw. zweiten Kontrollzeitpunkt; p-Wert1=p-Wert Abweichung der Patientenzahl zwischen erstem und zweitem Kontrollzeitpunkt mit dem jeweiligen Schema; MW1/MW2=Mittelwerte der Medikamentenkonzentrationen/Dosierungen zum ersten bzw. zweiten Kontrollzeitpunkt; p-Wert2=p-Wert Abweichung MW2 von MW1; SD1/SD2=Standardabweichung von MW1/MW2; die linke Spalte gibt die Immunsuppressionskombinationen an)

3.2.2. Virusreplikation

In der Gruppe „MMFex“ war am Ende des Beobachtungszeitraums bei signifikant mehr Patienten keine Virusreplikation mehr nachweisbar als in der Gruppe „IMMUNred“ (p-Wert = 0,022, odds-ratio = 0,112, 95%-Konfidenzintervall = (0,013;0,968). In der Gruppe „MMFex“ war während/am Ende des Beobachtungszeitraums (Mittelwert 280 Tage, Median 197, Standardabweichung 231 Tage) bei 13 von 14 (92,6%) Patienten dauerhaft keine Virusreplikation mehr nachweisbar, in der Gruppe „IMMUNred“ bei 19 von 32 (59,4%) im Beobachtungszeitraum von im Mittel 356 Tagen (Median 185, Standardabweichung 349 Tage) (Abb. 2).

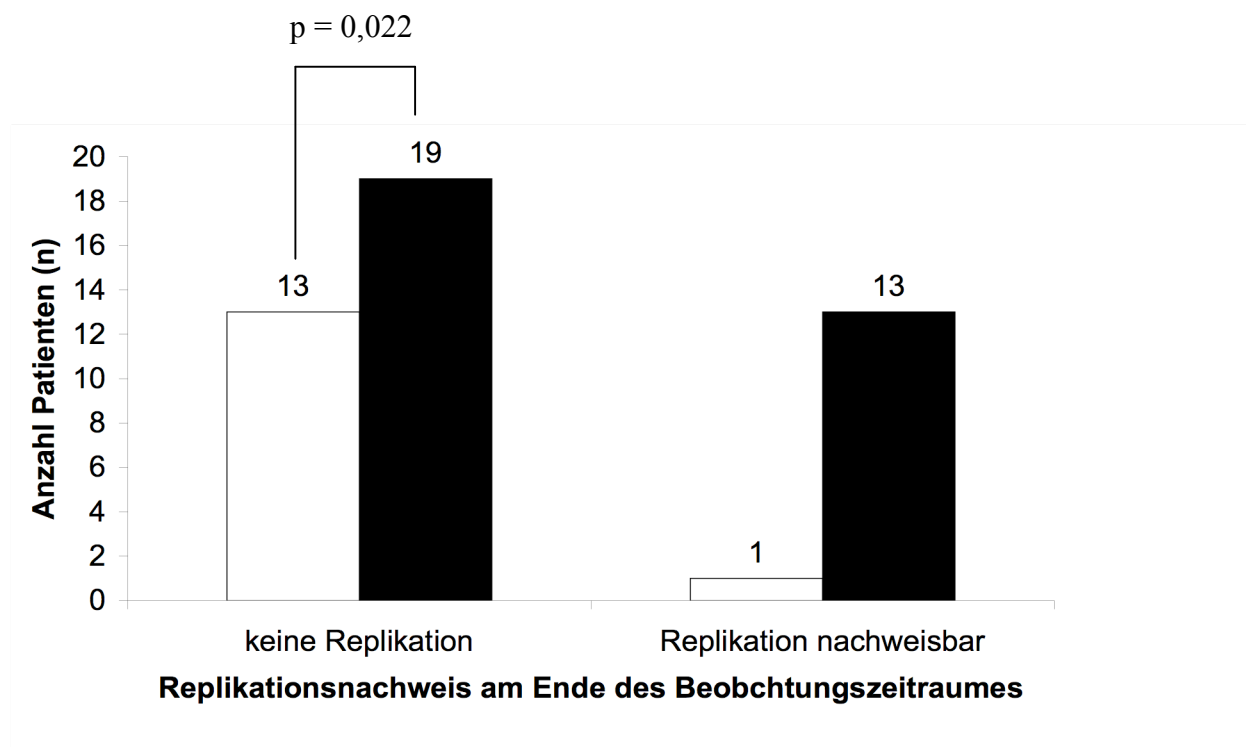


Abb.2: Virusreplikation am Ende des Beobachtungszeitraums in den Gruppen „MMFex“ (□) und „IMMUNred“ (■).

Eine Analyse der Kaplan-Meier-Kurve bezüglich der Dauer bis zum Erreichen einer dauerhaft fehlenden Virusreplikation ergab, dass Patienten der Gruppe „MMFex“ diese signifikant schneller erreichten als Patienten der Gruppe „IMMUNred“ (p-Wert = 0,048). Eine Virusreplikation war bei der Gruppe „MMFex“ im Mittel 207 Tage nach erstem Replikationsnachweis dauerhaft nicht mehr nachweisbar (Standardfehler = 54,1 Tage, 95%-

Konfidenzintervall = (101;313,3)), bei Patienten der Gruppe „IMMUNred“ nach 529,2 Tagen (Standardfehler = 108,9 Tage, 95%-Konfidenzintervall = (315,8;742,8)) (Abb. 3).

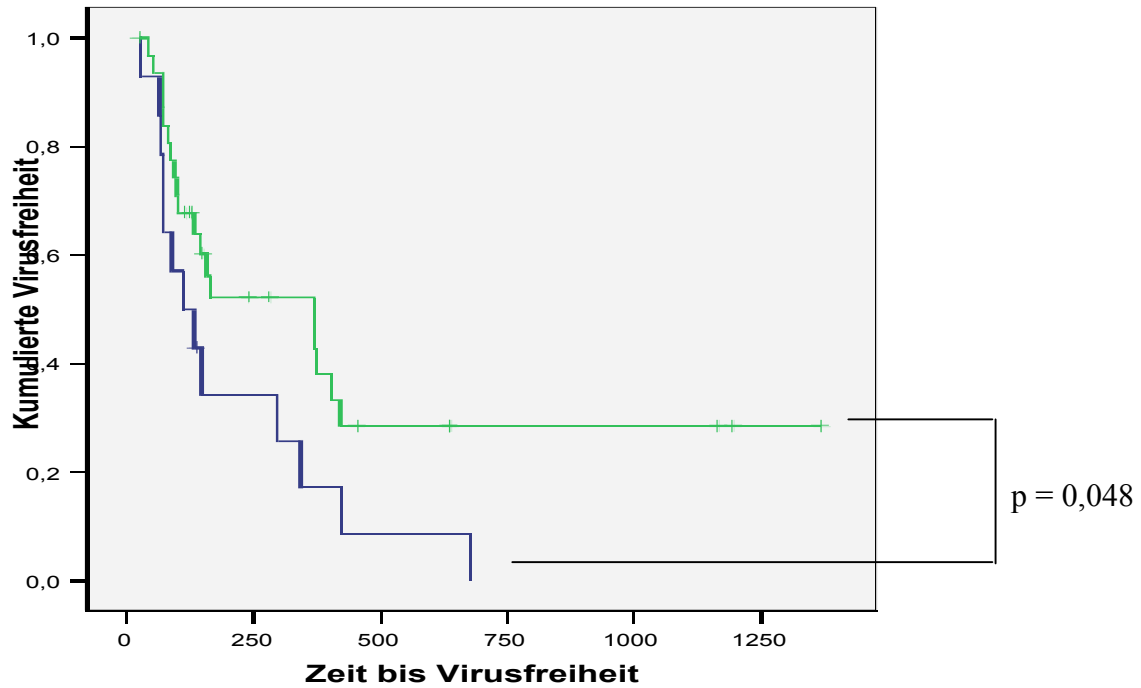


Abb.3: zeitlicher Verlauf des Erreichens einer dauerhaft fehlenden Virusreplikation in den Gruppen „IMMUnred“ (|) und „MMFex“ (|) (Zeit bis Virusfreiheit in Tagen)

3.2.3. Nierentransplantatfunktion

3.2.3.1. Nierenfunktion in den drei Gruppen beim ersten Virusreplikationsnachweis/ersten Kontrollzeitpunkt

Zum Zeitpunkt des ersten Virusreplikationsnachweises (Fallgruppe)/ersten Kontrollzeitpunktes (Kontrollgruppe) hatte die Kontrollgruppe signifikant niedrigere Kreatininkonzentrationen als die Gruppe „MMFex“. Die Kontrollgruppe wies eine signifikant niedrigere Harnstoffkonzentration und eine höhere Hämoglobinkonzentration auf als die Gruppe „IMMUNred“ (Tab. 10).

Die Patienten der Gruppen „MMFex“ und „IMMUNred“ zusammen hatten signifikant höhere Kreatinin- und Harnstoffkonzentrationen sowie signifikant niedrigere Hämoglobinkonzentrationen als die Kontrollgruppe (Tab. 10).

Die Gruppe „MMFex“ und „IMMUNred“ unterschieden sich nicht signifikant in Bezug auf alle drei Parameter (Tab. 10).

Gruppenvergleich	Kreatinin Serum	p-Wert	Harnstoff Serum	p-Wert	Hämoglobin Serum	p-Wert
„MMFex“ „IMMUNred“	2,3 1,9	0,228	52,9 67,2	0,27	11,7 11,2	0,34
„MMFex“ Kontrollgruppe	2,3 1,9	0,038	52,9 36,7	0,073	11,7 12,5	0,052
„IMMUNred“ Kontrollgruppe	1,9 1,9	0,102	67,2 36,7	<0,001	11,2 12,5	<0,001
„MMFex“ + „IMMUNred“ Kontrollgruppe	2,1 1,9	0,012	65,6 36,7	<0,001	11,5 12,5	<0,001

Tab.10: Vergleich der Mittelwerte von Kreatinin, Harnstoff und Hämoglobin im Blut zum Zeitpunkt des ersten Virusreplikationsnachweises/ersten Kontrollzeitpunktes (Kreatinin im Blut, Harnstoff im Blut und Hämoglobin im Blut in mg/dl) zwischen den Gruppen. (p-Wert=p-Wert bez. Unterschied zwischen den Gruppen)

3.2.3.2. Nierenfunktion am Ende des Beobachtungszeitraums

Am Ende des Beobachtungszeitraums hatten die Patienten der Kontrollgruppe im Mittel eine signifikant niedrigere Harnstoffkonzentration als die Patienten der Gruppe „IMMUNred“, im Vergleich mit der Gruppe „MMFex“ ergaben sich keine signifikanten Unterschiede mehr. Patienten der Gruppen „MMFex“ und „IMMUNred“ zusammen hatten signifikant höhere Kreatinin-/Harnstoffkonzentrationen als die Patienten der Kontrollgruppe.

Beim Vergleich der beiden Gruppen „MMFex“ und „IMMUNred“ war die Harnstoffkonzentration bei Patienten in der Gruppe „MMFex“ signifikant niedriger als in der Gruppe „IMMUNred“, ansonsten ergaben sich keine signifikanten Unterschiede, wobei die Werte für alle Parameter in der Gruppe „MMFex“ besser waren als in der Gruppe „IMMUNred“.

Gruppenvergleich	Kreatinin Serum	p-Wert	Harnstoff Serum	p-Wert	Hämoglobin Serum	p-Wert
MMFex IMMUNred	2,1 2,2	0,484	44,1 77,2	0,001	13,5 12,5	0,129
MMFex Kontrollgruppe	2,1 1,8	0,286	44,1 35,1	0,426	13,5 13,0	0,347
IMMUNred Kontrollgruppe	2,2 1,8	0,071	77,2 35,1	<0,001	12,5 13,0	0,276
MMF + IMMUNred Kontrollgruppe	2,3 1,8	0,012	69,4 35,1	<0,001	12,8 13,0	0,379

Tab.11: Vergleich der Werte von Kreatinin, Harnstoff und Hämoglobin im Serum am Ende des Beobachtungszeitraumes (Kreatinin Serum, Harnstoff Serum und Hämoglobin Serum in mg/dl) zwischen den Gruppen. (p-Wert= Unterschied zwischen den Gruppen)

3.2.3.3. Entwicklung der Nierenretentionsparameter innerhalb der Gruppen

Bei den Patienten der Gruppe „MMFex“ verringerte sich in der Zeit von ersten Virusreplikationsnachweis bis zum letzten Kontrollzeitpunkt/Ende des Beobachtungszeitraums die mittlere Kreatininkonzentration (nicht signifikant) ebenso wie die mittlere Harnstoffkonzentration (nicht signifikant), die Hämoglobinkonzentration erhöhte sich hingegen signifikant (Tab. 12).

Die Patienten der Gruppen „IMMUNred“ zeigten eine signifikante Erhöhung der mittleren Hämoglobinkonzentration, die mittleren Kreatinin- und Harnstoffkonzentration erhöhten sich ebenso (beide Veränderungen nicht signifikant). (Tab. 12).

Insgesamt verbesserte sich die Nierenfunktion in der Gruppe „MMFex“ im Beobachtungszeitraum, in der Gruppe „IMMUNred“ verschlechterte sie sich.

Bei den Patienten der Kontrollgruppe ergaben sich keine signifikanten Veränderungen im Verlauf (Tab. 12).

Gruppe	Kreatinin 1. Zeitpunkt	Kreatinin 2. Zeitpunkt	p-Wert 1	Harnstoff 1. Zeitpunkt	Harnstoff 2. Zeitpunkt	p-Wert 2	Hämoglobin 1. Zeitpunkt	Hämoglobin 2. Zeitpunkt	p-Wert 3
MMFex	2,3	2,1	0,289	52,9	44,1	0,083	11,7	13,5	<0,001
IMMUNred	1,9	2,2	0,408	67,7	77,2	0,349	11,2	12,5	0,004
Kontrollgr.	1,9	1,8	0,503	36,7	35,1	0,163	12,5	13,0	0,099

Tab.12: Veränderung der Nierenfunktionsparameter innerhalb der Gruppen über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg (Kreatinin, Harnstoff und Hämoglobin in mg/dl, 1. Zeitpunkt=Nachweis beim 1. Replikationsschritt/1. Kontrollzeitpunkt, 2. Zeitpunkt=Nachweis am Ende des Beobachtungszeitraums; p-Wert 1/2/3=Unterschied auf den jeweils vorgehend beschriebenen Wert).

3.3.4. Transplantatversagen in den Gruppen mit Replikationsnachweis

8 von 32 Patienten (25%) der Gruppe IMMUNred erlitten ein terminales Transplantatversagen, in der Gruppe MMFex war dies bei keinem der Patienten der Fall. (p-Wert=0,04)

3.3. Therapie mit Leflunomid

Im Rahmen unserer Studie wurden 3 Patienten mit Leflunomid behandelt: Bei ihnen wurde ein BK-Virusreplikationsnachweis im Mittel 395 Tage nach Transplantation beobachtet. Bei einer Patientin konnte im Verlauf dauerhaft keine Virusreplikation mehr nachgewiesen werden (bei erhöhten Kreatininkonzentrationen, 2,9 mg/dl), eine Patientin verlor ihr Organ ca. acht Monate nach dem ersten Virusreplikationsnachweis bzw. drei Jahre nach Transplantation. Ein Patient hatte am Ende des Untersuchungszeitraumes noch immer einen positiven Virusreplikationsnachweis bei stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatininkonzentration zuletzt 4,8 mg/dl). Im Mittel war der Beobachtungszeitraum 593 Tage und lag damit fast doppelt so hoch wie der mittlere Beobachtungszeitraum in der gesamten Fallgruppe (327 Tage). Zwei der Patienten hatten zum Zeitpunkt des ersten Virusreplikationsnachweises eine dreifach-Immunsuppression, ein Patient eine Tacrolimus/Glukocorticoid-Kombination. Die Blutkonzentrationen/Dosierungen von Tacrolimus und dem Glukocorticoid lagen niedriger als in der Fallgruppe (Tacrolimus 7,3 µg/ml, Corticoid 7,5 mg/d), für MMF aber höher (2,55g/d). Die initiale Viruslast lag bei allen drei Patienten höher als in der Fallgruppe (12, 60 und 140 Millionen Kopien/ml). Zusätzlich hatten alle drei Patienten hohe Kreatininkonzentrationen (2,1,

2,3 und 3,6 mg/dl), welche sich allerdings nicht signifikant vom Mittelwert der Fallgruppe unterschieden. Als Therapie wurde MMF abgesetzt und die Glukocorticoiddosierung gesenkt (Prednisolon, 7,5 auf 5 mg/d). Im Verlauf stiegen aber Viruslasten und der Kreatininkonzentrationen Patienten weiter an, weshalb bei jedem Patient durchschnittlich drei Monate nach dem ersten Virusreplikationsnachweis eine Therapie mit Leflunomid in der Dosierung 10-20 mg/d begonnen wurde, die bis zum Ende der Datenerfassung fortgeführt wurde.

4. Diskussion

4.1. Prävalenz, Auftreten nach Transplantation & Virusnachweis

Im Hinblick auf die Prävalenz der BK-Virusinfektion bei Nierentransplantierten konnte bei 14 der 208 (davon 194 Patienten des Randomisierungspools) in dieser Studie am Klinikum rechts der Isar erfassten Patienten, welche im Zeitraum von 04/2003 bis 02/2006 transplantiert wurden, eine BK-Virusreplikation im Blut nachgewiesen werden. Dies entspricht einer Gesamtprävalenz von 6,7%. Während drei Publikationen die Prävalenz eines Nachweises im Blut in ihren Studien mit 8,5% und 13 % bei Nierentransplantierten in ähnlichem Bereich angeben (10, 33, 75), schreiben Brennan et al von einer Virämieprävalenz bis zu 20% (9). Da die Indikation zur Nierenbiopsie erst gestellt wurde, wenn es zu einer Funktionsverschlechterung des Transplantats kam (z.B. Ansteigen der Nierenfunktionsparameter oder Proteinurie), kann in dieser Studie zur Prävalenz der BK-Nephropathie bei Patienten mit Virusreplikationsnachweis keine Aussage gemacht werden, da nicht bei allen Patienten eine Nierenbiopsie erfolgte. Von den 57 in diese Studie aufgenommenen Patienten entwickelten 10 (23,3%) ein irreversibles Transplantatversagen. Auch hier wurde nicht bei allen Patienten eine Nierenbiopsie durchgeführt. Laut bisher veröffentlichten Studien liegt die Prävalenz der BK-Nephropathie bei 1-10% (32, 50); diese führt in 10- >80% zum Organverlust (32). Somit sind unsere Beobachtungen vergleichbar mit bisherigen Ergebnissen. Aufgrund des meist fehlenden Biopsienachweises ist dieses Ergebnis allerdings eingeschränkt aussagekräftig. Der Nachweis einer Virusreplikation erfolgte bei Zusammenfassen aller in diese Studie aufgenommenen Zentren durchschnittlich nach 18,6 Monaten; in bestehenden Veröffentlichungen wird dieser Zeitraum mit 4 Wochen bis 32 Monaten angegeben (10, 33, 41, 56, 57, 71), wobei die Diagnose oft schon initial durch eine Biopsie gestellt wurde. Nach Beginn der Immunsuppression scheint das Virus eine gewisse Zeit zu benötigen, um wieder in den Replikationszyklus einzutreten. Dabei geht die BK-Virusreplikation im Blut einer manifesten BK-Nephropathie voraus (32). In einer Studie mit 78 nierentransplantierten Patienten wurde bei 10 Patienten im Mittel 23 Wochen nach Transplantation eine BK-Virusreplikation im Blut festgestellt; von diesen entwickelten fünf nach 28 Wochen eine BKAN (33). Im Hinblick auf die Viruslast als prädiktiver Wert für die Entwicklung einer BK-Nephropathie konnte in unserer Studie kein signifikanter Zusammenhang zwischen Höhe der Viruslast und Entstehen einer BK-Nephropathie hergestellt werden, da ein

Teil der Patienten nicht biopsiert bzw. im Hinblick darauf untersucht wurden. Im Hinblick auf die Viruslasten waren diese aber weniger häufig durch Reduktion der Immunsuppression ausreichend reduzierbar, d.h. der Nachweis einer Negativierung der Virusreplikation gelang bei hohen Viruslasten seltener. Die prolongierte Viruspersistenz war mit häufigerem Transplantatverlust assoziiert, wobei dies nicht signifikant war. Hirsch et al. beobachteten aber einen 80%-positiv-prädiktiven Wert für Werte über 10.000 Kopien/ml bei einem Virusreplikationsnachweis dafür, eine BKAN zu entwickeln (32). Eine Viruslast >10.000 Kopien/ml kann somit eventuell als Risikofaktor für die Entwicklung einer BKAN gesehen werden (33). Dies konnte aber in einer anderen Studie nicht belegt werden (10). Somit ist der Zusammenhang zwischen der BK-Viruslast und der Transplantatfunktion weiterhin nicht klar.

Untersuchungen (Quantitativer Nachweis und Zytologie) im Urin wurden in dieser Studie nicht durchgeführt. Da zum einen der PCR-Nachweis im Urin und im Blut nicht sicher miteinander korrelieren (23), zum anderen der PCR-Nachweis im Blut aber den besseren prädiktiven Wert hinsichtlich einer BK-Nephropathie hat und zudem die sensitivere Variante ist (7, 23, 33, 60), wurde nur der PCR-Nachweis im Blut als Screening-Untersuchung durchgeführt. Warum die PCR aus dem Blut diese Vorteile aufweist ist Gegenstand aktueller Untersuchungen. Diskutiert werden Unterschiede in der Virusfreisetzung: die Freisetzung aus dem Urogenitalepithel vs. Freisetzung aus Leuko-/Monozyten (25). Ein potentieller Nachteil einer ausschließlichen Testung des Serums könnte darin liegen, dass ein Virusreplikationsnachweis, der nur im Serum durchgeführt wird und nicht im Urin, ein pathologisches Geschehen im Urogenitaltrakt nicht erfasst (75). Insgesamt wird aber der PCR-Nachweis im Blut als Standardverfahren zum Replikationsnachweis empfohlen.

4.2. Risikofaktoren für die BK-Reaktivierung

Neben der Immunsuppression, welche einen Risikofaktor darstellte und im folgenden Punkt diskutiert wird, war in unserem Kollektiv das männliche Geschlecht mit einem 2,8-fach erhöhten Risiko für einen BK-Virus-Nachweis assoziiert. Dies stimmt mit bisher veröffentlichten Ergebnissen überein (59, 57, 71).

Daneben war die warme Ischämiezeit bei den Patienten der Fallgruppe im Vergleich zu Patienten der Kontrollgruppe signifikant verlängert. Klinische Studien mit Aussagen hierzu fehlen, es gibt jedoch Arbeiten, die möglicherweise einen pathophysiologischen Erklärungsansatz liefern (2, 25). Im Hinblick darauf, dass eine BK-Reaktivierung bzw. Infektion seltener bei Patienten mit

anderen Organtransplantationen trotz gleichwertiger Immunsuppression beobachtet wird, lässt die Vermutung zu, dass das besondere organspezifische Milieu der Transplantatnere begünstigend ist. So ist die warme Ischämiezeit und Reperfusion des Spenderorgans mit einem proinflammatorischen Zustand assoziiert (Aktivierung von TNF α , NF- κ B, neutrophile Infiltration des Interstitiums und Stickstoffdioxideinlagerung), darüber hinaus mit Tubuluszellschaden und vermehrter Expression von Zelloberflächenmolekülen. Dies könnte zur BK-Virus-Reaktivierung/Infektion beitragen (2, 12, 22). Im Gegensatz dazu war die Dauer der kalten Ischämiezeit sowie die Anzahl der akuten Abstoßungsreaktionen zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschiedlich, was die Studie von Priftakis (54) bestätigt, obwohl in anderen Studien beide Faktoren als Risikofaktoren beschrieben wurden (10, 59).

Laborverlaufsparameter, die eine Risikostratifizierung erlauben würden, fehlen bisher. Momentan kann eine BK-Virus-Infektion/Reaktivierung mit Hilfe des PCR-Nachweises im Blut diagnostiziert werden (s.o.) eine Nephropathie zeigt sich im Routinelabor am ehesten an steigenden Nierenfunktionsparametern. In dieser Studie wurden daneben die Leukozytenzahl und das Differentialblutbild auf Unterschiede zwischen den Gruppen ausgewertet. Während sich die mittlere Gesamtleukozytenzahl der Patienten in beiden Gruppen nur wenig unterschied war die mittlere Lymphozytenzahl in der Fallgruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe, mit <1.500/ml sogar im lymphopenen Bereich. Somit könnte die Lymphozytenzahl als unspezifischer Parameter in der Verlaufsbeobachtung von Nierentransplantierten genutzt werden, um deren Risiko für eine BK-Virus-Infektion/Reaktivierung, v.a. im Hinblick auf das Immunsuppressionsmonitoring, abzuschätzen. Wichtig ist in diesem Zusammenhang MMF, welches von allen eingesetzten Immunsuppressiva am selektivsten auf die Proliferation von T- und B-Lymphozyten wirkt. Da die Gabe von MMF in der Fallgruppe signifikant erhöht war kann die Lymphopenie gut damit in Zusammenhang gebracht werden. Zudem haben Comoli et al. (13, 14) Veränderungen bei BKV-spezifischen CD4⁺ und CD8⁺ T-Zellen beschrieben, welche sie zur Risikoabschätzung für eine sich entwickelnde BK-Nephropathie möglicherweise für geeignet halten. Diese Messung ist aber momentan im klinischen Alltag nicht einsetzbar. Wenngleich aus diesen Ergebnissen keine Ursache-Wirkungsbeziehung hergestellt werden konnte, war eine Lymphopenie unter MMF-Therapie in unserer Studie mit einer BK-Infektion/-Reaktivierung assoziiert.

Bei der Auswertung der HLA-Typisierungen von Spendern und Empfängern in Fall- und Kontrollgruppe zeigte sich eine Reihe von HLA-Loci, die in beiden Gruppen unterschiedlich häufig vorhanden waren. Dabei fanden sich auf Seiten des Empfängers BW- und CW-Loci in der Kontrollgruppe häufiger, DQ- und DR-Loci dagegen in der Fallgruppe öfter. Bisher

veröffentlichte Studien konnten keine Assoziationen von einzelnen HLA-Allelen mit einer BK-Infektion herstellen (3, 8). Lediglich ein höheres BK-Infektionsrisiko im Zusammenhang mit erhöhtem HLA-Mismatching, wegen dem tendenziell eine höhere Immunsuppression notwendig sein kann, konnte gezeigt werden (3, 14, 32, 65). Aber auch dieses Ergebnis konnte in einer neueren Studie nicht reproduziert werden (64).

Als weitere Risikofaktoren nennen Randhawa et al in ihrem Review (59) folgende: Art des Spenderorgans und eine positiver CMV-IgG-Titer beim Spender, in Bezug auf den Empfänger Alter, Geschlecht, kaukasische Rasse, Diabetes mellitus als Grunderkrankung und ein positiver CMV-IgG-Titer. Im Zusammenhang mit CMV sind in der Literatur sowohl eine Co-Infektion mit BK-Polyomavirus und CMV als auch eine gegenseitige Begünstigung der Reaktivierung beschrieben (5, 49, 70), so dass CMV möglicherweise einen Risikofaktor für eine BK-Infektion darstellen kann. Für diesen möglichen Zusammenhang zeigte sich in unserer Studie keine signifikante Assoziation. Auch für die anderen Faktoren sowie für die Art der Grunderkrankung ergaben sich in unserer Studie keine signifikanten Resultate.

4.3. Immunsuppression bei BK-Virus-Replikationsnachweis

Als Hauptrisikofaktoren ergaben sich in unserer Untersuchung eine dreifach-Immunsuppression, bestehend auf MMF, Steroiden und Tacrolimus als Calcineurininhibitor. Dies stimmt mit Beobachtungen aus anderen Untersuchungen überein: Calcineurininhibitoren und MMF wurden sowohl einzeln (4, 33, 41, 59) als auch in Kombination (9, 15, 58) in mehreren Studien als signifikante Risikofaktoren genannt. Hirsch et al. (32) untersuchten in ihrer Analyse 11 Studien, in denen Gruppen mit BK-Virusreplikationsnachweis u.a. im Hinblick auf eine Immunsuppression mit Tacrolimus und MMF betrachtet wurden; Tacrolimus wurde in 9 dieser 11 Studien in mehr als 50% der Patienten verwendet, bei MMF waren dies 7, in 2 Studien genau 50 %. Somit stellen Tacrolimus und MMF alleine bereits einen Risikofaktor dar, was sich bei Kombination dieser beiden Medikamente noch erhöht (32). Bei Tacrolimus könnte dies auf der höheren immunsuppressiven Potenz im Vergleich zu Ciclosporin-A und einer höheren MMF Exposition unter Therapie mit Tacrolimus durch die enterale Reabsorption innerhalb des enterohepatischen Kreislaufes zurückzuführen sein. Dies führt zu erhöhten Blutkonzentrationen von Mycophenolat (73), wohingegen erniedrigte MMF-Konzentrationen unter Ciclosporin-A-Komedikation beschrieben sind (9).

Eine Möglichkeit, dieses Problem zu beeinflussen liegt darin, die Blutkonzentrationen durch Dosisreduktion abzusenken (73). Die Tacrolimus-Blutkonzentration in der Fallgruppe war zum Zeitpunkt des ersten Replikationsnachweises 9,0 µg/dl. Die Patienten der Kontrollgruppe hatten beim ersten Kontrollzeitpunkt mit 7,1 µg/dl einen signifikant niedrigeren durchschnittlichen Wert. In zwei Veröffentlichungen wurde die Tacrolimus-Blutkonzentration bei Gruppen mit BK-Virusreplikationsnachweis angegeben, die >9 ng/ml war (47, 57). In unserer Untersuchung war die Blutkonzentration der Fallgruppe somit an der unteren Grenze der bisher gemachten Erfahrungen für erhöhtes BK-Reaktivierungsrisiko. Relevant für die Beurteilung der Blutkonzentration beider Gruppen als Risikofaktor ist die Anzahl der zusätzlichen Immunsuppressiva. Ein Vergleich der Subgruppe von Patienten mit Tacrolimus im Rahmen einer dreifach-Immunsuppression in Fall- bzw. Kontrollgruppe (95,5% bzw. 53,5% der Patienten) zeigte auch signifikant höhere mittlere Blutkonzentrationen für Patienten der Fallgruppe.

Eine Auswertung der mittleren Dosierung von MMF in den Gruppen ergab, dass diese in der Fallgruppe signifikant niedriger lag als in der Kontrollgruppe. Zwar hatten in der Kontrollgruppe mehr Patienten eine zweifach-Immunsuppression mit MMF als in der Fallgruppe, was zu höheren

Dosierungen führte. Aber auch die Analyse von Subgruppen mit dreifach-Immunsuppression (sowohl mit Tacrolimus als auch Ciclosporin-A) zeigte signifikant höhere Dosierungen von MMF in der Fallgruppe (Fallgruppe 861,3 mg/d vs. 1505 mg/d, p-Wert<0,001).

Erklärbar ist dies unter anderem damit, dass in der Fallgruppe mehr Patienten mit Tacrolimus behandelt wurden (s.o.). Einschränkend gilt aber, dass nur anhand der verabreichten Menge von MMF nicht auf die tatsächliche Konzentration im Serum geschlossen werden kann, da viele Parameter wie die o.g. Interaktion mit anderen Medikamenten als auch die Nierenfunktion und Albuminkonzentration Einfluss auf die Blutkonzentration von MMF haben (74).

In unserer Studie hatten signifikant mehr Patienten der Fallgruppe zum Zeitpunkt des ersten Replikationsnachweises eine dreifach-Immunsuppression aus Calcineurininhibitor (sowohl Tacrolimus als auch Ciclosporin-A)-MMF-Glucocorticoid als in der Kontrollgruppe.

Dies zeigt, dass die Zahl der Immunsuppressiva bei einem Patienten mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer BK-Virus-Infektion/Reaktivierung assoziiert ist, was auch schon in bisherigen Studien und Reviews beschrieben worden ist (9, 15, 32, 41, 47, 58). In allen dieser Veröffentlichungen ist die Kombination Tacrolimus-MMF-Corticoid bei Patienten mit Virusreplikationsnachweis in hohem Prozentsatz vorhanden.

Zusammenfassend stellen sowohl die Anzahl der eingesetzten Immunsuppressiva als auch deren Dosierung/Blutkonzentrationen wesentliche Faktoren für die Entwicklung einer BK-Virus-Infektion/Reaktivierung dar.

Bisher gibt es keine spezifische Therapie einer BK-Virus-Infektion bzw. Nephropathie.

Daher besteht die Strategie aus einer Reduktion der immunsuppressiven Therapien oder aber der Gabe von Immunsuppressiva mit möglicher antiviraler Aktivität, wie z.B. Leflunomid (37, 68, 77). Eine weitere grundsätzliche Möglichkeit ist die Gabe von Cidofovir (6, 38, 40, 42), welches aufgrund seiner tubulotoxischen Eigenschaften bei Nierentransplantierten jedoch nicht ist (15).

In dieser Studie wurden zwei Gruppen mit unterschiedlicher Immunsuppressionsreduktion im Hinblick auf einen dauerhaft fehlenden Virusreplikationsnachweis verglichen: zum einen die Gruppe „MMFex“, bei der MMF zum Zeitpunkt des ersten Virusreplikationsnachweises abgesetzt sowie die Calcineurininhibitor-Blutkonzentration und Glucocorticoid-Dosierung gesenkt (bzw. das Glucocorticoid bei zwei Patienten im Verlauf abgesetzt wurde) wurde. Zum anderen die Gruppe „IMMUNred“, in der bei Patienten Konzentrationen/Dosierungen reduziert sowie Immunsuppressiva abgesetzt wurden. MMF wurde aber bei keinem Patienten beim ersten BK-Virusreplikationsnachweis abgesetzt. Die Höhe der mittleren Viruslast und die Länge des Beobachtungszeitraumes waren in beiden Gruppen vergleichbar (siehe Ergebnisse). Auch unterschieden sich Blutkonzentrationen/Dosierungen der Immunsuppressiva zum Zeitpunkt des

ersten Replikationsnachweises/Kontrollzeitpunktes nicht signifikant (mit Ausnahme, Glucocorticoid, siehe Ergebnisse). In Bezug auf die Reduktion der Immunsuppressiva (Anzahl, Konzentrationen/Dosierungen) während des Beobachtungszeitraumes war nur das Absetzen von MMF signifikant unterschiedlich.

Beide Gruppen wurden auf dauerhaft fehlenden Virusreplikationsnachweis untersucht; Signifikant mehr Patienten der Gruppe „MMFex“ hatten am Ende einen negativen Replikationsnachweis. Trofe et al. (72) hat in ihrer Übersichtsarbeit die bisher in Studien untersuchten Möglichkeiten und daraus resultierenden Empfehlungen zur Verminderung der Immunsuppression zusammengefasst. Zunächst wird die Reduktion der Tacrolimus Blut-Konzentration auf <6ng/ml bei gleichzeitiger Reduktion von MMF empfohlen, für Ciclosporin-A 100-150 ng/ml, MMF sollte unter 1 g/d (normale Dosisempfehlung für Nierentransplantierte 2x750 mg/d in Kombination mit Tacrolimus, 2x1 g/d mit Ciclosporin-A) dosiert werden (4, 7, 15, 57, 71). Danach kann ein Wechsel von Tacrolimus zu Ciclosporin-A mit o.g. Serumkonzentration versucht werden (4, 7, 41). Als drittes kann bei ausgeprägter Nephrotoxizität des Calcineurininhibitors dieser durch Sirolimus ersetzt werden. Erst wenn sich keine dieser Möglichkeiten als wirksam erweist, sollte entweder der Calcineurininhibitor oder MMF abgesetzt werden, wobei in Studien mit dem Absetzen von MMF bessere Ergebnisse (75-100% Organüberleben) als mit dem Absetzen des Calcineurininhibitors erzielt wurden (13-66 % Organüberleben).

Mit der in dieser Studie analysierten Veränderung der Immunsuppression, bestehend aus sofortigem Absetzen von MMF und einer Reduktion der restlichen Immunsuppression (Tacrolimus-Serumkonzentration <7 µg/l, Ciclosporin <150 ng/ml, Corticosteroid <7 mg/d) bei erstmaligem BK-Virusreplikationsnachweis wurde ein gutes Resultat erzielt.

Auch im Hinblick auf den Zeitraum bis zum Erreichen eines dauerhaft fehlenden BK-Virusreplikationsnachweises wurde dies bei den Patienten der Gruppe „MMFex“ signifikant schneller erreicht als die Patienten der Gruppe „IMMUNred“. Hierzu gibt es in der Literatur keine Ergebnisse. Veröffentlichte Ergebnisse zeigen aber, dass der frühe Nachweis einer BK-Replikation mit früher Reduktion der Immunsuppression mit guten Ergebnissen hinsichtlich Transplantatüberleben assoziiert ist (30, 67).

4.4. Therapie mit Leflunomid

In dieser Studie wurden drei Patienten mit hoher Viruslast untersucht, die eine Therapie mit Leflunomid erhielten. Darunter wurde sowohl ein Transplantatverlust als auch eine Negativierung des BK-Replikationsnachweises erreicht. Bei diesem Patienten persistierte jedoch eine stark eingeschränkte Nierenfunktion. Bei der Beurteilung muss bedacht werden, dass die Therapie mit Leflunomid stets erst bei bereits deutlich eingeschränkter Nierenfunktion begonnen wurde.

Bisherige Studien, sowohl in vivo als auch in vitro, zeigten positive Resultate über den Einsatz von Leflunomid im Hinblick auf Virusreplikation und Transplantatversagen (37, 68, 77). Jedoch wurde in diesen Studien auch immer die restliche Immunsuppression reduziert, was eine Bewertung erschwert.

Anhand dieser drei Kasuistiken zeigt sich, dass bei stark erhöhter Viruslast ($> 1.000.000$ Kopien/ml) eine alleinige Reduktion der Immunsuppression in manchen Fällen nicht ausreicht, um die Virusreplikation deutlich zu vermindern. Jedoch könnte auch schon bei niedrigerer Replikationsrate ein Einsatz antiviraler Substanzen zusätzlich zur Reduktion der restlichen Immunsuppression sinnvoll sein, im speziellen Fall von Leflunomid weist die Substanz selbst immunsuppressive Potenz auf.

Konkret denkbar wäre somit ein Austausch von Mycophenolat gegen Leflunomid bei Reduktion des Calcineurininhibitors. Dies gilt es in Zukunft zu evaluieren.

4.5. Einfluss der Veränderung der Immunsuppression auf die Nierentransplantatfunktion sowie das Transplantatüberleben

Insgesamt war die Intervention mit Absetzen von MMF und Reduktion des Calcineurininhibitors/Glucocorticoids hinsichtlich der Nierentransplantatfunktion günstiger als die einfache Reduktion/ das Absetzen einzelner oder mehrerer Immunsuppressiva. Auch im Vergleich mit der Kontrollgruppe konnte so die Nierenfunktion verbessert werden.

Die Fallgruppe hatte zu Beginn der Datenerfassung signifikant höhere Kreatinin-/Harnstoffkonzentrationen und signifikant niedrigere Hämoglobinkonzentrationen als die Kontrollgruppe. Beim getrennten Vergleich der Gruppen „MMFex“ und „IMMUNred“ mit der Kontrollgruppe waren nur einzelne Parameter signifikant unterschiedlich. Vergleich man „MMFex“ und „IMMUNred“, zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede in der Nierentransplantatfunktion.

Am Ende des Beobachtungszeitraumes unterschieden sich die Parameter der Kontrollgruppe und „MMFex“ nicht mehr signifikant, „IMMUNred“ wies signifikant schlechtere Werte als die Kontrollgruppe auf. Im Vergleich der Fallgruppen verbesserte sich die Gruppe „MMFex“ in allen Werten gegenüber „IMMUNred“, davon beim Harnstoffwert signifikant.

Bei der Betrachtung der Entwicklung der Parameter innerhalb der Gruppen verbesserten sich alle Parameter in der Gruppe „MMFex“, während sich in der Gruppe „IMMUNred“ nur die Hämoglobinkonzentration verbesserte.

Die aktuelle Studienlage hierzu ist nicht eindeutig; es existieren Veröffentlichungen, die eine Verschlechterung der Nierenfunktion unter Reduktion der Immunsuppression beschreiben (4, 41, 57, 58, 71), sowohl bei Rückgang der Viruslast als auch bei deren Persistenz. Es gibt aber ebenso Daten, die eine Stabilisierung/Verbesserung der Nierenfunktion unter Reduktion der Immunsuppression zeigen (4, 9, 41, 58).

In der Gruppe „MMFex“ verlor keiner der 14 Patienten das Transplantat, während es in der Gruppe „IMMUNred“ acht Patienten waren, was einen signifikanten Unterschied darstellt. Ein Ergebnis von keinerlei Organverlust wurde nur von Brennan et al beschrieben (9) vielmehr ist es eine häufige Komplikation im Zusammenhang mit Reduktion der Immunsuppression im Zusammenhang mit einem BK-Virusreplikationsnachweis bzw. BK-Nephropathie (47, 57, 58, 71).

In diesem Zusammenhang muss beachtet werden, dass keine regelhafte Biopsie bei Nachweis einer BK-Virusreplikation erfolgte. Somit kann die Verbesserung der Nierenfunktion nicht zwangsläufig auf die Reduktion der Viruslast und Reduktion der Immunsuppression

zurückgeführt werden. Jedoch erscheint es in diesem Zusammenhang als die wahrscheinlichste Ursache.

5. Schlussfolgerungen

- 1) Die Beobachtungen zu den Risikofaktoren (dreifach-Immunsuppression, MMF und Tacrolimus im Immunsuppressionsschema, männliches Geschlecht, Blutkonzentration von Tacrolimus $>9 \mu\text{g/ml}$) einer BK-Infektion/-Reaktivierung decken sich weitgehend mit denen in bisherigen Publikationen. Zudem war erstmals die warme Ischämiezeit sowie eine Lymphopenie ($<1500/\text{ml}$), welche möglicherweise im Zusammenhang mit der MMF-Therapie auftrat, mit der BK-Virus-Infektion/Reaktivierung assoziiert.

Im Hinblick auf die Immunsuppression können mit diesen Resultaten Risikopatienten detektiert werden, die in Bezug auf eine BK-Virus-Reaktivierung eine intensivere Kontrolle benötigen bzw. kann die Immunsuppression mittelfristig so gestaltet werden, dass die Risiken für eine BK-Reaktivierung so gering wie möglich gehalten werden. Mit der Lymphozytenzahl war zusätzlich ein klinischer Routinemarkers mit einem erhöhten Risiko für die Virusreaktivierung assoziiert. Mit dessen Kontrolle kann somit möglicherweise ein erhöhtes Reaktivierungsrisiko abgeschätzt werden. Dies gilt es in Zukunft weiter zu evaluieren. Mit der warmen Ischämiezeit wurde ein Risikofaktor beschrieben, der bei der chirurgischen Intervention teilweise beeinflussbar ist. Eventuell kann bei Verkürzung dieser Zeit ein Reaktivierungsrisiko vermindert werden.

- 2) Die retrospektive Fall-Kontroll-Studie zeigte, dass Patienten, bei denen MMF beim ersten positiven BK-Virusreplikationsnachweis abgesetzt und die restliche Immunsuppression reduziert wurde bessere Ergebnisse hinsichtlich Viruslast und Transplantatfunktion hatten als solche, bei denen die Immunsuppression zwar reduziert, MMF aber nicht beim ersten Replikationsnachweis abgesetzt wurde.

Damit konnte ein effektives Vorgehen bei Nachweis einer BK-Reaktivierung beschrieben werden, welches in der Praxis gut standardisiert umsetzbar ist. Darauf aufbauend gilt es in zukünftigen Studien Medikamente wie Leflunomid weiter zu evaluieren, welche möglicherweise eine antivirale Wirksamkeit aufweisen und zusätzlich zu der von uns beschriebenen Reduktion der Immunsuppression eingesetzt werden könnten. So könnte zusätzlich zu den bereits guten Ergebnissen dieser Studie ein weiterer Schritt hin zur Therapieoptimierung gemacht werden.

- 3) Das Absetzen von MMF zum Zeitpunkt des ersten positiven Virusreplikationsnachweises war im Verlauf nicht mit einer Verschlechterung der Nierenfunktion im Vergleich zur

anderen Gruppe mit Virusreplikationsnachweis und zur Kontrollgruppe verbunden. Es traten keine vermehrten Abstoßungen oder andere Komplikationen auf, mit welchen grundsätzlich bei einer Reduktion der Immunsuppression gerechnet werden muss. Also kann diese Interventionsform auch im Hinblick auf diese Thematik empfohlen werden.

6. Zusammenfassung

Grundlagen: Die Infektion bzw. Reaktivierung des BK-Polyomavirus bei nierentransplantierten Patienten ist eine seit Mitte der 90iger Jahre zunehmende Komplikation im Rahmen der Immunsuppression nach Nierentransplantation mit einer Prävalenz von bis zu 20%. Eine initial asymptomatische Infektion/Reaktivierung kann über eine BK-Nephropathie bis hin zum Organverlust führen. Risikofaktoren sind teilweise beschrieben. Als Maßnahme steht aktuell eine Reduktion der Immunsuppression zur Verfügung, antivirale Substanzen sind Gegenstand von Studien. Momentan existiert kein Standardvorgehen zur Immunsuppressionsreduktion.

Fragestellungen: Ziel der vorliegenden, retrospektiven Arbeit war es zum einen Risikofaktoren für das Entstehen einer BK-Virusinfektion/Reaktivierung zu untersuchen. Zudem sollte geklärt werden, ob ein Absetzen von MMF beim ersten Virusreplikationsnachweis plus Reduktion der restlichen Immunsuppression zu besseren Ergebnissen hinsichtlich Virusreplikation im Blut und dem Zeitrahmen, bis keine Virusreplikation mehr nachweisbar ist, führt als bei einer Vergleichsgruppe mit Immunsuppressionsreduktion ohne Absetzen von MMF beim ersten Replikationsnachweis. Dieser Ansatz wurde ausserdem im Hinblick auf Nierenfunktion und Transplantatversagen überprüft.

Patienten&Methoden: Es wurden 57 Patienten der Universitätskliniken München rechts der Isar, München-Großhadern und Regensburg mit BK-Virusreplikationsnachweis im Blut, die zwischen 2000 und 2006 transplantiert wurden, ausgewertet. Diese Patienten wurden hinsichtlich Risikofaktoren mit 71 Patienten, die in den Jahren 2003 bis 2006 transplantiert wurden und die keine Virusreplikation aufwiesen, verglichen. Danach wurden 14 Patienten mit Replikationsnachweis, bei denen MMF beim ersten Replikationsnachweis abgesetzt und die restliche Immunsuppression reduziert wurde, mit 32 Patienten, deren Immunsuppression reduziert, MMF aber nicht beim ersten Replikationsnachweis abgesetzt wurde, verglichen. Zusätzlich wurden beide Gruppen untereinander und mit der Kontrollgruppe im Hinblick auf die Nierenfunktion/das Transplantatüberleben verglichen.

Ergebnisse: In der Gruppe mit Virusreplikationsnachweis ergaben sich als signifikante Risikofaktoren: Immunsuppression mit MMF (94,7%, $p < 0,001$), dreifach Immunsuppression

(89,5%, $p < 0,001$), männliches Geschlecht (77%, $p = 0,006$), Immunsuppression mit Tacrolimus statt Ciclosporin-A (77,2%, $p = 0,034$), längere warme Ischämiezeit (29,6 Minuten, $p = 0,019$), höhere Tacrolimus-Serumkonzentration ($9,0 \mu\text{g/l}$, $p = 0,002$) sowie niedrigere Lymphozytenzahl (möglicherweise MMF-assoziiert) ($1213/\mu\text{l}$, $p = 0,006$). Beim Vergleich der Therapie: In der Gruppe, bei der MMF abgesetzt und die restliche Immunsuppression reduziert wurde war am Ende des Beobachtungszeitraumes bei signifikant mehr Patienten keine Virusreplikation mehr nachweisbar (13 von 14, $p = 0,022$) als in der Vergleichsgruppe (19 von 32). Der Zeitraum von erstem Nachweis bis zum dem Zeitpunkt, als keine Replikation mehr nachweisbar war, wurde in dieser Gruppe auch signifikant schneller erreicht (Mittelwert 207,2 Tage, $p = 0,048$). Die Nierenfunktion verbesserte zusätzlich durch diese Maßnahme; auch zeigten sich signifikant weniger Transplantatversagen (0/ von 14 gegenüber 8 von 32, $p = 0,04$).

Methodenkritik: Limitierend an dieser Studie war der retrospektive Charakter, eingeschränkte Vergleichbarkeit der beiden Fallgruppen im Hinblick auf die Immunsuppressionsreduktion sowie die relativ kleine Fallzahl. Auch wurden die Daten aus drei verschiedenen Universitätskliniken zusammengefasst, an denen für die Gewinnung von Parametern möglicherweise unterschiedliche Messmethoden verwendet wurden.

Schlussfolgerungen&Ausblick: Mit den beschriebenen Risikofaktoren im Zusammenhang mit der Immunsuppression können Patienten detektiert werden, welche möglicherweise ein erhöhtes Risiko für BK-Virusinfektion/-replikation aufweisen und somit intensiver kontrolliert werden sollten bzw. kann eventuell mit Modifikation der Immunsuppression die Wahrscheinlichkeit für eine Virusreaktivierung reduziert werden. Die daneben beschriebenen Risikofaktoren ermöglichen zudem eine verbesserte Risikoattribution, die durch Steuerung dieser Parameter möglicherweise beeinflussbar ist (Lymphozytenzahl, warme Ischämiezeit). Hierfür müssen weitere Studien zur Reevaluation erfolgen. Mit der beschriebenen Form der Immunsuppressionsreduktion wurde eine gut praktikable Maßnahme als Reaktion auf eine Virusreaktivierung beschrieben, welche zukünftig mit der Addition von antiviralen Substanzen wie z.B. Leflunomid weiter optimiert werden könnte.

7. Literatur

1. Allison A, Eugui E. Mycophenolate Mofetil, a rationally designed immunosuppressive drug. *Clin Transplant* 1993; 7: 96-112.
2. Atencio IA, Shadan FF, Zhou XJ, Vaziri ND, Villareal LP. Adult mouse kidneys become permissive to acute polyomavirus infection and reactivate persistent infections in response to cellular damage and regeneration. *J Virol* 1993; 67: 1424.
3. 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; 4:1691-1696.
4. 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.
5. Bielorai, B, Shulman LM, Rechavi G, Toren A. CMV reactivation induced BK virus-associated late onset hemorrhagic cystitis after peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2001; 28: 613–614.
6. Bjorang O, Tveitan H, Midtvedt K, Broch LU, Scott H, Andresen PA. Treatment of polyomavirus infection with cidofovir in a renal-transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 2023-2025.
7. Blankaert K, de Vriese AS. Current recommendations for diagnosis and management of polyoma BK virus nephropathy in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 3364-3367.
8. Bohl DL, Storch GA, Ryschkewitsch C, Gaudreault-Keener M, Schnitzler MA, Major EO, Brennan DC. Donor origin of BK virus in renal transplantation and role of HLA C7 in susceptibility to sustained BK viremia. *Am J Transplant*. 2005; 5: 2213-2221.

9. Brennan DC, Agha I, Bohl DL, Schnitzler MA, Hardinger KL, Lockwood M, Torrence S, Schuessler R, Roby T, Gaudreault-Keener M, Storch GA. Incidence of BK with tacrolimus versus cyclosporine and impact of preemptive immunosuppression reduction. *Am J Transplant* 2005; 5: 582-594.

10. Bressollette-Bodin C, Coste-Burel M, Hourmant M, Sebille V, Andre-Garnier E, Imbert-Marcille BM. A prospective longitudinal study of BK virus infection in 104 renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005; 5: 1926-33.

11. Bundeszentrale für politische Bildung

12. Chesters PM, Heritage J, McCance DJ. Persistence of DNA sequences of BK Virus in normal human tissues and in diseased tissues. *J Infect Dis.* 1983; 147: 676-684.

13. Comoli P, Basso S, Azzi A, Moretta A, De Santis R, Del Galdo F, De Palma R, Valente U, Nocera A, Perfumo F, Locatelli F, Maccario R, Ginevri F. Polyomavirus BK-specific immunity after kidney transplantation. *Transplantation.* 2004; 78: 1229-1232.

14. Comoli P, Binggeli S, Ginevri F, Hirsch HH. Polyoma-associated nephropathy: update on BK-virus-specific immunity. *Transpl Infect Dis:* 86-94.

15. Crew RJ, Markowitz G, Radhakrishnan J. Therapeutic options in BK virus-associated interstitial nephritis. *Kidney Int* 2006; 70: 399-402.

16. Decker O, Overbeck I, Mohs A, Bartels M, Geisse B, Hauss J, Fangmann J; Comparison of quality of life of dialysis patients on the waiting list and patients after kidney transplantation. *Zeitschrift fuer Medizinische Psychologie* 2008; 17: 27-30.

17. Dietel M, Suttorp N, Zeitz M; *Harrisons Innere Medizin – Deutsche Ausgabe in Zusammenarbeit mit der Charite.* ABW Wissenschaftsverlag GmbH 2005: 1783.

18. Dietel M, Suttorp N, Zeitz M; *Harrisons Innere Medizin – Deutsche Ausgabe in Zusammenarbeit mit der Charite.* ABW Wissenschaftsverlag GmbH 2005: 1792-1793.

19. Dietel M, Suttorp N, Zeitz M; Harrison's Innere Medizin – Deutsche Ausgabe in Zusammenarbeit mit der Charité. ABW Wissenschaftsverlag GmbH 2005: 1792.
20. Dietel M, Suttorp N, Zeitz M; Harrison's Innere Medizin – Deutsche Ausgabe in Zusammenarbeit mit der Charité. ABW Wissenschaftsverlag GmbH 2005: 1792.
21. Dietel M, Suttorp N, Zeitz M; Harrison's Innere Medizin – Deutsche Ausgabe in Zusammenarbeit mit der Charité. ABW Wissenschaftsverlag GmbH 2005: 1793.
22. Donahoo KK, Shames BD, Harken AH, Meldrum DR. The role of tumor necrosis factor in renal ischemia-reperfusion injury. *J Urol* 1999; 162: 196-203.
23. Drachenberg C, Hirsch HH, Papadimitriou JC, Mozafari P, Wali R, McKinney JD, Nogueira J, Cangro CB, Mendley S, Klassen DK, Ramos E. Cost efficiency in the prospective diagnosis and follow-up of polyomavirus allograft nephropathy. *Transplant Proc* 2004; 36: 3028-3031.
24. Eash S, Atwood WH. Involvement of cytoskeletal components in BK virus entry. *J Virol* 2005; 79: 11734-11741.
25. Fishman JA. BK Virus Nephropathy-Polyomavirus adding insult to injury. *N Eng J Med* 2002; 347: 527-530.
26. Gardner SD, Field AM, Coleman DV, Hulme B. New human papilloma virus (B.K.) isolated from the urine after renal transplantation. *Lancet* 1971; 1:1253-1257.
27. Gilbert J, Dahl J, Riney C et al. Ganglioside GD 1a restores infectibility to mouse cells lacking functional receptors for polyomavirus. *J Virol* 2005; 79: 615-618.
28. Goldsmith M. Researches follow varied molecular paths toward better control of organ rejection. *JAMA* 1990; 263: 1184-1187.
29. Guidelines der „National Kidney Foundation“

30. Halim MA, Al-Otaibi T, El-Kholy O, Gheith OA, Al-Waheeb S, Szucs G, Pacsa A, Balaha MA, Hasaneen H, Said T, Nair P, Nampoory MR. Active management of post-renal transplantation BK virus nephropathy: preliminary report. *Transplant Proc.* 2009; 41: 2850-2.
31. Hariharan S. BK Virus Nephritis after renal transplantation. *Kidney Int* 2006; 69: 655-626.
32. Hirsch HH, Brennan DC, Drachenberg CB, Ginevri F, Gordon J, Limaye AP, Mihatsch MJ, Nickleit 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: 1277-86.
33. 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.
34. <http://www.nierenratgeber.de/nierentransplantation/themen/probleme-komplikationen/chronische-erkrankungen-und-langzeitprobleme/tumoren.html>
35. <http://www.nierenratgeber.de/nierentransplantation/themen/probleme-komplikationen/infektionen.html>
36. Ishida Y, Matsuda H, Kida K. Effect of cyclosporine A on human bone marrow granulocyte-macrophage progenitors with anti-cancer agents. *Acta Paediatr Jpn* 1995; 37: 610-613.
37. Josephson MA, Gillen D, Javaid B, Kadambi P, Meehan S, Foster P, Harland R, Thistlethwaite RJ, Garfinkel M, Atwood W, Jordan J, Sadhu M, Millis MJ, Williams J. Treatment of renal allograft polyoma BK virus infection with leflunomide. *Transplantation* 2006; 81: 704-710.
38. 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; 3: 186-191.

39. Kaplan B. Mycophenolic acid trough level monitoring in solid organ transplant recipients treated with mycophenolate mofetil: association with clinical outcome. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 2355-2364.
40. Keller LS, Peh CA, Nolan J, Bannister KM, Clarkson AR, Faull RJ. BK transplant nephropathy successfully treated with cidofovir. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1013-1014.
41. Kim HC, Hwang EA, Han SY, Park SB, Park KK. Polyomavirus nephropathy after renal transplantation: a single centre experience. *Nephrology (Carlton)* 2005; 10: 198-203.
42. 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: 1997-2004.
43. Liptak P, Kemeny E, Ivanyi B. Primer: histopathology of polyomavirus-associated nephropathy in renal allografts. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2006; 2: 631-636.
44. Low JA, Magnusson B, Tsai B et al. Identification of Gangliosides GD1b and GT1b as receptors for BK Virus. *J Virol* 2006; 80: 1361-1366.
45. Luan F, Steffick D, Ojo A. Steroid-free maintenance immunosuppression in kidney transplantation: is it time to consider it as a standard therapy. *Kidn Int* 2009; 76: 825-830.
46. Matsuda S, Koyasu S. Mechanisms of action of cyclosporine. *Immunopharmacology* 2000; 47: 119-125.
47. Mengel M, Marwedel M, Radermacher J, Eden G, Schwarz A, Haller H, Kreipe H. Incidence of polyomavirus-nephropathy in renal allografts: influence of modern immunosuppressive drugs. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1190-1196.
48. Morris R. Immunopharmacology of new xenobiotic immunosuppressive molecules. *Semin Nephrol* 1992; 12: 304-314.

49. Nada R, Sachdeva M, Sud K, Joshi V. Co-infection by cytomegalovirus and BK polyoma virus in renal allograft, mimicking acute rejection. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 994–996.
50. Nickleit V, Mihatsch MJ. Polyomavirus nephropathy in native kidneys and renal allografts: an update on an escalating threat. *Transpl Int* 2006; 19: 960-973.
51. Oellerich M, Armstrong VW, Kahan B, Shaw L, Holt DW, Yatscoff R, Lindholm A, Halloran P, Gallicano K, Wonigeit K et al. Lake Louise Consensus Conference on cyclosporin monitoring in organ transplantation: report of the consensus panel. *Ther Drug Monit* 1995; 17: 642-654.
52. Pahart A, Rees L. BK Virus-associated renal-problems – clinical implications. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 743-748.
53. Pohanka E, Bechstein WO, Berlakovich G, Binet I, Friemann S, Heemann U, Kliem V, Sperschneider H, Stangl M, Ringe B. Dosage and monitoring of Tacrolimus after kidney transplantation. *Dtsch Med Wochenschr* 2000; 125: 608-611.
54. Priftakis P, Bogdanovic G, Tyden G, Dalianis T. Polyomaviruria in renal transplant patients is not correlated to the cold ischemia period or to rejection episodes. *J Clin Microbiol.* 2000; 38: 406-407.
55. QuaSi-Niere Bericht 2005/2006
56. Rahamimov R, Lustig S, Tovar A, Yussim A, Bar-Nathan N, Shaharabani E, Boner J, Shapira Z, Mor E. BK polyoma virus nephropathy in kidney transplant recipient: the role of new immunosuppressive agents. *Transplant Proc* 2003; 35: 604-605.
57. 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.

58. Ramos E, Drachenberg CB, Portocarrero M, Wali R, Klassen DK, Fink JC, Farney A, Hirsch H, Papadimitriou JC, Cangro CB, Weir MR, Bartlett ST. BK virus nephropathy diagnosis and treatment: experience at the University of Maryland Renal Transplant Program. *Clin Transpl* 2002;:143-53.
59. Randhawa P, Brennan DC. BK virus infection in transplant recipients: an overview and update. *Am J Transplant* 2006; 6: 2000-2005.
60. Randhawa P, Ho A, Shapiro R, Vats A, Swalsky P, Finkelstein S, Uhrmacher J, Weck K. 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.
61. Razonable RR, Brown RA, Humar A, Covington E, Alecock E, Paya CV; PV16000 Study Group. A longitudinal molecular surveillance study of human polyomavirus viremia in heart, kidney, liver, and pancreas transplant patients. *J Infect Dis.* 2005; 192: 1349-1354.
62. Sagedal S, Hartmann A, Rollag H. The impact of early cytomegalovirus infection and disease in renal transplant recipients. *Clin Microbiol Infect.* 2005; 11(7): 518-530.
63. Schreiber SL, Crabtree GR; The mechanism of action of cyclosporin A and FK506. *Immunol Today* 1992; 13: 136-142.
64. Shi Y, Moriyama T, Namba Y, Yamanaka M, Hanafuse T, Imamura R, Ichimaru N, Oka K, Kyo M, Tian Y, Takahara S, Ichikawa S, Okuyama A. Association of treatment with 15-deoxyspergualin and BK virus nephropathy in kidney allograft recipients. *Clin Transplant.* 2007; 21: 502-509.
65. Smith JM, Dharnidharka VR, Talley L, Martz K, McDonald RA. BK virus nephropathy in pediatric renal transplant recipients: an analysis of the North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS) registry. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007; 2: 1037-1042.
66. Suzuki N, Kaneko S, Ichino M, Mihara S, Wakisaka S, Sakane T. In vivo mechanisms for the inhibition of T lymphocyte activation by long-term therapy with tacrolimus (FK-506): experience in patients with Behcet's disease. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1157-1167.

67. Takayama T, Ito T, Suzuki K, Ushiyama T, Horii T, Miura K, Ozono S. BK virus nephropathy: Clinical experience in a university hospital in Japan. *Int J Urol*. 2009; 12.
68. Teschner S, Gerke P, Geyer M, Wilpert J, Krumme B, Benzing T, Walz G. Leflunomide therapy for polyomavirus-induced allograft nephropathy: efficient BK virus elimination without increased risk of rejection. *Transplant Proc*. 2009 Jul-Aug;41(6):2533-8.
69. Timmerman LA, Clipstone NA, Ho SN, Northrop JP, Crabtree GR. Rapid shuttling of NF-AT in discrimination of Ca²⁺ signals and immunosuppression. *Nature* 1996; 383: 837-840.
70. Toyoda M, Puliyaanda DP, Amet N, Baden L, Cam V, Radha R, Pao A, Vo A, Bunnapradist S, Moudgil A, Jordan SC. Co-infection of polyomavirus-BK and cytomegalovirus in renal transplant recipients. *Transplantation* 2005; 80: 198-205.
71. 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.
72. Trofe J, Hirsch HH, Ramos E. Polyomavirus-associated nephropathy: update of clinical management in kidney transplant patients. *Transpl Infect Dis* 2006; 8: 76-85;
73. Undre NA. Pharmacokinetics of tacrolimus-based combination therapies. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 suppl 1: i12-5.
74. van Hest RM, van Gelder T, Vulto AG, Shaw LM, Mathot RA. Pharmacokinetic modelling of the plasma protein binding of mycophenolic acid in renal transplant recipients. *Clin Pharmacokinet* 2009; 48(7):463-76
75. Vera-Sempere FJ, Rubio L, Moreno-Baylach MJ, Garcia A, Prieto M, Camanas A, Mayordomo F, Sanchez-Plumed J, Beneyto I, Ramos D, Zamora I, Simon J. Polymerase chain reaction detection of BK virus and monitoring of BK nephropathy in renal transplant recipients at the University Hospital La Fe. *Transplant Proc*. 2005; 37: 3770-3773.

76. Wiederrecht G, Lam E, Hung S, Martin M, Sigal N; The mechanism of action of FK-506 and cyclosporin A. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 696: 9-19.

77. Williams JW, Javaid B, Radambi PV, Gillen D, Harland R, Thistlewaite JR, Garfinkel M, Foster P, Atwood W, Millis JM, Meehan SM, Josephson MA. Leflunomide for polyomavirus type BK nephropathy. *N Engl J Med* 2005; 352: 1157-1158.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Dominik Steubl
Geburtsdatum: 21.07.1980
Geburtsort: Deggendorf
Staatsangehörigkeit: deutsch

Ausbildung

Nov. 2009 **Bestehen des zweiten Abschnitts der ärztlichen Prüfung (Note 1,5)**

Okt. 2005 – Nov. 2009 **Technische Universität München**
Klinischer Studienabschnitt Humanmedizin

Sept. 2005 **Bestehen des ersten Abschnitts der ärztlichen Prüfung (Note 2,0)**

Nov. 2003 – Sept. 2005 **Ludwig-Maximilian-Universität München**
Vorklinischer Studienabschnitt Humanmedizin

Sept. 2003 – Nov. 2003 **Universidad Autónoma de Madrid, Spanien**
Auslandsstudium

Feb. 2003 **Erlangung des Vordiploms im Diplomstudiengang Sportökonomie (Note 2,4)**

Okt. 2001 – Aug. 2003 **Universität Bayreuth**
Studium des Diplomstudiengangs Sportökonomie

Juni 2000 **Erlangung der allgemeinen Hochschulreife (Note 1,8)**

Sept. 1991 – Juni 2000 Besuch des Adalbert-Stifter-Gymnasiums, Passau

Sept. 1987 – Juli 1991 Besuch der Grundschule Passau-Neustift

Praktisches Jahr

Juni 2009 – Juli 2009: **Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität, München**
III. Medizinische Klinik für Hämatologie/Onkologie

April 2009 – Mai 2009: **Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität, München**
II. Medizinische Klinik, Abteilung für Nephrologie

Dez. 2008 – April 2009: **Klinik Waldhaus, Psychiatrische Dienste Graubünden, Chur, Schweiz**
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Aug. 2008 – Dez. 2008: **Stadtspital Waid, Zürich, Schweiz**
Klinik für Viszeral-, Thorax-, Unfall- und Gefäßchirurgie

Klinische Tätigkeit

Seit Feb. 2010: **Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität, München**
II. Medizinische Klinik, Abteilung für Nephrologie
Assistenzarzt

Danksagung

Mein größter Dank gilt in allererster Linie Herrn PD Dr. Jens Lutz, der mich bei der Planung, Durchführung und Korrektur dieser Dissertation hervorragend betreute. Stets hilfsbereit und schnell reagierend auf meine Fragen und Anregungen trug er entscheidend zum flüssigen Ablauf und Durchführung des Projektes bei. Trotz seiner Funktion als leitender Oberarzt der Abteilung für Nephrologie, in der er zeitlich bereits voll (oft über die Maßen hinaus) beansprucht ist nahm er sich immer wieder Zeit, meine Probleme zu lösen und die Niederschrift der Ergebnisse mehrere Male zu korrigieren. Darüber hinaus stellte er die Kontakte zu anderen Kliniken her, um den Datenpool für diese Arbeit zu vergrößern. Dabei muss jedem klar sein, dass eine gute Betreuung der entscheidende Faktor für das Gelingen einer medizinischen Doktorarbeit ist.

Daneben möchte Herrn Prof. Dr. Dr. Uwe Heemann dafür danken, den initialen Kontakt zu Herrn PD Dr. Lutz hergestellt zu haben. Damit ermöglichte er mir auch die Durchführung meiner Dissertation an seiner Abteilung für Nephrologie am Klinikum rechts der Isar.

Mein weiterer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Fischereder, Leiter des nephrologischen Zentrum des Campus Innenstadt der LMU München sowie Herrn Prof. Dr. Krämer, damaliger Leiter der Nephrologie am Universitätsklinikum Regensburg, für Ihre Zusammenarbeit bzw. Bereitschaft, mir Patientendaten Ihrer Kliniken zur Auswertung für meine Dissertation zur Verfügung zu stellen.

Herzlich bedanken möchte ich mich auch bei Schwester Rita aus der nephrologischen Ambulanz des Klinikums rechts der Isar und Frau Patrizia Kansy vom Universitätsklinikum Regensburg, die mir bei der Beschaffung von Patientendatenmaterial stets helfend zur Seite standen.

Zum Abschluss möchte ich mich natürlich auch in höchstem Maße bei meinen Eltern Dr. Reinhard Steubl und Marion Ostler sowie meinem Stiefvater Herrn Helmut Ostler für die Unterstützung über all die Jahre bedanken, die mir dieses wunderbare Studium überhaupt erst ermöglichten.