

Aus der Klinik für Nephrologie  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. L. C. Rump

# **BKV-Virämie und BKV-Nephropathie bei nierentransplantierten Patienten**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von  
Nicole Kloßowski

2014

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Erstgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Lars Christian Rump

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Markus Giessing

## Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>5</b>
1.1 Hintergrund .....	5
1.2 Fragestellung und Zielsetzung.....	5
<b>2 Literaturübersicht</b> .....	<b>7</b>
2.1 Nierentransplantation (NTX).....	7
2.2 BK-Polyomavirus (BKV) .....	11
2.3 BKV-Nephropathie (BKVN).....	16
<b>3 Material und Methoden</b> .....	<b>24</b>
3.1 Studienaufbau .....	24
3.2 Messparameter .....	24
3.3 Real Time Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) .....	28
3.4 Ethik .....	29
3.5 Datenerfassung.....	29
3.6 Statistische Datenanalyse .....	29
<b>4 Ergebnisse</b> .....	<b>31</b>
4.1 Häufigkeit von BKV-Virämie und BKVN .....	31
4.2 Zeitliches Auftreten von BKV-Virämie und BKVN .....	32
4.3 Risikofaktoren für die BKV-Virämie.....	32
4.4 Risikofaktoren für die BKVN .....	42
4.5 Prädiktive Marker für die Entwicklung einer BKVN .....	46
4.6 Therapeutische Konsequenzen und Transplantat-Überleben .....	54
<b>5 Diskussion</b> .....	<b>59</b>
5.1 Risikofaktoren für BKV-Virämie und BKVN .....	59
5.2 Prädiktive Marker für die Entwicklung einer BKVN .....	62
5.3 Therapie und Transplantat-Überleben .....	64
5.4 Grenzen der Studie .....	66

---

6	Schlussfolgerungen .....	67
7	Zusammenfassung .....	68
8	Literaturverzeichnis .....	69
9	Abkürzungsverzeichnis.....	80
10	Tabellenanhang.....	83
11	Abbildungsverzeichnis .....	84
12	Eidesstattliche Erklärung .....	85

# 1 Einleitung

## 1.1 Hintergrund

Die Durchseuchung mit dem BK-Polyomavirus (BKV) in der Bevölkerung ist hoch. Über 60% der Bevölkerung weisen Antikörper gegen das BKV auf (1–4). Ernsthafte, durch das Virus verursachte Erkrankungen treten in der Regel nur unter Immunsuppression auf. So kann es bei Patienten mit Nierentransplantation (NTX-Patienten) im Rahmen der immunsuppressiven Therapie zur Reaktivierung des BKV kommen und in der Folge eine BKV-Nephropathie (BKVN) entstehen. Diese Erkrankung geht in annäherungsweise 50% der Fälle mit dem Verlust des Transplantats einher (5–7). Der Virus-Nachweis im Plasma geht bei ca. 30% der NTX-Patienten einer BKVN voraus (6). Diese sogenannte BKV-Virämie wird mittels Real Time Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) erkannt und die Höhe der Viruslast bestimmt (8,9). Die BKVN wird durch eine Transplantatbiopsie sicher diagnostiziert (5).

Erst nach 1995 wurde die BKVN diagnostiziert, seitdem ist die Inzidenz stetig gestiegen. Insbesondere die Einführung von neuen und potenten immunsuppressiven Medikamenten wird für das zunehmende Auftreten der BKVN verantwortlich gemacht (10,11). Andere Risikofaktoren für BKV-Virämie und BKVN werden in der Literatur uneinheitlich aufgeführt (10,12–16).

Die Therapie der BKVN ist problematisch. Spezifische Virostatika konnten bislang nicht etabliert werden. Einige Medikamente zeigten in kleineren Studien erste Erfolge. Ihre Wirksamkeit konnte in größeren Arbeiten bislang jedoch nicht nachgewiesen werden (8,17–19). Hingegen wurde gezeigt, dass die Senkung der immunsuppressiven Therapie bei prolongiertem Virämie-Nachweis die Entwicklung einer BKVN vermindern kann. Hier kommt es jedoch zum therapeutischen Dilemma, da die immunsuppressive Therapie als Schutz vor Abstoßungsreaktionen dient und für den Erhalt des Transplantats unerlässlich ist (20,21).

## 1.2 Fragestellung und Zielsetzung

Alle im Transplantationszentrum Düsseldorf betreuten NTX-Patienten werden routinemäßig im Abstand von drei Monaten mittels RT-PCR auf eine BKV-Virämie getestet. Die Zahl der Patienten, die eine BKV-Virämie erleiden und im Folgenden eine BKVN entwickeln, ist jedoch unklar. Entsprechend wird diskutiert, ob bei NTX-Patienten mit BKV-Virämie zur Vermeidung einer BKVN die Immunsuppression reduziert werden sollte, trotz hierdurch erhöhtem Risiko für eine akute Abstoßungsreaktion. Des Weiteren stellt sich die Frage, ab welchem Grenzwert der

BKV-Virämie die Indikation zur Senkung der immunsuppressiven Medikation oder zur Transplantatbiopsie gegeben ist und ob eine bestimmte Zeitdauer der BKV-Virämie als prädiktiver Marker für die BKVN dienen kann. Zudem ist nicht vollständig geklärt, welche Risikofaktoren die Entwicklung einer BKV-Virämie und einer BKVN begünstigen, welche therapeutischen Konsequenzen im Fall einer BKVN im Transplantationszentrum Düsseldorf gezogen wurden und wie das Transplantat-Überleben nach BKVN war.

Die vorliegende Arbeit bestimmt daher die Häufigkeit von BKV-Virämie und BKVN unter den NTX-Patienten, die sich regelmäßig im Transplantationszentrum Düsseldorf vorstellen, sowie den Zeitpunkt des Auftretens der BKVN nach der NTX. Als Hauptziel dieser Arbeit soll geklärt werden, ob eine bestimmte maximale BKV-Viruslast der individuellen BKV-Viruslast im Plasma und eine verlängerte BKV-Virämiezeit als prädiktive Marker für die BKVN dienen können. Es sollen die Risikofaktoren für die Entstehung einer BKV-Virämie und BKVN erfasst und dabei auf personenbezogene Eigenschaften wie das Lebensalter und NTX-spezifische Umstände wie die Dialysezeit geachtet werden. Weiterhin soll geklärt werden, ob immunsuppressive Therapie-Schemata und postoperative Umstände mit einem erhöhten Risiko behaftet sind. Zuletzt soll die Therapie und das Transplantatüberleben nach BKVN im Transplantationszentrum Düsseldorf ermittelt werden.

## 2 Literaturübersicht

### 2.1 Nierentransplantation (NTX)

#### 2.1.1 Zahlen und Fakten

Die NTX stellt die Therapie der Wahl bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz dar (22). Nieren sind die am häufigsten transplantierten Organe. In den ca. 40 Transplantationszentren Deutschlands wurden im Jahr 2010 rund 3000 Nierentransplantationen durchgeführt mit einem Anteil an Lebendspenden von etwa 20%. Im Transplantationszentrum Düsseldorf werden durchschnittlich 100 bis 120 Transplantationen pro Jahr durchgeführt (23,24).

Seit 1997 bildet das Transplantationsgesetz (TPG) den rechtlichen Rahmen für Organspenden in Deutschland (25). Eine wichtige Vermittlungsstelle ist das im Jahr 1967 gegründete Eurotransplant mit Sitz in Holland (26). Bei der Vermittlung von Organen müssen verschiedene Kriterien berücksichtigt werden, wie z.B. die HLA-Mismatches. HLA oder „Human Leukocyte Antigenes“ sind Membranproteine, die sich in jeder Zelle des menschlichen Körpers befinden und entscheidende Regulatoren der Immunantwort darstellen. Bei der Abstoßungsreaktion sind die Typen HLA-A, -B und -DR wichtig. Da zwei Allele pro HLA-Gen vorhanden sind, können zwischen Spender und Empfänger maximal sechs Übereinstimmungen bestehen („full-house-Niere“). Transplantat-Nieren, bei denen viele HLA-Typen nicht übereinstimmen („Mismatches“), zeigen ein schlechteres Langzeitüberleben (27–30).

Auch die Untersuchung auf bestimmte Erkrankungen wie Infektionen ist entscheidend. So führt das Cytomegalie-Virus (CMV) nach NTX am häufigsten zu einer Infektion. Diese kann einen schweren Verlauf nehmen oder eine Abstoßungsreaktion provozieren. Daher ist es üblich, präoperativ den CMV-Serostatus bei Spender und Empfänger festzustellen (31).

Üblicherweise werden die post-mortem Nierenspenden über das EKTAS-Programm (Eurotransplant Kidney allocation system) verteilt. Additiv wurde in den letzten Jahren das Acceptable-Mismatch Programm im Speziellen für hochimmunisierte Empfänger etabliert (32,33). Daneben entwickelte Eurotransplant im Jahre 1999 das ESP „Eurotransplant Senior Programm“ (alte Bezeichnung „old-for-old“). Dabei werden Organe zwischen Spendern und Empfängern vermittelt, die jeweils ein Lebensalter über 65 Jahre haben. Der Sinn des ESP-Programms liegt u. a. in der Verkürzung der Wartezeit älterer Empfänger sowie in der Vergrößerung des Donorpools (34,35).

### **2.1.2 Immunsuppressive Therapie**

Die entscheidendste Komplikation nach der Transplantation ist die Abstoßungsreaktion. Um Abstoßungen zu vermeiden und das Langzeitüberleben des Transplantats zu sichern, ist die konsequente Einnahme einer immunsuppressiven Erhaltungstherapie nach der NTX notwendig (22). In den ersten Monaten nach der NTX ist das Risiko für eine akute Abstoßung besonders hoch, daher wird in dieser kritischen Zeit eine effiziente und hochpotente Immunsuppression gewählt. In der Regel wird eine immunsuppressive Dreifach-Kombination verabreicht, die sich aus einem Calcineurininhibitor, einem Glukokortikoid und einem Proliferationsinhibitor zusammensetzt (im Folgenden als „Dreifach-Immunsuppression“ bezeichnet). Additiv wird in den letzten Jahren eine Induktionstherapie gegeben, beispielsweise mit ATG (Anti-Thymozytenglobulin), Rituximab [Plasmazell (CD20)-Antikörper] oder einem IL-2 Rezeptor-Antagonisten. MTOR (mammalian Target Of Rapamycin)-Inhibitoren stellen eine ergänzende Möglichkeit zur Immunsuppression im Langzeitverlauf dar, besonders bei Patienten mit Hauttumoren erscheinen sie von Vorteil (36,37).

In den Folgemonaten sinkt das Risiko für Abstoßungsreaktionen und die Immunsuppression wird nach einem Jahr reduziert. Unter Umständen wird auf eine reduzierte Dreifach-Immunsuppression oder auf eine Zweifach-Immunsuppression gewechselt, bestehend aus nur zwei Medikamenten. Die Verringerung der immunsuppressiven Therapie erfolgt zur Vermeidung der Medikamenten-Nebenwirkungen und der unter Immunsuppression erhöhten Inzidenz von Malignomen, kardiovaskulären Erkrankungen und Infektionskrankheiten (22,31,38).

#### ***Glukokortikosteroide***

Glukokortikosteroide sind als erste immunsuppressive Medikamente in der Erhaltungstherapie nach NTX eingesetzt worden und haben bis heute einen hohen Stellenwert (22). Der Mechanismus der immunsuppressiven Wirkung ist komplex und u.a. durch die Hemmung der Produktion von IL-1 und IL-2 verursacht (39). Obwohl sie zur Standardimmunsuppression zählen, gehen einige Transplantationszentren gerade in Bezug auf die Nebenwirkungen zur steroidfreien Erhaltungstherapie bei dafür geeigneten Patienten über (36).

#### ***Calcineurininhibitoren***

Zu den Calcineurininhibitoren (CNI) zählen Ciclosporin A (z.B. Sandimmun®) und Tacrolimus (FK 506, Prograf®). Diese Substanzen hemmen die Proteinphosphatase Calcineurin und in der Folge die Lymphokinbildung aus T-Zellen, insbesondere die IL-2 Freisetzung. In der Folge wird selektiv die zelluläre Immunantwort vermindert, die Antikörperbildung bleibt erhalten (39). Ciclosporin A, ein cyclisches Peptid, ist seit den



1980'er Jahren in der Erhaltungsimmunosuppression etabliert. Die wichtigste Nebenwirkung stellt die Nephrotoxizität dar, die oft schwer von einer chronischen Transplantat-Glomerulopathie zu unterscheiden ist. Die orale Bioverfügbarkeit ist sehr variabel. Daher müssen regelmäßige Spiegel-Kontrollen durchgeführt werden (39–41). Tacrolimus ist ein Makrolid mit etwas stärkerer immunsuppressiven Potenz sowie ähnlichem Wirk- und Nebenwirkungsspektrum des Ciclosporin A. Seit der ELITE-Symphony-Studie gilt Tacrolimus als CNI der ersten Wahl (39–42).

### ***Proliferationsinhibitoren***

Zu den Proliferationsinhibitoren zählen Azathioprin (Imurek®) und Mycophenolat-Mofetil (MMF, CellCept®, Myfortic®). Azathioprin ist das Prodrug des Antimetaboliten 6-Mercaptopurin. Dieser hemmt insbesondere die zelluläre Immunantwort. Wichtige Nebenwirkungen sind eine Leukopenie und Hepatotoxizität. Heute ist es weitestgehend aufgrund der geringeren Nebenwirkungen und der stärkeren immunsuppressiven Potenz durch MMF ersetzt. MMF ist ebenfalls ein Prodrug. Es wird in die Mycophenolsäure hydrolysiert, die das Schlüsselenzym der De-Novo-Synthese von Purinen hemmt. Da Lymphozyten auf diesen Syntheseweg angewiesen sind, erfolgt eine selektive Hemmung der B- und T-Lymphozytenbildung. Es ist weniger knochenmarkstoxisch als Azathioprin und effektiver in der Verhinderung einer Abstoßung (39–41,43).

### ***Induktionstherapie***

Die Induktionstherapie beschreibt eine einleitende immunsuppressive Therapie, die bereits perioperativ beginnt und ein bis drei Wochen parallel zur Dreifach-Immunsuppression gegeben wird. Mit ihr soll die Schwere und Anzahl von Abstoßungsreaktionen in den ersten Monaten nach der NTX reduziert werden, denn gerade in dieser Zeit müssen die notwendigen immunsuppressiven Spiegel erst erreicht werden (22,36).

Medikamente, die zur klassischen Induktionstherapie verwendet werden, sind polyklonale und monoklonale Antikörper, die gegen Oberflächenstrukturen von B- und T-Lymphozyten gerichtet sind (22,36). Zu den polyklonalen Antikörpern zählt das ATG sowie das ALG (Anti-Lymphozytenglobulin) und zu den monoklonalen depletierenden Antikörpern das Muromonab-CD3 (Orthoclone OKT3®), das Alemtuzumab und das Rituximab. Gewonnen werden sie aus immunisierten Tierspezies, wie z.B. der Maus. Sie induzieren eine Lymphozytendepletion (36). Dabei kann es zur Zytokinfreisetzung kommen und schwerwiegende Nebenwirkungen können induziert werden, die gerade bei OKT3 zu lebensbedrohlichen Situationen führen können (39). Daher wurde der Gebrauch von OKT3 zunehmend durch andere Medikamente ersetzt (31). Zudem kann

es aufgrund der Überimmunsuppression zum vermehrten Auftreten von Infektionen und malignen Erkrankungen kommen. Daher wird die Therapie vorwiegend den Patienten mit besonderem Abstoßungs-Risiko empfohlen, z. B. beim Vorhandensein von präformierten Antikörpern bei Zweittransplantation (22,31,36).

Daclizumab (Zenapax®) und Basiliximab (Simulect®) sind monoklonale nicht-depletierende Antikörper, die gegen den IL-2-Rezeptor von aktivierten T-Lymphozyten gerichtet sind (36). Sie zeigen weniger Nebenwirkungen. Zudem konnte nachgewiesen werden, dass sie die Inzidenz von Abstoßungsreaktionen signifikant senken können (39,44,45).

## 2.2 BK-Polyomavirus (BKV)

### 2.2.1 Taxonomie

Das BKV zählt zur Familie der Polyomaviridae (s. Tab. 1). Die Familie ist monotypisch, das heißt sie besteht derzeit nur aus einer Gattung, der Gattung Polyomavirus. Der Name „poly-oma“ leitet sich aus dem Griechischen ab und bedeutet „viele Tumoren“ (46). Diese Bezeichnung geht auf das Mäuse Polyomavirus zurück, das als eines der ersten Viren der Familie im Jahre 1953 entdeckt wurde (47). Man stellte fest, dass es für die Bildung multipler Tumoren in neugeborenen Mäusen verantwortlich war (48). Ursprünglich zählte die Gattung Polyomavirus zusammen mit den Papillomaviren zur Familie der Papovaviren. Diese Einteilung ist seit dem 7. Report des „International Committee on Taxonomy of Viruses“ (ICTV) aus dem Jahre 2000 aufgrund von zu großen Unterschieden hinfällig (49).

Neben dem BKV, das auch Humanes Polyomavirus 1 oder BKPyV bezeichnet wird, zählen noch zwölf weitere Virusspezies zu der Gattung Polyomavirus (46). Diese Spezies infizieren verschiedene Wirbeltierarten, einschließlich den Menschen (50).

**Tab. 1 / Taxonomie des BK-Polyomavirus**

<b>Ordnung</b>	unklassifiziert
<b>Familie</b>	Polyomaviridae
<b>Gattung</b>	Polyomavirus
<b>Spezies</b>	BK-Polyomavirus
<b>Wirt</b>	Mensch

[nach King et al. 2011 (46)]

### 2.2.2 Humanpathogene Polyomaviren

Zu den neun humanpathogenen Polyomaviren das BKV, das JC-Virus (JCV), das KI-Polyomavirus (KIPyV), das WU-Virus, das Merkel-Cell-Virus (MCV), das Trichodysplasia Spinulosa assoziierte Polyomavirus (TSV) sowie die Humanen Polyomaviren 6, 7 und 9 (46,51–54).

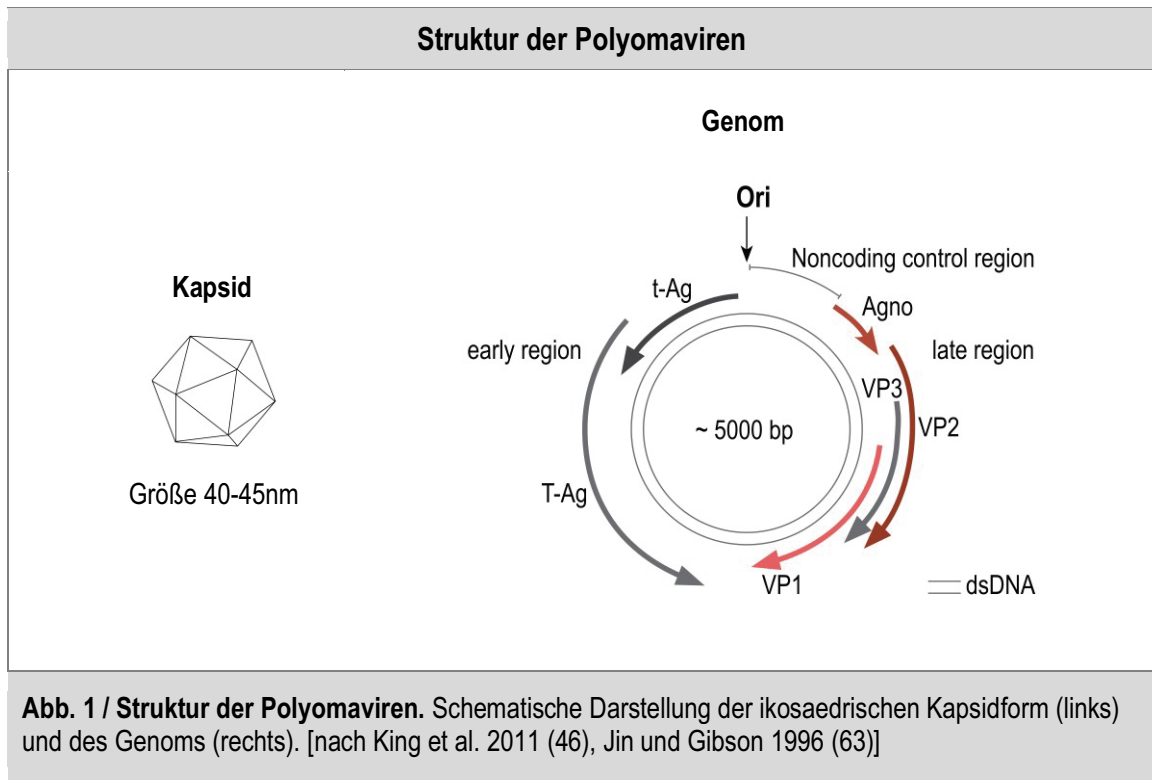
Das BKV ist seit 1971 bekannt. Gardner et al. isolierte es aus dem Urin eines 39-jährigen nierentransplantierten Sudanesen, der eine Ureterstenose entwickelt hatte. Die Initialen seines Namens (B.K.) gaben dem Virus seine Bezeichnung (55). Im selben Jahr konnte auch das JCV von Padgett et al. kultiviert werden. Es wurde aus post-mortem gewonnenen Hirnbiopsien isoliert. Diese stammten von einem 38-jährigen Patienten, der seit acht Jahren an einem Non-Hodgkin-Lymphom litt und eine Progressive Multifokale Leukencephalopathie (PML) entwickelte. Auch hier gaben die

Initialen des Patienten „John Cunningham“ dem Virus seinen Namen (56). Heute ist bekannt, dass es vor allem bei AIDS Patienten für die Entwicklung einer PML verantwortlich ist (57). Im Jahre 2007 wurden das KIPyV beschrieben. Es ist benannt nach dem Institut, in dem es entdeckt wurde (Karolinska Institut, Stockholm, Schweden) und wurde aus Aspirationsproben des Nasopharyngealraumes sowie aus einer Fäkalprobe isoliert (51,58). Ebenfalls in 2007 beschrieben Gaynor et al. das WU-Virus als viertes humanpathogenes Virus (Washington University School of Medicine, USA), das bei Patienten mit akutem Luftwegsinfekt gewonnen wurde (59). Feng et al. fanden 2008 das MCV in Merkel-Cell-Carcinomen (MCC). Es scheint an der Entstehung dieser Tumore beteiligt zu sein (60). Im Jahre 2010 wurden die Humanen Polyomaviren 6 und 7 (52) sowie das TSV entdeckt (53) und zuletzt in 2011 das Humane Polyomavirus 9 (HPyV9) (54).

Ein weiteres Polyomavirus, das in menschlichen Zellen nachgewiesen wurde, ist das Simian Virus 40 (SV 40), dessen natürlicher Wirt der Affe ist. Aufgrund seines onkogenen Potentials vermutete man den Zusammenhang mit der Entwicklung von humanen Tumoren. Dieser Aspekt wird bislang kontrovers diskutiert (61,62).

### 2.2.3 Mikrobiologie

Polyomaviren sind hüllenlose DNA-Viren mit einem Durchmesser von 40 bis 45 nm (s. Abb. 1). Das Kapsid weist eine ikosaedrische Form auf und besteht aus 72 Kapsomeren (46). Das Genom des BKV besteht aus einem zirkulären doppelsträngigen DNA-Molekül, das etwa 5000 Basenpaare (bp) umfasst (BK Strang Dunlop 5153 bp). Es wird in drei Regionen untergliedert (s. Abb. 1). Eine Region kodiert für die frühen (early region) und eine für die späten Proteine (late region). Ein weiterer Teil enthält die nicht-kodierende Region (Noncoding region, NCR), in der sich „the origin of bidirectional replication“ (Ori) befindet. Früh kodiert werden die nicht Struktur gebenden Proteine, zu denen das große Tumor-Antigen (T-Ag) und das kleine Tumor-Antigen (t-Ag) gehören. Ihren Namen haben sie, da sie Tumoren erzeugen und in die Zellzyklusregulation eingreifen können. Die spät kodierende Region erzeugt die Strukturproteine (VP1, VP2, VP3) und das Agnoprotein, das eine Rolle beim Aufbau des Kapsid zu spielen scheint. Das VP1 (Capsid Virion Protein 1) macht als Hauptstrukturprotein über 70% des Gesamtprotein-Anteils aus (46,50,63). Ein Teil im VP1 Abschnitt sorgt für unterschiedliche Antigenvariationen. Dadurch ergeben sich vier verschiedene Serotypen bzw. Subtypen des BKV (64). Studien konnten belegen, dass das BKV weltweit und die Subtypen 1 und 4 am häufigsten vorkommen. Die Subtypen 2 und 3 wurden nur selten nachgewiesen (65).



#### 2.2.4 Lebenszyklus

Das BKV bindet über spezielle Rezeptoren, die aus Sialinsäuren und Gangliosiden bestehen, die Zelloberfläche der Zielzelle. Durch die Bildung von Caveolae wird das Virus via Endozytose ins Zellinnere geschleust und danach in den Zellkern transportiert. Ausgehend vom Ori wird zunächst die frühe Region abgelesen und es entstehen T-Ag und t-Ag. Nach seiner Bildung kehrt das T-Ag zurück in den Zellkern um die bidirektionale Replikation der DNA und die Transkription der späten Region zu initiieren. In der Folge entstehen das Agnoprotein und die Strukturproteine VP1 bis VP3. Daraus können sich die Kapside und somit neue Viroide bilden. Diese werden - wahrscheinlich durch Lyse der infizierten Zelle - freigesetzt (46,66,67).

#### 2.2.5 Epidemiologie

Bereits in der frühen Kindheit findet die Primärinfektion mit dem BKV statt und verläuft in den meisten Fällen asymptomatisch (68). Im Verlauf der Kindheit steigt die Seroprävalenz an. In der erwachsenen Bevölkerung liegt sie in Europa, den USA und Australien je nach Alter und Studie zwischen 60% und 96% (1–4).

#### 2.2.6 Infektionsweg

Der Übertragungsweg des BKV konnte bislang nicht vollständig geklärt werden. Es gibt Hinweise darauf, dass das BKV fäkal-oral, durch eine Inhalationsinfektion, transplazentar oder sexuell übertragen wird (69–73). Für die fäkal-orale Übertragung

spricht, dass das Virus in Abwasserproben gefunden wurde und somit die Aufnahme von kontaminiertem Wasser oder verunreinigten Nahrungsmitteln die Eintrittspforte des Virus darstellt (69). Dieser Weg der Transmission wird ebenfalls dadurch bestätigt, dass das Virus in Stuhlproben und Rektalabstrichen von hospitalisierten Kindern nachgewiesen wurde (70). Auf der anderen Seite konnte BKV-DNA in tonsillärem Gewebematerial isoliert werden - ein Hinweis für die Infektion über die respiratorische Route (71). Zusätzlich wurde gezeigt, dass das BKV transplazentar von der Mutter auf das Kind übertragen wird (72). Für die sexuelle Übertragung spricht der Befund von BKV-DNA, die aus Spermaproben und Zellen von Geschlechtsorganen gewonnen wurde (73).

### **2.2.7 Pathogenese**

Nach der Primärinfektion persistiert das Virus latent im Körper, vorzugsweise im Urogenitaltrakt (74–76). Hier wurde es vor allem in der Niere gefunden, in der es die Epithelien der Nierenkelche und des Nierenbeckens befällt. Zudem wurde es im Urothel von Ureter und Harnblase nachgewiesen sowie in Zellen der Urethra (77,78). Mehrere Studien belegen, dass das BKV in peripheren Blutzellen vorhanden ist, was die Hypothese unterstützt, dass die Blutzellen an der Verteilung des BKV im menschlichen Körper beteiligt sein könnten (79,80). Denn es wurde in den verschiedensten Geweben nachgewiesen, wie in Zellen der Milz oder des ZNS (78). Während das Virus im Körper persistiert, kann es zu Virusreplikationen kommen und in der Folge verschiedene Sekundärerkrankungen entstehen (81).

### **2.2.8 Klink**

Erkrankungen, die bei immunsupprimierten Patienten durch das BKV verursacht werden, sind die BKVN, die Ureterstenose und die Hämorrhagische Zystitis (50). Selten wurde es in Verbindung mit einer Pneumonie, Retinitis und Encephalitis gebracht (82–84). Im Tierexperiment zeigte es onkogenes Potential und wurde aus menschlichen Tumorzellen isoliert. Daher wird vermutet, dass es bei der Entstehung von Tumoren eine Rolle spielen könnte (85–87).

#### ***Ureterstenose***

Bei NTX-Patienten kann es in etwa 3% der Fälle zu einer durch das BKV verursachten Ureterstenose kommen (88). Die Patienten zeigen die Symptome einer Harnwegsobstruktion. Sie tritt vorzugsweise in den ersten vier Monaten nach NTX auf und kann operativ revidiert werden (89).

***Hämorrhagische Zystitis (HC)***

Nach einer Knochenmarkstransplantation kommt es in 10 bis 25% der Fälle zu einer durch das BKV verursachten HC. Sie ist mit einer signifikanten Morbidität assoziiert und stellt daher eine ernstzunehmende Komplikation dar (90). Im Gegensatz zur medikamentös toxischen HC tritt sie als late onset Form mehr als 10 Tage post Transplantationem auf (91–93). Sie ist wahrscheinlich Folge einer BKV-Reaktivierung im Urothel, da das Virus in Epithelzellen des Urinsediments gefunden wurde (94,95). Die Patienten entwickeln Harndrang, Dysurie und Hämaturie. Es kann zu suprapubischen Schmerzen und einem Spasmus der Harnblase kommen (90). Urinzytologie und PCR stellen gebräuchliche Methoden in der Diagnostik dar (96,97). Therapeutisch sind Medikamente wie Cidofovir und Fluorchinolon-Antibiotika in Erprobung (98,99).

## **2.3 BKV-Nephropathie (BKVN)**

### **2.3.1 Definition**

Die BKVN ist die häufigste durch das BKV verursachte Erkrankung nach NTX und stellt eine Form der tubulo-interstitiellen Nephritis dar. Sie wird auch als Polyomavirus assoziierte Nephropathie, PVAN oder PVN bezeichnet (100).

### **2.3.2 Klinik und Komplikationen**

In den meisten Fällen präsentiert sich die BKVN als asymptomatische Erkrankung. Sie kann mit Zeichen einer akuten Abstoßungsreaktion einhergehen und damit verwechselt werden (20,101). Im Verlauf kommt es zur Dysfunktion des Transplantats mit Kreatinin-Anstieg (8). In diesem Fall sind meist bereits irreversible Schäden am Transplantat aufgetreten. Die BKVN geht in etwa 50% mit dem Verlust des Transplantats einher, wodurch sich die Notwendigkeit einer erneuten Dialyse ergibt. Dies erklärt, warum die klinische Diagnose schwierig und Früherkennungsmaßnahmen wichtig sind (7,8,12,13,102).

### **2.3.3 Epidemiologie**

Bei NTX-Patienten tritt die BKVN in 1 bis 10% der Fälle auf. Die Inzidenz nahm in den letzten Jahren stetig zu, von 1% in 1995 auf 5% in 2001 (5,8,103). Davor sind quasi keine Fälle bekannt (11). Die Mehrzahl der BKVN manifestiert sich in den ersten zwölf Monaten nach NTX zum Zeitpunkt der höchsten Immunsuppression (12,13,104). In seltenen Fällen kann sie auch zu einem späteren Zeitpunkt auftreten (101,105). Als Zeichen von intermittierenden Reaktivierungen wird bei bis zu 80% der NTX-Patienten eine BKV-Virurie oder -Virämie gesehen (6).

### **2.3.4 Risikofaktoren**

Bis heute werden die Risikofaktoren für die BKVN und BKV-Virämie kontrovers diskutiert. Dazu zählen Eigenschaften des Patienten und des transplantierten Organs aber auch Faktoren des Virus. Hauptrisikofaktor scheint die immunsuppressive Therapie zu sein, da die BKVN in der Regel nur unter Immunsuppression auftritt (5).

Im Gegensatz zu früher ist heute die Gabe von modernen und hoch potenten Immunsuppressiva üblich, was eine mögliche Erklärung für die ansteigende Inzidenz der BKVN ist (10). So wurden MMF und der CNI Tacrolimus (FK 506) erst Mitte der 1990'er Jahre zugelassen (106). Diese Medikamente und ihre Kombination mit Glukokortikosteroiden wurden in mehreren Studien mit dem Auftreten der BKVN in Verbindung gebracht (5,10,11). Aber auch bei Calcineurininhibitor freier Therapie



sowie unter Gabe von Sirolimus oder Azathioprin wurde die BKVN beobachtet (107–109).

Die BKVN trat häufiger bei Männer mit weißer Hautfarbe auf (12,13) und Patienten, die wegen einer BKV-Infektion bereits ein Transplantat verloren oder vermehrte Episoden vorheriger Abstoßungsreaktionen hatten (10,14,15). Die BKV-Virämie wurde signifikant häufiger bei Patienten mit Ureterstents gesehen (16).

Besonderheiten der Immunantwort scheinen ebenfalls Einfluss auf die Entwicklung der BKVN zu nehmen. Man stellte fest, dass das Immunsystem nicht auf alle Virusbestandteile gleich reagiert (110,111). Bei NTX-Patienten wurde das Agnoprotein in hoher Menge nachgewiesen, Zeichen einer adäquaten antiviralen Immunantwort fehlten jedoch (111). Zudem weisen etwa 80% der NTX-Patienten einen Antikörper-Schutz gegen das BKV auf, entwickeln aber trotzdem eine BKVN (9). So scheint an Stelle der humoralen vielmehr die zellvermittelte Immunantwort entscheidend zu sein (110,112). Als Bestandteile des zellvermittelten Immunsystems produzieren T-Zellen das antiviral wirkende IFN- $\gamma$ . Studien konnten zeigen, dass IFN- $\gamma$  die Produktion der frühen BKV-Proteine hemmt (113). Zudem gingen hohe Titer von spezifischem IFN- $\gamma$  mit dem Rückgang der BKVN und der Viruslast im Plasma einher (110,112).

Weiterhin konnten Veränderungen im Virus selbst mit der BKVN assoziiert werden. Mutationen von Kapsid-Strukturen und Modifikationen der nichtkodierenden Kontrollregion könnten Einfluss auf die Entwicklung einer BKVN haben (114,115).

### **2.3.5 Pathogenese**

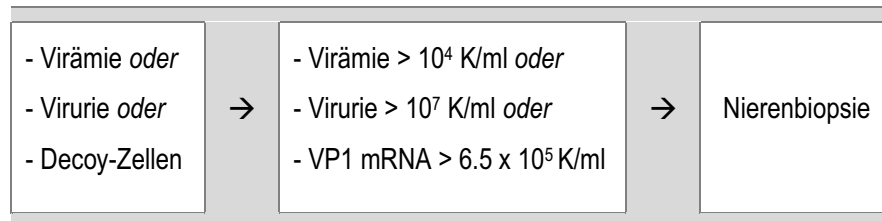
Die BKVN zeigt einen stadienhaften Verlauf. Nach der latenten Phase des Virus im Urothel kommt es gerade im Zuge einer Immunsuppression zur Virusreplikation. Dabei entstehen Einschlusskörperchenzellen, die als Decoy-Zellen in den Urin abgegeben werden (8,116). Virusbestandteile, wie die BKV-DNA, können als Virurie gemessen werden. Durch die weitere Reaktivierung des Virus kommt es zur Nekrose der Tubulusepithelzellen und das Virus nimmt Anschluss an die peritubulären Kapillaren. Nun kann die BKV-Virämie gemessen werden (8). In Folge der Tubulus-Nekrose entsteht eine Dysfunktion des Transplantats, die zum Verlust der Transplantatfunktion führen kann (15).

### **2.3.6 Diagnostik**

Als Screening-Methoden dienen Untersuchungen an Urin und Blut. Mittels RT-PCR wird die Virus-DNA nachgewiesen und die Höhe der Viruslast bestimmt (5,116). Im Urin kann zudem die messenger-RNA (mRNA) des VP1 Proteins detektiert werden (117). Mittels Urinzytologie werden Decoy-Zellen und durch die Elektronenmikroskopie

Virusbestandteile nachgewiesen. Die sichere Diagnose einer BKVN kann letztlich nur histologisch gestellt werden (8,118).

Hirsch et al. 2005 empfiehlt, ab einem bestimmten Wert der Virurie, Virämie oder der VP1 mRNA Messung eine Nierenbiopsie durchzuführen (5) (s. Abb. 2).



**Abb. 2 / Diagnostische Schritte der BKVN.** Bei positivem Screening (links) und bestimmten Grenzwerten (Mitte) kann eine Nierenbiopsie (rechts) durchgeführt werden. [nach Hirsch et al. 2005 (5)]

### **Virurie und Virämie**

Mit Hilfe der RT-PCR wird die quantitative Messung der BKV-Viruslast in Urin und Blut vorgenommen (119,120). Die BKV-Virurie wird zwar auch bei Immunkompetenten gesehen (121), jedoch kann bei Abwesenheit von Virus-Bestandteilen im Urin eine BKVN nahezu ausgeschlossen werden (116). Die Virurie weist eine hohe Sensitivität und Spezifität in Bezug auf die Entwicklung einer Virämie auf (16,122). Bei einem Level über 9.5 log<sub>10</sub> Kopien/ml Urin ist das Risiko für eine Virämie bis zu dreizehnfach erhöht (16). Im Schnitt geht sie der BKV-Virämie vier Wochen voraus und tritt etwa elf Wochen vor der BKVN auf (5,122).

Viele Studien haben gezeigt, dass der Nachweis von BKV-DNA im Plasma in direktem Zusammenhang mit der Entwicklung einer BKVN steht (5,8,9,119). Die Virämie hat eine Sensitivität von bis zu 100%, einen positiv-prädiktiven Wert von 85% und eine Spezifität von 88% (8,9). In der Regel sind Patienten mit Virämie asymptomatisch und herdförmige Absiedlung bleiben aus (8).

### **VP1 mRNA**

Mittels quantitativer RT-PCR kann die mRNA, die für das VP1 Protein des BKV kodiert, im Urin gemessen werden. Ab einem Grenzwert von 6.5 x 10<sup>5</sup> BKV VP1 mRNA Kopien/ng Gesamt-RNA besteht eine jeweils 94%ige Sensitivität und Spezifität für die Voraussage der BKVN (117).

### **Decoy-Zellen**

In der Urinzytologie werden im Rahmen der BKVN sogenannte Decoy-Zellen nachgewiesen. Dies sind aus den Nierentubuli oder dem Urothel stammende Zellen,

die einen vergrößerten Zellkern mit intranukleären viralen Einschlüsskörperchen aufweisen (8,94,123). Übersetzt aus dem Englischen bedeutet decoy „Lockvogel“ oder „Falle“. Der Begriff wurde von dem Zytotechnologen Adrew Ricci bei einer Studie zu Harnblasenkarzinomen in den späten 1950'er Jahren geprägt, lange Zeit vor der Entdeckung des BKV. Ricci bezeichnete Zellen als Decoy-Zellen, die malignen Zellen zum Verwechseln ähnlich sahen, seiner Ansicht nach aber benigne waren. Heute weiß man, dass Decoy-Zellen im Rahmen der Reaktivierung des BKV entstehen und in den Urin abgeschilfert werden (8,124). Dargestellt werden können sie mittels Papanicolaou Färbung oder Phasen-Kontrast Mikroskopie (8,94).

Der Nachweis von Decoy-Zellen im Urin geht mit einer Sensitivität von bis zu 100% für die Replikation des BKV einher. Jedoch sind sie nicht spezifisch für die BKVN, da sie auch bei Patienten ohne BKVN gesehen werden können (15). Bei Patienten mit Diagnose BKVN, die gestellt wurde aufgrund des Vorhandenseins von Decoy-Zellen, konnte nur in 18% der Fälle eine BKVN tatsächlich bioptisch gesichert werden. Zusammenfassend zeigen Decoy-Zellen zwar die Aktivität des BKV an, sind jedoch als alleiniger Diagnosemarker der BKVN ungeeignet (11).

### ***Haufen***

Als weitere nicht-invasive Screeningmarker können sogenannte „Haufen“ dienen, die im Urin mittels Elektronenmikroskopie gesehen werden. „Haufen“ sind dreidimensionale Ausgusszylinder der Nierentubuli, die dicht gepackte Polyomavirus-Aggregate enthalten. Sie haben hohe prädiktive Werte von 97% und 100% in Bezug auf die BKVN und scheinen somit einen größeren Aussagewert zu haben als die Virämie und Virurie (118). Da diese Methode sehr untersucherabhängig ist, muss noch gezeigt werden, ob sie sich in der Diagnose der BKVN etablieren kann (125).

### ***Serologie***

Viele Menschen weisen Antikörper-Titer gegen das BKV auf (s.o.), die Seroprävalenz in der Bevölkerung ist hoch. Daher können BKV-AK nicht als zuverlässige Marker bei der Diagnose der BKVN dienen (1–4,101). Es konnte jedoch gezeigt werden, dass ein Anstieg der BKV-spezifischen IgG-AK Titer mit der Intensität der Virusreplikation korreliert. NTX-Patienten mit Virurie und Virämie hatten höhere Titer als Patienten ohne. Ähnliches konnte auch für die Antwort von IgM- und IgA-AK gezeigt werden. Somit kann der Anstieg der Antikörper-Titer darauf hinweisen, dass eine Reaktivierung des Virus stattfindet (126,127).

### **Histologie**

Typisch für die BKVN sind zytopathische Veränderungen der Tubulusepithelzellen, die von einem diffusen interstitiellen Infiltrat begleitet werden (15,123). Die Veränderungen sind nicht pathognomisch für eine Infektion mit dem BKV, da sie auch bei anderen Virusinfektionen gesehen werden (8). Sie treten zum Teil fokal auf, was zu falsch negativen Resultaten führen kann. Die Biopsie stellt zwar die einzige Methode dar, die BKVN sicher zu diagnostizieren, sie kann jedoch nicht als Früherkennungs-Utensil dienen und ist zudem eine invasive Maßnahme, die mit entsprechenden Komplikationen verbunden ist (5,128).

Zu den zytopathischen Veränderungen der Epithelzellen zählen Hyperchromasie, Anisonukleose, Chromatin-Verklumpungen und zum Teil auch eine Karyomegalie der Nucleoli (123). Außerdem finden sich homogene intranukleäre Einschlüsskörperchen, die sich in der Elektronenmikroskopie als Viruspartikel mit einem für die Polyomaviren typischen Durchmesser von etwa 40 nm darstellen lassen (11,123). Das tubulo-interstitielle Infiltrat befindet sich vor allem in Bereichen, in denen Zellen Schaden genommen haben. Es ist polymorph und oft schwer von der Zellzusammensetzung einer Abstoßungsreaktion zu unterscheiden (8,123). Zum Teil entsteht eine Tubulitis, bei der Lymphozyten über die Basalmembran der Tubuli einwandern (20,123). In späteren Stadien finden sich Nekrosen der tubulären Zellen mit Zellverlust und Desquamation. Im Endstadium bleiben Tubulusatrophie und Fibrosierung (15,110,123,129). 2004 wurde eine Klassifikation der BKVN aufgrund der histologischen Merkmale entwickelt (s. Tab. 2). Anhand dieser Einteilung kann die BKVN in die drei Stadien A bis C eingeteilt werden. Die Stadien korrelieren auch mit dem Transplantat-Überleben. So haben Nieren im Stadium C das höchste Risiko für ein Transplantat-Versagen. Am häufigsten wird die BKVN im Stadium B diagnostiziert (102,130).

**Tab. 2 / Histologische Stadien der BKVN.**

<b>ST</b>	<b>Histologische Merkmale</b>	<b>TXV</b>
<b>A</b>	Zytopathische EV	< 15 %
<b>B</b>	Zytopathische EV, Interstitielle EZ, Tubuläre Atrophie/ Fibrose	50 %
<b>B1</b>	Veränderungen in < 25 % der Biopsie	25 %
<b>B2</b>	Veränderungen in 25 – 50 % der Biopsie	50 %
<b>B3</b>	Veränderungen in > 50 % der Biopsie	75 %
<b>C</b>	Endstadium mit Tubulärer Atrophie/ Fibrose, chronischer interstitieller EZ	> 80 %

Abk. TXV: Transplantatverlust, ST: Stadium, EV: Epithelveränderungen, EZ: Entzündung  
[nach Drachenberg et al. 2004 (102) und Hirsch et al. 2009 (130)]

Neben den typischen Befunden in der Biopsie sollten ergänzende Untersuchungen durchgeführt werden. Denn die Abgrenzung gegenüber einer Abstoßungsreaktion oder anderen Viruserkrankungen wie den HSV-, CMV- und Adenovirus-Infektionen nur aufgrund des histomorphologischen Bildes ist oft schwierig (5,128,131,132). In der Immunhistochemie kann das Virus mittels Antikörper-Färbung dargestellt werden. Zum Einsatz kommen Antikörper gegen das BKV oder das SV40 T-Antigen (T-Ag). Der SV40 Antikörper ist nicht spezifisch für das BKV. Daher müssen unter Umständen weitere Färbungen mit Spezies-spezifischen Antikörpern, eine in-situ PCR oder eine in-situ Hybridisierung durchgeführt werden (128). HLA-DR, C4d-Komplement und CD20+B-Zellen könnten ebenfalls zur Abgrenzung einer Abstoßungsreaktion dienen. HLA-DR und C4d-Komplement wurden vermehrt während der Abstoßung, eine erhöhte Anzahl an CD20+B-Zellen eher bei der BKVN gesehen (8,133,134).

### **2.3.7 Therapie**

Eine optimale Therapie für die BKVN gibt es bislang nicht. Verschiedene Medikamente gegen das BKV werden eingesetzt, doch ihre Effektivität ist umstritten (5,8). Initial wird häufig zunächst die immunsuppressive Therapie gesenkt. Additive Substanzen, die in der Behandlung Anwendung finden sind Chinolone, intravenöse Immunglobuline (IVIG), Leflunomid, Cidofovir und mTOR-Inhibitoren (5,17,135,136).

#### ***Senkung der immunsuppressiven Therapie***

Eine häufige Maßnahme in der Behandlung der BKVN ist die Senkung der immunsuppressiven Therapie. So kann sich das Immunsystem erholen und das Virus erneut bekämpfen (5,135). Es konnte gezeigt werden, dass das Transplantat-Überleben bei Patienten mit BKVN verlängert und die Viruslast vermindert wird (20). Jedoch ist es schwierig das richtige Maß zu finden. Es muss zum Einen so viel reduziert werden, dass die Virusreplikation gestoppt wird, und zum Anderen so viel erhalten bleiben, dass es nicht zu einer Abstoßung kommt (21). Zudem reicht die Senkung der immunsuppressiven Therapie nicht immer aus und die Gabe von weiteren Medikamenten ist notwendig (5).

#### ***Chinolone***

Chinolone sind Antibiotika und hemmen die bakteriellen Topoisomerasen II (DNA-Gyrase) und IV (39). Sie besitzen zudem antivirales Potential. Es wurde gezeigt, dass sie die DNA Replikation des SV40 Virus senken können und es wird vermutet, dass sie bei SV40 ähnlichen DNA-Viren gleich wirken (137). So konnte bereits in vitro gezeigt werden, dass sie die Replikation des BKV hemmen (138). An einer Studie mit Knochenmarktransplantierten Patienten hat Ciprofloxacin nachweislich die BKV-

Viruslast im Urin gesenkt und weniger Patienten sind an einer Hämorrhagischen Zystitis erkrankt im Gegensatz zu denen, die mit Cephalosporinen behandelt wurden (99). Gabardi et al. verdeutlichte, dass Chinolone die BKV-Virämie-Rate nach NTX senken können (139). Chinolone konnten sich aufgrund diskrepanter Befunde als Primärmedikation bislang nicht durchsetzen (140).

### ***Intravenöse Immunglobuline (IVIG)***

Intravenöse Immunglobuline (IVIG) finden bereits seit Jahrzehnten Anwendung in der Therapie von Autoimmun- und anderen Immunsystemvermittelten Erkrankungen (141,142). Patienten mit Transplantation wurden die Immunglobuline bereits erfolgreich verabreicht und sie konnten vor viralen Infekten geschützt werden (143,144). Bei BKVN zeigten sie ebenfalls erste Erfolge, doch es fehlen bislang prospektive randomisierte Studien (17,18). Eine Besonderheit der IVIG ist, dass sie bei akuten und sogar refraktären Abstoßungsreaktionen eingesetzt werden können (145,146). So werden sie Patienten verabreicht, die zwar eine messbare BKV-Virämie haben, bei denen aber histologisch nicht sicher zwischen Abstoßung und BKVN unterschieden werden kann. Ein anderes Einsatzgebiet sind BKVN-Patienten mit Hypoimmunglobulinämie (21).

### ***Leflunomid***

Leflunomid ist ein Immunsuppressivum, das als DMARD (Disease Modifying Antirheumatic Drugs) in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis angewendet wird. Es ist ein Prodrug und wird in den aktiven Metaboliten A771726 umgewandelt. Dieser hemmt das Schlüsselenzym der Pyrimidin-de-novo-Synthese, die Dihydroorotat-Dehydrogenase. Hierdurch wird die Aktivierung von Lymphozyten unterdrückt (39,40). Leflunomid zeigt antivirale Wirkung, was vor allem für das CMV und andere Herpesviren gezeigt werden konnte (147–149). Es konnte in einigen Studien erfolgreich bei der Therapie der BKVN eingesetzt werden. Große, randomisierte Studien fehlen jedoch (19,150). Zudem bleibt seine Wirkung umstritten. In einer prospektiven Studie wurde gezeigt, dass die Effizienz der Leflunomid-Therapie limitiert ist (151).

### ***Cidofovir***

Cidofovir ist ein Virostatikum, das als Nucleotid-Analogon vorliegt und die viralen Polymerasen verschiedener Viren hemmt (39,135). Es wird in der Therapie der CMV-Retinitis bei HIV-Patienten eingesetzt und zeigt Wirkung in der topischen Behandlung von Genitalwarzen (39,152). In-vitro Studien konnten zeigen, dass Cidofovir die Replikation des BKV hemmt, was jedoch mit einer toxischen Wirkung auf die

Zellkulturen einherging (153). Es gibt Hinweise darauf, dass Cidofovir bei Patienten mit BKVN das Transplantat-Überleben verbessern und die Viruslast senken kann, jedoch fehlen auch hier kontrollierte Studien (135,154–156). Des Weiteren ist Cidofovir für seine starken Nebenwirkungen bekannt. Dosislimitierend ist es nephrotoxisch und zeigt hämatotoxische, mutagene, kanzerogene und teratogene Wirkungen (39). Gerade die Nephrotoxizität ist problematisch und kann zur Proteinurie sowie zum Nierenversagen führen (157,158). Um dem entgegenzuwirken wird Cidofovir in der Regel mit der Gabe von Probenecid kombiniert (39). Aufgrund der starken Nebenwirkung bleibt die Anwendung des Cidofovir limitiert und es sollte nur als Reservemedikation gegeben werden (21). Anzumerken ist zudem, dass 2011 von den Herstellern ausdrücklich darauf hingewiesen wurde, dass Cidofovir (Vistide®) in der Europäischen Union nur für die intravenöse Therapie der CMV-Retinitis zugelassen ist. Es wird von Off-label Anwendungen, wie der topischen Therapie abgeraten, da schwerwiegende Nebenwirkungen bis hin zu Todesfällen beobachtet worden sind (159). Esterderivate des Cidofovir scheinen dem Cidofovir in Wirkung und Nebenwirkungsprofil überlegen zu sein (135,160).

### ***mTOR-Inhibitoren***

Zu den mTOR Hemmern zählen Sirolimus (Syn. Rapamycin) und sein synthetisch hergestellter Abkömmling Everolimus. Sie hemmen die Kinase mTOR, wodurch die T-Zell-Aktivierung ausbleibt und eine immunsuppressive Wirkung entsteht (39,40). Es gibt Hinweise darauf, dass mTOR-Inhibitoren sehr gute Wirkung bei Patienten mit BKVN zeigen, die Viruslast senken und das Transplantat-Überleben sichern können (136,161).

## 3 Material und Methoden

### 3.1 Studienaufbau

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive monozentrische Beobachtungsstudie zur Erhebung von Häufigkeit und Risikofaktoren der BKV-Virämie und BKVN bei Patienten nach NTX. Eingeschlossen wurden alle Patienten mit NTX, die sich routinemäßig in der NTX-Ambulanz des Transplantationszentrums der Uniklinik Düsseldorf vorstellten und zwischen 01/2007 und 12/2008 mittels RT-PCR auf eine BKV-Virämie getestet wurden. Die Daten der Patienten mit BKV-Nachweis im Blut wurden mit denen ohne BKV-Nachweis bezüglich der unten aufgeführten Messparameter verglichen.

### 3.2 Messparameter

Bei allen Patienten wurden erfasst:

- *Demographische Patientendaten*
- *Transplantationsdaten*
- *Immunsuppression*
- *Postoperativer Verlauf*

Bei Patienten mit BKV-Virämie und Biopsie wurden zusätzlich bestimmt:

- *Zeitliches Auftreten von BKVN und BKV-Virämie*
- *Immunsuppression vor BKV-Virämie*
- *Tacrolimusspiegel*
- *Maximale BKV-Viruslast*
- *Immunsuppression zum Zeitpunkt der maximalen BKV-Viruslast*
- *Virämiedauer*
- *Nierenfunktion [S-Kreatinin (Serum-Kreatinin)]*
- *Biopsie-Befund*
- *Reduktion der immunsuppressiven Therapie bei BKVN*
- *Adjuvante medikamentöse Therapie bei BKVN*
- *Nachbeobachtungszeit*

#### 3.2.1 Demographische Patientendaten

Zu den „Demographischen Patientendaten“ zählen Geschlecht, Lebensalter und Begleiterkrankungen. Das Lebensalter in Jahren ist das Alter der Patienten zum Zeitpunkt des Studienbeginns (01.01.2007). Zu den Begleiterkrankungen zählen



Diabetes mellitus, Hypertonie, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, gastrointestinale Erkrankungen, Harnwegsinfekte, Hepatitiden und maligne Erkrankungen. Beobachtet wurde bis 12/2008, bei malignen Erkrankungen der Zeitraum nach NTX bis 12/2008. Bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen und gastrointestinalen Erkrankungen wurden nur chronische Erkrankungen berücksichtigt, da vorübergehende Erkrankungen, wie eine akute Gastroenteritis bei vielen Patienten auftreten und nicht immer stationär behandelt werden.

In diese Studie eingeschlossen wurden insgesamt 684 NTX-Patienten in einem mittleren Lebensalter von 54 Jahren und mit einem Frauenanteil von 41 % (s. Tab. 3). Die Patienten litten zu einem Großteil an Hypertonie und kardiovaskulären Erkrankungen.

<b>Tab. 3 / Demographische Daten des Patientenkollektivs (n=684)</b>	
Geschlecht [m:w] [n(%)]	406 : 278 (59.4 : 40.6)
Lebensalter in Jahren [Md (Q)]	54 (44 – 64)
<b>Begleiterkrankungen [n(%)]</b>	
Diabetes mellitus	156 (22.8)
Hypertonie	629 (92.0)
Kardiovaskuläre Erkrankung	347 (50.7)
Gastrointestinale Erkrankung	178 (26.0)
Maligne Erkrankung	77 (11.3)

### 3.2.2 Transplantationsdaten

Zu den Transplantationsdaten zählen das Lebensalter zum Zeitpunkt der Transplantation, die Dialysezeit, die zugrunde liegende Nierenerkrankung, die Anzahl an Transplantationen, das Transplantat-Alter zum Zeitpunkt der BKV-Infektion, die Mismatches, die Art der Organspende (Lebend- und post-mortem-Spende), der CMV-Status. Bei Mehrfachtransplantationen wurden die Daten der zeitlich gesehen letzten NTX benutzt.

Die Dialysezeit in Monaten beschreibt die Zeit zwischen der ersten Dialyse und der letzten NTX. Bei Mehrfachtransplantationen wurde nur die effektive Dialysezeit berücksichtigt und die Zeit, in der aufgrund der Transplantatfunktion nicht dialysiert wurde, vernachlässigt.

Zugrundeliegende Nierenerkrankungen beschreiben die Erkrankungen, die bei den Patienten zur terminalen Niereninsuffizienz geführt haben. Diese Erkrankungen wurden in die Gruppen 1. Diabetische Nephropathie, 2. Vaskuläre Nephropathien (z. B. benigne Nephrosklerose), 3. entzündliche Nierenerkrankung (z. B. Glomerulonephritis,

Pyelonephritis), 4. Vaskulitiden, 5. Zystennieren, 6. Schrumpfnieren unklarer Genese und 7. Andere unterteilt.

Das Transplantat-Alter beschreibt den zeitlichen Abstand zwischen Datum der NTX und Datum der BKV-Messung. Es wurde bestimmt, um festzustellen zu welchem Zeitpunkt nach der NTX auf das BKV getestet wurde und ob Patienten mit BKVN bereits in der Frühphase nach NTX gescreent wurden. Gerade in der Frühphase nach NTX wird mit einer stärkeren immunsuppressiven Medikation therapiert und das Risiko für eine BKVN ist höher.

Die Mismatch-Konstellation wurde unterteilt in die Niedrig-Risiko-Gruppe (bis zu zwei Mismatches), die Mittlere-Risiko-Gruppe (drei bis vier Mismatches) und die Hoch-Risiko-Gruppe ( $\geq$  fünf Mismatches).

Die Art der Organspende unterscheidet Lebend- und post-mortem Spende sowie ESP-Transplantation.

Der CMV-Status beschreibt den Nachweis von Anti-CMV IgG-Antikörpern bei Empfänger (R, Recipient) und Spender (D, Donor), der routinemäßig vor der NTX bestimmt wird. In einigen Fällen konnte der Serostatus von Empfänger und/ oder Spender nicht eruiert werden, da die Transplantation z.B. außerhalb des Eurotransplant-Verbundes, wie in Indien durchgeführt wurde. Patienten, bei denen nur der Empfänger- oder Spenderstatus bekannt war, wurden als Gruppe „Nicht vollständig bekannt“ zusammengefasst.

### **3.2.3 Postoperativer Verlauf**

Der S-Kreatinin-Wert in mg/dl zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung nach NTX (Entlasskreatinin) sowie Abstoßungsreaktionen und CMV-Infekte nach NTX bis Ende 2008 wurden erhoben. Bei einem Patienten konnten postoperative Daten inklusive Inzidenz von Abstoßungen nicht eruiert werden. Bei Patienten mit BKV-Virämie wurde zudem erfasst, ob während der Virämie eine signifikante Proteinurie vorlag.

### **3.2.4 Immunsuppressive Therapie**

Bei allen Patienten ( $n = 684$ ) wurde die immunsuppressive Therapie nach NTX und die Induktionstherapie erfasst ( $n = 4$  unbekannt). Bei Patienten mit BKV-Virämie und Biopsie ( $n = 41$ ) wurde zudem die immunsuppressive Therapie vor BKV-Virämie erhoben. Messzeitpunkt war der letzte negative BKV-Plasma Spiegel (0 K/ml), der dem ersten positiven voraus ging. Ausgeschlossen wurden insgesamt neun Patienten, die bereits zu Beginn positive BKV-Spiegel hatten (Gruppe mit BKVN  $n = 4$ ; Gruppe ohne BKVN  $n = 5$ ).

### 3.2.5 Tacrolimusspiegel

Erfasst wurden die Tacrolimusspiegel (ng/ml) der Patienten mit BKV-Virämie und Biopsie ( $n = 41$ ) zu den BKV-Messungen zwischen 01/2007 bis 12/2009. Verglichen wurden die Mediane der Tacrolimusspiegel vor (bei BKV-Spiegel = 0 K/ml) und während der BKV-Virämie. Bei acht Patienten waren der Tacrolimusspiegel vor und bei einem während der Virämie unbekannt. Sie wurden ausgeschlossen (insgesamt  $n = 18$ ; Gruppe mit BKVN  $n = 6$ ; Gruppe ohne BKVN  $n = 12$ ). Neun Patienten wurden mit Cicolsporin A therapiert.

### 3.2.6 Zeitliches Auftreten der BKVN und der BKV-Virämie

Bei den Patienten mit BKV-Virämie und Biopsie ( $n = 41$ ) wurde das Alter des Transplantats bei Erstdiagnose der BKV-Virämie erfasst, um festzustellen wann nach NTX die BKV-Virämie auftrat. Bei allen Patienten mit BKVN ( $n = 13$ ) wurde notiert, zu welchem Zeitpunkt nach NTX die Nephropathie zum ersten Mal bioptisch nachgewiesen wurde (Angabe in Monaten).

### 3.2.7 Maximale BKV-Viruslast

Bei Patienten mit BKV-Virämie und Biopsie ( $n = 41$ ) wurde die höchste individuelle Viruslast in Kopien BKV-DNA/ml Plasma erfasst (maximale BKV-Viruslast). Das Alter des Transplantats zum Zeitpunkt der maximalen BKV-Viruslast wurde ermittelt. Die Sensitivität, Spezifität, der positive und negative Vorhersagewert bei einer maximalen BKV-Viruslast von  $1 \times 10^4$  K/ml wurden berechnet.

### 3.2.8 Virämiedauer

Bei Patienten mit BKV-Virämie und Biopsie ( $n = 41$ ) wurde die Virämiedauer (Syn. Virämiezeit) bestimmt. Sie ist die Zeit in Monaten, in der eine BKV-Virämie vorlag. Nur BKV-Messungen, zwischen denen keine negative BKV-Kopienzahl lag, wurden als zusammenhängend gewertet. Die Virämiedauer ist eine Zeitspanne, daher waren für ihre Berechnung mindestens zwei positive Werte notwendig. Patienten mit einem einzelnen positiven Wert wurden von einer weiteren statistischen Auswertung ausgeschlossen ( $n = 11$ ). Positive, weit entfernte Messzeitpunkte konnten nicht als zusammenhängend gewertet werden, da in dem Zeitraum dazwischen möglicherweise keine BKV-Virämie vorlag. Aus diesem Grund wurde ein weiterer Patient ausgeschlossen, bei dem zwischen zwei Virämie-Nachweisen 1.5 Jahre lagen. Somit wurden zwölf Patienten aus der Gruppe ohne BKVN ausgeschlossen.

### 3.2.9 S-Kreatinin

Bei Patienten mit BKV-Virämie und Biopsie ( $n = 41$ ) wurden Baseline-S-Kreatinin, „6-Monats-S-Kreatinin“ und Delta ( $\Delta$ )-S-Kreatinin bestimmt. Das Baseline-S-Kreatinin beschreibt den Wert zur ersten positiven BKV-Spiegel-Messung, das „6-Monats-S-Kreatinin“ bei einer Virämiedauer von sechs Monaten ( $\pm$  ein Monat bei unregelmäßiger Patientenvorstellung). Es wurden bei jedem Patienten die Mediane der S-Kreatinin-Werte gewählt, die innerhalb von zwei Wochen vor und zwei Wochen nach dem Messzeitpunkt lagen, um unspezifische, kurzfristige Kreatinin-Schwankungen auszugleichen. Das  $\Delta$ -S-Kreatinin („6-Monats-S-Kreatinin“ minus Baseline-S-Kreatinin) ist ein Maß für die Veränderung der Nierenfunktion unter BKV-Virämie.

Bei vier Patienten konnte die erste positive BKV-Messung und somit das Baseline-S-Kreatinin nicht bestimmt werden, da bei ihnen alle BKV-Messungen positiv waren ohne vorausgehende Negativmessung. Bei vier weiteren Patienten wurde das „6-Monats-S-Kreatinin“ nicht erfasst, da sie zu dem Zeitpunkt nicht zur Kontrolle im Universitätsklinikum Düsseldorf (UKD) waren. Somit wurden insgesamt acht Patienten ausgeschlossen (Gruppe mit BKVN  $n = 3$ ; Gruppe ohne BKVN  $n = 5$ ).

### 3.2.10 Therapeutische Konsequenzen

Bei Patienten mit BKV-Virämie und Biopsie ( $n = 41$ ) wurde erfasst, ob die Immunsuppression während der BKV-Virämie reduziert wurde. Zudem wurde die Art der immunsuppressiven Medikation zum Zeitpunkt der maximalen BKV-Viruslast zwischen den Patienten mit und ohne BKVN verglichen, um zu erfassen, welche Medikamente aus dem Therapieschema entfernt wurden. Zuletzt wurden die im Fall einer BKVN adjuvant verabreichten Medikamente und deren Therapiedauer erfasst.

### 3.2.11 TX-Überleben

Bei BKV-Virämie-Patienten mit Biopsie ( $n = 41$ ) wurden Transplantat-Verluste, erneute Dialysepflicht und Todesfälle erhoben (Nachbeobachtungszeit bis Ende 2009).

## 3.3 Real Time Polymerase Chain Reaction (RT-PCR)

Der Virusnachweis zur Diagnose der BKV-Virämie wurde im Rahmen der Routinediagnostik via RT-PCR im Institut für Virologie des UKD durchgeführt (Leitung Univ.-Prof. Dr. H. Hengel, Arbeitsgruppe Prof. Dr. O. Adams).

### 3.4 Ethik

Ein positives Ethikvotum liegt vor, geprüft und beurteilt durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Studiennummer: 4573).

### 3.5 Datenerfassung

Zur Erhebung der Daten dienten stationäre Patientenakten, Akten aus der Nephrologischen Ambulanz, dem Zentralarchiv des UKD und des Eurotransplant-Registers. Die Daten wurden zum Teil mit Hilfe des Patienten-Verwaltungssystem Medico® erhoben. Die Biopsien der Transplantat-Nieren wurden durch das Institut für Pathologie der Universität Hamburg, Prof. Dr. med. U. Helmchen histologisch und diagnostisch beurteilt. Die Indikationsstellung erfolgte grundsätzlich aus klinischem Anlass und die Daten wurden retrospektiv erhoben.

### 3.6 Statistische Datenanalyse

Die statistische Auswertung der Daten und die grafische Darstellung der Ergebnisse erfolgte mit dem Programm „Statistical Package for the Social Sciences“ (SPSS) Version 11.5 und Version 20.0 für Windows. Berechnet wurden die Mittelwerte, die Standardabweichungen, die Mediane, die Quartile und Prozentwerte. Mittelwerte und Standardabweichungen werden als  $M \pm SD$  berichtet, Anzahl als  $n$ , Odds Ratio als  $OR$ , Konfidenzintervall als  $KI$ , Median als  $Md$  und Quartile  $Q_{.25}$  bis  $Q_{.75}$  als  $Q$ .

Der exakte Test nach Fisher sowie der Chi-Quadrat-Test ( $\chi^2$ -Test) wurden für nominalskalierte Daten in unverbundenen Stichproben gewählt. Dabei wurde der Fisher-Test für kleine Fallzahlen (als nicht-parametrischer Test) und der Chi-Quadrat-Test bei größeren Gruppen ( $n \geq 5$  pro Feld) eingesetzt (als parametrischer Test). Der Chi-Quadrat-Test wurde zudem angewandt, wenn mehr als zwei Kategorien der Zielgröße miteinander verglichen wurden. Zur Risikofaktor-Evaluation wurde die Odds Ratio berechnet.

Für intervallskalierte Daten bei unabhängigen Stichproben und kleinen Fallzahlen wurde der Mann Whitney U-Test als nicht-parametrischer Test gewählt. Bei größeren Fallzahlen und normalverteilten Daten wurde bei diesen Daten der T-Test gewählt. Zur Prüfung auf Normalverteilung diente der Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest.

Mittelwert-Unterschiede zwischen mehr als zwei Gruppen wurden mit Hilfe der Varianzanalyse gerechnet. Da die Gruppen klein waren, kam anstelle der ANOVA der

Kruskal-Wallis Test zur Anwendung, der nach Bonferroni Korrektur des Signifikanzniveaus als post hoc Test den Mann-Whitney U-Tests erforderte.

Die Signifikanztests wurden bei ungerichteten Hypothesen zweiseitig und bei gerichteten Hypothesen einseitig durchgeführt. Bei allen Tests galt ein  $p$ -Wert  $< 0.05$  als statistisch signifikant.

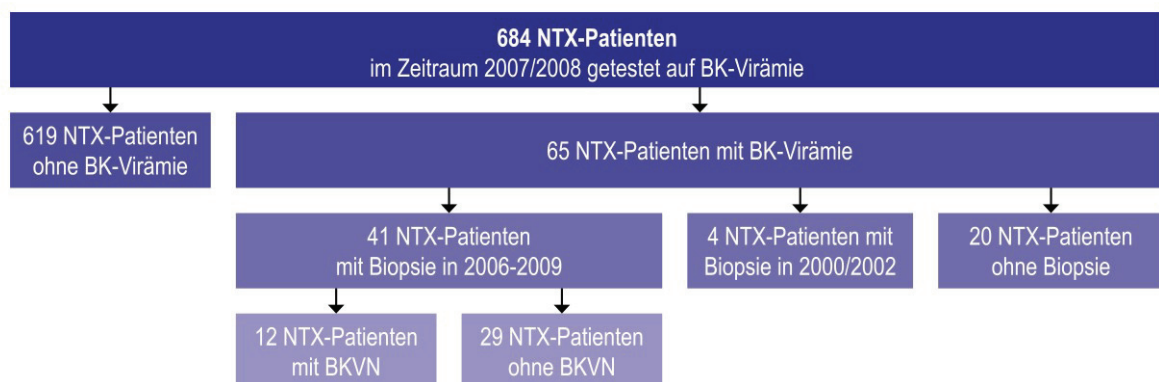
## 4 Ergebnisse

### 4.1 Häufigkeit von BKV-Virämie und BKVN

65 von insgesamt 684 NTX-Patienten, die zwischen 2007 und 2008 mittels RT-PCR auf eine BKV-Virämie getestet wurden, waren positiv für das BKV (9.5%). Bei 45 der 65 Patienten (69.2%) wurde die Transplantat-Niere biopsiert (s. Abb. 3) und im Falle von Mehrfachbiopsien die dem Beobachtungszeitraum am nächsten liegende gewählt.

Insgesamt 34 Patienten mit BKV-Virämie wurden zwischen 2007 und 2008 biopsiert. Vier Patienten mit nachgewiesener BKV-Virämie im Zeitraum 2007/2008 wurden 2006 und drei 2009 biopsiert. In vier Fällen ist die Transplantat-Biopsie in den Jahren 2000 und 2002 durchgeführt worden. Sie wurden aufgrund der großen Zeitdifferenz zum Beobachtungszeitraum von der Gruppe mit Transplantat-Biopsie ausgeschlossen. Somit liegt eine zeitnahe histologische Beurteilung in 41 Patienten der insgesamt 65 Patienten mit BKV-Virämie in 2007/2008 vor (63.1%).

Bei 13 der 41 Patienten wurde eine BKVN bioptisch gesichert (31.7%). Der Nachweis erfolgte in elf Fällen zwischen 2006 und 2008, bei einem Patienten im Mai 2009. Die Fälle aus 2006 und 2009 wurden eingeschlossen, da bei ihnen von einer BKVN im Beobachtungszeitraum 2007/2008 auszugehen war. In einem Einzelfall mit BKV-Virämie in 2007/2008 wurde eine BKVN im Jahr 2005 nachgewiesen – nach Leflunomid-Therapie und reduzierter Immunsuppression konnte diese in einer Verlaufsbiopsie in 2006 nicht mehr nachgewiesen werden. Somit lag in 12 Fällen mit Biopsie und BKV-Virämie eine BKVN vor (29.3%), ein Fall zeigte eine in Remission befindliche BKVN.



**Abb. 3 / Patientenkollektiv nach BKV-Virämie, Biopsie und BKVN.** Von 684 NTX-Patienten entwickelten 65 Patienten eine BKV-Virämie, 41 wurden im relevanten Zeitraum biopsiert und bei zwölf eine BKVN nachgewiesen. (Abk. NTX: Nierentransplantation, BK: BK-Polyomavirus)

## 4.2 Zeitliches Auftreten von BKV-Virämie und BKVN

Die BKV-Virämie trat im Median vier Monate nach NTX auf (s. Tab. 4). Bei Patienten mit BKVN wurde sie etwas früher als bei denen ohne Nephropathie nachgewiesen (3.8 vs. 4.2 Monate). Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang mit der Entwicklung einer BKVN [ $U = 167.0$ ,  $z = -.201$ ,  $p > 0.05$ , zweiseitig getestet].

Tab. 4 / Erstdiagnose BKV-Virämie				
	Gesamt ( $n=41$ )	keine BKVN	BKVN	$p$ -Wert
Erstaufreten (in Monaten)				
<i>Md</i> (Q)	4.0 (2.6 – 12.1)	4.2 (2.6 – 11.8)	3.8 (2.6 – 13.5)	
<i>M</i> $\pm$ <i>SD</i>	9.5 $\pm$ 13.9	10.1 $\pm$ 15.7	8.2 $\pm$ 8.4	0.841
<i>range</i>	1.5 – 81.4	1.5 – 81.4	1.5 – 25.9	

Die BKVN wurde im Median acht Monate nach NTX diagnostiziert (s. Tab. 5).

Tab. 5 / Auftreten der BKVN nach NTX	
<i>Md</i> (Q)	7.9 (5.2 – 11.7) Monate
<i>M</i> $\pm$ <i>SD</i>	8.9 $\pm$ 4.7 Monate
<i>range</i>	3.8 – 19.6 Monate

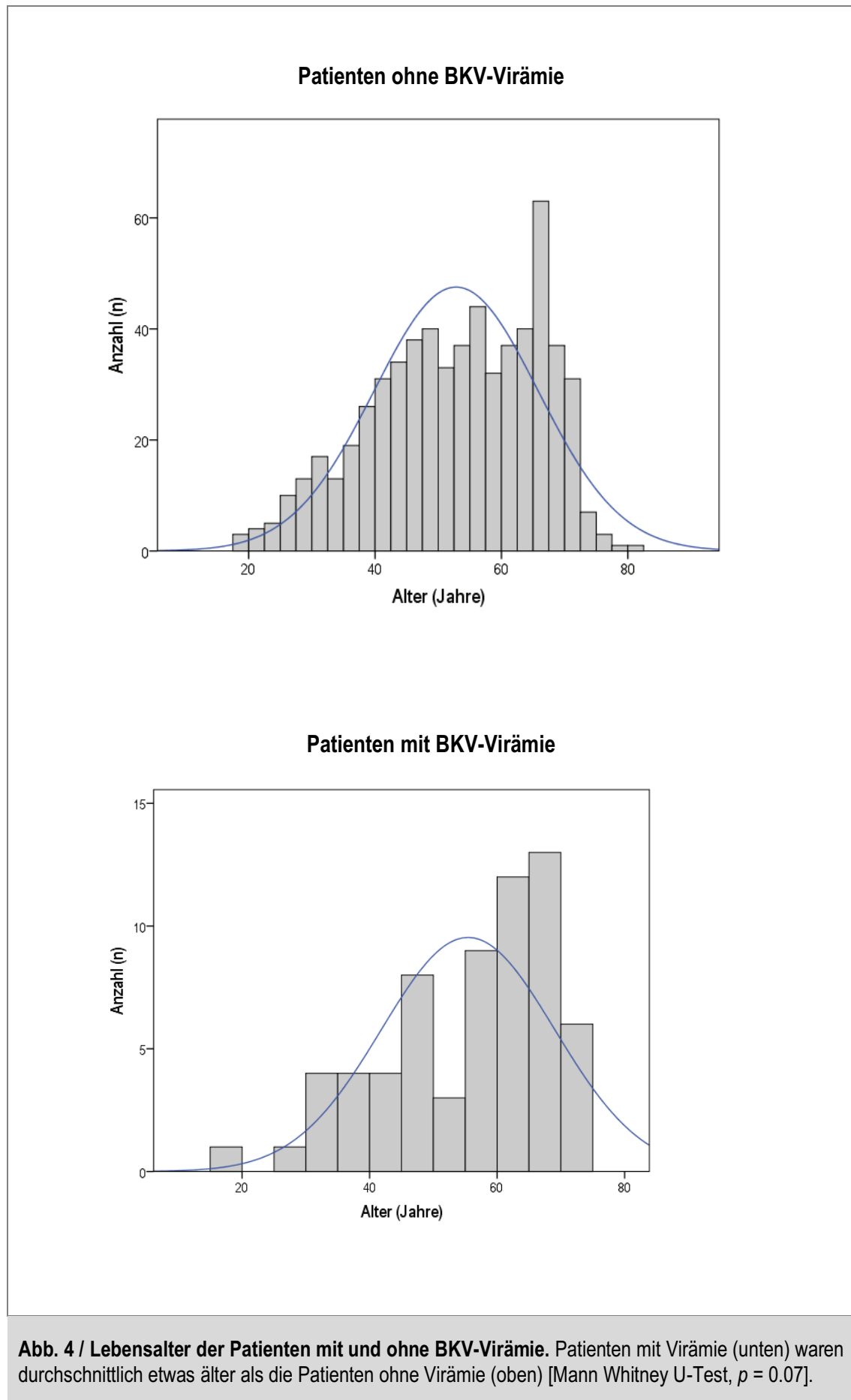
## 4.3 Risikofaktoren für die BKV-Virämie

### 4.3.1 Demographische Patientendaten

Das Patientenkollektiv umfasst 406 Männer und 278 Frauen in einem mittleren Lebensalter von 54 Jahren. Im  $\chi^2$ -Test zeigte sich kein Zusammenhang zwischen Geschlecht und Auftreten der BKV-Virämie [ $\chi^2$  (1) = 2.069,  $p > 0.05$ , zweiseitig getestet]. Die Patienten mit BKV-Virämie waren älter als die Patienten ohne BKV-Nachweis ( $M \pm SD = 55 \pm 13.6$  Jahre vs.  $52 \pm 13.0$  Jahre). Nach Mann Whitney U-Test war der Unterschied nicht signifikant, beschrieb jedoch einen Trend [ $U = 17374.00$ ,  $z = -1.81$ ,  $p < 0.1$ , zweiseitig getestet] (s. Tab. 6 und Abb. 4).

Tab. 6 / Geschlecht und Alter des Patientenkollektivs			
	keine BKV-Virämie	BKV-Virämie	$p$ -Wert
Geschlecht [m:w] [ $n$ (%)]	362 (58.5):257 (41.5)	44 (67.7):21 (32.3)	0.150
Lebensalter in Jahren [ <i>Md</i> (Q)]	54 (43 – 64)	58 (45 – 66)	<b>0.070</b>





Patienten mit BKV-Virämie litten prozentual gesehen häufiger an Begleiterkrankungen (Ausnahme maligne Erkrankungen). Die Unterschiede waren jedoch nur gering und zeigten zum großen Teil keine signifikanten Unterschiede im Chi-Quadrat-Test ( $p$ -Werte  $> 0.05$ ). Insgesamt fällt auf, dass die  $p$ -Werte sehr unterschiedlich waren. Diabetes mellitus und Hypertonie kam in beiden Gruppen ähnlich häufig vor ( $p$ -Werte bei 0.9). An kardiovaskulären Erkrankungen hingegen waren über 60% der BKV-Virämie Patienten erkrankt, aber nur 50% der Kontrollgruppe ( $p = 0.067$ ). Ein signifikanter Zusammenhang zeigte sich zwischen den gastrointestinalen Erkrankungen und dem Vorhandensein der BKV-Virämie [ $\chi^2 (1) = 4,432, p < 0.05$ , zweiseitig getestet] (s. Tab. 7 und Abb. 5). Häufige gastrointestinale Erkrankungen stellten chronische Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts dar, wie eine Sigmadivertikulose oder eine chronisch entzündliche Darmerkrankung. Nicht berücksichtigt wurden vorübergehende Beschwerden wie eine akute Gastroenteritis, da diese auch bei einer hohen Anzahl grundsätzlich gesunder Patienten auftreten kann.

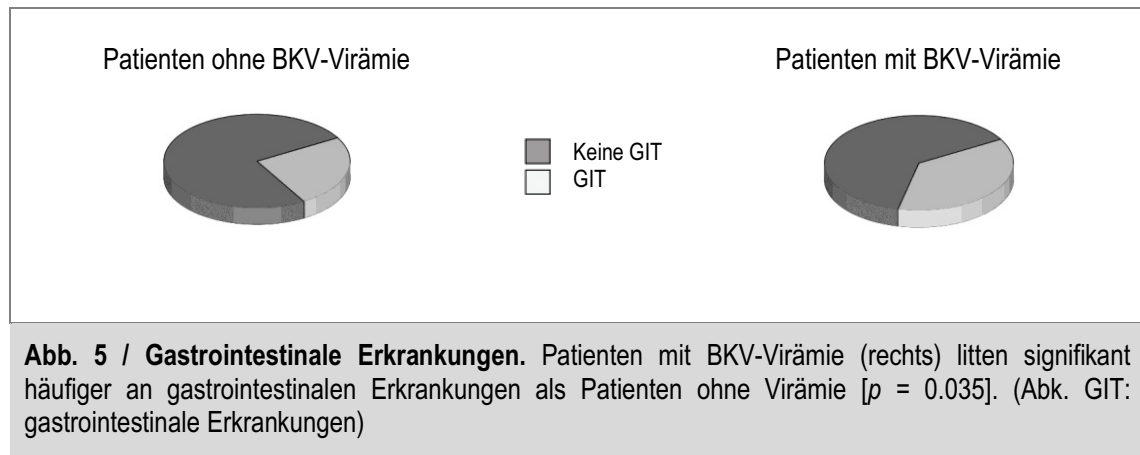
**Tab. 7 /** Begleiterkrankungen

[n(%)]	keine BKV-Virämie	BKV-Virämie	$p$ -Wert
Diabetes mellitus	141 (22.8)	15 (23.1)	0.957
Hypertonie	569 (91.9)	60 (92.3)	0.913
Hepatitis	41 (6.6)	6 (9.2)	0.429
Maligne Erkrankung	73 (11.8)	4 (6.2)	0.217
Harnwegsinfekt vereinzelt/ rezidivierend	155 (25.0)/ 79 (12.8)	21 (32.3)/ 11 (16.9)	0.198
Kardiovaskuläre Erkrankung	307 (49.6)	40 (61.5)	0.067
Gastrointestinale Erkrankung	154 (24.9)	24 (36.9)	<b>0.035</b>

Die Odds Ratio bestätigt, dass gastrointestinale Erkrankungen ein signifikantes Risiko für die BKV-Virämie darstellen (s. Tab. 8).

**Tab. 8 /** Odds Ratio (Gastrointestinale Erkrankungen)

Odds Ratio	95% Konfidenzintervall	
	untere Grenze	obere Grenze
1.768	1.034	3.020



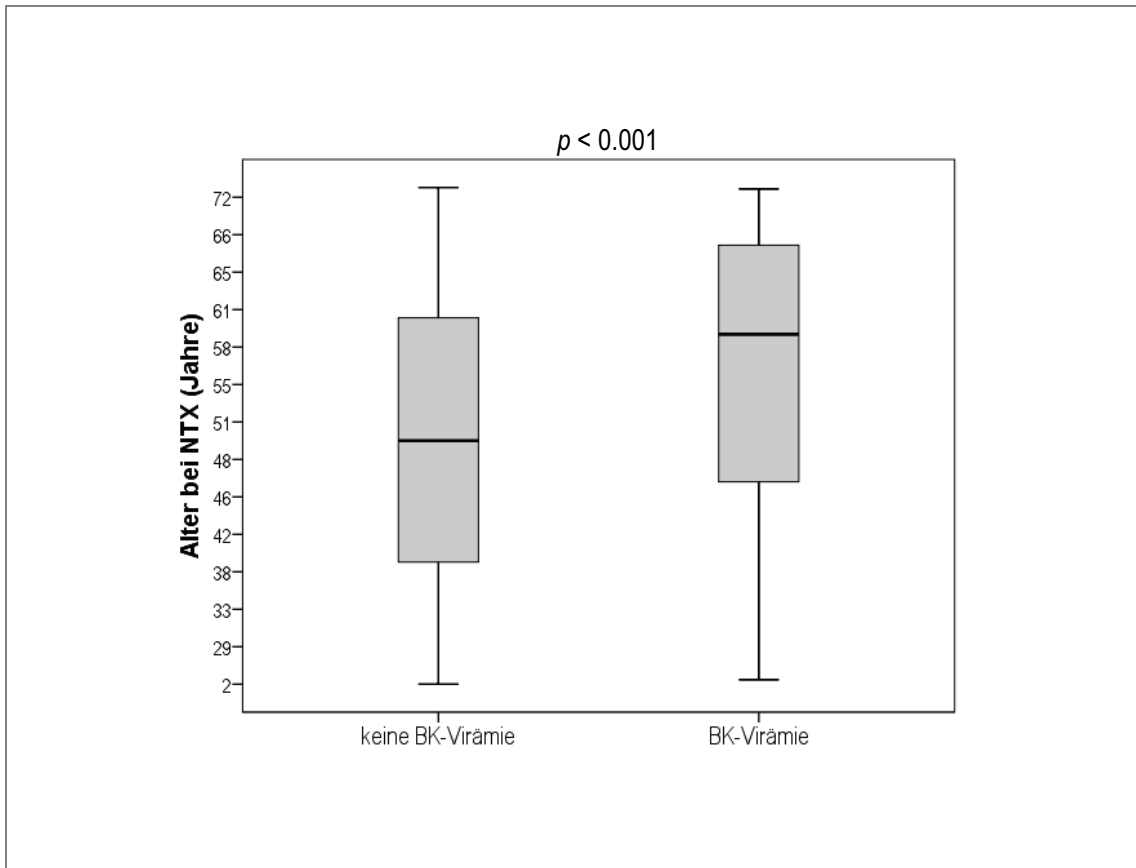
#### 4.3.2 Transplantation

Zum Zeitpunkt der NTX waren die Patienten mit BKV-Virämie signifikant älter als diejenigen ohne Virämie (58 vs. 50 Jahre, s. Tab. 9). Das Alter der Transplantat-Niere zum Zeitpunkt der BKV-Spiegel-Messung war in der Gruppe mit Virämie niedriger als in der Gruppe ohne BKV-Virämie. Die Variablen wurden mittels Mann Whitney U-Test verglichen, der jeweils hoch signifikante Zusammenhänge mit dem Auftreten der BKV-Virämie zeigte [Lebensalter:  $U = 14566.0$ ,  $z = -3.663$ ,  $p < 0.001$ , zweiseitig getestet; Transplantat-Alter:  $U = 5835.5$ ,  $z = -9.424$ ,  $p < 0.001$ , zweiseitig getestet].

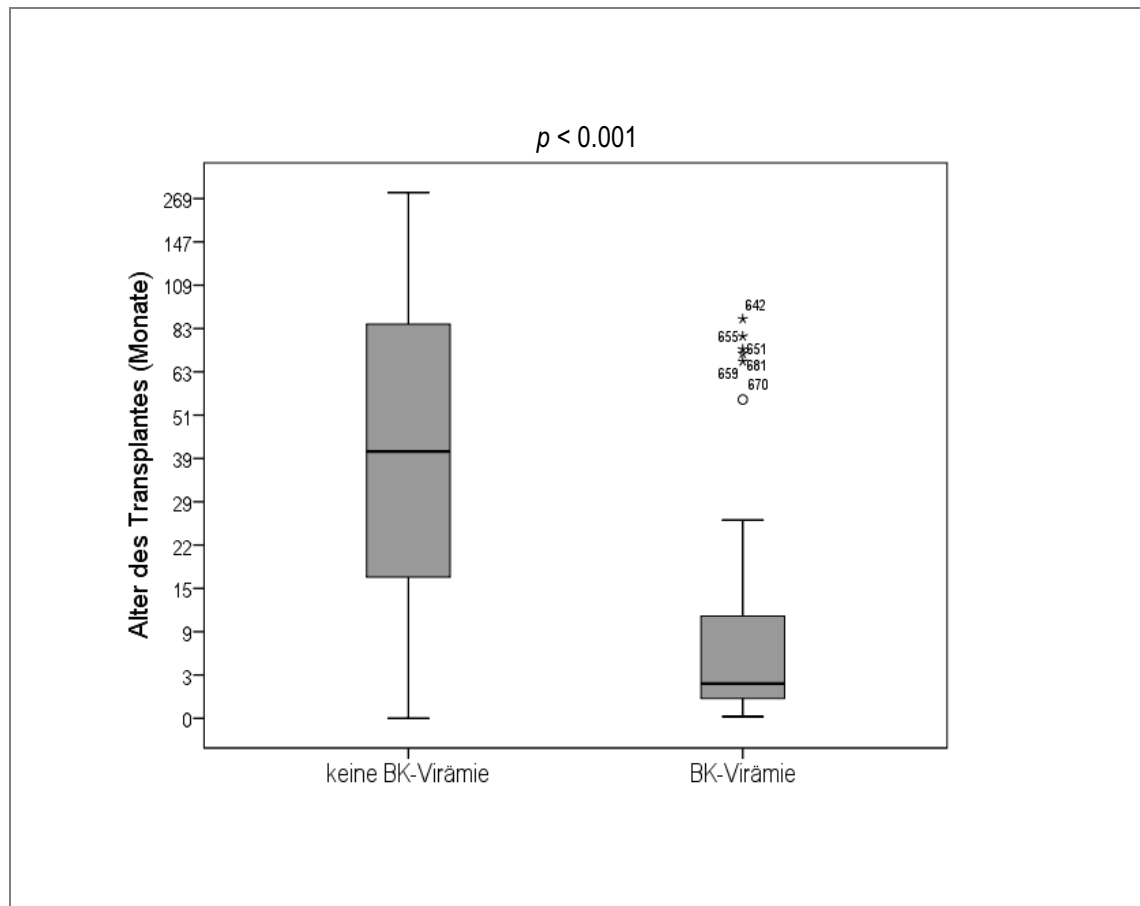
**Tab. 9 / Lebensalter zum Zeitpunkt der NTX und Transplantat-Alter**

	keine <b>BKV-Virämie</b>	<b>BKV-Virämie</b>	$p$ -Wert
LA zum Zeitpunkt der NTX in Jahre [ $Md$ ( $Q$ )]	50 (39 – 60)	58 (46 – 65)	<b>&lt; 0.001</b>
Transplantat-Alter zur BK Messung in Monate [ $Md$ ( $Q$ )]	40.9 (16.7 – 85.7)	2.3 (1.6 – 11.1)	<b>&lt; 0.001</b>

Abk. LA: Lebensalter



**Abb. 6 / Lebensalter zum Zeitpunkt der Transplantation.** Patienten mit BKV-Virämie (rechts) waren zum Zeitpunkt der Transplantation signifikant älter als die Patienten ohne BKV-Virämie (links) [ $p < 0.001$ ]. Im rechten Boxplot liegt der Median nicht im Bereich des Mittelwerts, was ein Hinweis auf die Nicht-Normalverteilung der Daten sein kann. (Abk. BK: BK-Polyomavirus)



**Abb. 7 / Alter des Transplantats zum Zeitpunkt der BKV-Messung.** Bei Patienten mit BKV-Virämie (rechts) war das Transplantat signifikant jünger als bei den Patienten ohne Virämie (links) [ $p < 0.001$ ]. Auffällig an der Grafik ist, dass sich alle Ausreißer der BKV-Virämie Patienten (rechts) um ein Transplantat-Alter konzentrieren (etwa 70 Monate). Zudem sind die Quartile des rechten Boxplot unregelmäßig groß, was auf eine Nicht-Normalverteilung der Daten hindeuten kann. (Abk. BK: BK-Polyomavirus)

Die meisten Patienten wurden einmal transplantiert ( $p > 0.05$ ). In beiden Gruppen waren Spender und Empfänger zumeist CMV seropositiv ( $p > 0.05$ , s. Tab 10).

**Tab. 10 / NTX-Daten**

	keine BKV-Virämie	BKV-Virämie	$p$ -Wert
Anzahl an Transplantationen [ $n(\%)$ ]			
1	538 (86.9)	55 (84.6)	0.604
$\geq 2$	81 (13.1)	10 (15.4)	
CMV-Status [ $n(\%)$ ]			
D-/R-	105 (17.6)	11 (16.9)	0.491
D-/R+	148 (24.8)	14 (21.5)	
D+/R-	111 (18.6)	9 (13.8)	
D+/R+	212 (35.6)	30 (46.2)	
Nicht vollständig bekannt	20 (3.4)	1 (n.a.)	

Abk. D: Donor, R: Recipient, n.a.: nicht auswertbar

Die Dialysezeit vor NTX betrug bei den Patienten ohne BKV-Virämie 60 Monate ( $M = 61.4 \pm SD = 41.3$ ) und bei denen mit Virämie 62 Monate ( $M = 62.6 \pm SD = 43.6$ ). Der Mann Whitney U-Test zeigte keinen signifikanten Unterschied ( $U = 19971.5$ ,  $z = -.011$ ,  $p > 0.05$ , zweiseitig getestet) (s. Tab. 11). Nierenerkrankungen, die zur terminalen Niereninsuffizienz führten, waren in beiden Gruppen gleich verteilt. Entzündliche Nierenerkrankungen stellten die häufigsten Ursachen dar. Bei Nominalvariablen und mehreren Klassen kam der Chi-Quadrat-Test zur Anwendung [ $\chi^2 (6) = 5.424$ ,  $p < 0.05$ , zweiseitig getestet].

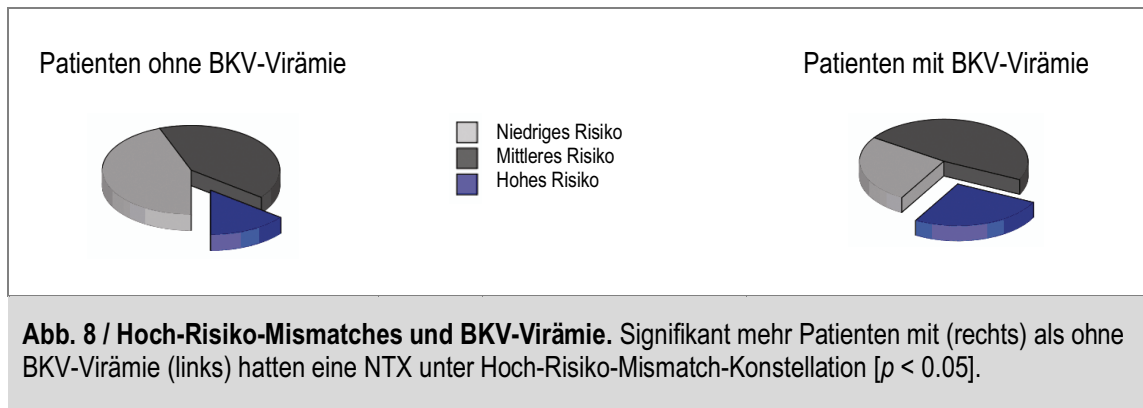
**Tab. 11 /** Dialysezeit und Nierenerkrankungen

	keine BKV-Virämie	BKV-Virämie	p-Wert
Dialysezeit in Monaten [Md (Q)]	60.4 (26.0 – 91.0)	61.7 (27.4 – 89.7)	0.992
Zugrundeliegende Nierenerkrankung [n(%)]			
Entzündliche Nierenerkrankung	248 (40.1)	32 (49.2)	0.491
Vaskuläre Nephropathie	43 (7.0)	5 (7.7)	
Diabetes mellitus	29 (4.7)	3 (4.6)	
Vaskulitis	10 (1.6)	2 (3.1)	
Zystennieren	92 (14.9)	4 (6.2)	
Schrumpfnieren unklarer Genese	146 (23.6)	15 (23.1)	
Andere	50 (8.1)	4 (6.2)	

26% der Patienten mit BKV-Virämie wurden unter Hoch-Risiko-Mismatch-Konstellation transplantiert, hingegen wiesen nur etwa 15% der Patienten ohne BKV-Nachweis eine Hoch-Risiko-Konstellation auf (s. Tab. 12 und Abb. 8). Der Chi-Quadrat-Test zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen Mismatch und BKV-Virämie [ $\chi^2 (3) = 10.17$ ,  $p < 0.05$ , zweiseitig getestet]. Eine große Zuverlässigkeit wurde im Vergleich zwischen Niedrig- und Hoch-Risiko-Konstellation deutlich ( $p = 0.001$ ). Zwischen niedrigem und mittlerem Risiko war der Unterschied ebenfalls signifikant ( $p = 0.031$ ), jedoch nicht zwischen Mittlerer- und Hoch-Risiko-Konstellation ( $p = 0.172$ ).

**Tab. 12 /** Mismatches

	keine BKV-Virämie	BKV-Virämie	p-Wert
<b>Mismatches [n(%)]</b>			
Niedriges Risiko (0 – 2 Mismatches)	268 (44.2)	17 (26.2)	<b>0.006</b>
Mittleres Risiko (3 – 4 Mismatches)	250 (41.3)	31 (47.7)	
Hohes Risiko (5 – 6 Mismatches)	88 (14.5)	17 (26.2)	
→ Vergleich Niedriges versus Mittleres Risiko			<b>0.031</b>
→ Vergleich Niedriges versus Hohes Risiko			<b>0.001</b>
→ Vergleich Mittleres versus Hohes Risiko			0.172

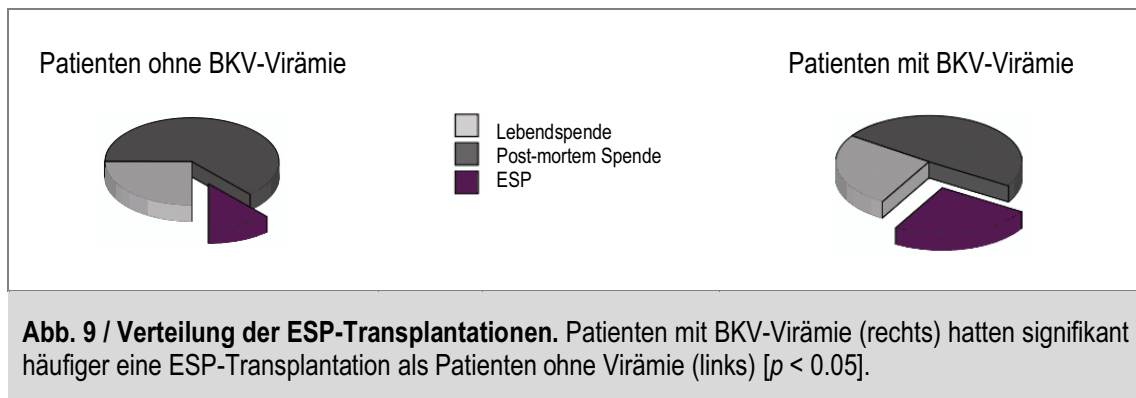


Lebend-Transplantationen wurden bei Patienten mit und ohne BKV-Nachweis in 25-26% der Fälle und post-mortem Spenden in 74-75% durchgeführt ( $p = 0.850$ ). Unter Berücksichtigung der ESP-Spenden an post-mortem Transplantationen ergab sich ein signifikanter Unterschied ( $p = 0.008$ ). Patienten mit BKV-Virämie wurden in 33%, Patienten ohne Virämie in nur 16% der Fälle unter ESP-Bedingungen transplantiert. ESP-Transplantationen waren signifikant mit dem Auftreten der BKV-Virämie assoziiert [ $\chi^2 (1) = 9.647, p = 0.002$ , zweiseitig getestet] (s. Tab. 13 und Abb. 9). Auch die Odds Ratio bestätigt die ESP-Spende als Risikofaktor für eine BKV-Virämie [ $OR = 2.715, 95\% KI 1.417 - 5.204$ ].

**Tab. 13 / Art der Organspende sowie Allokationsprogramm**

[n(%)]	keine <b>BKV-Virämie</b>	<b>BKV-Virämie</b>	p-Wert
Lebendspende	155 (25.1)	17 (26.2)	0.850
Post-mortem Spende (inkl. ESP)	463 (74.9)	48 (73.8)	
Lebendspende	155 (25.1)	17 (26.2)	<b>0.008</b>
Post-mortem Spende (exkl. ESP)	391 (63.3)	32 (49.2)	
ESP	72 (11.7)	16 (24.6)	
Post-mortem (exkl. ESP)	391 (84.4)	32 (66.7)	<b>0.002</b>
ESP	72 (15.6)	16 (33.3)	

Abk. ESP: Eurotransplant Senior Program, inkl.: einschließlich, exkl.: ausschließlich



### 4.3.3 Immunsuppressive Medikation

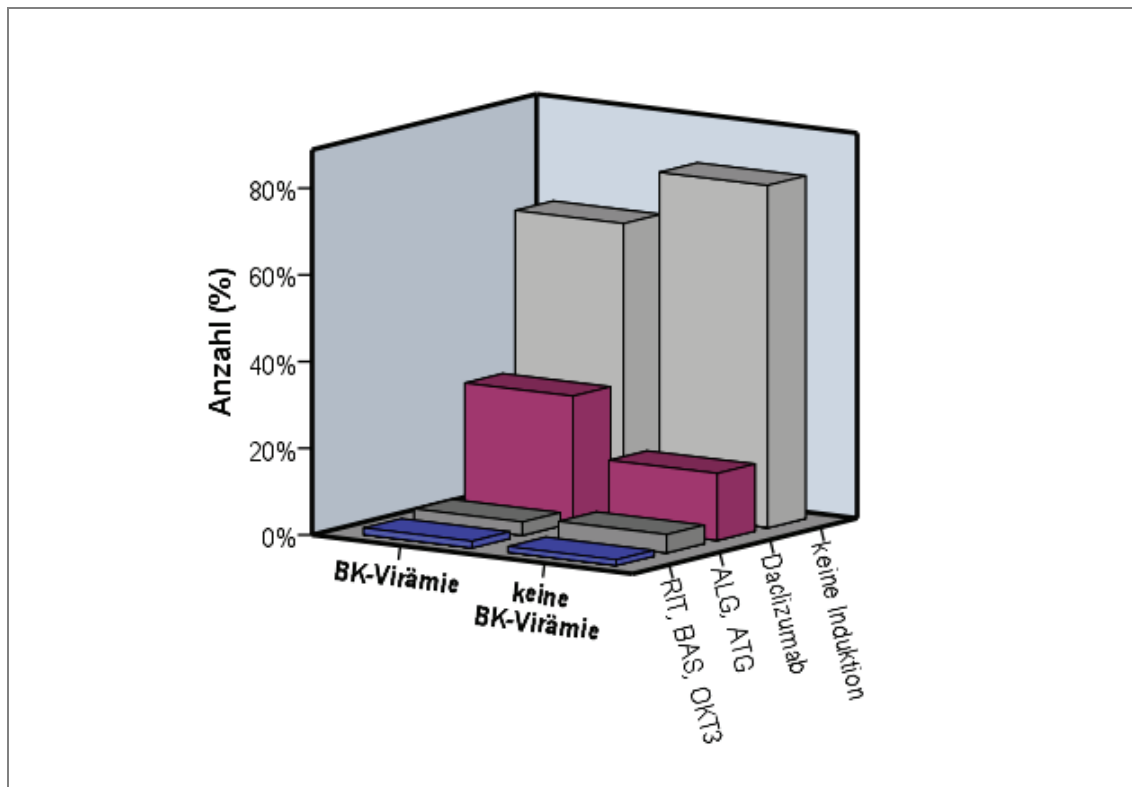
34% der Patienten mit und 21% ohne Virämie erhielten perioperativ eine Induktionstherapie (s. Tab. 14). Der Chi-Quadrat Test zeigte einen signifikanten Zusammenhang in Bezug auf das Vorhandensein der BKV-Virämie nach Induktionstherapie [ $\chi^2 (1) = 5.637, p = 0.018$ , zweiseitig getestet]. Medikamente, die zum Einsatz kamen, waren Basiliximab, Daclizumab, ATG, ALG, Rituximab und OKT3 (s. Abb. 10). Am häufigsten wurde Daclizumab verabreicht [95 Patienten ohne Virämie (15.4%); 19 Patienten mit Virämie (29.2%)] [ $\chi^2 (3) = 8.867, p < 0.05$ , zweiseitig getestet]. Alle Patienten mit Virämie erhielten nach der NTX eine Dreifach-Immunsuppression, wohingegen 7% der Kontrollgruppe auch dual therapiert wurden. Bei kleiner Fallzahl in der Kreuztabelle ( $n \leq 5$ ) kam der Fisher-Test zur Anwendung, der einen signifikanten Zusammenhang zwischen postoperativer Immunsuppression und Auftreten der BKV-Virämie zeigte [ $p < 0.05$ , zweiseitig getestet].

**Tab.14** / Immunsuppressive perioperative Therapie

	keine <b>BKV-Virämie</b>	<b>BKV-Virämie</b>	<i>p</i> -Wert
Induktionstherapie [n(%)]	129 (21.0)	22 (33.8)	<b>0.018</b>
Basiliximab, Daclizumab	101 (16.4)	19 (29.2)	<b>0.031</b>
ATG, ALG	26 (4.2)	2 (3.1)	
Rituximab, OKT3	2 (0.3)	1 (1.5)	
Keine Induktionstherapie	486 (79.0)	43 (66.2)	
Immunsuppressiva nach NTX [n(%)]			
Dreifach-Immunsuppression	574 (93.3)	65 (100)	<b>0.025</b>
Zweifach-Immunsuppression	41 (6.7)	0 (n.a.)	

Abk. ATG: Anti-Thymozytenglobulin, ALG: Anti-Lymphozytenglobulin, OKT3: Muromonab-CD3, NTX: Nierentransplantation, n.a.: nicht auswertbar





**Abb. 10 / Induktionsmedikamente.** Patienten mit BKV-Virämie erhielten signifikant häufiger eine Induktionstherapie, insbesondere mit Daclizumab [ $p < 0.05$ ]. (Abk. RIT: Rituximab, BAS: Basiliximab, ATG: Anti-Thymozytenglobulin, ALG: Anti-Lymphozytenglobulin, OKT3: Muromonab-CD3, BK: BK-Polyomavirus)

#### 4.3.4 Postoperativer Verlauf

Das S-Kreatinin zur Krankenhausentlassung nach NTX (Entlasskreatinin) war in beiden Gruppen ähnlich verteilt und lag bei denjenigen ohne Virämie bei 1.77 mg/dl und bei den Patienten mit BKV-Virämie bei 1.67 mg/dl. Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang im Mann Whitney U-Test ( $U = 19335.5$ ,  $z = -.371$ ,  $p > 0.05$ , zweiseitig getestet) (s. Tab. 15).

Ebenso zeigten das Vorhandensein von Abstoßungen [ $\chi^2 (1) = 0.343$ ,  $p > 0.05$ , zweiseitig getestet] und CMV-Infekten nach NTX [ $\chi^2 (1) = 0.026$ ,  $p > 0.05$ , zweiseitig getestet] keinen Zusammenhang mit dem Auftreten einer BKV-Virämie.

**Tab. 15 / Parameter nach NTX**

	keine BKV-Virämie	BKV-Virämie	$p$ -Wert
Entlasskreatinin (mg/dl) [ $M (SD)$ ]	1.77 (1.0)	1.67 (0.6)	0.711
Rejektion [ $n(\%)$ ]	219 (35.4)	25 (39.1)	0.558
CMV-Infekt [ $n(\%)$ ]	100 (16.2)	11 (16.9)	0.873

## 4.4 Risikofaktoren für die BKVN

### 4.4.1 Demographische Patientendaten

Das Patientenkollektiv ( $n = 41$ ) umfasst 28 Männer und dreizehn Frauen in einem durchschnittlichen Lebensalter von 62 Jahren (s. Tab. 16). Das Geschlecht wurde bei  $n \leq 5$  pro Feld in der Kreuztabelle mittels Exaktem Test nach Fisher berechnet und ergab keinen signifikanten Zusammenhang [ $p > 0.05$ , einseitig getestet]. Die Patienten mit BKVN waren zum Studienbeginn älter, im Mann Whitney U-Test verglichen zeigte sich jedoch keine Signifikanz [ $U = 151.00$ ,  $z = -6.59$ ,  $p > 0.05$ , einseitig getestet].

Tab. 16 / Patientenkollektiv mit BKV-Virämie und Biopsie				
	Gesamt	keine BKVN	BKVN	$p$ -Wert
Geschlecht [m:w] [ $n(\%)$ ]	28:13	20 (69.0): 9 (31.0)	8 (66.7): 4 (33.3)	0.581
LA in Jahren [ $Md(Q)$ ]	62 (44 – 66)	58 (43 – 65)	63 (49 – 67)	0.255
Abk. LA: Lebensalter				

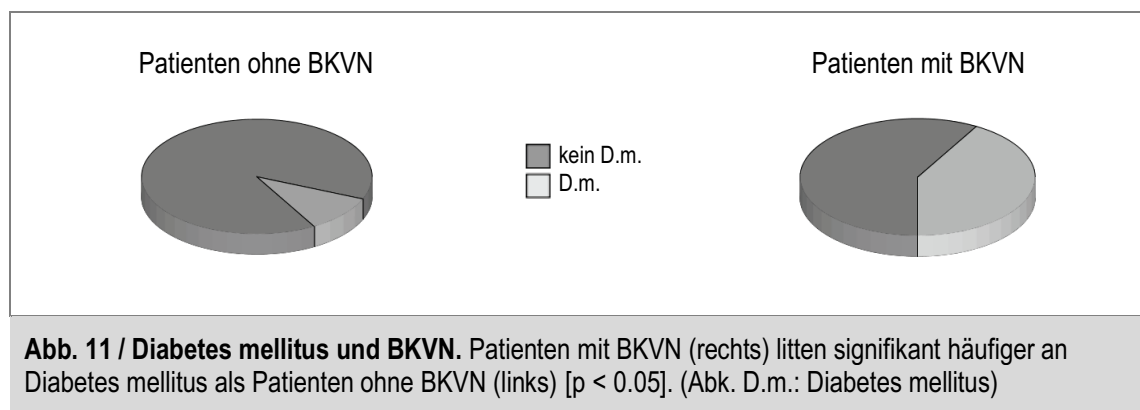
Die meisten Begleiterkrankungen waren in den Gruppen ähnlich verteilt ( $p$ -Werte  $> 0.05$ ). Beim Vorhandensein eines Diabetes mellitus zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang mit dem Vorhandensein der BKVN im Fisher-Test: 42% mit BKVN, aber nur 10% der Patienten ohne BKVN litten unter Diabetes mellitus (s. Abb. 11 und Tab.17) [ $p < 0.05$ , zweiseitig getestet].

Tab. 17 / Komorbidität als Risikofaktor für eine BKVN bei Patienten mit BKV-Virämie			
[ $n(\%)$ ]	keine BKVN	BKVN	$p$ -Wert
Diabetes mellitus	3 (10.3)	5 (41.7)	<b>0.034</b>
Hypertonie	24 (82.8)	12 (100)	0.298
Kardiovaskuläre Erkrankung	18 (62.1)	9 (75.0)	0.494
Gastrointestinale Erkrankung	12 (41.4)	4 (33.3)	0.734
Maligne Erkrankung	0 (n.a.)	1 (8.3)	n.a.
Hepatitis	4 (13.8)	1 (8.3)	n.a.
HWI vereinzelt/ rezidivierend	11 (37.9)/ 5 (17.2)	3 (25.0)/ 3 (25.0)	0.695
Abk. HWI: Harnwegsinfekt, n.a.: nicht auswertbar			

Die Odds Ratio bestätigt, dass der Diabetes mellitus ein signifikanter Risikofaktor für die BKVN war (s. Tab. 18).

**Tab. 18 / Odds Ratio (Diabetes mellitus)**

OR	95% Konfidenzintervall	
	untere Grenze	obere Grenze
6.190	1.181	32.457
Abk. OR: Odds Ratio		



#### 4.4.2 Transplantation

Die Patienten mit BKVN waren zum Zeitpunkt der Transplantation im Median 62 Jahre alt ( $M = 57 \pm SD = 15.1$ ), die Patienten ohne BKVN 58 Jahre ( $M = 54 \pm SD = 14.9$ ) (s. Tab. 19). Bei Normalverteilung kam der T-Test zur Anwendung und zeigte bei Varianzhomogenität im Levene-Test keinen signifikanten Zusammenhang [ $t(39) = .727, p > 0.05$ , zweiseitig getestet]. Die Patienten mit BKVN wurden 2 Monate und diejenigen ohne BKVN 3 Monate nach NTX auf das BKV getestet, also in der Frühphase nach NTX zum Zeitpunkt der höchsten immunsuppressiven Therapie. Im Mann Whitney U-Test zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zur BKVN [ $U = 141.5, z = -.931, p > 0.05$ , zweiseitig getestet].

Bei den Patienten ohne BKVN war die durchschnittliche Dialysezeit vier Monate länger vor NTX als bei Patienten mit BKVN (s. Tab. 19) [ $t(39) = .417, p > 0.05$ , zweiseitig getestet].

**Tab. 19 / Transplantationsdaten bei Patienten mit BKV-Virämie und Biopsie**

	keine BKVN	BKVN	p-Wert
Lebensalter zur NTX in Jahre [Md (Q)]	58 (43 – 66)	62 (50 – 67)	0.472
Transplantat-Alter (Monate) zur 1. BKV-Messung [Md (Q)]	3.0 (1.8 – 9.3)	1.9 (1.3 – 10.9)	0.352
Dialysezeit in Monaten [Md (Q)]	61.0 (26.9 – 82.7)	56.9 (28.8 – 80.9)	0.679

Die zur terminalen Niereninsuffizienz führenden Krankheiten waren in beiden Gruppen ähnlich verteilt [ $\chi^2 (6) = 7.911, p > 0.05$ , zweiseitig getestet] (s. Tab 20). Patienten mit und ohne BKVN wurden zumeist einmal transplantiert [ $p > 0.05$ , zweiseitig getestet]. Am häufigsten wurde eine post-mortem Spende durchgeführt [ $\chi^2 (2) = .136, p > 0.05$ , zweiseitig getestet]. In beiden Gruppen lag vor allem eine Mittlere-Risiko-Mismatch-Konstellation vor [ $\chi^2 (2) = 2.586, p > 0.05$ , zweiseitig getestet]. Zumeist zeigte sich ein positiver Spender- und Empfänger-CMV-Nachweis in beiden Gruppen und entsprechend statistisch kein signifikanter Unterschied [ $\chi^2 (3) = 1.130, p > 0.05$ , zweiseitig getestet] (s. Tab. 20).

<b>Tab. 20 / Zusammenfassung der Patientencharakteristika</b>			
Parameter der NTX [n(%)]	keine BKVN	BKVN	p-Wert
<b>Zugrundeliegende Nierenerkrankung</b>			
Diabetes mellitus	1 (3.4)	1 (8.3)	0.245
Vaskuläre Nephropathie	1 (3.4)	1 (8.3)	
Entzündliche Nierenerkrankung	15 (51.7)	5 (41.7)	
Vaskulitis	0 (n.a.)	2 (16.7)	
Zystennieren	2 (6.9)	0 (n.a.)	
Schrumpfnieren unklarer Genese	7 (24.1)	3 (25.0)	
Andere	3 (10.3)	0 (n.a.)	
<b>Anzahl an Transplantationen</b>			
1	22 (75.9)	10 (83.3)	0.702
2	7 (24.1)	2 (16.7)	
<b>Transplantatspende</b>			
Lebendspende	8 (27.6)	4 (33.3)	0.934
Post-mortem Spende	13 (44.8)	5 (41.7)	
ESP	8 (27.6)	3 (25.0)	
<b>Mismatches</b>			
Niedriges Risiko (0 – 2 MM)	9 (31.0)	1 (8.3)	0.274
Mittleres Risiko (3 – 4 MM)	13 (44.8)	8 (66.7)	
Hohes Risiko (5 – 6 MM)	7 (24.1)	3 (25.0)	
<b>CMV-Status</b>			
D-/R-	5 (17.2)	2 (16.7)	0.770
D-/R+	6 (20.7)	3 (25.0)	
D+/R-	4 (13.8)	3 (25.0)	
D+/R+	14 (48.3)	4 (33.3)	
Abk. D: Donor, R: Recipient, MM: Mismatch, n.a.: nicht auswertbar			

#### 4.4.3 Postoperativer Verlauf

Das Entlasskreatinin nach NTX war bei den Patienten mit ( $M = 1.7 \text{ mg/dl} \pm SD = 0.53$ ) und ohne BKVN ähnlich ( $M = 1.9 \text{ mg/dl} \pm SD = 0.74$ ) [ $t(39) = .472, p > 0.05$ , zweiseitig getestet] (s. Tab. 21). Abstoßungen traten insgesamt häufiger bei Patienten ohne BKVN auf. Abstoßungen bei Patienten mit BKV-Virämie wurden jedoch öfter bei Patienten mit BKVN gesehen (25% vs. 14%). CMV-Infekte traten prozentual gesehen fast doppelt so häufig bei Patienten mit BKVN auf im Vergleich zu denen ohne BKVN.

Tab. 21 / Parameter nach NTX			
	keine BKVN	BKVN	p-Wert
Entlasskreatinin (mg/dl) [Md(Q)]	1.6 (1.4 – 2.1)	1.7 (1.5 – 1.7)	0.640
Rejektion [n(%)]	18 (62.1)	4 (33.3)	0.168
Rejektion nach BKV-Virämie [n(%)]	4 (13.8)	3 (25.0)	0.398
CMV-Infekt [n(%)]	5 (17.2)	4 (33.3)	0.408

#### 4.4.4 Immunsuppressive Medikation vor und nach NTX

42% der Patienten mit und 28% derjenigen ohne BKVN erhielten eine Induktionstherapie, zumeist mit Daclizumab (Standardinduktions-Medikament im Transplantationszentrum Düsseldorf, s. Tab. 22). Im Chi-Quadrat Test zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang [Induktionstherapie:  $\chi^2(1) = .777, p > 0.05$ , zweiseitig getestet; Induktionsmedikamente:  $\chi^2(2) = 2.759, p > 0.05$ , zweiseitig getestet].

Tab. 22 / Perioperative Immunsuppression bei Patienten mit BKV-Virämie			
	keine BKVN	BKVN	p-Wert
Induktionstherapie [n(%)]	8 (27.6)	5 (41.7)	0.378
Daclizumab [n(%)]	8 (27.6)	4 (33.3)	
Rituximab [n(%)]	0 (n.a.)	1 (8.3)	0.252
Keine Induktionstherapie [n(%)]	21 (72.4)	7 (58.3)	
Abk. n.a.: nicht auswertbar			

Alle Patienten mit und ohne BKVN (100%) erhielten nach der Operation eine Dreifach-Immunsuppression.

## 4.5 Prädiktive Marker für die Entwicklung einer BKVN

### 4.5.1 Maximale BKV-Viruslast

Bei den Patienten mit BKVN wurde die maximale BKV-Viruslast im Durchschnitt sieben Monate nach NTX gemessen, bei denen ohne Nephropathie waren es sechs Monate (s. Tab. 23). Im Mann Whitney U-Test zeigte sich kein signifikanter Unterschied ( $U = 126.0$ ,  $z = -1.376$ ,  $p > 0.05$ , zweiseitig getestet).

Tab. 23 / Zeitpunkt der maximalen BKV-Viruslast nach Transplantation (Monate)			
	keine BKVN ( $n=29$ )	BKVN ( $n=12$ )	$p$ -Wert
Zeit zwischen NTX und maximaler BKV-Viruslast in Monaten [ $Md$ ( $Q$ )]	5.9 (3.8 – 11.8)	7.0 (5.9 – 14.4)	0.169

Die maximale BKV-Viruslast von allen Patienten mit BKV-Virämie und Biopsie ( $n=41$ ) lag zwischen 2 K/ml und 17 Mio. K/ml (s. Tab. 24). Patienten mit BKVN hatten eine signifikant höhere maximale BKV-Viruslast als Patienten ohne BKVN ( $5.5 \times 10^4$  K/ml vs.  $1.2 \times 10^3$  K/ml). Im Mann Whitney U-Test wurde ein hoch signifikanter Zusammenhang zwischen maximaler BKV-Viruslast und BKVN deutlich ( $U = 66.5$ ,  $z = -.3081$ ,  $p = 0.001$ , einseitig getestet).

Tab. 24 / Übersicht der maximalen BKV-Viruslast bei Patienten mit BKV-Virämie und Biopsie				
MVL	Gesamt	keine BKVN ( $n=29$ )	BKVN ( $n=12$ )	$p$
$Md$ ( $Q$ ) [K/ml]	$5.3 \times 10^3$ (240 – $5.4 \times 10^4$ )	$1.2 \times 10^3$ (42.0 – $1.2 \times 10^4$ )	$5.5 \times 10^4$ ( $1.2 \times 10^4$ – $8.7 \times 10^5$ )	
$M$ ( $SD$ ) [K/ml]	$79.1 \times 10^4$ ( $2.8 \times 10^6$ )	$42.8 \times 10^4$ ( $138.4 \times 10^4$ )	$166.8 \times 10^4$ ( $484.6 \times 10^4$ )	<b>0.001</b>
range	2 K/ml – 17 Mio. K/ml	2 K/ml – 6 Mio. K/ml	1200 K/ml – 17 Mio. K/ml	

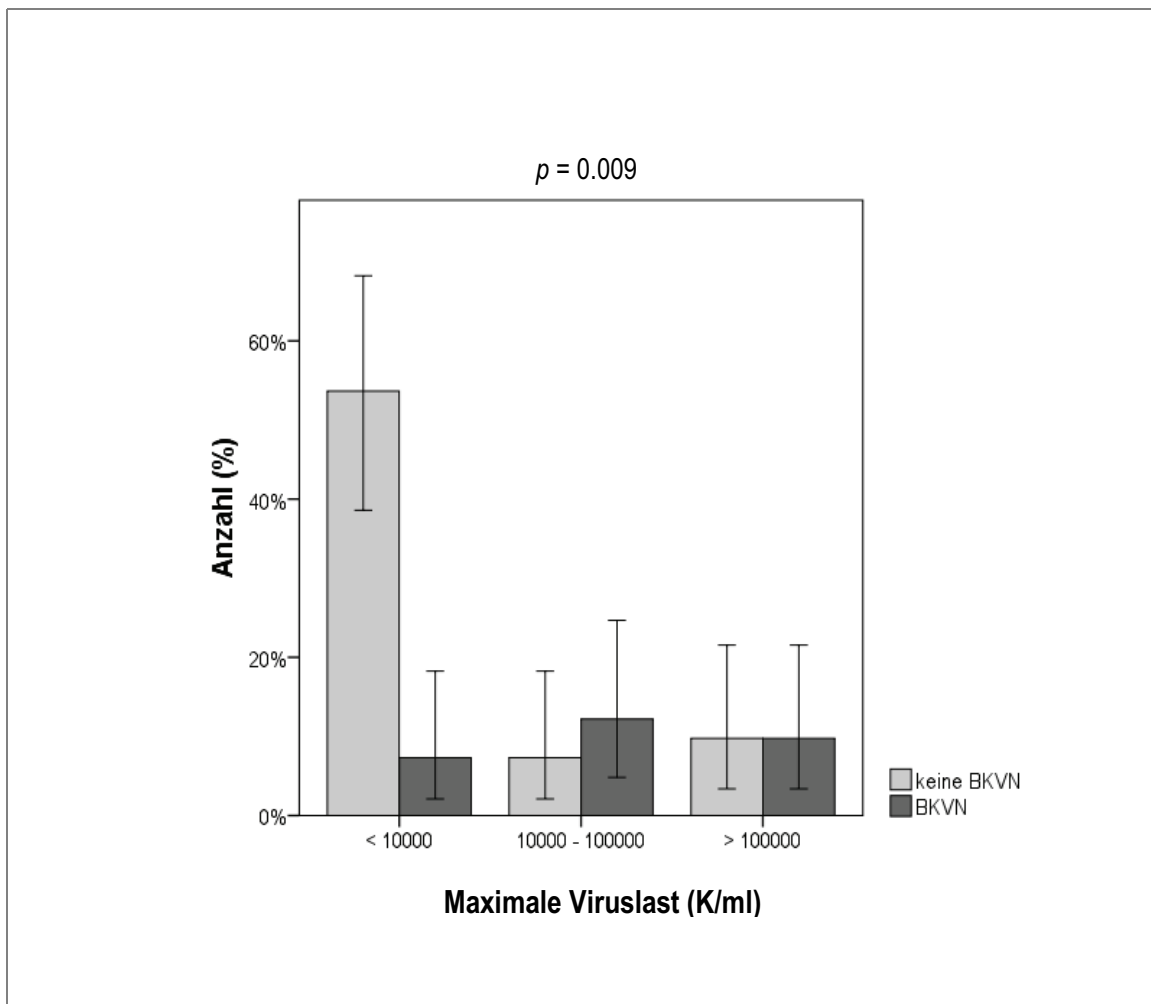
Abk. MVL: Maximale BKV-Viruslast

Auch bei Patienten ohne bioptischen BKVN-Nachweis wurde vereinzelt eine sehr hohe BKV-Viruslast nachgewiesen. Tabelle 25 zeigt exemplarisch die maximale BKV-Viruslast von je vier Patienten mit und ohne BKVN.

Tab. 25 / Hohe maximale BKV-Viruslast in K/ml	
keine BKVN	BKVN
4530000	17000000
6090000	1250000
886000	1000000
792000	495000

Bei den meisten Patienten und insbesondere bei denjenigen ohne BKVN lag die maximale BKV-Viruslast unter  $1 \times 10^3$  K/ml (s. Tab. 26 und Abb. 12). Die meisten Patienten mit BKVN hatten eine maximale BKV-Viruslast zwischen 1000 und 10000 K/ml. Nach Chi-Quadrat ergab sich ein signifikanter Zusammenhang [ $\chi^2 (2) = 9.530$ ,  $p < 0.01$ , zweiseitig getestet].

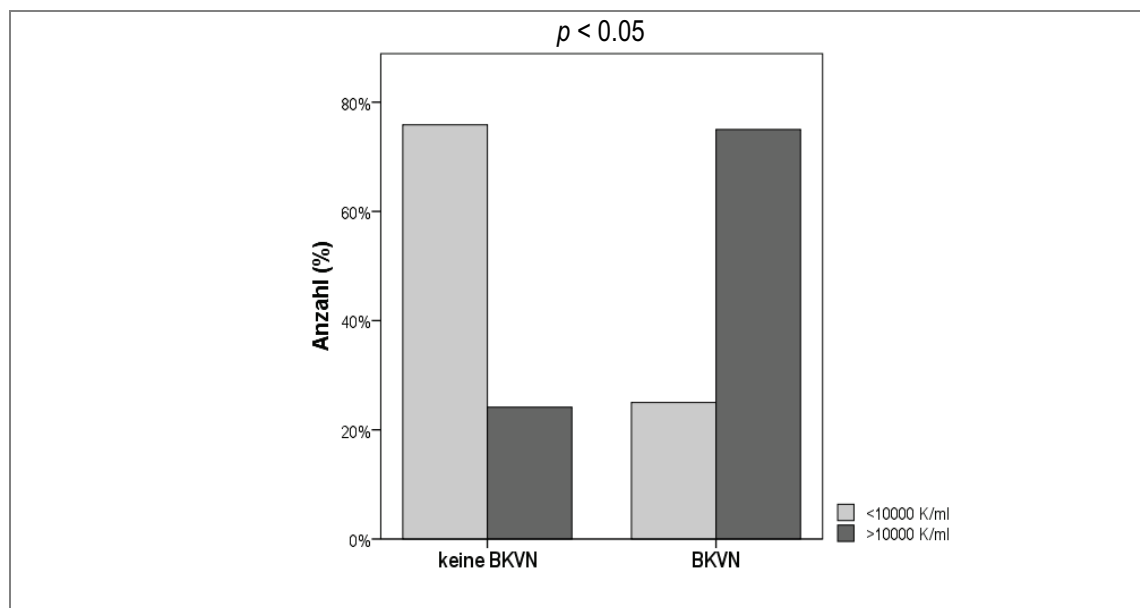
Tab. 26 / Gehäuftes Auftreten der Viruslast zwischen $10^3$ bis $10^4$ Kopien/ml bei BKVN					
Maximale	BKV-	Gesamt	keine BKVN ( $n=29$ )	BKVN ( $n=12$ )	$p$ -Wert
Viruslast $< 1 \times 10^3$ [ $n(\%)$ ]		25 (61.0)	22 (75.9)	3 (25.0)	
$1 \times 10^3 - 1 \times 10^4$ [ $n(\%)$ ]		8 (19.5)	3 (10.3)	5 (41.7)	<b>0.009</b>
Viruslast $> 1 \times 10^4$ [ $n(\%)$ ]		8 (19.5)	4 (13.8)	4 (33.3)	



**Abb. 12 / Maximale BKV-Viruslast.** Die meisten Patienten ohne BKVN (hellgrau) hatten eine maximale BKV-Viruslast unter 10000 K/ml. Bei denen mit BKVN (dunkelgrau) lag sie meist über 10000 K/ml [ $p < 0.05$ ]. In beiden Gruppen kamen bei ähnlich vielen Patienten Kopienzahlen größer als  $10^5$  K/ml vor.

Die Hälfte der Patienten ohne und alle Patienten mit BKVN wiesen BKV-Kopienzahlen größer als  $1 \times 10^3$  K/ml auf. Bei 25% der Kontroll- und 75% der Fallgruppe lag die maximale BKV-Viruslast über  $1 \times 10^4$  K/ml. Der Fisher-Test zeigte sowohl bei einer Viruslast von  $1 \times 10^3$  K/ml als auch von  $1 \times 10^4$  K/ml einen signifikanten Zusammenhang mit der BKVN [ $p < 0.05$ , zweiseitig getestet] (s. Tab. 27 und Abb. 13). In beiden Gruppen wurden bei verschiedenen Patienten Kopienzahlen größer als  $1 \times 10^6$  K/ml gemessen. 14 % der Patienten ohne BKVN wiesen eine BKV-Viruslast über  $1 \times 10^5$  K/ml und 7% größer als  $1 \times 10^6$  K/ml auf. Im Fisher-Test zeigte sich, dass für Werte von  $1 \times 10^5$  K/ml und  $1 \times 10^6$  K/ml kein signifikanter Zusammenhang mit dem Entstehen einer BKVN besteht [ $p < 0.05$ , zweiseitig getestet].

<b>Tab. 27 /</b> Grenzbereiche der maximalen BKV-Viruslast			
Maximale BKV-Viruslast-Grenze in K/ml [n(%)]	keine <b>BKVN</b> (n=29)	<b>BKVN</b> (n=12)	p-Wert
Viruslast > $1 \times 10^3$	15 (51.7)	12 (100.0)	<b>0.003</b>
Viruslast > $1 \times 10^4$	7 (24.1)	9 (75.0)	<b>0.004</b>
Viruslast > $1 \times 10^5$	4 (13.8)	4 (33.3)	0.202
Viruslast > $1 \times 10^6$	2 (6.9)	3 (25.0)	0.139



**Abb. 13 /** Maximale BKV-Viruslast bei einem Grenzwert der Viruslast von  $10^4$  K/ml. Patienten mit BKVN (rechts) hatten signifikant häufiger eine maximale BKV-Viruslast über 10000 K/ml [ $p < 0.05$ ].

#### 4.5.2 Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert

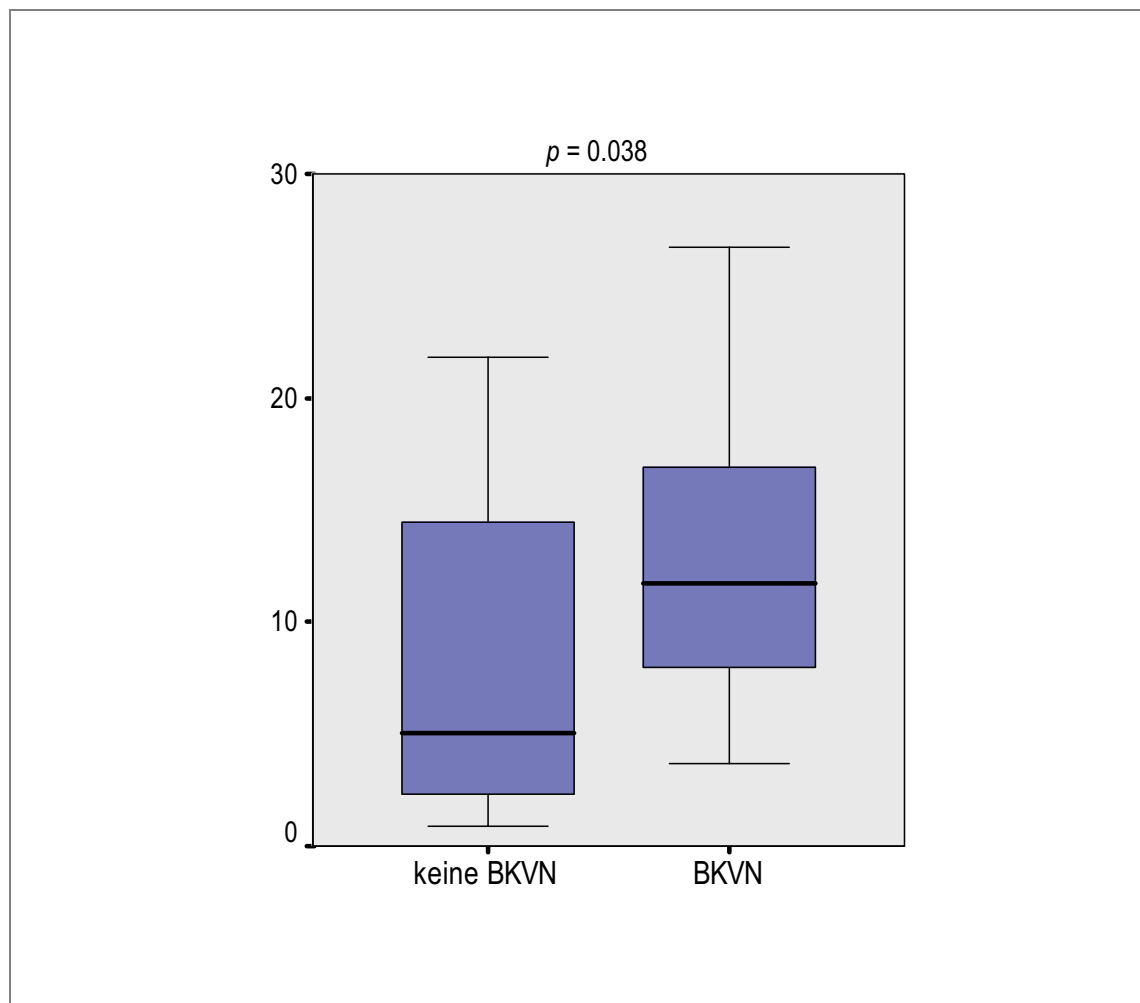
Bei einem Grenzwert der maximalen BKV-Viruslast von  $1 \times 10^4$  K/ml lagen die Sensitivität und die Spezifität in Bezug auf das Vorhandensein einer BKVN lediglich bei 75%, der positive Vorhersagewert bei 56.3% und der negative Vorhersagewert bei 88.0%.



#### 4.5.3 Dauer der BKV-Virämie

Die durchschnittliche BKV-Virämiedauer lag bei Patienten mit BKVN bei zwölf Monaten ( $M = 13.5 \pm SD = 7.3$ ) und bei denjenigen ohne BKVN-Nachweis bei fünf Monaten ( $M = 8.4 \pm SD = 7.3$ ) (s. Tab. 28 und Abb. 14). Bei Normalverteilung im Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest wurde der T-Test berechnet: es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Virämiedauer und dem Auftreten der BKVN, bei Varianzhomogenität war  $p = 0.038$  [ $t(27) = -1.844$ ,  $p = 0.038$ , einseitig getestet bei publizierten Daten, die eine Korrelation zwischen verlängerter BKV-Virämiedauer und Auftreten einer BKVN sahen (162)].

Tab. 28 / Virämiezeit			
	keine BKVN ( $n = 17$ )	BKVN ( $n=12$ )	$p$ -Wert
BKV-Virämiedauer in Monate [ $Md(Q)$ ]	5.1 (2.3 – 15.4)	11.7 (7.6 – 17.3)	<b>0.038</b>
range in Monate	1-22	4-27	

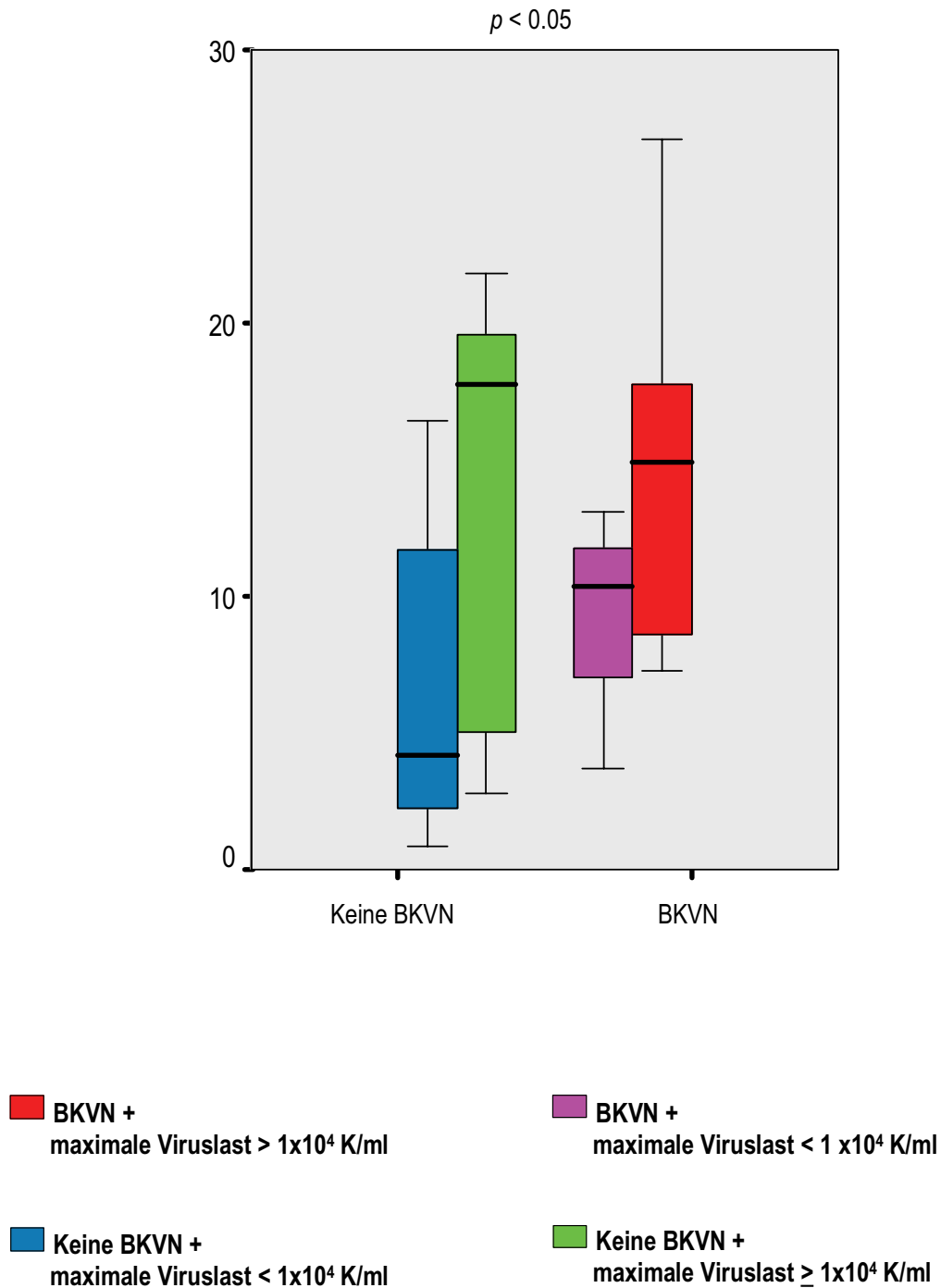


**Abb. 14 / Virämiedauer.** Signifikanter Unterschied der Virämiedauer bei Patienten mit und ohne BKVN [einseitig getestet, T-Test,  $p < 0.05$ ].

#### 4.5.4 Prädiktiver Wert der Kombination von Virämiezeit und maximaler Viruslast

Die Virämiedauer bei Patienten mit BKVN und einer Viruslast kleiner  $1 \times 10^4$  K/ml betrug neun Monate, bei einer Viruslast größer  $1 \times 10^4$  K/ml lag sie bei fünfzehn Monaten. Patienten ohne BKVN und maximaler BKV-Viruslast kleiner  $1 \times 10^4$  K/ml hatten eine Virämiezeit von sechs Monaten, bei einer Viruslast größer  $1 \times 10^4$  K/ml lag sie bei dreizehn Monaten. Bei kleiner Stichprobe wurde anstatt einer ANOVA der Kruskal-Wallis Test durchgeführt. Er erwies sich als signifikant [ $\chi^2(3) = 8.276, p < 0.05$ ] (s. Tab. 29 und Abb. 15). Als post hoc Test wurde der Mann Whitney U-Test zum Vergleich zwischen Gruppe 2 und Gruppe 3 durchgeführt (Bonferroni-Korrektur des Signifikanzniveaus = 0.41). Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang mit dem Auftreten einer BKVN bei der Kombination einer maximalen BKV-Viruslast über  $1 \times 10^4$  K/ml und dem gleichzeitigen Vorhandensein einer Virämiedauer von 15 Monaten [ $U = 17.0, z = -2.629, p < 0.41, zweiseitig$  getestet].

Tab. 29 / Kombination von Virämiezeit und maximaler BKV-Viruslast				
Gruppe	<i>n</i>	Virämiedauer in Monaten ( <i>M</i> ± <i>SD</i> )	<i>p</i> -Wert Kruskal-Wallis	<i>p</i> -Wert Mann-Whitney
1 / BKVN + maximale BKV-Viruslast < $10^4$ K/ml	3	9.0 (± 4.8)		
2 / <b>BKVN + maximale BKV-Viruslast ≥ <math>10^4</math> K/ml</b>	9	15.0 (± 7.5)	<b>0.041</b>	<b>0.009</b>
3 / <b>Keine BKVN + maximale BKV-Viruslast &lt; <math>10^4</math> K/ml</b>	12	6.4 (± 5.7)		
4 / Keine BKVN + maximale BKV-Viruslast ≥ $10^4$ K/ml	5	13.4 (± 8.8)		

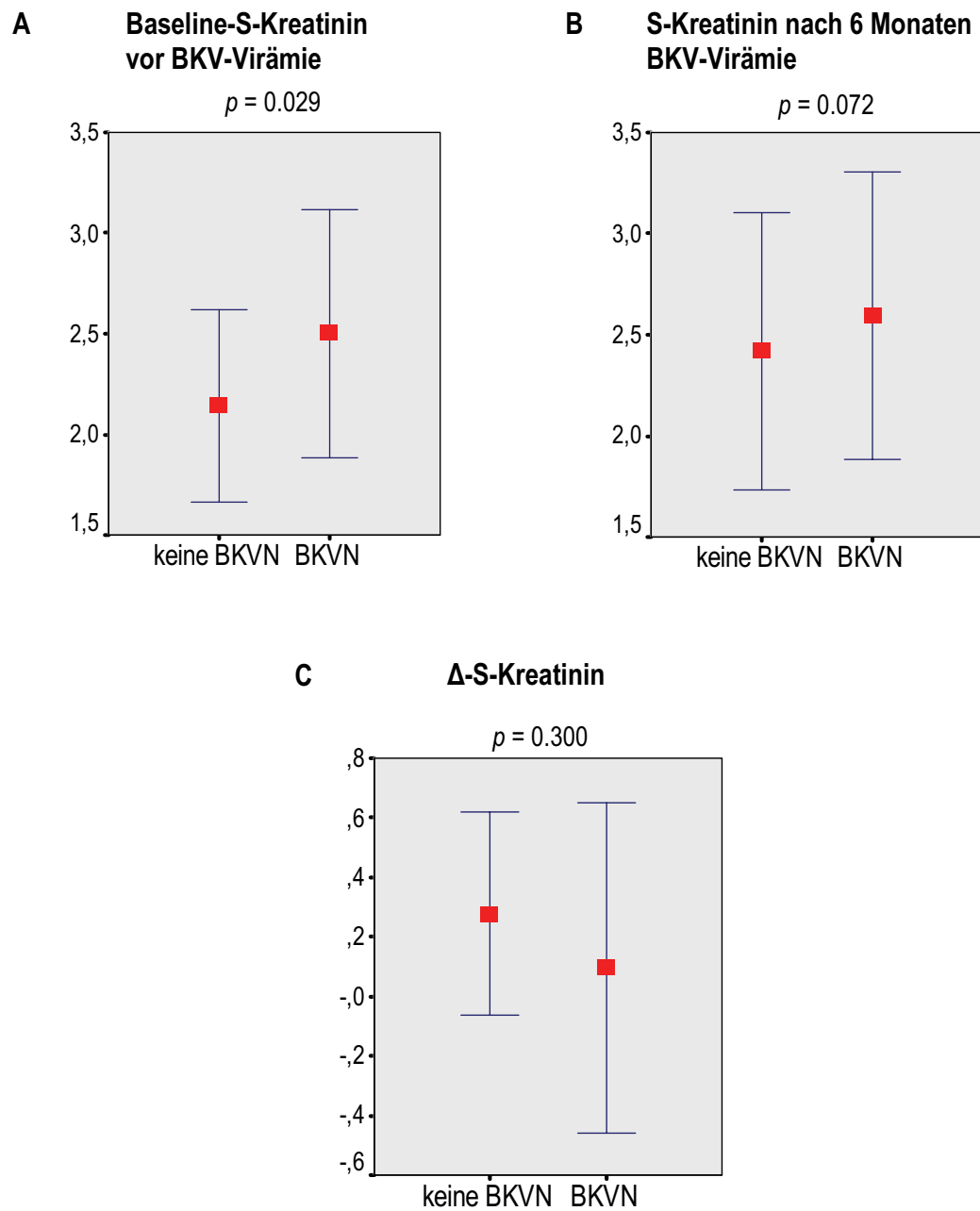


**Abb. 15 / Virämiedauer und maximale BKV-Viruslast.** Patienten mit BKVN und maximaler BKV-Viruslast > 10<sup>4</sup> K/ml (rot) weisen eine signifikant längere Virämiedauer auf als Patienten ohne BKVN und maximaler BKV-Viruslast < 10<sup>4</sup> K/ml (blau) [ $p < 0.001$ ].

#### 4.5.5 S-Kreatinin

Patienten ohne BKVN hatten vor Auftreten der BKV-Virämie ein Baseline-S-Kreatinin von 2.1 mg/dl, bei den Patienten mit BKVN lag es mit 2.5 mg/dl signifikant höher (s. Tab. 30 und Abb. 16). Sechs Monate nach Beginn der BKV-Virämie war das S-Kreatinin der BKVN-Patienten durchschnittlich auf 2.4 mg/dl angestiegen ( $\Delta$ -S-Kreatinin 0.3 mg/dl) und bei denjenigen ohne BKVN-Nachweis auf 2.6 mg/dl ( $\Delta$ -S-Kreatinin 0.1 mg/dl). Zur Berechnung der Signifikanz diente der Mann-Whitney U Test. Er zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Baseline-S-Kreatinin und dem Vorhandensein einer BKVN [U = 54.0, z = -2.186, p < 0.05, zweiseitig getestet]. Der 6-Monats-Wert war nicht signifikant verschieden, zeigte aber tendenziell erhöhte S-Kreatinin-Werte bei Patienten mit BKVN, was auch durch den p-Wert von 0.072 deutlich wurde [U = 63.5, z = 1.802, p < .1, zweiseitig getestet]. Das  $\Delta$ -S-Kreatinin korrelierte nicht mit dem Auftreten der BKVN [U = 82.5, z = -1.037, p > 0.05, zweiseitig getestet].

<b>Tab. 30 / S-Kreatinin vor und während BKV-Virämie</b>			
<b>S-Kreatinin</b> in mg/dl [ <i>M</i> $\pm$ <i>SD</i> ]	keine <b>BKVN</b> ( <i>n</i> =24)	<b>BKVN</b> ( <i>n</i> =9)	<i>p</i> -Wert
Baseline-S-Kreatinin	2.1 $\pm$ 1.1	2.5 $\pm$ 0.8	<b>0.029</b>
6-Monats-S-Kreatinin	2.4 $\pm$ 1.6	2.6 $\pm$ 0.9	<b>0.072</b>
$\Delta$ -S-Kreatinin	0.3 $\pm$ 0.8	0.1 $\pm$ 0.7	0.300

**Abb. 16 / S-Kreatinin-Verlauf**

**A** Das S-Kreatinin vor Auftreten der BKV-Virämie war bei den Patienten mit BKVN signifikant höher [ $p < 0.05$ ].

**B** Nach sechs Monaten BKV-Virämie lag das S-Kreatinin bei den Patienten mit BKVN durchschnittlich höher, es zeigte sich jedoch keine Signifikanz [ $p > 0.05$ ].

**C** In beiden Gruppen ist das S-Kreatinin während der BKV-Virämie leicht angestiegen ( $\Delta$ -S-Kreatinin) [ $p > 0.05$ ].

## 4.6 Therapeutische Konsequenzen und Transplantat-Überleben

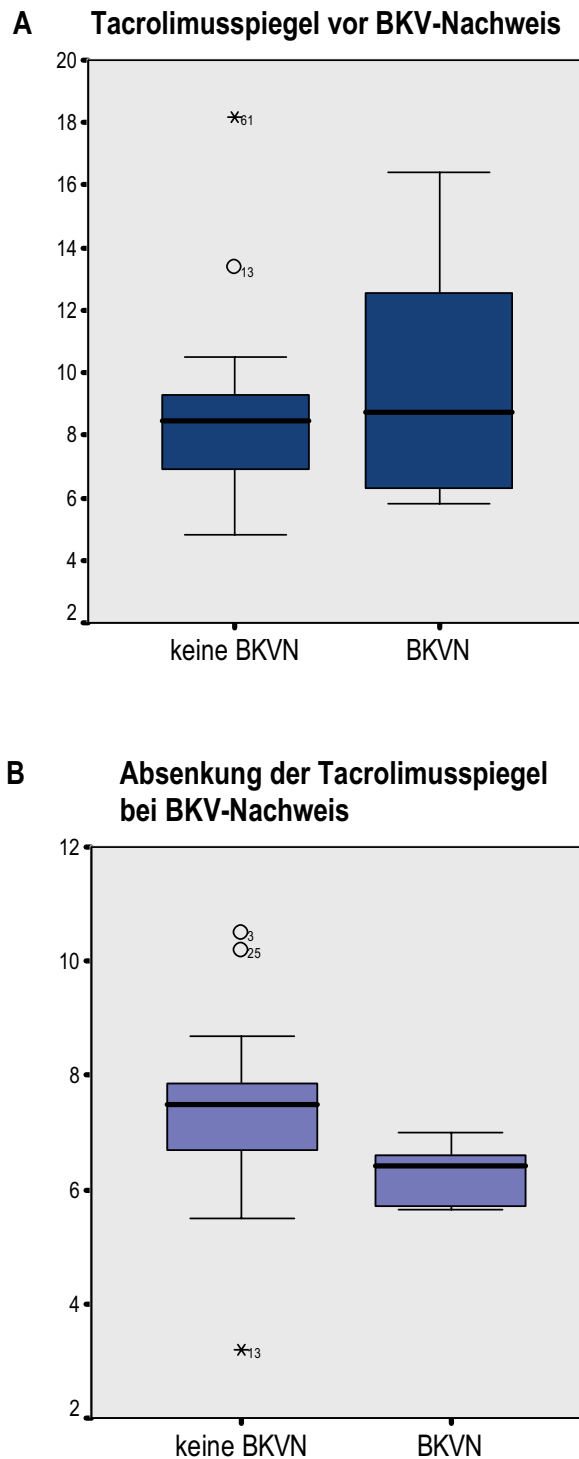
### 4.6.1 Reduktion der Immunsuppression

Vor dem Auftreten der BKV-Virämie erhielten die meisten Patienten eine Dreifach-Immunsuppression bestehend aus Glukokortikosteroiden, Calcineurin-Inhibitoren und MMF [ $p$ -Werte  $> 0.05$ , zweiseitig getestet]. Sirolimus und Everolimus kamen nicht zum Einsatz (s. Tab. 31).

<b>Tab. 31 / Immunsuppressive Therapie vor BKV-Virämie</b>			
Immunsuppressive Therapie [n(%)]	keine BKVN (n=24)	BKVN (n=8)	$p$ -Wert
Zweifach-Immunsuppression	4 (16.7)	1 (12.5)	1.0
Dreifach-Immunsuppression	20 (83.3)	7 (87.5)	
<b>Medikamente</b>			
Mycophenolat-Mofetil	22 (91.7)	7 (87.5)	1.0
Calcineurin-Inhibitoren	24 (100)	8 (100)	n.a.
Glukokortikosteroide	22 (91.7)	8 (100)	1.0
Sirolimus/ Everolimus	0 (n.a.)	0 (n.a.)	n.a.
Abk. n.a.: nicht auswertbar			

Die Tacrolimusspiegel vor der Erstdiagnose der BKV-Virämie lagen bei den Patienten mit nachfolgender BKVN tendenziell höher (s. Tab. 32) als bei denjenigen ohne BKVN, jedoch war der Unterschied nicht signifikant [ $t(21) = -.616$ ,  $p > 0.05$ , zweiseitig getestet]. Auch während der Phase der BKV-Virämie waren die Tacrolimusspiegel der Patienten mit BKVN geringer als derer ohne Nephropathie. Sie sind stärker gesenkt worden [ $t(21) = -.167$ ,  $p > 0.05$ , zweiseitig getestet] (s. Tab. 32 und Abb. 17).

<b>Tab. 32 / Tacrolimusspiegel vor und während der BKV-Virämie</b>			
Tacrolimusspiegel in ng/ml	keine BKVN (n=17)	BKVN (n=6)	$p$ -Wert
Vor BKV-Virämie [ $M \pm SD$ (Q)]	$8.7 \pm 3.2$ (6.7 – 9.6)	$9.8 \pm 4.2$ (6.2 – 13.5)	0.545
Während BKV-Virämie [ $M \pm SD$ (Q)]	$7.3 \pm 1.7$ (6.5 – 7.9)	$6.3 \pm 0.5$ (5.7 – 6.7)	0.167



**Abb. 17 / Tacrolimusspiegel**

**A** Vor der BKV-Virämie lagen die Spiegel der Patienten mit BKVN leicht über den Spiegeln der Patienten ohne Nephropathie. **B** Im Zuge der BKV-Virämie sind die Spiegel in beiden Gruppen gesenkt worden, in der Gruppe mit BKVN stärker (unten) [ $p$ -Werte  $> 0.05$ ].

Auffällig an der Grafik ist der große Boxplot der Patienten mit BKVN vor Virämie (A, rechts). Dies ist ein Hinweis darauf, dass die Tacrolimusspiegel in einer großen Streubreite lagen (zwischen 6 und 16 ng/dl). Während der Virämie wurden die Tacrolimusspiegel maximal reduziert. Dies wird deutlich durch den Boxplot in B rechts, der sehr kleine Quartile aufweist. Auch in dieser Grafik befinden sich die Mediane nicht im Bereich der Mittelwerte als möglicher Hinweis auf eine Nicht-Normalverteilung der Daten bei kleinem Patientenumfang.

Bei allen Patienten mit BKVN wurde nach Auftreten der BKV-Virämie die immunsuppressive Therapie reduziert (s. Tab. 33), entweder durch Reduktion der Dosis oder der Anzahl der Medikamente. Auch bei Patienten ohne BKVN wurde in 86% der Fälle die Immunsuppression gesenkt mit Ausnahme von vier Patienten mit sehr niedriger BKV-Viruslast (range 2 – 23 K/ml).

<b>Tab. 33 / Reduktion der Immunsuppression im Verlauf der BKV-Virämie</b>			
	keine <b>BKVN</b> (n=29)	<b>BKVN</b> (n=12)	p-Wert
Anzahl der Patienten mit Reduktion der immunsuppressiven Therapie [n(%)]	25 (86.2)	12 (100)	0.302

#### 4.6.2 Immunsuppressive Therapie zum Zeitpunkt der maximalen BKV-Viruslast

Zum Zeitpunkt der maximalen BKV-Viruslast standen die meisten Patienten mit BKVN unter einer Zweifach- und die meisten ohne BKVN unter einer Dreifach-Immunsuppression (s. Tab. 34). Im Chi-Quadrat Test zeigte sich ein signifikanter Unterschied [ $\chi^2$  (2) = 7.072,  $p < 0.05$ , zweiseitig getestet].

Die Kombination von Calcineurin-Inhibitoren und Glukokortikosteroide wurde in den meisten Fällen verabreicht. Sirolimus und Everolimus kamen nicht zum Einsatz ( $p$ -Werte  $> 0.05$ ).

MMF wurde in der Gruppe mit BKVN bei 42% der Patienten gegeben, in der Kontrollgruppe bei 83% der Fälle. Hier zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang im Chi-Quadrat Test [ $\chi^2$  (1) = 6.923,  $p < 0.05$ , zweiseitig getestet].

<b>Tab. 34 / Immunsuppressive Therapie zum Zeitpunkt der maximalen BKV-Viruslast</b>			
Immunsuppressive Therapie [n(%)]	keine <b>BKVN</b> (n=29)	<b>BKVN</b> (n=12)	p-Wert
Monotherapie	1 (3.4)	0 (n.a.)	
Zweifach-Immunsuppression	5 (17.2)	7 (58.3)	<b>0.029</b>
Dreifach-Immunsuppression	23 (79.3)	5 (41.7)	
<b>Medikamente</b>			
Calcineurin-Inhibitoren	28 (96.6)	12 (100)	1.0
Glukokortikosteroide	28 (96.6)	12 (100)	1.0
Sirolimus/ Everolimus	0 (n.a.)	0 (n.a.)	n.a.
Mycophenolat-Mofetil	24 (82.8)	5 (41.7)	<b>0.009</b>
Abk. n.a.: nicht auswertbar			



### 4.6.3 Adjuvante medikamentöse Therapie

Unter Berücksichtigung des Einzelfalls mit BKVN im Jahre 2005, bei dem die BKVN nach Leflunomid-Therapie und reduzierter Immunsuppression in einer Verlaufsbiopsie in 2006 nicht mehr nachgewiesen wurde (s. o.), sind drei Patienten mit Leflunomid behandelt worden (s. Tab. 35). Alle drei Patienten wurden nicht erneut dialysepflichtig. In einem weiteren Fall mit BKVN-Nachweis im Jahre 2006 wurde sowohl Cidofovir als auch Leflunomid gegeben (s. Tab. 35). Bei diesem Patienten wurde primär die immunsuppressive Therapie gesenkt (Tacrolimus- und MMF-Spiegel) und gleichzeitig Cidofovir verabreicht (6 Zyklen Cidofovir, Gabe einmal wöchentlich) entsprechend dem Studienprotokoll nach Kuypers et al. aus dem Jahre 2005 (156). Zur Nephroprotektion wurde intravenös Probenecid gegeben und eine Flüssigkeitstherapie durchgeführt. Trotz Therapie konnte die Viruslast nicht vermindert werden und es kam zur weiteren Verschlechterung der Transplantatfunktion. Die Verlaufsbiopsie zeigte eine Zunahme der tubulointerstitiellen Schädigung. Daraufhin wechselte man die Therapie auf Leflunomid, wodurch jedoch der vollständige Transplantatverlust mit konsekutiver Dialysepflicht nicht verhindert werden konnte. Der Patient wurde 2008 erneut dialysepflichtig und starb im Jahre 2009.

Tab. 35 / Medikamentöse Therapie der BKVN	
	Transplantat-Erhalt
1 Patient mit Leflunomid (BKVN in 2005)	ja
3 Patienten mit Leflunomid (BKVN 2006 – 2009)	ja
1 Patient mit Leflunomid und Cidofovir	nein

### 4.6.4 Transplantat-Überleben

Bei 83% der Patienten mit BKV-Virämie, die bioptisch auf eine BKVN untersucht wurden, konnte die Funktion der Transplantatniere im Beobachtungszeitraum erhalten bleiben (s. Tab. 36). Vier Patienten ohne Nachweis einer BKVN (13.8%) wurden erneut dialysepflichtig: In einem Fall zeigte sich eine Rekurrenz der auch ursprünglich für die terminale Niereninsuffizienz verantwortlichen membranproliferativen Glomerulonephritis im Transplantat mit konsekutiver Verschlechterung der Transplantatfunktion. Eine erneute chronische Dialysebehandlung war etwa zwei Jahre nach NTX indiziert. In einem weiteren Fall zeigte sich eine Transplantatglomerulopathie mit vaskulärer Abstoßung sowie eine Tubulusatrophie und eine interstitielle Fibrose, aufgrund derer der Patient sechs Jahren nach der Transplantation erneut hämodialysepflichtig wurde. In einem dritten Fall wurde der Patient 16 Monate nach NTX erneut dialysepflichtig. In der Nierenbiopsie zeigte sich eine diffuse Tubulusatrophie, eine interstitielle Fibrose,

Veränderungen vom CNI assoziierten Typ sowie Zeichen einer vaskulären Abstoßung. Bei einem weiteren Patienten kam es aufgrund einer Transplantat-Glomerulitis sowie eines mittelschweren teils reversiblen Tubulusschaden nach Leichen-NTX mit Niereninsuffizienz unklarer Genese nicht zur Aufnahme der Transplantat-Funktion, so dass der Patient durchgehend hämodialysiert wurde.

Bei Patienten mit bioptisch gesicherter BKVN konnte die Transplantatfunktion in zwei Fällen nicht gesichert werden. Einer der Patienten wurde mit Cidofovir und Leflunomid therapiert (s.o.). Er war der einzige Patient, der nachweislich im Zuge des durch die BKVN verursachten Schadens, die Transplantatfunktion verlor. Der andere Patient zeigte ein aktuelles Transplantatversagen im Zuge einer Norovirus-Infektion. In einer vorhergehenden Nierenbiopsie fand sich zudem eine interstitielle Nephritis sowie Zystenbildungen. Die Leichennierentransplantation war etwa elf Monate vor Verlust der Transplantatfunktion bei terminaler Niereninsuffizienz aufgrund von Schrumpfnieren unklarer Genese erfolgt.

Zwei Patienten mit BKVN starben im Beobachtungszeitraum bis Ende 2009 (18.2%), jedoch keiner der Patienten ohne BKVN. Der  $p$ -Wert (0.078) zeigte ein nahezu signifikantes Ergebnis, das aufgrund der kleinen Fallzahl jedoch nur unter Vorbehalt auswertbar ist (s. Tab. 36).

<b>Tab. 36 / Transplantat-Überleben</b>			
[n(%)]	keine BKVN	BKVN	$p$ -Wert
Keine Dialysepflicht	25 (86.2)	10 (83.3)	0.577
Dialysepflicht insgesamt	4 (13.8)	2 (16.7)	
davon wegen BKVN	0 (n.a.)	1 (9.1)	n.a.
Tod	0 (n.a.)	2 (18.2)	<b>0.078</b>
Abk. n.a.: nicht auswertbar			

## 5 Diskussion

Die BKV-Virämie tritt bei etwa 30% der Patienten mit NTX auf (6). In Düsseldorf wurde sie lediglich bei 9.5% der untersuchten Patienten nachgewiesen. Die im Rahmen der BKV-Virämie auftretende BKVN ist aufgrund der ansteigenden Inzidenz, dem mit ihr verbundenen hohen Risiko des Transplantatverlusts sowie der problematischen Therapie zu einer ernst zu nehmenden Komplikation nach NTX geworden. Bei Nierentransplantierten wird ihre Inzidenz auf 1 bis 10% geschätzt (8,103,116). Im Transplantationszentrum Düsseldorf wurde sie bei 1.8% der NTX-Patienten nachgewiesen, die zwischen 2007 und 2008 auf BKV-Virämie getestet wurden. Ihre Häufigkeit entspricht somit dem unteren Bereich der durchschnittlich berichteten Datenlage. Die BKVN wurde etwa acht Monate nach der NTX festgestellt. Dies deckt sich ebenfalls mit den Literatur-Angaben, die ein Auftreten vor allem in den ersten zwölf Monaten nach NTX beschreiben zum Zeitpunkt der höchsten Immunsuppression (12,13,104). In der Studie von Chung et al. 2012 wurden prospektiv ähnliche Ergebnisse wie am Transplantationszentrum Düsseldorf beschrieben mit einem BKV Plasma Nachweis in 8% und einer BKVN Rate in 1% der Fälle (163).

### 5.1 Risikofaktoren für BKV-Virämie und BKVN

#### 5.1.1 Risiko für eine BKV-Virämie

Die vorliegende Studie identifiziert verschiedene Risikofaktoren für die Entwicklung einer BKV-Virämie: ein früher Zeitpunkt nach NTX, eine Hoch-Risiko-Mismatch-Konstellation sowie das Ausmaß der immunsuppressiven Therapie. Diesen Faktoren gemeinsam ist das Einhergehen mit einer intensiven Immunsuppression und somit einer geschwächten Immunabwehr. Im Zuge einer erhöhten Immunschwäche sind die Bedingungen für eine Virusreplikation verbessert, was erklären könnte, warum es unter diesen Umständen vermehrt zu einer BKV-Virämie kommt.

In der vorliegenden Studie hatten die Patienten mit Hoch-Risiko-Mismatch-Konstellation signifikant häufiger eine BKV-Virämie ( $p = 0.006$ ), was auch bereits in anderen Arbeiten gesehen wurde (9,164). Patienten mit Hoch-Risiko-Mismatch-Transplantation erhalten eine intensivere immunsuppressive Therapie, um das unter diesen Umständen erhöhte Risiko für akute Abstoßungsreaktionen zu minimieren. So ist eine hohe Mismatch-Risikokonstellation grundsätzlich mit einer intensiveren immunsuppressiven Therapie verbunden. Das Gleiche gilt für den nahen Zeitraum nach NTX: zu diesem Zeitpunkt liegt ebenfalls eine intensivere immunsuppressive Therapie vor, da bekanntlich kurz nach der NTX das Risiko für akute

Abstoßungsreaktion am größten ist. So waren in der vorliegenden Arbeit eine Induktionstherapie und eine Dreifach-Immunsuppression nach NTX (im Gegensatz zu einer dualen Therapie) signifikant mit dem Auftreten der BKV-Virämie assoziiert. Auch in anderen Studien wurden die Induktionstherapie, das Ausmaß der immunsuppressiven Therapie sowie der Zeitpunkt nach NTX als entscheidende Risikofaktoren für die Virusreplikation erkannt (81,165–167). In der vorliegenden Arbeit muss jedoch der Bias berücksichtigt werden, dass seit 2008 alle in Düsseldorf nierentransplantierten Patienten eine Induktionstherapie sowie primär eine Dreifach-Immunsuppression nach NTX erhielten.

Ein weiterer Risikofaktor für das Entwickeln einer BKV-Virämie stellte ein erhöhtes Lebensalter der Patienten dar. Zum Zeitpunkt der NTX waren die Patienten mit BKV-Virämie signifikant älter (58 vs. 50 Jahre,  $p < 0.001$ ). Entsprechend war auch das Lebensalter zum Zeitpunkt der ersten BKV-Untersuchung bei den Patienten mit BKV-Virämie höher als bei denen ohne Virämie (58 vs. 54 Jahre,  $p = 0.07$ ). Somit entwickelten auch Patienten mit ESP-Transplantation (Voraussetzung 65. Lebensjahr oder älter) signifikant häufiger eine BKV-Virämie (33.3% vs. 15.6%,  $p = 0.002$ ). Auch in anderen Studien traten BKV-Replikation und BKVN häufiger ab dem 50. Lebensjahr auf (12,13). Es ist bekannt, dass gerade im hohen Alter die endogene Immunabwehr auch ohne gleichzeitige Immunsuppression gemindert ist. Dies könnte erklären, warum das Virus bei älteren NTX-Patienten häufiger im Blut nachgewiesen wurde.

Es wird empfohlen alle Patienten im ersten Jahr nach NTX auf eine BKV-Virämie zu untersuchen, erst monatlich, dann im drei-monatigem Abstand (168). Die vorliegenden Daten unterstreichen die Bedeutung eines regelmäßigen BKV-Screenings insbesondere in der Frühphase nach Nierentransplantation sowie beim gleichzeitigen Vorliegen weiterer Risikofaktoren wie erhöhtes Lebensalter, ESP-Transplantation und Hoch-Risiko-Mismatch-Konstellation.

In der vorliegenden Arbeit waren zudem gastrointestinale Erkrankungen mit dem Auftreten der BKV-Virämie assoziiert. Signifikant mehr Patienten mit BKV-Virämie litten unter gastrointestinalen Erkrankungen als Patienten ohne Virämie (37% vs. 25%,  $p = 0.035$ , Odds-Ratio = 1.768, 95%KI 1.03 – 3.02,  $p < 0.05$ ). Die Studie erklärt jedoch nicht, warum diese Erkrankungs-Gruppe mit der BKV-Virämie assoziiert sind. In anderen Studien wurden sie bislang nicht als Risikofaktor für die BKV-Replikation aufgeführt (106). In prospektiven Studien muss geklärt werden, welche gastrointestinalen Erkrankungen im Speziellen mit der Virämie assoziiert sind und auf welchem Weg sie eine BKV-Virämie propagieren.

### 5.1.2 Risikofaktoren für die Entwicklung einer BKVN

Als Risikofaktor für die BKVN konnte der Diabetes mellitus identifiziert werden. Bei Patienten mit BKVN lag signifikant häufiger ein Diabetes mellitus vor (42%) als bei Patienten ohne BKVN (10%) [OR = 6.19, 95%KI 1.181 – 32.457,  $p < 0.05$ ]. Dies deckt sich mit Angaben aus anderen Arbeiten (13,20,169). So sollte bei Patienten mit Diabetes mellitus und gleichzeitigem Nachweis einer BKV-Virämie die Indikation zum bioptischen Nachweis einer BKVN früher gestellt werden als bei Patienten ohne Diabetes mellitus. Bei niedriger Mismatch-Konstellation und somit niedrigerem immunologischen Risiko für eine Abstoßungsreaktion sollte zur Vermeidung einer BKVN eine stärkere Reduktion der immunsuppressiven Therapie bei Nachweis einer BKV-Virämie in Erwägung gezogen werden.

In der vorliegenden Arbeit waren die Induktionstherapie und Dreifach-Immunsuppression nach NTX zwar signifikant mit der BKV-Virämie (s.o.), jedoch nicht mit der BKVN assoziiert, obwohl mehr Patienten mit BKVN eine Induktionstherapie erhielten (41.7% vs. 27.6%). Auch die Tacrolimusspiegel vor Virämie lagen bei den Patienten mit BKVN durchschnittlich bei 9.8 ng/ml und bei denen ohne BKVN bei 8.7 ng/ml. Sie waren bei Patienten mit BKVN also tendenziell höher, obwohl - vermutlich aufgrund der geringen Fallzahlen - kein Signifikanz-Niveau erzielt wurde. Dies entspricht anderen Veröffentlichungen, die eine Korrelation eines höherer Tacrolimusspiegel mit dem Entwickeln einer BKVN nachwiesen bzw. über eine geringere BKVN-Inzidenz unter gesenktem Tacrolimus-spiegel berichteten (170,171). Entsprechend zeigt die vorliegende Untersuchung, dass am Transplantationszentrum Düsseldorf die Tacrolimusspiegel bei Auftreten einer BKV-Virämie in beiden Gruppen gesenkt wurde. Eine stärkere Reduktion erfolgte im weiteren Verlauf nach histologischer Sicherung einer BKVN.

Trotz Identifizierung des Ausmaßes der immunsuppressiven Therapie, einer Induktionstherapie oder einem erhöhten Tacrolimusspiegel als Risikofaktoren für eine BKV-Virämie konnte in dieser Studie kein additiver signifikanter Zusammenhang mit dem Auftreten der BKVN in BKV-Virämie Patienten nachgewiesen werden. In vielen anderen Studien war das Ausmaß einer immunsuppressiven Therapie mit der BKVN assoziiert. Auch wenn die vorliegenden Daten keine Signifikanz zeigen, weisen sie einen Trend auf, der den Literaturangaben entspricht. Hier könnte die geringe Fallzahl eine Rolle spielen, die das Erreichen einer Signifikanz erschwert. Weiterhin scheint der Bias Einfluss zu nehmen, dass in Düsseldorf ab 2008 alle Patienten mit NTX eine Induktionstherapie erhielten und somit eine Unterscheidung erschwert wird. Additiv wurden in diesen Untersuchungen im Gegensatz zur vorliegenden Studie als

Kontrollgruppe nicht Patienten mit positivem BKV-Nachweis ohne BKVN untersucht, sondern BKVN-negative NTX-Patienten ohne Berücksichtigung des BKV-Virämie-Status (5,10,11).

### 5.1.3 Risikofaktoren BKV-Virämie vs. BKVN

Interessanterweise unterscheiden sich in der vorliegenden Studie die Risikofaktoren für eine BKV-Virämie von denen der BKVN. Erhöhtes Lebensalter, Hoch-Risiko-Mismatch-Konstellation, immunsuppressive Therapie oder gastro-intestinale Erkrankungen waren mit der BKV-Virämie, jedoch nicht mit der BKVN assoziiert. Der Diabetes mellitus wurde als Risikofaktor für die BKVN, aber nicht für die BKV-Virämie identifiziert. Die geringe Fallzahl der Patienten mit BKVN könnte hierbei eine Rolle spielen. Die Daten geben Hinweise darauf, dass eine geschwächte Immunabwehr die BKV-Virämie begünstigt. Um die BKVN auszulösen, scheinen jedoch additive Faktoren erforderlich zu sein, wie z. B. der Diabetes mellitus - eine Systemerkrankung, die ebenfalls das Immunsystem herabsetzt. Jedoch tritt die BKVN vor allem in den ersten 12 Monaten nach der NTX auf (12,13,104). Für die diabetisch bedingten Nierenschäden ist jedoch in der Regel ein längerer Zeitraum notwendig. Warum sich die Risikofaktoren zwischen BKV-Virämie und BKVN unterscheiden, bleibt also weitgehend ungeklärt und sollte näher untersucht werden.

## 5.2 Prädiktive Marker für die Entwicklung einer BKVN

### 5.2.1 Maximale BKV-Viruslast und Virämiezeit

Eine maximale BKV-Viruslast von  $10^4$  K/ml wird in der Literatur als Risikofaktor für die BKVN und somit als Richtwert für die Senkung der immunsuppressiven Therapie oder die Durchführung einer Biopsie gewertet (5,168). Auch die vorliegende Studie bestätigt, dass eine maximale BKV-Viruslast von  $\geq 10^4$  K/ml häufiger bei Patienten mit BKVN auftritt. Zudem zeigen die vorliegenden Daten, dass die Patienten mit BKVN eine längere BKV-Virämiezeit aufweisen, als Patienten ohne BKVN.

In dieser Studie war die maximale BKV-Viruslast der Patienten mit BKVN signifikant höher als derer ohne Nephropathie ( $5.5 \times 10^4$  vs.  $1.2 \times 10^3$  K/ml), was mit den Ergebnissen aus anderen Studien konform ist (9,162). Es bestand zudem ein signifikanter Zusammenhang mit der BKVN im Bereich von  $1 \times 10^3$  und  $1 \times 10^4$  K/ml ( $p < 0.01$ ). Für  $1 \times 10^5$  und  $1 \times 10^6$  K/ml ergaben sich keine Signifikanzen. Dies verdeutlicht, dass Patienten mit und auch ohne BKVN vereinzelt eine sehr hohe BKV-Viruslast über  $1 \times 10^5$  K/ml entwickeln können.

Pollara et al. 2011 stellten für einen BKV-Viruslast von  $4.1 \log_{10}$  K/ml eine Spezifität von 100% fest (172). In dieser Studie lagen Spezifität und Sensitivität eines maximale BKV-Viruslast von  $1 \times 10^4$  K/ml jedoch lediglich bei jeweils 75%.

Gleichzeitig wurde festgestellt, dass nicht nur die maximale BKV-Viruslast, sondern auch die Dauer der BKV-Virämie entscheidend ist. So wurde zwar eine sehr hohe Viruslast über  $1 \times 10^5$  K/ml auch bei Patienten ohne BKVN festgestellt, ihre Virämiezeit war jedoch kürzer als bei Patienten mit BKVN. In anderen Arbeiten wurde bereits darauf hingewiesen, dass die Virämiedauer beachtet werden sollte. Hirsch 2005 empfiehlt bei einer BKV-Viruslast im Plasma über  $10^4$  K/ml über einen Zeitraum von mehr als drei Wochen eine Biopsie zum Ausschluss einer BKVN durchzuführen (5). In den KDIGO Guideline 2010 wird zudem empfohlen, bei einer persistierenden BKV-Virämie und einer BKV-Viruslast über  $10^4$  K/ml die Immunsuppression zu senken (168). Schaub et al. 2010 bestätigten, dass die Virämiezeit bei Patienten mit BKVN signifikant länger war als bei denen ohne BKVN (9 Monate vs. 3 Monate) (162). Auch in der vorliegenden Studie wiesen die Patienten mit BKVN eine signifikant längere Virämiedauer auf als die Patienten ohne BKVN (12 Monaten vs. 5 Monate). Es bleibt anzumerken, dass die Virämiedauer bei gerichteter Hypothese einseitig getestet wurde. Zweiseitig getestet war das Ergebnis mit  $p = 0.059$  nicht signifikant, beschrieb aber eine eindeutige Tendenz. Die fehlende Signifikanz mag dadurch entstanden sein, dass aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie und somit fehlender Regelmäßigkeit der Vorstellungstermine im Transplantationszentrum die Virämiedauer nicht exakt bestimmt wurde. Der hier beobachtete Trend könnte mit einer größeren Fallzahl in einer prospektiven Studie vermutlich eine Signifikanz beweisen. Trotzdem zeigten die vorliegenden Daten, dass die Kombination eines maximale BKV-Viruslast von  $1 \times 10^4$  K/ml und einer verlängerten Virämiedauer signifikant mit der BKVN assoziiert ist.

Es bleibt zu klären, ab welcher Virämiedauer die immunsuppressive Therapie gesenkt werden sollte. In dieser Studie war eine Virämie-Dauer von 11.7 Monaten (Median) mit der BKVN assoziiert. Dies erscheint sehr lang, auch im Vergleich zur bestehenden Literatur. Patienten ohne BKVN wiesen im Median eine Virämie-Dauer von fünf Monaten auf. Spätestens nach Ablauf von fünf Monaten sollte daher eine Reduktion der Immunsuppression oder zu mindestens die Durchführung eine Biopsie diskutiert werden.

Zusammenfassend wurde gezeigt, dass eine maximale BKV-Viruslast von  $10^3$  und  $10^4$  K/ml sowie eine verlängerte Virämiedauer ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer BKVN darstellen und als prädiktiver Marker in der Diagnostik dienen können. Vor

allem die Kombination aus langer Virämiedauer und hoher Viruslast wiesen ein erhöhtes BKVN-Risiko auf.

### 5.2.2 Transplantatfunktion

In dieser Untersuchung hatten die Patienten mit BKVN zum Zeitpunkt des ersten BKV-Nachweises im Schnitt ein höheres S-Kreatinin, welches jedoch während der BKV-Virämie nicht stärker anstieg als in der Vergleichsgruppe (2.5 mg/dl vs. 2.1 mg/dl,  $p = 0.029$ ). Dies entspricht anderen Publikationen. Patienten mit BKVN wurden gerade wegen einer Verschlechterung der Nierenfunktion auffällig (10,173). In einer anderen Studie stieg das S-Kreatinin unter BKV-Virämie bei einem Teil der BKVN-Patienten an, erholte sich später aber wieder (162). In der vorliegenden Arbeit zeigte sich ebenfalls ein höhere S-Kreatininwert der BKVN Patienten nach einer sechs monatigen Virämiedauer im Vergleich zu NTX-Patienten ohne BKVN ( $p = 0.072$ ). Im Vergleich zu BKVN-negativen Patienten konnte jedoch in BKVN-positiven Patienten keine additive Transplantatfunktionsverschlechterung im weiteren Verlauf beobachtet werden ( $\Delta$ -S-Kreatinin,  $p > 0.05$ ). Die beobachtete Senkung der immunsuppressiven Therapie hat hier vermutlich bereits protektiv gewirkt und eine weitere Funktionsverschlechterung verhindert.

## 5.3 Therapie und Transplantat-Überleben

### 5.3.1 Therapeutische Konsequenzen nach BKVN

In verschiedenen Studien wurde gezeigt, dass durch Senkung der immunsuppressiven Therapie das Transplantat-Überleben nach BKVN verlängert und die Viruslast vermindert werden kann (20,174). Auch in Düsseldorf wurde im Fall einer BKVN zunächst die immunsuppressive Therapie gesenkt und insbesondere von einer dreifachen auf eine zweifache Immunsuppression gewechselt (Dreifach-Immunsuppression vor BKV-Virämie 88%, Dreifach-Immunsuppression zur maximalen BKV-Viruslast 42%). Vor allem MMF wurde bei den Patienten mit BKVN aus dem Therapieschema entfernt (MMF vor BKV-Virämie 90%, MMF zur maximalen BKV-Viruslast 42%). Durch diese Maßnahmen konnte die Transplantatfunktion bei den meisten Patienten aufrechterhalten werden. Anzumerken bleibt, dass es bei den Patienten mit BKVN prozentual gesehen fast doppelt so häufig zu Abstoßungsreaktionen nach BKV-Virämie kam (25% vs. 14 %), evtl. bedingt durch die Senkung der immunsuppressiven Therapie oder durch die lokale Virus-induzierte Inflammation. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant ( $p = 0.398$ ) und trotz



erhöhter Abstoßungsrate konnte die Transplantatfunktion bei über 80% der Patienten gesichert werden.

Bei einigen Patienten wurde zusätzlich zur Senkung der Immunsuppression eine additive Therapie mit Leflunomid oder Cidofovir begonnen, begründet durch publizierte Therapie-Erfolge mit Leflunomid aus anderen Studien (175,176). Bei allen Patienten, die mit Leflunomid allein behandelt wurden, konnte die Transplantat-Funktion gesichert werden, wenn auch bei einem Patienten nur eingeschränkt. Bei dem Patienten, der zuvor mit Cidofovir behandelt wurde, konnte aus unklarer Ursache Leflunomid keinen Erfolg zeigen. Weiterhin konnte auch in den anderen Fällen mit lediglich Reduktion der immunsuppressiven Therapie die Transplantatfunktion erhalten werden, sodass sich auch hier keine additive positive Wirkung des Leflunomid belegen lässt. Hier ist zudem die kleine Fallzahl anzumerken. Ein signifikanter Vorteil einer Leflunomid-Therapie additiv zur Reduktion der Immunsuppression konnte zudem in anderen Studien nicht immer beobachtet werden. Des Weiteren muss auf Nebenwirkung unter Leflunomid-Therapie wie Anämie, Thrombozytopenie und Alopezie hingewiesen werden (140). Die Therapie mit Cidofovir wird in der Regel mit der Gabe von Probenecid kombiniert, um die Nephrotoxizität des Cidofovir zu minimieren. Probenecid hemmt die renale tubuläre Ausscheidung des Cidofovir. Bei der Behandlung der BKVN ist dies jedoch kontraproduktiv, da Cidofovir gerade in den Nierentubuli, dem Ort der Virusreplikation, benötigt wird (135). Im vorliegenden Fall ist Probenecid verabreicht worden. Dies könnte eine Erklärung dafür sein, warum Cidofovir gegen das BKV keine Wirkung zeigte. Denn in der Kontrollbiopsie nach Cidofovir-Gabe hatte der renale Schaden sogar zugenommen.

Die Senkung der immunsuppressiven Therapie scheint nach Diagnosestellung BKVN die wichtigste therapeutische Maßnahme zu sein.

### **5.3.2 Transplantat-Überleben**

Das Transplantat-Überleben nach BKV-Virämie im Transplantationszentrum Düsseldorf war mit über 80% sehr erfreulich. Die Übersichtsarbeit von Hirsch et al. aus dem Jahr 2005 verdeutlicht, dass der Transplantat-Verlust nach BKVN in den Zentren stark variiert. Zwischen 2002 und 2003 reichte er bei elf verschiedenen Zentren von 0% bis 100% (Mittelwert 46.2%) (5). Der Transplantat-Verlust nach BKVN im Transplantationszentrum Düsseldorf lag bei 9 % (n = 1) und war somit geringer als durchschnittlich beobachtet.

BKVN Patienten wiesen eine höhere Mortalitätsrate auf im Vergleich zu Patienten mit lediglich BKV-Virämie ohne BKVN Nachweis (18% vs. 0%,  $p = 0.078$ ). Sie litten zudem häufiger an Begleiterkrankungen und waren älter als Patienten ohne BKVN. Der Unterschied war nicht signifikant, könnte aber einen Hinweis darauf geben, dass die

Patienten mit BKVN multimorbider waren und daher ein erhöhtes Mortalitätsrisiko besaßen. Dies konnte durch die vorliegende Studie nicht geklärt werden.

Zusammenfassend wurde im Transplantationszentrum Düsseldorf bei 80% der Patienten mit BKV-Virämie und BKVN die Transplantat-Funktion durch Reduktion der Immunsuppression gesichert. Die BKVN war jedoch mit einer erhöhten Sterberate assoziiert.

#### **5.4 Grenzen der Studie**

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie. Somit wurden die angestrebten Drei-Monats-Kontroll-Intervalle häufig nicht eingehalten, zum Teil auch bedingt durch eine additive Betreuung der Patienten im niedergelassenen Bereich. Des Weiteren implizierte eine Vorstellung in der Transplantatambulanz zumeist eine klinische Verschlechterung, so dass es hierdurch zu einem Bias kam. Umso erfreulicher ist der positive Verlauf der Patienten mit BKV-Virämie und BKVN zu bewerten. Ein weiteres Problem der vorliegenden Arbeit war der geringe Stichprobenumfang der Patienten mit BKV-Virämie ( $n=41$ ) und BKVN ( $n=12$ ). Bei einer kleinen Fallzahl ist die Wahrscheinlichkeit geringer, dass signifikante Unterschiede zu beobachten sind – es werden nur Tendenzen deutlich. Zudem ergab sich bei adäquater Statistik eine Nicht-Normalverteilung der Daten, die zum Teil außerhalb der Vertrauensgrenze lagen. Dies könnte durch eine größere Patientenzahl verhindert werden.

## 6 Schlussfolgerungen

Die BKVN als Folge der BKV-Virämie wurde in 1.8% der auf BKV getesteten NTX-Patienten beobachtet und trat zumeist im ersten Jahr nach NTX auf. Patienten mit additiven Risikofaktoren wie hohem Lebensalter, vermehrter Immunsuppression durch Hoch-Risiko-Mismatch-Konstellation, ESP-Programm, Diabetes mellitus oder auch gastrointestinalen Erkrankungen entwickelten signifikant häufiger eine BKV-Virämie bzw. eine BKVN. Insbesondere diese Patienten profitieren von einem intensiviertem Screening im ersten Jahr nach NTX, trotz der additiven Kosten für die BKV-PCR. Als prädiktive Marker für die BKVN sollten nicht nur die BKV-Viruslast, sondern auch die BKV-Virämiedauer herangezogen werden. Bei einer Viruslast über  $10^4$  K/ml steigt mit einer verlängerten Virämiezeit das Risiko für eine BKVN deutlich an. Bei Risikokonstellation sollte frühzeitig eine Reduktion der immunsuppressiven Therapie mit Auftreten einer BKV-Virämie diskutiert werden. Die additive Gabe von Leflunomid und Cidofovir zur BKVN-Therapie bleibt umstritten.

## 7 Zusammenfassung

**Hintergrund:** Bei Patienten mit Nierentransplantation (NTX-Patienten) kann die immunsuppressive Therapie zur Reaktivierung des BK-Polyomavirus (BKV) mit BKV-Virämie (BKV-VIR) und in bestimmten Fällen mit BKV-Nephropathie (BKVN) führen, die mit einer schlechten Prognose für das Transplantatüberleben assoziiert ist (5). Es steht zur Diskussion, ob bei NTX-Patienten mit BKV-VIR und einer Viruslast von  $10^4$  Kopien BKV-DNA/ml Plasma (K/ml) zur Vermeidung einer BKVN die Immunsuppression reduziert werden soll, trotz erhöhtem Risiko für akute Abstoßungen (5,168).

**Methoden:** Alle im Transplantationszentrum Düsseldorf betreuten NTX-Patienten wurden routinemäßig alle drei Monaten mittels RT-PCR auf eine BKV-VIR getestet. In einer retrospektiven monozentrischen Beobachtungsstudie wurden zwischen 01/2007 und 12/2008 die Häufigkeit und die Risikofaktoren von BKV-VIR und BKVN analysiert.

**Ergebnisse:** Von insgesamt 684 auf das BKV getesteten NTX-Patienten erfolgte bei 65 Patienten ein BKV-Nachweis im Plasma (9.5%). Signifikant mit einer BKV-VIR assoziierte Risikofaktoren waren: Lebensalter bei NTX (BKV-VIR 58 Jahre, keine BKV-VIR 50 Jahre,  $p < 0.001$ ), gastrointestinale Erkrankungen (BKV-VIR 36.9%, keine BKV-VIR 24.9%,  $p = 0.035$ ), Hoch-Risiko-Mismatch-Konstellation (BKV-VIR 26.2 %, keine BKV-VIR 14.5%,  $p = 0.006$ ), ESP-Spende (BKV-VIR 24.6%, keine BKV-VIR 11.7%,  $p = 0.008$ ), Induktionstherapie (BKV-VIR 33.8%, keine BKV-VIR 21.0%,  $p = 0.018$ ) und eine dreifache immunsuppressive Therapie nach NTX (BKV-VIR 100%, keine BKV-VIR 93.3%,  $p < 0.025$ ). In zwölf Fällen mit BKV-VIR ( $n = 65$ ) wurde zeitnah eine BKVN diagnostiziert (29.3%), in einem Fall zeigte sich eine in Remission befindliche BKVN. Als signifikanter Risikofaktor für die Entwicklung einer BKVN wurde der Diabetes mellitus (BKVN 42%, keine BKVN 10%,  $p = 0.034$ ) und als prädiktiver Marker die maximale BKV-Viruslast gesehen [BKVN  $5.5 \times 10^4$  K/ml (*Median*), 1200 K/ml – 17 Mio. K/ml (*range*); keine BKVN  $1.2 \times 10^3$  K/ml (*Median*), 2 K/ml – 6 Mio. K/ml (*range*),  $p = 0.001$ ). Bei einem Grenzwert der maximalen BKV-Viruslast von  $10^4$  K/ml lagen Sensitivität und Spezifität bezüglich Vorhandensein einer BKVN bei 75%, der positive Vorhersagewert bei 56.3% und der negative bei 88.0%. Ein weiterer signifikanter prädiktiver Marker der BKVN stellte die BKV-Virämiedauer dar (BKVN 11.7 Monate (*Median*), 13.5 (*Mittelwert*)  $\pm$  7.3 (SA), 4 – 27 Monate (*range*); keine BKVN 5.1 Monate (*Median*), 8.4 (*Mittelwert*)  $\pm$  7.3 (SA), 1 – 22 Monate (*range*);  $p = 0.038$ ]. Insbesondere die Kombination aus erhöhter BKV-Viruslast und Virämiedauer ergaben signifikante prädiktive Marker ( $p < 0.05$ ). Insgesamt zeigte sich ein Transplantat-Überleben nach BKV-VIR im Transplantationszentrum Düsseldorf von über 80%.

## 8 Literaturverzeichnis

1. Stolt A et al. Seroepidemiology of the human polyomaviruses. *J Gen Virol.* 2003; 84: 1499–504
2. Antonsson A et al. Prevalence and stability of antibodies to the BK and JC polyomaviruses: a long-term longitudinal study of Australians. *J Gen Virol.* 2010; 91: 1849–1853
3. Kean JM et al. Seroepidemiology of Human Polyomaviruses. *PLoS Pathog.* 2009; 5
4. Portolani M et al. Prevalence in Italy of antibodies to a new human papovavirus (BK virus). *J Med Microbiol.* 1974; 7: 543–6
5. Hirsch HH et al. Polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation: interdisciplinary analyses and recommendations. *Transplantation.* 2005; 79: 1277–86
6. Bressollette-Bodin C et al. A prospective longitudinal study of BK virus infection in 104 renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2005; 5: 1926–33
7. Smith F et al. Screening to Prevent Polyoma Virus Nephropathy in Kidney Transplantation: A Cost Analysis. *Am J Transplant.* 2009; 9: 2177–9
8. Nicleleit V et al. BK-virus nephropathy in renal transplants-tubular necrosis, MHC-class II expression and rejection in a puzzling game. *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15: 324–32
9. Hirsch HH et al. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients. *N Engl J Med.* 2002; 347: 488–96
10. Mengel M et al. Incidence of polyomavirus-nephropathy in renal allografts: influence of modern immunosuppressive drugs. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18: 1190–6
11. Binet I et al. Polyomavirus disease under new immunosuppressive drugs: a cause of renal graft dysfunction and graft loss. *Transplantation.* 1999; 67: 918–22
12. Ramos E et al. Clinical course of polyoma virus nephropathy in 67 renal transplant patients. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13: 2145–51
13. Trofe J et al. Polyomavirus in kidney and kidney-pancreas transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2003; 5: 21–8
14. Dharnidharka VR et al. Retransplantation after BK virus nephropathy in prior kidney transplant: an OPTN database analysis. *Am J Transplant.* 2010; 10: 1312–5
15. Nicleleit V et al. Polyomavirus infection of renal allograft recipients: from latent infection to manifest disease. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10: 1080–9
16. Brennan DC et al. Incidence of BK with Tacrolimus Versus Cyclosporine and Impact of Preemptive Immunosuppression Reduction. *Am J Transplant.* 2005; 5: 582–94

17. Sener A et al. Intravenous immunoglobulin as a treatment for BK virus associated nephropathy: one-year follow-up of renal allograft recipients. *Transplantation*. 2006; 81: 117–20
18. Chang CYM et al. Urological manifestations of BK polyomavirus in renal transplant recipients. *Can J Urol*. 2005; 12: 2829–36
19. Akpinar E et al. BK virus nephropathy after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Clin Transplant*. 2010; 24: 801–6
20. Randhawa PS et al. Human polyoma virus-associated interstitial nephritis in the allograft kidney. *Transplantation*. 1999; 67: 103–9
21. Brennan DC et al. Management of BK virus-induced (polyomavirus-induced) nephropathy in kidney transplantation [Internet]. 2010 [zitiert 2012, Jan 31]. Verfügbar unter: <http://www.uptodate.com>
22. EBPG et al. European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation (part 1). *Nephrol. Dial Transplant* 2000; 15: 1–85
23. Oosterlee A, Rahmel A. Annual Report 2010 [Internet]. 2011 [zitiert 2012, Apr 3]. Verfügbar unter: <http://www.eurotransplant.org>
24. Grafiken DSO (Deutsche Stiftung Organtransplantation) [Internet]. 2011 [zitiert 2012, Apr 3]. Verfügbar unter: <http://www.dso.de/organspende-und-transplantation>
25. Gesetz über die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen und Geweben (Transplantationsgesetz - TPG) [Internet]. 1997 [zitiert 2012, Apr 3]. Verfügbar unter: <http://www.gesetze-im-internet.de>
26. History of Eurotransplant [Internet]. [zitiert 2012, Apr 3]. Verfügbar unter: <http://www.eurotransplant.org>
27. Jones EY. MHC class I and class II structures. *Curr Opin Immunol*. 1997; 9: 75–9
28. Hidalgo LG et al. Immunologic Principles of Kidney Transplantation. In: Feehally J et al. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 3rd Ed. Mosby; 2007
29. Newstead CG, Davis CL. Evaluation and Preoperative Management of Kidney Transplant Recipient and Donor. In: Feehally J et al. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 3rd Ed. Mosby; 2007
30. Magee CC et al. Outcomes of Renal Transplantation. In: Feehally J et al. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 3rd Ed. Mosby; 2007
31. Böhler J. Nierentransplantation. In: Kuhlmann U et al. *Nephrologie: Pathophysiologie - Klinik - Nierenersatzverfahren*. Georg Thieme Verlag; 2008
32. Mayer G, Persijn GG. Eurotransplant kidney allocation system (ETKAS): rationale and implementation. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21: 2–3
33. Doxiadis IIN, Claas FHJ. Transplantation of highly sensitized patients via the acceptable mismatch program or desensitization? We need both. *Curr Opin Organ Transplant*. 2009; 14: 410–3

34. Schlieper G et al. Eurotransplant Senior Program „old for old“: results from 10 patients. *Clin Transplant*. 2001; 15: 100–5
35. Giessing M. [Ten years of the Eurotransplant senior program: are there still age limits for kidney transplantation?]. *Urologe A*. 2009; 48: 1429–37
36. Budde K et al. [Modern immunosuppression following renal transplantation. Standard or tailor made?]. *Urologe A*. 2006; 45: 9–17
37. Van den Hoogen MW, Hilbrands LB. Use of monoclonal antibodies in renal transplantation. *Immunotherapy*. 2011; 3: 871–80
38. Hricik DE. Metabolic syndrome in kidney transplantation: management of risk factors. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6: 1781–5
39. Aktories K et al. *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 9. Aufl. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2004
40. Lang-Roth R, Karow T. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*: Thomas Karow; 2005
41. Keller CK, Geberth S. *Praxis der Nephrologie*. Springer; 2007
42. Ekberg H et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med*. 2007; 357: 2562–75
43. Ponticelli C. Present and future of immunosuppressive therapy in kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2011; 43: 2439–40
44. Vincenti F et al. Interleukin-2-receptor blockade with daclizumab to prevent acute rejection in renal transplantation. Daclizumab Triple Therapy Study Group. *N Engl J Med*. 1998; 338: 161–5
45. Nashan B et al. Randomised trial of basiliximab versus placebo for control of acute cellular rejection in renal allograft recipients. CHIB 201 International Study Group. *Lancet*. 1997; 350: 1193–8
46. King A et al. *Virus Taxonomy: Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. Elsevier; 2011
47. Gross L. A filterable agent, recovered from Ak leukemic extracts, causing salivary gland carcinomas in C3H mice. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1953; 83: 414–21
48. Stewart S et al. Neoplasms in mice inoculated with a tumor agent carried in tissue culture. *J Natl Cancer Inst*. 1958; 20: 1223–43
49. Fauquet CM, Mayo MA. The 7th ICTV report. *Arch Virol*. 2001; 146: 189–94
50. Major EO. Human Polyomavirus. In: Knipe DM et al. *Fields Virology*. 4th Ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2001
51. Boothpur R, Brennan DC. Human polyoma viruses and disease with emphasis on clinical BK and JC. *J Clin Virol*. 2010; 47: 306–12

52. Schowalter RM et al. Merkel cell polyomavirus and two previously unknown polyomaviruses are chronically shed from human skin. *Cell Host Microbe*. 2010; 7: 509–15
53. Van der Meijden E et al. Discovery of a new human polyomavirus associated with trichodysplasia spinulosa in an immunocompromized patient. *PLoS Pathog*. 2010; 6: e1001024
54. Scuda N et al. A novel human polyomavirus closely related to the african green monkey-derived lymphotropic polyomavirus. *J Virol*. 2011; 85: 4586–90
55. Gardner S et al. New Human Papovavirus (B.K.) isolatet from urine after renal transplantation. *The Lancet*. 1971; 297: 1253–7
56. Padgett BL et al. Cultivation of Papova-like Virus from Human Brain with Progressive Multifocal Leucencephalopathy. *The Lancet*. 1971; 297: 1257–60
57. Berger JR, Major EO. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Semin Neurol*. 1999; 19: 193–200
58. Allander T et al. Identification of a third human polyomavirus. *J Virol*. 2007; 81: 4130–6
59. Gaynor AM et al. Identification of a novel polyomavirus from patients with acute respiratory tract infections. *PLoS Pathog*. 2007; 3: e64
60. Feng H et al. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science*. 2008; 319: 1096–100
61. Shah KV. SV40 and human cancer: a review of recent data. *Int J Cancer*. 2007; 120: 215–23
62. Engels EA. Does simian virus 40 cause non-Hodgkin lymphoma? A review of the laboratory and epidemiological evidence. *Cancer Invest*. 2005; 23: 529–36
63. Jin L, Gibson PE. Genomic Function and Variation of Human Polyomavirus BK (BKV). *Rev Med Virol*. 1996; 6: 201–14
64. Jin L et al. BK virus antigenic variants: sequence analysis within the capsid VP1 epitope. *J Med Virol*. 1993; 39: 50–6
65. Zheng H-Y et al. Relationships between BK virus lineages and human populations. *Microbes Infect*. 2007; 9: 204–13
66. Safak M, Khalili K. Polyomaviruses and Papillomaviruses. *Encyclopedia of Microbiology (Third Edition)* [Internet]. 2009 [zitiert 2012, Jan 7]. Verfügbar unter: <http://www.sciencedirect.com>
67. Dugan AS et al. Update on BK virus entry and intracellular trafficking. *Transpl Infect Dis*. 2006; 8: 62–7
68. Dörries K. Molecular biology and pathogenesis of human polyomavirus infections. *Dev Biol Stand*. 1998; 94: 71–9



69. Bofill-Mas S et al. Potential transmission of human polyomaviruses through the gastrointestinal tract after exposure to virions or viral DNA. *J Virol.* 2001; 75: 10290–9
70. Vanchiere JA et al. Frequent detection of polyomaviruses in stool samples from hospitalized children. *J Infect Dis.* 2005; 192: 658–64
71. Goudsmit J et al. The role of BK virus in acute respiratory tract disease and the presence of BKV DNA in tonsils. *J Med Virol.* 1982; 10: 91–9
72. Taguchi F et al. Transplacental transmission of BK virus in human. *Jpn J Microbiol.* 1975; 19: 395–8
73. Martini F et al. Papilloma and polyoma DNA tumor virus sequences in female genital tumors. *Cancer Invest.* 2004; 22: 697–705
74. Chesters PM et al. Persistence of DNA sequences of BK virus and JC virus in normal human tissues and in diseased tissues. *J Infect Dis.* 1983; 147: 676–84
75. Heritage J et al. The persistence of papovavirus BK DNA sequences in normal human renal tissue. *J Med Virol.* 1981; 8: 143–50
76. Shinohara T et al. BK virus infection of the human urinary tract. *J Med Virol.* 1993; 41: 301–5
77. Abend JR et al. BK Virus and Human Cancer: Innocent until Proven Guilty. *Semin Cancer Biol.* 2009; 19: 252–260
78. Pietropaolo V et al. Detection and sequence analysis of human polyomaviruses DNA from autoptic samples of HIV-1 positive and negative subjects. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2003; 16: 269–76
79. Dörries K et al. Infection of human polyomaviruses JC and BK in peripheral blood leukocytes from immunocompetent individuals. *Virology.* 1994; 198: 59–70.
80. Chatterjee M et al. Identification of archetype and rearranged forms of BK virus in leukocytes from healthy individuals. *J Med Virol.* 2000; 60: 353–62
81. Jiang M, et al. The Role of Polyomaviruses in Human Disease. *Virology.* 2009; 384: 266–73
82. Hedquist BG et al. Identification of BK virus in a patient with acquired immune deficiency syndrome and bilateral atypical retinitis. *Ophthalmology.* 1999; 106: 129–32
83. Sandler ES et al. BK papova virus pneumonia following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1997; 20: 163–5
84. Voltz R et al. BK virus encephalitis in an immunocompetent patient. *Arch Neurol.* 1996; 53: 101–3
85. Tognon M et al. Oncogenic transformation by BK virus and association with human tumors. *Oncogene.* 2003; 22: 5192–200
86. Corallini A et al. Oncogenicity of BK virus for immunosuppressed hamsters. *Arch Virol.* 1982; 73: 243–53

87. De Mattei M et al. High incidence of BK virus large-T-antigen-coding sequences in normal human tissues and tumors of different histotypes. *Int J Cancer*. 1995; 61: 756–60
88. Pahari A, Rees L. BK virus-associated renal problems - clinical implications. *Pediatric Nephrology*. 2003; 18: 743–8
89. Brennan DC et al. Ureteral stenosis due to BK virus infection among kidney transplant recipients [Internet]. 2012 [zitiert 2012, Dez 3]. Verfügbar unter: <http://www.uptodate.com>
90. Dropulic LK, Jones RJ. Polyomavirus BK infection in blood and marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2008; 41: 11–8
91. Apperley JF et al. Late-onset hemorrhagic cystitis associated with urinary excretion of polyomaviruses after bone marrow transplantation. *Transplantation*. 1987; 43: 108–12
92. Azzi A et al. Human polyomavirus BK (BKV) load and haemorrhagic cystitis in bone marrow transplantation patients. *J Clin Virol*. 1999; 14: 79–86
93. Egli A et al. Cytomegalovirus and polyomavirus BK posttransplant. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22: viii72–viii82
94. Fogazzi GB et al. „Decoy cells“ in the urine due to polyomavirus BK infection: easily seen by phase-contrast microscopy. *Nephrol Dial Transplant*. 2001; 16: 1496–8
95. Hiraoka A et al. Hemorrhagic cystitis after bone marrow transplantation: importance of a thin sectioning technique on urinary sediments for diagnosis. *Bone Marrow Transplant*. 1991; 7: 107–11
96. Leung AY et al. Quantification of polyoma BK viraemia in hemorrhagic cystitis complicating bone marrow transplantation. *Blood*. 2001; 98: 1971–8
97. Arthur RR et al. BK and JC virus infections in recipients of bone marrow transplants. *J Infect Dis*. 1988; 158: 563–9
98. Held TK et al. Treatment of BK virus-associated hemorrhagic cystitis and simultaneous CMV reactivation with cidofovir. *Bone Marrow Transplant*. 2000; 26: 347–50
99. Leung AYH et al. Ciprofloxacin decreased polyoma BK virus load in patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*. 2005; 40: 528–37
100. Nিকেleit V, Mihatsch MJ. Polyomavirus nephropathy in native kidneys and renal allografts: an update on an escalating threat. *Transpl Int*. 2006; 19: 960–73
101. Gardner SD et al. Prospective study of the human polyomaviruses BK and JC and cytomegalovirus in renal transplant recipients. *J Clin Pathol*. 1984; 37: 578–86
102. Drachenberg CB et al. Histological patterns of polyomavirus nephropathy: correlation with graft outcome and viral load. *Am J Transplant*. 2004; 4: 2082–92

103. Dharnidharka VR et al. An OPTN analysis of national registry data on treatment of BK virus allograft nephropathy in the United States. *Transplantation*. 2009; 87: 1019–26
104. Nickeleit V et al. Polyomavirus nephropathy: morphology, pathophysiology, and clinical management. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2003; 12: 599–605
105. Bansal S et al. A case of polyomavirus-associated nephropathy presenting late after transplantation. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2008; 4: 283–7
106. Suwelack B et al. The influence of immunosuppressive agents on BK virus risk following kidney transplantation, and implications for choice of regimen. *Transplant Rev (Orlando)*. 2012; 26: 201–11
107. Hirsch HH et al. Prospective monitoring of BK virus load after discontinuing sirolimus treatment in a renal transplant patient with BK virus nephropathy. *J Infect Dis*. 2001; 184: 1494–1496
108. Lipshutz GS et al. Polyomavirus-associated nephropathy in simultaneous kidney-pancreas transplant recipients: a single-center experience. *Transplant Proc*. 2004; 36: 1097–8
109. Lipshutz GS et al. BK nephropathy in kidney transplant recipients treated with a calcineurin inhibitor-free immunosuppression regimen. *Am J Transplant*. 2004; 4: 2132–4
110. Ramos E et al. The decade of polyomavirus BK-associated nephropathy: state of affairs. *Transplantation*. 2009; 87: 621–30
111. Leuenberger D et al. Human polyomavirus type 1 (BK virus) agnoprotein is abundantly expressed but immunologically ignored. *Clin Vaccine Immunol*. 2007; 14: 959–68
112. Binggeli S et al. Polyomavirus BK-specific cellular immune response to VP1 and large T-antigen in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2007; 7: 1131–9
113. Abend JR et al. Inhibitory effect of gamma interferon on BK virus gene expression and replication. *J Virol*. 2007; 81: 272–9
114. Randhawa PS et al. DNA sequencing of viral capsid protein VP-1 region in patients with BK virus interstitial nephritis. *Transplantation*. 2002; 73: 1090–4
115. Gosert R et al. Polyomavirus BK with rearranged noncoding control region emerge in vivo in renal transplant patients and increase viral replication and cytopathology. *J Exp Med*. 2008; 205: 841–52
116. Drachenberg CB et al. Polyomavirus disease in renal transplantation: review of pathological findings and diagnostic methods. *Hum Pathol*. 2005; 36: 1245–55
117. Ding R et al. Noninvasive diagnosis of BK virus nephritis by measurement of messenger RNA for BK virus VP1 in urine. *Transplantation*. 2002; 74: 987–94
118. Singh HK et al. Presence of urinary Haufen accurately predicts polyomavirus nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20: 416–27

119. Limaye AP et al. Quantitation of BK virus load in serum for the diagnosis of BK virus-associated nephropathy in renal transplant recipients. *J Infect Dis.* 2001; 183: 1669–72
120. Coleman DV et al. Human polyomavirus infection in renal allograft recipients. *Br Med J.* 1973; 3: 371–5
121. Polo C et al. Prevalence and patterns of polyomavirus urinary excretion in immunocompetent adults and children. *Clin Microbiol Infect.* 2004; 10: 640–4
122. Babel N et al. Sustained BK viremia as an early marker for the development of BKV-associated nephropathy: analysis of 4128 urine and serum samples. *Transplantation.* 2009; 88: 89–95
123. Drachenberg CB et al. Human polyoma virus in renal allograft biopsies: morphological findings and correlation with urine cytology. *Hum Pathol.* 1999; 30: 970–7
124. Koss LG. On Decoy Cells. *Acta Cytologica.* 2005; 49: 233–4
125. Brennan DC. Clinical manifestations and diagnosis of BK virus-induced (polyomavirus-induced) nephropathy in kidney transplantation [Internet]. 2010 [zitiert 2011, Jan 22]. Verfügbar unter: <http://www.uptodate.com>
126. Randhawa PS, Gupta G, Vats A, Shapiro R, Viscidi RP. Immunoglobulin G, A, and M responses to BK virus in renal transplantation. *Clin Vaccine Immunol.* 2006; 13: 1057–63
127. Bohl DL et al. BK virus antibody titers and intensity of infections after renal transplantation. *J Clin Virol.* 2008; 43: 184–9
128. Drachenberg CB, Papadimitriou JC. Polyomavirus-associated nephropathy: update in diagnosis. *Transpl Infect Dis.* 2006; 8: 68–75
129. Howell DN et al. Diagnosis and management of BK polyomavirus interstitial nephritis in renal transplant recipients. *Transplantation.* 1999; 68: 1279–88
130. Hirsch HH, Randhawa P. BK virus in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009; 9: 136–146
131. Weiss M et al. Pyelonephritis and Other Infections, Reflux Nephropathy, Hydronephrosis, and Nephrolithiasis. In: Jennette JC et al. *Heptinstall's Pathology of the Kidney.* Lippincott Williams & Wilkins; 2007
132. Bröcker V et al. BK-Virusnephropathie nach Nierentransplantation. *Der Pathologe.* 2011; 32: 399–405
133. Nicleleit V et al. Detection of the complement degradation product C4d in renal allografts: diagnostic and therapeutic implications. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13: 242–51
134. Ahuja M et al. Polyoma virus infection after renal transplantation. Use of immunostaining as a guide to diagnosis. *Transplantation.* 2001; 71: 896–9
135. Josephson MA et al. Polyomavirus-associated nephropathy: update on antiviral strategies. *Transpl Infect Dis.* 2006; 8: 95–101

136. Sánchez Fructuoso AI et al. Mammalian target of rapamycin signal inhibitors could play a role in the treatment of BK polyomavirus nephritis in renal allograft recipients. *Transpl Infect Dis.* 2011; 13: 584–91
137. Ali SH et al. Inhibition of Simian virus 40 large T antigen helicase activity by fluoroquinolones. *Antivir Ther. (Lond.).* 2007; 12: 1–6
138. Portolani M et al. Suppression of BK virus replication and cytopathic effect by inhibitors of prokaryotic DNA gyrase. *Antiviral Res.* 1988; 9: 205–18
139. Gabardi S et al. Evaluation of fluoroquinolones for the prevention of BK viremia after renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5: 1298–304
140. Kuypers DRJ. Management of polyomavirus-associated nephropathy in renal transplant recipients. *Nat Rev Nephrol.* 2012; 8: 390–402
141. Clynes R. Immune complexes as therapy for autoimmunity. *J Clin Invest.* 2005; 115: 25–7
142. Nimmerjahn F, Ravetch JV. The antiinflammatory activity of IgG: the intravenous IgG paradox. *J Exp Med.* 2007; 204: 11–5
143. Luke PP et al. Reversal of steroid- and anti-lymphocyte antibody-resistant rejection using intravenous immunoglobulin (IVIG) in renal transplant recipients. *Transplantation.* 2001; 72: 419–22
144. Azzi A et al. Human parvovirus B19 infection in bone marrow transplantation patients. *Am J Hematol.* 1993; 44: 207–9
145. Casadei DH et al. A randomized and prospective study comparing treatment with high-dose intravenous immunoglobulin with monoclonal antibodies for rescue of kidney grafts with steroid-resistant rejection. *Transplantation.* 2001; 71: 53–8
146. Jordan SC et al. Posttransplant therapy using high-dose human immunoglobulin (intravenous gammaglobulin) to control acute humoral rejection in renal and cardiac allograft recipients and potential mechanism of action. *Transplantation.* 1998; 66: 800–5
147. Chong AS et al. Concurrent antiviral and immunosuppressive activities of leflunomide in vivo. *Am J Transplant.* 2006; 6: 69–75
148. Waldman WJ et al. Novel mechanism of inhibition of cytomegalovirus by the experimental immunosuppressive agent leflunomide. *Transplantation.* 1999; 68: 814–25
149. Knight DA et al. Inhibition of herpes simplex virus type 1 by the experimental immunosuppressive agent leflunomide. *Transplantation.* 2001; 71: 170–4
150. Josephson MA et al. Treatment of renal allograft polyoma BK virus infection with leflunomide. *Transplantation.* 2006; 81: 704–10
151. Faguer S et al. Leflunomide treatment for polyomavirus BK-associated nephropathy after kidney transplantation. *Transpl Int.* 2007; 20: 962–9

152. Coremans G et al. Topical cidofovir (HPMPC) is an effective adjuvant to surgical treatment of anogenital condylomata acuminata. *Dis Colon Rectum*. 2003; 46: 1103–1108
153. Bernhoff E et al. Cidofovir inhibits polyomavirus BK replication in human renal tubular cells downstream of viral early gene expression. *Am J Transplant*. 2008; 8: 1413–22
154. Vats A et al. Quantitative viral load monitoring and cidofovir therapy for the management of BK virus-associated nephropathy in children and adults. *Transplantation*. 2003; 75: 105–12
155. Keller LS et al. BK transplant nephropathy successfully treated with cidofovir. *Nephrol Dial. Transplant*. 2003; 18: 1013–4
156. Kuypers DRJ et al. Adjuvant low-dose cidofovir therapy for BK polyomavirus interstitial nephritis in renal transplant recipients. *Am J Transplant*. 2005; 5: 1997–2004
157. Vandercam B et al. Cidofovir-induced end-stage renal failure. *Clin Infect Dis*. 1999; 29: 948–9
158. Bagnis C et al. [Renal tolerance of cidofovir]. *Therapie*. 1999; 54: 689–91
159. Ertl R, Schuber B. Rote-Hand-Brief zu Vistide® (Cidofovir) [Internet]. 2011 [zitiert 2012, Apr 5]. Verfügbar unter: <http://www.akdae.de>
160. Randhawa P et al. Ether lipid ester derivatives of cidofovir inhibit polyomavirus BK replication in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006; 50: 1564–6
161. Wali RK et al. BK virus-associated nephropathy in renal allograft recipients: rescue therapy by sirolimus-based immunosuppression. *Transplantation*. 2004; 78: 1069–73
162. Schaub S et al. Reducing immunosuppression preserves allograft function in presumptive and definitive polyomavirus-associated nephropathy. *Am J Transplant*. 2010; 10: 2615–23
163. Chung BH et al. Clinical usefulness of BK virus plasma quantitative PCR to prevent BK virus associated nephropathy. *Transpl Int*. 2012; 25: 687–95
164. Awadalla Y et al. HLA mismatching increases the risk of BK virus nephropathy in renal transplant recipients. *Am J Transplant*. 2004; 4: 1691–6
165. Ahsan N, Shah KV. Polyomaviruses and human diseases. *Adv Exp Med Biol*. 2006; 577: 1–18
166. Naumnik B et al. The status of BK polyomavirus replication in adult renal transplant recipients in northeastern Poland. *Transplant Proc*. 2011; 43: 2976–84
167. Dadhania D et al. Epidemiology of BK Virus in Renal Allograft Recipients: Independent Risk Factors for BK Virus Replication. *Transplantation*. 2008; 86: 521–8
168. Kasiske BL et al. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney Int*. 2010; 77: 299–311

169. Mindlova M et al. Prevalence and risk factors of polyomavirus BK replication in simultaneous pancreas/kidney transplant recipients from a single transplant center. *Clin Transplant*. 2012; 26: 267–74
170. Manitpisitkul W et al. Immunosuppressive agents as risk factors for BK virus nephropathy: an overview and update. *Expert Opin Drug Saf*. 2010; 9: 959–6
171. Cosio FG et al. Comparison of low versus high tacrolimus levels in kidney transplantation: assessment of efficacy by protocol biopsies. *Transplantation*. 2007; 83: 411–6
172. Pollara CP et al. Quantitative viral load measurement for BKV infection in renal transplant recipients as a predictive tool for BKVAN. *New Microbiol*. 2011; 34: 165–71
173. Dall A, Hariharan S. BK virus nephritis after renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3: 68–75
174. Saad ER et al. Successful treatment of BK viremia using reduction in immunosuppression without antiviral therapy. *Transplantation*. 2008; 85: 850–4
175. Dheir H et al. Intensive polyoma virus nephropathy treatment as a preferable approach for graft surveillance. *Transplant Proc*. 2011; 43: 867–70
176. Duclos AJ et al. Prevalence and clinical course of BK virus nephropathy in pancreas after kidney transplant patients. *Transplant Proc*. 2006; 38: 3666–72

## 9 Abkürzungsverzeichnis

Abk.	Abkürzung
ADPKD	Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease
Ag	Antigen
AK	Antikörper
ALG	Anti-Lymphozytenglobulin
ATG	Anti-Thymozytenglobulin
BAS	Basiliximab
BKV	BK-Polyomavirus
BK-VIR	BKV-Virämie
BKVN	BKV-Nephropathie
bp.	Basenpaare
ca.	circa
CMV	Cytomegalie-Virus
CNI	Calcineurininhibitor
CSA	Cyclosporin A
D	Donor
$\Delta$ -S-Kreatinin	Delta-S-Kreatinin
D.m.	Diabetes mellitus
DMARD	Disease Modifying Antirheumatic Drug
DNA	Desoxyribonucleinsäure
E	Empfänger
ESP	Eurotransplant Senior Program
ET	Eurotransplant
exkl.	ausschließlich
GIT	Gastrointestinale Erkrankungen
HC	Hämorrhagische Zystitis
HLA	Human Leukocyte Antigen
HPyV9	Humanes Polyomavirus 9
HSV	Humanes Herpes Virus
HWI	Harnwegsinfekt
ICTV	International Committee on Taxonomy of Viruses
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
inkl.	einschließlich
INF	Interferon



---

IVIG	Intravenöse Immunglobuline
JCV	JC-Virus
K	Kopien BKV-DNA
KI	Konfidenzintervall
KIPyV	KI-Polyomavirus
Km	Knochenmark
K/ml	Kopien/ml
LA	Lebensalter
M	Mittelwert
MCC	Merkel Cell Carcinom
MCV	Merkel-Cell-Virus
Md	Median
MHC	Major Histocompatibility Complex
MM	Mismatch
MMF	Mycofenolat-Mofetil
mRNA	messenger Ribonucleinsäure
mTOR	Mammalian Target Of Rapamycin-Inhibitoren
n	Anzahl
n.a.	nicht auswertbar
NCR	Non coding region
NPV	Negativer Vorhersagewert
NTX	Nierentransplantation
NTX-Patienten	Patienten mit Nierentransplantation
OKT3	Muromonab-CD3
OR	Odds Ratio
ori	origin of bidirectional replication
PML	Progressive Multifokale Leukencephalopathie
PPV	Positiver Vorhersagewert
PVAN	Polyomavirus assoziierte Nephropathie
PVN	Polyomavirus Nephropathie
Q	Quartile
R	Recipient
RIT	Rituximab
RT-PCR	Real Time Polymerase Chain Reaction
S	Spender
SD	Standardabweichung
S-Kreatinin	Kreatinin im Serum

---

s. o.	siehe oben
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
s. u.	siehe unten
SV 40	Simian Virus 40
Syn.	Synonym
T-Ag	Tumor-Antigen
TSV	Trichodysplasia Spinulosa assoziiertes Polyomavirus
TPG	Transplantationsgesetz
u. a.	unter anderem
UKD	Universitätsklinikum Düsseldorf
USA	United States of America
VP	Virion Protein
vs.	versus

## 10 Tabellenanhang

1	Taxonomie des BK-Polyomavirus. ....	11
2	Histologische Stadien der BKVN. ....	20
3	Demographische Daten des Patientenkollektivs. ....	25
4	Erstdiagnose BKV-Virämie. ....	32
5	Auftreten der BKVN nach NTX. ....	32
6	Geschlecht und Alter des Patientenkollektivs. ....	32
7	Begleiterkrankungen. ....	34
8	Odds Ratio (Gastrointestinale Erkrankungen). ....	34
9	Lebensalter zur Transplantation und Transplantat-Alter. ....	35
10	NTX-Daten. ....	37
11	Dialysezeit und Nierenerkrankungen. ....	38
12	Mismatches. ....	38
13	Art der Organspende sowie Allokationsprogramm. ....	39
14	Immunsuppressive perioperative Therapie. ....	40
15	Parameter nach NTX. ....	41
16	Patientenkollektiv mit BKV-Virämie und Biopsie. ....	42
17	Komorbidität als Risikofaktor für eine BKVN bei Patienten mit BKV-Virämie. ....	42
18	Odds Ratio (Diabetes mellitus). ....	43
19	Transplantationsdaten bei Patienten mit BKV-Virämie und Biopsie. ....	43
20	Zusammenfassung der Patientencharakteristika. ....	44
21	Parameter nach NTX. ....	45
22	Perioperative Immunsuppression bei Patienten mit BKV-Virämie. ....	45
23	Zeitpunkt der maximalen BKV-Viruslast nach Transplantation. ....	46
24	Übersicht der max. BKV-Viruslast bei Patienten mit BKV-Virämie und Biopsie. ....	46
25	Hohe maximale BKV-Viruslast in K/ml. ....	46
26	Gehäuftes Auftreten der Viruslast zwischen $10^3$ bis $10^4$ K/ml bei BKVN. ....	47
27	Grenzbereiche der maximalen BKV-Viruslast. ....	48
28	Virämiezeit. ....	49
29	Kombination von Virämiezeit und maximaler BKV-Viruslast. ....	50
30	S-Kreatinin vor und während BKV-Virämie. ....	52
31	Immunsuppressive Therapie vor BKV-Virämie. ....	54
32	Tacrolimusspiegel vor und während der BKV-Virämie. ....	54
33	Reduktion der Immunsuppression im Verlauf der BKV-Virämie. ....	56
34	Immunsuppressive Therapie zum Zeitpunkt der maximalen BKV-Viruslast. ....	56
35	Medikamentöse Therapie der BKVN. ....	57
36	Transplantat-Überleben. ....	58

## 11 Abbildungsverzeichnis

1	Struktur der Polyomaviren .....	13
2	Diagnostische Schritte der BKVN.....	18
3	Patientenkollektiv nach BKV-Virämie, Biopsie und BKVN.....	31
4	Lebensalter der Patienten mit und ohne BKV-Virämie .....	33
5	Gastrointestinale Erkrankungen .....	35
6	Lebensalter zum Zeitpunkt der Transplantation.....	36
7	Alter des Transplantats zum Zeitpunkt der BKV-Messung .....	37
8	Hoch-Risiko-Mismatches und BKV-Virämie.....	39
9	Verteilung der ESP-Transplantationen.....	39
10	Induktionsmedikamente.....	41
11	Diabetes mellitus und BKVN .....	43
12	Maximale BKV-Viruslast .....	47
13	Maximale BKV-Viruslast Grenze $10^4$ K/ml .....	48
14	Virämiedauer.....	49
15	Virämiedauer und maximale BKV-Viruslast .....	51
16	S-Kreatininverlauf .....	53
17	Tacrolimusspiegel.....	55

## **12 Eidesstattliche Erklärung**

„Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.“

04.05.2014, Nicole Kloßowski