

Theresa Monika Klein

Dr. med.

Untersuchung zu Risikofaktoren der BK-Virus-assoziierten Nephropathie bei nierentransplantierten Patienten

Geboren am 15.07.1983 in Würzburg

(Staats-)Examen am 28.05.2010 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. M. Zeier

Die BKVAN gehört zu den größten Herausforderungen der modernen Nierentransplantationsmedizin. Daher ist die Identifizierung ihrer Risikofaktoren zu einer wichtigen Aufgabe geworden.

In der vorliegenden Arbeit wurden vier verschiedene Risikofaktorgruppen – virusspezifische, patientenspezifische, organspezifische Risikofaktoren sowie die Immunsuppression - und deren Einfluss auf die BKVAN-Pathogenese näher betrachtet. Hierzu wurden 55 BKV-positive Patienten untersucht.

Zunächst wurde nach **virusspezifische Risikofaktoren** gesucht, indem bei 45 Patienten eine BKV-Subtypisierung durchgeführt wurde. Patienten mit Subtyp I wiesen *in vivo* keine signifikant höhere Viruslast auf als Patienten mit Subtyp IV ($2,0E+06$ versus $5,08E+04$, $p = 0,09$). Folglich stellt die Subtypenzugehörigkeit keinen Risikofaktor für eine BKVAN dar. Ferner wurde überprüft, ob Aminosäuremutationen in der VP1-Region zu aggressiveren Virusstämmen führen und daher die Entstehung einer BKVAN begünstigen. Jedoch konnte zwischen Stämmen mit nicht mutierten und mutierten Aminosäuren kein Unterschied hinsichtlich der Viruslast beobachtet werden ($1,10E+05$ versus $2,26E+08$, $p = 0,1882$).

Des Weiteren wurden **Charakteristika der Patienten** überprüft. Während das Alter, Geschlecht und die Komorbidität Diabetes mellitus keine Rolle bei der BKVAN-Entstehung spielten ($p > 0,05$), stellte sich die Höhe der Viruslast in Blut und Urin als Risikofaktor heraus. Denn Patienten mit einer Virurie von über 10^7 Kopien/ml oder einer Virämie von über 10^4 Kopien/ml erkrankten häufiger an einer BKVAN als Patienten mit einer geringeren Viruslast (24,39% versus 0%, $p = 0,043$ respektive 43,75% versus 7,69%, p -Wert = 0,002).

Darüber hinaus wurden **Merkmale des Allografts** evaluiert. Es konnte gezeigt werden, dass kombinierte Transplantationen von Niere und Pankreas und das Auftreten von Rejektionen zu

den möglichen Risikofaktoren für eine BKVAN zählen, da sie die Viruslast in Blut und Urin erhöhen ($p < 0,05$). Die Herkunft des Transplantats (Verstorbenen- versus Lebendspende), die Dauer der KIZ, das Auftreten einer DGF oder von HLA-Mismatches hatte hingegen keine Wirkung auf die Entstehung einer BKVAN.

Schließlich wurde der Einfluss der **Immunsuppression** beurteilt. Hierbei wurde zunächst die Bedeutung der einzelnen Medikamentengruppen (Steroide, CNI und MPA) beurteilt. Die Ergebnisse dieser Studie legen nahe, dass die Applikation von Urbason-Stößen ($p = 0,007$) und eine hohe immunsuppressive Therapie mit CNI ($p = 0,032$) zu einer höheren Viruslast im Blut führen und deshalb Risikofaktoren für eine BKVAN darstellen. Medikamentenkombinationen, die mit einem besonders hohen Risiko für die Entstehung einer BKVAN verbunden sind, werden kontrovers diskutiert und konnten bisher noch nicht eindeutig identifiziert werden. In der vorliegenden Arbeit konnte allerdings gezeigt werden, dass eine geringe Immunsuppression bezüglich MPA und eine starke hinsichtlich der Calcineurininhibitoren (insbesondere von Tacrolimus) das Risiko für eine BKVAN signifikant erhöhen ($p = 0,03$). Dies stellt einen wichtigen Erkenntnisgewinn für die Entwicklung therapeutischer Strategien zur Vermeidung von BKVAN dar.

Um den Grad der Immunsuppression zu bestimmen, wurden in dieser Studie verschiedene pharmakokinetische und pharmakodynamische Methoden verwendet. Der Verlauf der NFAT-Genexpression, der maximale MPA-Spiegel und die IMPDH-Restaktivität erwiesen sich hierbei als geeignete Parameter für das Monitoring der immunsuppressiven Therapie, da sie die klinische Situation der Patienten am besten widerspiegeln und somit eine eventuelle Entwicklung einer BKVAN verhindert werden kann.

Zusammenfassend wird deutlich, dass der BKV-Reaktivierung eine multifaktorielle Ätiologie zugrunde liegt. Die verschiedenen Risikofaktoren beeinflussen sich zum Teil auch gegenseitig. So führt eine hohe Immunsuppression beispielsweise zu vermehrten Rejektionen, die wiederum Einfluss auf die Höhe der Viruslast und somit auf die Entstehung einer BKVAN nehmen.

Die Höhe und Art der immunsuppressiven Therapie und die Höhe der Viruslast stellen jedoch wesentliche Parameter dar. Folglich könnten eine bessere individuelle Überwachung des Grads der Immunsuppression mit den in der Studie gezeigten Methoden und die eventuelle Anpassung der immunsuppressiven Therapie die Inzidenz der BKVAN senken.