

Lukas Schneble
Dr. med.

Polyomavirusinfektionen und Polyomavirus-assoziierte Nephropathie bei pädiatrischen Nierentransplantatempfängern

Fach: Kinderheilkunde

Doktorvater: Prof. Dr. med. Burkhard Tönshoff

Die in der Transplantationsmedizin relevantesten humanen Polyomaviren sind das BK Polyomavirus (BKPyV) und das JC Polyomavirus (JCPyV). Beide Viren weisen eine hohe Durchseuchungsrate in der Allgemeinbevölkerung auf, bleiben bei Immunkompetenten jedoch in aller Regel asymptomatisch. Unter medikamentöser Immunsuppression nach Nierentransplantation können beide Viren eine Transplantatnephropathie verursachen, welche mit Funktionsverschlechterung des Transplantats bis hin zum Verlust desselben einhergehen kann. Da keine spezifische Therapie zur Behandlung von Polyomavirusinfektionen zur Verfügung steht, besteht die einzige Möglichkeit der Behandlung in der Absenkung der Gesamtintensität der Immunsuppression. Ein präsymptomatisches Screening ist erforderlich, um beim Nachweis hoher Viruslasten frühzeitig intervenieren zu können, bevor eine irreversible Schädigung des Transplantats eintritt. Während zahlreiche Studien zu Polyomavirusinfektionen bei Erwachsenen zur Verfügung stehen, ist nur eine begrenzte Zahl an Arbeiten zu Polyomavirusinfektionen und Polyomavirus-assoziierten Nephropathien bei pädiatrischen Nierentransplantatempfängern publiziert worden. Ziel dieser Arbeit war es daher, an einem großen, internationalen Patientenkollektiv die Epidemiologie und Morbidität von Polyomavirusinfektionen zu beschreiben und Risikofaktoren für Polyomavirusinfektionen zu ermitteln. Außerdem sollte das klinische Management von Polyomavirusinfektionen und die aktuellen Screeningstrategien in europäischen pädiatrischen Transplantationszentren beschrieben werden.

Hierfür wurden BKPyV-Daten von 313 und JCPyV-Daten von 139 pädiatrischen Nierentransplantatempfängern aus dem Register der Cooperative European Paediatric Renal Transplant Initiative (CERTAIN) ausgewertet. Dateneingabe, -überprüfung und -auswertung folgten einem zuvor festgelegtem Studienprotokoll.

In Substudie 1 trat innerhalb des fünfjährigen Beobachtungszeitraums eine vermutliche BKPyV-assoziierte Nephropathie, definiert als eine über mehr als drei Wochen andauernde BKPyV-Virämie > 104 Kopien/ml, bei 15,8 % und eine bioptisch gesicherte BKPyVAN bei 4,5 % der Patienten auf. Eine BKPyV-Virämie zeigte sich bei 36,7 % der Patienten. Knapp 10 % der Virämien sowie über 20 % der bioptisch gesicherten BKPyV-assoziierten Nephropathien traten erst nach mehr als zwei Jahren nach Transplantation auf. Die multivariate Analyse potenzieller Einflussfaktoren identifizierte neben einer Tacrolimus-basierten Immunsuppression und einer höheren Gesamtintensität der Immunsuppression jüngeres Patientenalter bei Transplantation und eine obstruktive Uropathie als primäre Nierenerkrankung als unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung einer BKPyV-Virämie und einer BKPyV-assoziierten Nephropathie.

Substudie 2 zeigte, dass eine JCPyV-Replikation in Blut oder Urin bei knapp einem Viertel (24,5 %) der Patienten auftritt. 21,6 % der Patienten mit JCPyV-PCR im Urin zeigten eine JCPyV-Virurie und 12,1 % der Patienten mit JCPyV-PCR im Blut zeigten eine JCPyV-Virämie. Ein Patient (0,7 %) entwickelte eine bioptisch gesicherte JCPyVAN mit ausgeprägter Funktionsverschlechterung des Transplantats, welche sich nach Reduzierung der Immunsuppression wieder zurückbildete. Eine höhere Gesamtintensität der Immunsuppression war ein unabhängiger Risikofaktor sowohl für JCPyV-Virurie als auch -Virämie. 25 von 47 (53,2 %) Patienten, bei denen der JCPyV-Serostatus vor Transplantation

bestimmt wurde, waren JCPyV-seronegativ. Jüngere Patienten waren signifikant häufiger JCPyV-seronegativ.

Wichtige Erkenntnisse dieser Arbeit sind, dass ein relevanter Teil der BKPyV-Infektionen erst nach mehr als einem oder zwei Jahren nach Transplantation auftritt, was ein präsymptomatisches Monitoring auch nach dem zweiten Jahr nach Transplantation rechtfertigt und dass die obstruktive Uropathie als ursächliche Nierenerkrankung einen starken Risikofaktor für BKPyVAN darstellt. Jüngere Kinder sind einem höheren Risiko einer BKPyVAN ausgesetzt, da sie häufiger BKPyV-naiv sind und zudem eine weniger ausgeprägte T-Zell-Antwort auf BKPyV zeigen (Schmidt et al., 2014). Im Erwachsenenalter ist hingegen ein höheres Alter des Transplantatempfängers mit einem größeren Risiko für eine BKPyVAN assoziiert (Hirsch et al., 2013b), wahrscheinlich als Folge einer altersbedingten unspezifischen Immunschwäche. Diese Ergebnisse zeigen auch, dass bei Erwachsenen generierte Daten in der Transplantationsnephrologie nicht unkritisch auf das pädiatrische Patientenkollektiv extrapoliert werden können. Eine JCPyV-Replikation nach Nierentransplantation ist häufig, eine klinisch relevante JCPyV-assoziierte Nephropathie jedoch sehr selten. Auch wenn ein generelles Monitoring aufgrund dieser Zahlen nicht gerechtfertigt ist, sollte bei Transplantatdysfunktion, SV40Ag-Positivität in der Transplantatbiopsie und fehlendem BKPyV-Nachweis im Blut eine JCPyV-assoziierte Nephropathie in Betracht gezogen werden, da im Falle einer JCPyV-assoziierten Nephropathie eine erhebliche Schädigung des Transplantats droht. Einige dieser Ergebnisse haben Einzug in aktuelle AWMF-Leitlinien zu Virusinfektionen bei Organ- oder Stammzelltransplantierten gehalten.