Johannes Jeremy Schmidt

Dr. med.

Risiko einer zellulären oder Antikörper-vermittelten Rejektion bei pädiatrischen Nierentransplantatempfängern mit BK-Polyomavirusreplikation

Fach/Einrichtung: Kinderheilkunde

Doktorvater: Prof. Dr. med. Burkhard Tönshoff

Das BK-Polyomavirus weist in der gesunden Normalbevölkerung eine hohe Durchseuchungsrate ohne relevante Pathogenität auf. Bei Immunsupprimierten, insbesondere Nierentransplantatempfängern und gehäuft im pädiatrischen Kollektiv, kann es jedoch zu einer unkontrollierten Virusreplikation im Plasma (BKPyV-DNAämie) mit der Gefahr einer BK-Polyomavirusnephropathie (BKPyVAN) kommen. Diese führt in über 10% der Fälle zu einem Nierentransplantatversagen. Mangels kausaler antiviraler oder antientzündlicher Therapien stellt eine Reduktion der immunsuppressiven Medikation die aktuell einzige wirksame Maßnahme zur Kontrolle der Virusreplikation dar. Da die Immunsuppression jedoch der Prävention einer zellulären und humoralen Abstoßungsreaktion dient, stellt sich die Frage, inwieweit eine BKPyV-DNAämie das Risiko für eine nachfolgende Rejektion bei pädiatrischen Nierentransplantatempfängern erhöht. Ziel dieser Arbeit war, in einer multizentrischen Kohorte diesen Zusammenhang zu untersuchen und weitere Risikofaktoren für Transplantatrejektionen und Nierenfunktionsverlust in einem großen pädiatrischen Kollektiv zu analysieren. In die Studie konnten 195 pädiatrische Nierentransplantatempfänger aus acht europäischen Zentren des Registers der Cooperative European Paediatric Renal Transplant Initiative (CERTAIN) eingeschlossen und nach einem standardisierten Protokoll bis zu fünf Jahre nachverfolgt werden.

Im Kollektiv entwickelten 59/195 (30,3%) der Patienten eine BKPyV-DNAämie, 13/195 (6,7%) eine BKPyVAN. Die Risikofaktoranalyse ergab eine signifikante Assoziation zwischen einer BKPyV-DNAämie sowohl mit der Entstehung von *dn*DSA und/oder einer humoralen Abstoßungsreaktion (ABMR) als auch mit einer späten (>1 Jahr nach Transplantation) zellulären Transplantatrejektion (TCMR sowie Borderline-Rejektion) (OR 2,64 bzw. 2,22). Als weitere unabhängige Risikofaktoren für die Entstehung von *dn*DSA und ABMR zeigten sich ein höheres HLA-Mismatch bei Transplantation (OR 2,72) und eine Re-Transplantation (OR 6,40). Ebenso konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit BKPyV-DNAämie signifikant häufiger im Verlauf eine Verschlechterung der Nierentransplantatfunktion (eGFR nach Schwartz) auftritt als bei Patienten ohne BKPyV-DNAämie (25,4% vs. 11,0%); weitere

unabhängige Risikofaktoren hierfür waren eine TCMR (OR 3,87), eine Re-Transplantation (OR 3,87) sowie ein höheres Spenderalter (OR 1,03).

Ähnliche Ergebnisse ergaben sich in einer Subkohorte mit niedrigem immunologischem Risiko zum Zeitpunkt der Transplantation; auch hier war eine BKPyV-DNAämie ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung von *dn*DSA/ABMR (OR 2,74), dazu ein höheres HLA-DR-Mismatch. Auch mit einem Nierentransplantatfunktionsverlust zeigten sich erneut eine BKPyV-DNAämie sowie eine TCMR signifikant assoziiert (OR 4,51 bzw. 5,14).

Bezugnehmend auf die Hypothese eines Effekts der Reduktion der Immunsuppression zur Kontrolle der BKPyV-Replikation wurde der modifizierte Vasudev-Score als Maß der Immunsuppression analysiert. In der Gesamtkohorte konnte bei Patienten mit BKPyV-DNAämie im Vergleich mit Patienten ohne BKPyV-DNAämie bei vergleichbarem Vasudev-Score 30 Tage nach Transplantation ein signifikant niedrigerer Score 9 Monate nach Transplantation ($p = 0,0479$) gezeigt werden. Insbesondere das erhöhte Risiko einer späten zellulären Rejektion könnte hier begründet liegen.

Unsere Analyse zeigt erstmals in einem großen, multizentrischen Kollektiv von pädiatrischen Nierentransplantatempfängern den Zusammenhang zwischen einer BKPyV-DNAämie und einem daraus hervorgehenden höheren Risiko für sowohl *dn*DSA und/oder ABMR, später TCMR als auch einer Nierenfunktionsverschlechterung auf. Diese Ergebnisse ließen sich ebenso in einer Subgruppe mit niedrigem immunologischem Risiko nachweisen. Die Studie liefert somit wichtige Erkenntnisse in der hohen Bedeutung einer frühzeitigen Erkennung und konsequentem engmaschigem Monitoring einer BKPyV-DNAämie, insbesondere in Bezug auf die hohe Inzidenz in der pädiatrischen Population. Der schmale Grat zwischen der Gefahr der Entstehung einer BKPyVAN bei unkontrollierter BKPyV-Replikation und einer mutmaßlichen Erhöhung des immunologischen Risikos einer zellulären sowie humoralen Rejektion bei zu starker Reduktion der Immunsuppression bleibt eine höchst komplexe und individuelle Fragestellung, bei der auch die weiteren in unserer Studie gefundenen unabhängigen Risikofaktoren wie HLA-Mismatch oder Re-Transplantation Einfluss nehmen sollten. Weitere Forschung insbesondere zu Strategien der Steuerung der immunsuppressiven Medikation bei Vorliegen einer BKPyV-DNAämie sowie gezielten antiviralen Therapien sind dringend erforderlich.