

Aus der Klinik für Innere Medizin, Nephrologie und Intensivmedizin
Direktor: Prof. Dr. Joachim Hoyer
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

**Inzidenz und Outcome von Zytomegalievirus- und BK-Virusinfektionen nach
Nieren- und kombinierter Nieren- und Pankreastransplantation
- Eine retrospektive monozentrische Datenanalyse -**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg vorgelegt

Svenja Thiele aus Paderborn

Marburg, 2023

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:

31.01.2024

Gedruckt mit der Genehmigung des Fachbereichs Medizin

Dekanin: Prof. Dr. Denise Hilfiker-Kleiner

Referent: Prof. Dr. Christian S. Haas

Korreferent: PD Dr. Christer Groeben

Inhaltsverzeichnis

I.	Abkürzungsverzeichnis	V
II.	Abbildungsverzeichnis	VII
III.	Tabellenverzeichnis	VIII
2	Einleitung	1
2.1	Nierentransplantationen	1
2.2	Zytomegalievirus	3
2.2.1	Aufbau und Epidemiologie	3
2.2.2	Infektion	3
2.2.3	Therapieschema am Transplantationszentrum Marburg	5
2.3	BK-Virus	6
2.3.1	Aufbau und Epidemiologie	6
2.3.2	Infektion	6
2.3.3	Therapieschema am Transplantationszentrum Marburg	7
2.4	Immunsuppressiva nach Nierentransplantation	8
2.5	Fragestellung	11
3	Methodik	12
3.1	Patientenkollektiv	12
3.2	Datenerhebung	12
3.3	Statistische Auswertung	14
4	Ergebnisse	15
4.1	Geschlecht, Alter, Beobachtungsdauer	15
4.2	Dialysedauer und Dialysemodus	17
4.3	Grund- und Nebenerkrankungen	18
4.4	Harnwegsinfektionen und Diurese vor Transplantation	20
4.5	Transplantationsart und -anzahl	22
4.6	Immunsuppressive Therapie	24
4.7	Kalte Ischämiezeit und warme Ischämiezeit	26

4.8	Mismatch	27
4.9	Rejektionen	30
4.10	Ureterstenosen	31
4.11	Zytomegalievirusinfektionen	31
4.12	BK-Virusinfektionen.....	37
4.13	Transplantatfunktion	40
4.14	Transplantatverlust	43
4.15	Mortalität.....	45
4.16	Vergleich von Transplantationszentren.....	46
5	<i>Diskussion</i>	49
5.1	CMV-Infektionen und -Erkrankungen treten primär nach Beendigung der CMV-Prophylaxe auf	49
5.2	BK-Virusinfektionen treten primär in den ersten drei Monaten post transplantationem auf, können sich aber ebenfalls nach über einem Jahr manifestieren	50
5.3	Geschlecht und Alter haben keinen Einfluss auf das Risiko für eine CMV- oder BK-Virusinfektion.....	51
5.4	Die Dialysedauer beeinflusst nicht die Inzidenz von CMV- und BK-Virusinfektionen, während Peritonealdialyse möglicherweise einen Risikofaktor für BK-assoziierte Nephropathien darstellt.....	52
5.5	Renale Grunderkrankungen sowie Diabetes mellitus und Hypertonus haben keinen Einfluss auf die Häufigkeit von CMV- und BK-Virusinfektionen	55
5.6	Harnwegsinfektionen sind ein Risikofaktor für CMV-Infektionen – <i>vice versa</i>	57
5.7	Die Inzidenz von CMV- und BK-Virusinfektionen ist nicht mit der Transplantationsanzahl und -art assoziiert.....	58
5.8	Das gewählte Immunsuppressivum scheint keinen Einfluss auf CMV- und BK-Virusinfektionen zu haben	59
5.9	Ureterstenosen sind häufig, jedoch unabhängig von den Virusinfektionen.....	61
5.10	Kalte Ischämiezeit und warme Ischämiezeit haben keinen Einfluss auf das Risiko opportunistischer Virusinfektionen nach Nierentransplantation	62

5.11	Mismatches auf dem HLA DR Locus stellen möglicherweise ein Risiko für CMV- und BK-Virusinfektionen dar	64
5.12	CMV-Konstellation von Spender:in und Empfänger:in sind für das entsprechende Infektionsrisiko prognostisch relevant.....	65
5.13	Akute Rejektionen sind mit CMV-Erkrankungen assoziiert	66
5.14	Rejektionen sind ein Risikofaktor für BK-Virusinfektionen.....	68
5.15	Transplantatfunktion, -verlust und Mortalität	69
5.15.1	CMV-Infektionen sind mit einer verminderten Transplantatfunktion, einer höheren Rate an Transplantatverlusten und gesteigerter Mortalität assoziiert	69
5.15.2	BK-Virusinfektionen lassen sich erfolgreich therapieren.....	70
5.15.3	Koinfektionen mit CMV und BK-Viren erhöhen das Risiko eines negativen renalen Outcome.....	72
5.16	Vergleich von Transplantationszentren.....	74
5.17	Limitationen der Studie.....	77
6	<i>Zusammenfassung</i>	78
6.1	Summary.....	80
7	<i>Quellenverzeichnis</i>	82
8	<i>Anhang</i>	106
8.1	Tabellarischer Lebenslauf.....	106
8.2	Verzeichnis der akademischen Lehrenden.....	107
8.3	Danksagung	108
8.4	Ehrenwörtliche Erklärung.....	109

I. Abkürzungsverzeichnis

ADPKD	autosomal dominant polycystic kidney disease / polyzystische Nierenerkrankung
AM Program	acceptable mismatch Program
BKAN	BK-assoziierte Nephropathie
BKV	BK-Virus
CIT	cold ischemia time / kalte Ischämiezeit
CMV	Zytomegalievirus
CNI	Calcineurininhibitor
D	Donor / Spender:in
DM	Diabetes mellitus
DNA	deoxyribonucleic acid / Desoxyrebonukleinsäure
ESP	Eurotransplant Senior Program
ETKAS	Eurotransplant Kidney Allocation System
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GN	Glomerulonephritis
HD	Hämodialyse
HHV	Humanes Herpesvirus
HLA	human leucozyte antigen / humanes Leukozytenantigen
HWI	Harnwegsinfektion
IQR	interquartile range / Interquartilsabstand
IU	international units / international Einheit
i.v.	intravenös
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
Max	Maximum
mg	Milligramm
MHC	major histocompatibility complex / Haupthistokompatibilitätskomplex
Min	Minimum
min	Minuten
ml	Milliliter

MM	Mismatch
MMF	Mycophenolate mofetil
Na-K-ATPase	Natrium-Kalium-Adenosintriphosphatase
NODAT	New-onset diabetes after transplantation / neu auftretender Diabetes mellitus nach Transplantation
NPTx	Nieren- und Pankreastransplantation
NTx	Nierentransplantation
oVR	ohne Virusreplikation
RT-PCR	Real-time polymerase chain reaction / Polymerase- Kettenreaktion in Echtzeit
PD	Peritonealdialyse
p.o.	per os
R	Recipient / Empfänger:in
RNA	ribonucleic acid / Ribonukleinsäure
Tx	Transplantation
WIT	warm ischemia time / warme Ischämiezeit

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: aktive Warteliste und Transplantationen in der Eurotransplant-Zone	2
Abbildung 2: Altersverteilung zum Zeitpunkt der Transplantation	16
Abbildung 3: Dialysedauer aufgeteilt nach Virusinfektionen im Verlauf	18
Abbildung 4: Grunderkrankungen	19
Abbildung 5: Diurese vor der Transplantation.....	20
Abbildung 6: Anzahl der Nierentransplantationen pro Patient:in	23
Abbildung 7: Induktionstherapie bei Transplantation.....	24
Abbildung 8: Primäre Immunsuppression.....	25
Abbildung 9: CIT / kalte Ischämiezeit in Stunden	26
Abbildung 10: WIT / warme Ischämiezeit in Minuten	27
Abbildung 11: Durchschnittliche Anzahl an Mismatches (MM) a	28
Abbildung 12: MM auf HLA DR aufgeteilt nach Virusinfektionen im Verlauf	29
Abbildung 13: Rejektionen und Infektionen mit CMV bzw. BKV	30
Abbildung 14: serologische CMV-Konstellation.....	32
Abbildung 15: CMV-Infektionen in Abhängigkeit der serologischen Konstellation ...	33
Abbildung 16: Kreatininwert am Ende des Beobachtungszeitraumes	41
Abbildung 17: Transplantatverlust.....	43
Abbildung 18: Anzahl verstorbener und nicht-verstorbener Patient:innen	46

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Geschlechterverteilung	15
Tabelle 2: Alter und Beobachtungsdauer.....	16
Tabelle 3: Alter bei Dialysebeginn, Dialysedauer und Dialysemodus	17
Tabelle 4: Grund- und Nebenerkrankungen	19
Tabelle 5: Diurese und rezidivierende Harnwegsinfektionen vor der Transplantation .	21
Tabelle 6: Anzahl und Art der Transplantationen.....	22
Tabelle 7: Immunsuppressiva und CMV- bzw. BKV-Infektionen.....	25
Tabelle 8: CIT / kalte Ischämiezeit, WIT / warme Ischämiezeit in Minuten	26
Tabelle 9: Anzahl der Mismatches	29
Tabelle 10: Rejektionen	30
Tabelle 11: Ureterstenose	31
Tabelle 12: CMV-Daten	35
Tabelle 13: Homogenitätstests CMV-Infektion und -Erkrankung	36
Tabelle 14: CMV-Konstellation	37
Tabelle 15: BKV	38
Tabelle 16: Homogenitätstest BKV-Virusinfektionen.....	39
Tabelle 17: Transplantatfunktion.....	42
Tabelle 18: Transplantatverlust	44
Tabelle 19: Risikofaktoren Transplantatverlust.....	44
Tabelle 20: Mortalität in Abhängigkeit des Infektionsstatus.....	45

2 Einleitung

2.1 Nierentransplantationen

Global leiden etwa 850 Millionen Menschen an einer Nierenerkrankung, wobei die Prävalenz chronischer Nierenerkrankungen bei Männern auf 10,4% und bei Frauen auf 11,8% geschätzt wird (ERA, 2019). Demzufolge leben in Deutschland etwa 9 Millionen Betroffene. Unter den mannigfaltigen Pathologien einer chronischen Niereninsuffizienz stellen die diabetische und die hypertensive Nephropathie deutschlandweit die häufigste Genese dar. Im terminalen Stadium benötigen die betroffenen Patient:innen ein Nierenersatzverfahren, wobei zwischen Hämodialyse und Peritonealdialyse differenziert wird. Momentan sind in Deutschland etwa 95.000 Menschen dialysepflichtig (*Deutsche Gesellschaft für Nephrologie*, 2022).

Eine weitere Therapieoption ist die Nierentransplantation, welche dem Dialyseverfahren im Hinblick auf Mortalität, Morbidität und Lebensqualität überlegen und für viele Patient:innen die zu präferierende Alternative ist (Tonelli *et al.*, 2011); allerdings ist die Anzahl der Spenderorgane limitiert. So wurden im Jahr 2021 in Deutschland 1.992 Nierentransplantationen durchgeführt, 6.593 Patient:innen stehen noch auf der Warteliste (*Jahresbericht 2021 Organspende und Transplantation in Deutschland*, 2021). In **Abbildung 1** ist die Diskrepanz zwischen der Anzahl gespendeter und benötigter Organe innerhalb der Eurotransplant-Zone grafisch dargestellt.

Zur Verbesserung und Erhaltung der Lebensqualität der Betroffenen und im Hinblick auf die Organknappheit gilt es, die Funktion der Transplantate bestmöglich zu erhalten. Die Halbwertszeit von postmortal gespendeten Nierentransplantaten beträgt etwa 14 Jahre, wobei der langfristige Erfolg multifaktoriell bedingt ist (Hariharan, 2000).

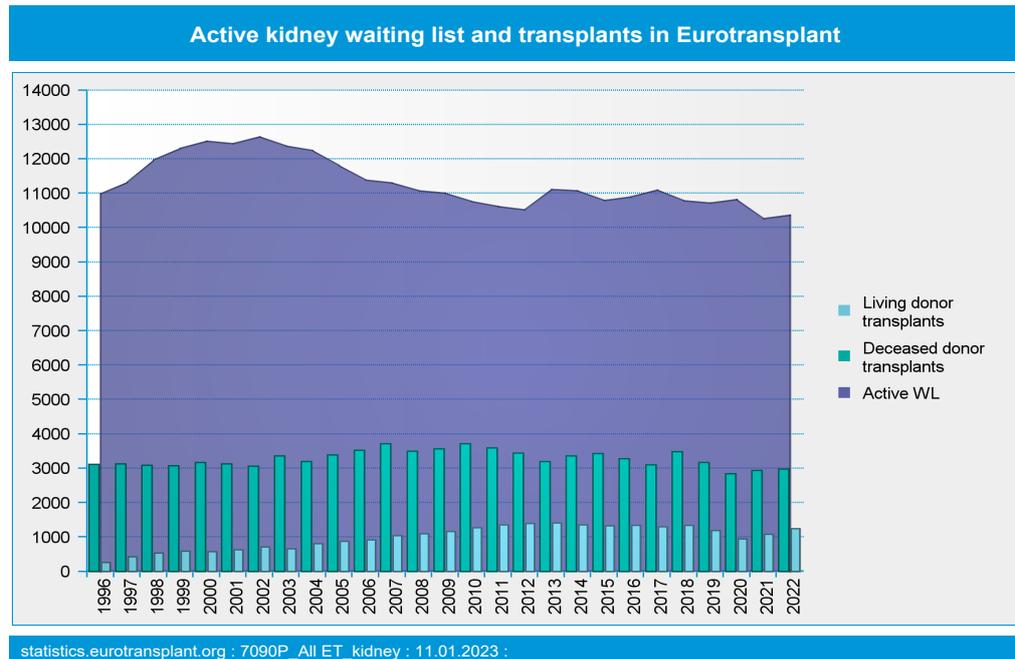


Abbildung 1: aktive Warteliste und Transplantationen in der Eurotransplant-Zone

Living donor transplants: Lebendnierenspende

Deceased donor transplants: postmortale Nierenspende

Active WL: aktive Warteliste

Bildquelle mit Genehmigung: (Eurotransplant - Statistics, 2022)

Die erste erfolgreiche Nierentransplantation wurde 1954 von dem Chirurgen Joseph Murray in Boston durchgeführt. Hierbei handelte es sich bei Empfänger und Spender um monozygote Zwillinge. Bereits 1962 wurde eine Niere zwischen genetisch nicht verwandten Personen erfolgreich transplantiert (Hatzinger *et al.*, 2016). Die Entdeckung von Ciclosporin A (Dreyfuss *et al.*, 1976) setzte einen Meilenstein in der immunsuppressiven Therapie. Dank der immer fortschreitenden Entwicklung der eingesetzten Medikamente, insbesondere der Calcineurininhibitoren (CNI), sowie der Screening-Methoden auf verschiedene Erkrankungen und vorbestehende Antikörper hat sich das Outcome der Nierentransplantationen stetig verbessert. Die prognostizierte Halbwertszeit der Transplantate bei postmortaler Spende ist von 1988 zu 1995 um 75 % angestiegen (Merion *et al.*, 1984; Hariharan, 2000). Durch eine wirksame Immunsuppression kann die Wahrscheinlichkeit einer Rejektion gesenkt

werden, zugleich steigt aber auch das Risiko opportunistischer Infektionen unter anderem mit Zytomegalie- und BK-Viren.

2.2 Zytomegalievirus

2.2.1 Aufbau und Epidemiologie

Das Zytomegalievirus (CMV) gehört zusammen mit den Viren Herpes simplex Typ 1 und Typ 2, Varizella-Zoster-Virus, Epstein-Barr-Virus und Humanes Herpesvirus (HHV) 6, HHV 7 und HHV 8 zu der Familie der β -Herpesviridae. Das behüllte Virus besitzt doppelsträngige DNA (Crough and Khanna, 2009). Das aus etwa 235.000 Basenpaaren bestehende Genom enthält circa 250 open reading frames (offener Leserahmen, OFR) mit dem Potenzial Proteine zu codieren. Unter den Herpesviren ist CMV das größte und ein äußerst komplex gebautes Virus (Kosugi, 2010).

CMV ist ein global ubiquitär vorkommendes Virus. Die Transmission kann über kontaminierte Körperflüssigkeiten wie Saliva, vaginales Sekret, Sperma, Urin und Muttermilch erfolgen (Handsfield *et al.*, 1985; Lawrence and Lawrence, 2004). Zudem ist eine Übertragung des Virus durch transplantierte Organe möglich (Eastlund, 1995). In Abhängigkeit des betrachteten Landes und sozioökonomischer Faktoren variiert die serologisch nachweisbare Prävalenz von stattgehabten Infektionen zwischen 45 und 100 % und steigt mit zunehmenden Alter an (Cannon, Schmid and Hyde, 2010). In Deutschland liegt die Prävalenz bei etwa 56 % (Lachmann *et al.*, 2018).

2.2.2 Infektion

Die klinische Präsentation einer CMV-Infektion ist vielfältig und steht in enger Verbindung zum individuellen Zustand des Immunsystems. Die Primärinfektion bei immunkompetenten Personen verläuft in der Mehrzahl inapparent; 5-7 % entwickeln Symptome wie Fieber, Cephalgien, Arthralgien, Lymphozytose, Lymphadenopathie und Splenomegalie, die der Mononukleose ähneln (Taylor, 2003). In seltenen Fällen verlaufen CMV-Infektionen bei immunkompetenten Personen schwerwiegend, diese

manifestieren sich gehäuft im Gastrointestinaltrakt und dem zentralen Nervensystem (Rafailidis *et al.*, 2008).

Die immunologische Antwort auf eine Invasion von CMV ist sehr komplex, insbesondere spezifische T-Lymphozyten sind an der Kontrolle der CMV-Infektion beteiligt. Da CMV-Viren über verschiedene Ausweichmechanismen verfügen, können sie vom Immunsystem nicht vollständig eliminiert werden (Froberg, 2004). Der Primärinfektion kann sich eine Phase der chronischen Infektion mit einer über einen längeren Zeitraum persistierender, geringgradiger Virusausscheidung oder eine latente Phase anschließen. Die Latenz bezeichnet einen reversiblen Ruhezustand im immunkompetenten Wirt mit langfristiger Persistenz der viralen Genome bei reduzierter Proteinexpression (Goodrum, Caviness and Zagallo, 2012a). Aus einer auftretenden Immundefizienz, unabhängig der Genese, kann eine endogene Reaktivierung einer latenten Infektion resultieren (Goodrum, Caviness and Zagallo, 2012b).

Das Risiko hierfür ist nach einer Organtransplantation aufgrund der notwendigen Immunsuppression erhöht. Damit einhergehend zeichnet sich die akute CMV-Infektion durch eine aktive Virusreplikation aus, welche sich als asymptomatische Virämie oder als CMV-Erkrankung präsentieren kann. Insgesamt differenziert man zwischen direkten und indirekten Folgen einer CMV-Infektion. Die direkten Folgen inkludieren Fieber mit begleitender Myelosuppression sowie organinvasive Symptome, welche sich je nach Manifestationsort unterschiedlich, beispielsweise als Colitis, Pneumonie oder Nephritis, präsentieren können (Razonable, Humar and Practice, 2013).

Bei den indirekten Folgen nimmt vor allem der immunmodulatorische Effekt der CMV eine zentrale Rolle ein. Es wurde gezeigt, dass eine CMV-Infektion das Risiko für weitere invasive bakterielle Infektionen, invasive Pilzinfektionen und auch die Reaktivierung anderer Viren durch Interaktionen mit dem Immunsystem erhöht (L'Huillier *et al.*, 2019). Im Einklang dazu haben Hodson *et al.* in ihrer Übersichtsarbeit nachgewiesen, dass die Gabe antiviraler Medikation, wie Ganciclovir, Valaciclovir und Aciclovir, das Risiko einer bakteriellen Infektion sowie

Infektionen mit Herpes simplex und Herpes Zoster bei transplantierten Personen reduzierte (Hodson *et al.*, 2005).

In einer Übersichtsarbeit wurde beschrieben, dass CMV vermehrt mit Atherosklerose, Arteriosklerose und kardiovaskulären Erkrankungen einhergeht und möglicherweise über chronisch-inflammatorische Prozesse involviert ist (Cristescu, Alain and Ruță, 2022). Weiterhin bestätigten Bentz und Yurochko, dass eine CMV-Infektion eine gesteigerte Proliferation von Endothelzellen auslösen kann, welche an der Entstehung von Atherosklerose beteiligt ist (Bentz and Yurochko, 2008). Zudem gibt es Belege für einen möglichen Zusammenhang zwischen CMV und Autoimmunerkrankungen, wobei die genauen Prozesse größtenteils noch ungeklärt sind (Gugliesi *et al.*, 2021).

Nach einer Nierentransplantation ist CMV der häufigste Erreger opportunistischer Infektionen und hat einen negativen Einfluss auf Morbidität und Mortalität (Razonable and Humar, 2019). Außerdem sind CMV-Infektionen mit einem vermehrten Auftreten von Transplantatverlusten assoziiert (López-Oliva *et al.*, 2017). Aufgrund der vielfältigen Auswirkungen auf den Organismus und das Transplantat ist es von enormer Relevanz, eine Infektion mit CMV rechtzeitig zu erkennen und bestmöglich zu behandeln.

2.2.3 Therapieschema am Transplantationszentrum Marburg

In Abhängigkeit der Risikokonstellation erfolgt zur Prävention einer CMV-Infektion die GFR-adaptierte, prophylaktische Gabe des Nukleosidanalogs Valganciclovir (Valcyte®). Beim Nachweis einer Virämie wird diese präemptiv ebenfalls mit Valganciclovir behandelt, und es erfolgt eine Dosisreduktion von Mycophenolate mofetil (MMF). Bleibt ein Abfall der mittels RT-PCR gesicherten CMV-DNA aus, wird auf Ganciclovir intravenös (Cymeven®) eskaliert. Gegebenenfalls muss die Therapie mit CMV-Hyperimmunglobulinen (Cytotect®) ergänzt werden. Eine CMV-Erkrankung, mit oder ohne Gewebeinvasion, wird ebenfalls durch eine Dosisreduktion von MMF und der intravenösen (i.v.) Verabreichung von Ganciclovir therapiert, bis mittels RT-PCR keine CMV-DNA mehr nachzuweisen ist. Bei einer

schwereren Erkrankung wird die Therapie durch die Gabe von Immunglobulinen gestützt. Falls eine Besserung der klinischen Symptome oder ein Abfall der Konzentration der CMV-DNA ausbleibt, wird die Therapie auf Foscarnet (Foscavir®) umgestellt und eine CMV-Resistenztestung veranlasst.

2.3 BK-Virus

2.3.1 Aufbau und Epidemiologie

Das BK-Virus (BKV) ist ein ubiquitär vorkommendes Virus und gehört zusammen mit dem JC-Virus und dem Simian Virus 40 zu der Familie der Polyomaviridae. Das hüllenlose Virus besitzt zirkuläre, doppelsträngige DNA mit etwa 5000 Basenpaaren (Cubitt, 2006). BKV wurden serologisch und genotypisch in 4 Gruppen eingeteilt, welche jeweils eine unterschiedliche Virulenz aufweisen (Baksh *et al.*, 2001).

Die Primärinfektion mit BKV erfolgt zumeist im Kindesalter und ist bei immunkompetenten Personen in der Regel symptomlos oder geht mit leichten Beschwerden der oberen Atemwege einher (Pinto and Dobson, 2014). Eine Transmission kann fäkal-oral oder durch kontaminierte Sekrete aus dem respiratorischen System oder dem Urin erfolgen (Sharma *et al.*, 2016). Die Prävalenz in der Bevölkerung wird mit über 80% sehr hoch eingeschätzt. In einer großen, niederländischen Studie konnten IgG-Antikörper gegen BKV in 98,9% der Fälle im Serum von Blutspendenden nachgewiesen werden (Kamminga *et al.*, 2018).

2.3.2 Infektion

Nach der Primärinfektion persistieren BKV in den renalen Epithelzellen, unter anderem in den tubulären und parietalen Epithelzellen, sowie der Bowman-Kapsel (Saleh *et al.*, 2020). Bei immunkompetenten Menschen tritt in bis zu 20% intermittierend eine Virusausscheidung mit dem Urin auf (Boukoum *et al.*, 2016). Wie auch bei CMV-Infektionen kann eine immunsuppressive Therapie zu einer endogenen Reaktivierung führen, welche sich zunächst als asymptomatische Virurie

oder Virämie präsentiert. Die gravierendste Komplikation einer BKV-Infektion nach Nierentransplantation ist die BK-assoziierte Nephropathie (BKAN).

Bei Chronifizierung der zunächst auftretenden tubulointerstitiellen Nephritis kommt es zu einer tubulären Sklerosierung und Atrophie, welche zum Verlust eines Transplantates führen kann (Mathew *et al.*, 2014). Darüber hinaus sind hämorrhagische Zystitiden, insbesondere nach Stammzelltransplantationen, und Ureterstenosen mögliche Komplikationen (Haab *et al.*, 2015).

Zur definitiven Diagnose einer BKAN ist eine histologische Sicherung nötig. Lichtmikroskopische Veränderungen können auf eine Infektion hinweisen, sind aber nicht pathognomonisch für eine BKV-Infektion. Daher wird zum Nachweis das virale SV40 large T-Antigen immunhistochemisch angefärbt (Costigliolo *et al.*, 2020). Aufgrund des multifokalen Auftretens, der durch BKV induzierten Läsionen, besteht das Risiko bei der Probeentnahme das betroffene Areal zu verfehlen und so ein falsch-negatives Ergebnis zu erhalten. Zum Nachweis einer DNA-Replikation werden Blut und Urin mittels RT-PCR untersucht (Saleh *et al.*, 2020).

2.3.3 Therapieschema am Transplantationszentrum Marburg

Die Behandlung einer BKV-Infektion ist eine große Herausforderung. Da es derzeit kein spezielles, antivirales Medikament gibt, besteht die Therapie vor allem aus einer Reduktion der immunsuppressiven Medikation. Dies wiederum erhöht das Risiko einer Rejektion, hierbei muss eine Balance zwischen beidem gefunden werden (Shen *et al.*, 2021).

Im Universitätsklinikum Marburg ist neben der klinischen Präsentation vor allem das Ergebnis der RT-PCR aus dem EDTA-Blut für die weitere Therapie entscheidend. Bei einer Kopienanzahl von unter 6250 IU/ml (international units / Milliliter) wird zunächst die Dosis von MMF reduziert. Der Zielspiegel sowie ggf. weitere Dosisreduktionen von Ciclosporin A bzw. Tacrolimus werden in Abhängigkeit der persönlichen Patientengeschichte festgelegt. Von Relevanz sind der zeitliche Abstand zur Transplantation, zurückliegende Rejektionen und immunologische

Gegebenheiten. Falls ein signifikanter Rückgang der BKV-DNA ausbleibt oder die Anzahl der Kopien initial über 6.250 IU/ml liegt, wird die Indikation zur Nierenbiopsie gestellt. Weiterhin wird MMF im Regelfall abgesetzt und Ciclosporin A bzw. Tacrolimus werden ggf. in ihrer Dosis reduziert; zusätzlich wird Leflunomid aufgrund seiner immunsuppressiven Wirkung verabreicht. Bei schwerer BKV-Infektion und histologischer Sicherung einer Nephropathie kann die Gabe von Immunglobulinen in Betracht gezogen werden.

2.4 Immunsuppressiva nach Nierentransplantation

Calcineurininhibitoren bilden seit Jahrzehnten die Basis der immunsuppressiven Therapie nach einer Transplantation. Von besonderer Relevanz sind **Ciclosporin A** und **Tacrolimus**, welche sich im Wirkmechanismus und Nebenwirkungsprofil ähneln (Danovitch, 2017). Tacrolimus wirkt über eine Komplexbildung mit dem Tacrolimus-bindenden Protein (FKBP) und Ciclosporin A bindet an Cyclophilin als zytoplasmatisches Rezeptor-Protein. Durch die Komplexbildung wird Calcineurin inhibiert und die Expression verschiedener Zytokine, welche die Aktivierung von T-Zellen induzieren, wird beeinträchtigt. Hierzu zählen u.a. Interleukin 2, Interleukin 4, Interferon-gamma und der Tumornekrosefaktor α . Dies führt insgesamt zu einer geringeren Proliferation der Lymphozyten. Zu den wichtigsten Nebenwirkungen gehört die Nephrotoxizität, welche aus einer verminderten renalen Perfusion aufgrund der reversiblen Konstriktion der Vas afferens resultiert. Weiterhin kann die langfristige Einnahme von CNI zu einer chronischen, interstitiellen Fibrose, einer thrombotischen Mikroangiopathie und einer Verschiebung der Elektrolyte führen (Danovitch, 2017). Zu den extrarenalen Nebenwirkungen zählen vor allem ein neu auftretender Diabetes mellitus nach Transplantation (NODAT) aufgrund einer toxischen Wirkung gegenüber pankreatischer Inselzellen sowie Neurotoxizität, u.a. einhergehend mit Parästhesien und Tremor (Danovitch, 2017).

Ein weiteres wichtiges Medikament ist **Mycophenolate mofetil** (MMF), welches die Vorstufe der wirksamen Verbindung Mycophenolsäure darstellt. MMF inhibiert ein Enzym, das bei der De-Novo-Synthese von Purinen die Reaktion von Inosin zu einem

guaninbasierenden Nukleotid katalysiert. Da vor allem Lymphozyten auf diesen Schritt angewiesen sind, wirkt MMF relativ spezifisch antiproliferativ auf Lymphozyten. Im Verhältnis zu den CNI ist MMF nebenwirkungsarm, kann jedoch insbesondere gastrointestinale Beschwerden verursachen. Im Verlauf können Leukozytopenien, Anämien oder Thrombozytopenien auftreten (Danovitch, 2017).

Azathioprin war das erste Immunsuppressivum und wurde mittlerweile weitgehend von MMF abgelöst. Die Metabolite dieses Purin-Analogons hemmen die Synthese und Metabolisierung von RNA und über diesen Mechanismus die Proliferation von Lymphozyten. Bei der Einnahme von Azathioprin sind vor allem hämatologische Begleiterscheinungen, wie Thrombozytopenien und Leukozytopenien, relevant. Außerdem können Hepatitis und Cholestase mögliche Komplikationen darstellen (Danovitch, 2017).

Teilweise wird zur Induktionstherapie am Transplantationszentrum Marburg der monoklonale CD25-Antikörper **Basiliximab** eingesetzt. Dieser bindet den Interleukin-2-Rezeptor auf aktivierten T-Lymphozyten und inhibiert die durch Interleukin-2 ausgelöste Kaskade. Abgesehen von selten auftretenden allergischen Reaktionen, scheint Basiliximab kaum Nebenwirkungen aufzuweisen (ter Meulen *et al.*, 2000).

Steroide sind eine weitere Säule der immunsuppressiven Therapie. Sie haben ein breit gefächertes Wirkspektrum, da die meisten humanen Zellen Glukokortikoidrezeptoren aufweisen. Der wichtigste immunsuppressive Effekt basiert auf der Reduktion der Expression von Zytokinen. Hierbei bindet das Steroidhormon an einen intrazellulären Glukokortikoidrezeptor, und es wird angenommen, dass dieser Komplex die Transkription von für Zytokine codierenden Genen inhibiert. Zusätzlich wird die Translokation von NF- κ B, einem für die Expression von Zytokinen essenziellen Transkriptionsfaktor, in den Nukleus gehemmt (Danovitch, 2017).

Das Therapieregime bei einer alleinigen Nierentransplantation am Universitätsklinikum Marburg ist im Folgendem abgebildet:

Tag 0:

- a. Ciclosporin A:** - initial 3 mg/kg KG per os (p.o.)
- nächste Gabe 12 h nach 1. Gabe, 1,5 mg/kg KG intravenös (i.v.)
- b. MMF:** - initial 3 g p.o.
- c. Steroide:** - 80 mg Methylprednisolon i.v. intraoperativ

Falls ein Mismatch ≥ 3 vorliegt oder bei einer Lebendnierenspende wird zusätzlich Basiliximab verabreicht.

- d. Basiliximab:** - 20 mg i.v. präoperativ
Gabe Tag 0 und 4

Tag 1:

- a. Ciclosporin A:** - 2 x 1,5 mg/kg KG i.v. oder 2 x 3 mg/kg KG p.o.
- spiegeladaptiert, Zielspiegel: 150 - 175 $\mu\text{g/l}$
- b. MMF:** - 2 x 1 g p.o. oder i.v.
- c. Steroide:** - 40 mg Methylprednisolon i.v. (ab Tag 2 täglich 20 mg Prednisolon p.o.)

Bei einer kombinierten Nieren- und Pankreasoperation stellt sich das Therapieschema wie folgt dar:

Tag 0:

- a. Tacrolimus:** - initial 3 mg i.v.
- nächste Gabe 12 h nach 1. Gabe, 2 mg i.v.
- b. MMF:** - initial 3 mg p.o. oder i.v.
- c. Steroide:** - 250 mg Methylprednisolon i.v. intraoperativ
- d. Basiliximab:** - 20 mg i.v. präoperativ
Gabe Tag 0 und Tag 4

Tag 1:

- a. Tacrolimus:** - 2 x 2 mg i.v.
- spiegeladaptiert, Zielspiegel: 10 - 12 $\mu\text{g/l}$
- b. MMF:** - 2 x 750 mg p.o. oder i.v.
- c. Steroide:** - 250 mg Methylprednisolon i.v.

Daraufhin wird sukzessive die Steroiddosis auf täglich 20 mg Prednisolon p.o. gesenkt bei ansonsten gleichbleibender Medikation. Der Zielspiegel von Tacrolimus liegt ab Tag 14 bei 10 $\mu\text{g/l}$. Die vorliegenden Schemata werden bei nicht-immunisierten Patient:innen angewandt. Falls bereits eine Transplantation oder andere

Immunisierungseignisse in der Vergangenheit stattgefunden haben, wird die Medikation entsprechend intensiviert.

2.5 Fragestellung

Personen nach Nierentransplantation (NTx) bzw. kombinierter Nieren- und Pankreastransplantation (NPTx) sind aufgrund ihrer immunsuppressiven Therapie einem erhöhten Risiko für CMV- bzw. BKV-Infektionen ausgesetzt, welche mit verschiedenen postoperativen Komplikationen in Verbindung stehen. Die Behandlung einer Infektion sowohl mit CMV als auch BKV stellt eine große Herausforderung dar und variiert je nach Transplantationszentrum. Alle Personen, die sich in der Nachbetreuung durch das Universitätsklinikum Marburg befinden, werden im Abstand von 3 bis 6 Monaten auf eine BK-Virurie, BK-Virämie und CMV-Virämie gescreent. Die Inzidenz der beiden Virusinfektionen am Transplantationszentrum Marburg ist allerdings unbekannt. Zudem ist nicht vollständig geklärt, welche Risikofaktoren die Entwicklung der Infektion und Erkrankung begünstigen und inwiefern hierdurch die Transplantatfunktion, die Mortalität sowie die Rate an Transplantatverlusten am Marburger Transplantationszentrum beeinflusst wird.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Einfluss der beiden Viren auf transplantierte Patient:innen am Transplantationszentrum Marburg zu analysieren. Insbesondere sollten folgende Fragestellungen geklärt werden:

1. Wie hoch ist die Inzidenz von CMV- und BKV-Infektionen *post transplantationem* bei Patient:innen am Transplantationszentrum Marburg?
2. Können Risikofaktoren für die Infektion mit CMV bzw. BKV identifiziert werden?
3. Inwieweit beeinflussen CMV- und BKV-Infektionen die Transplantatfunktion und das Transplantatüberleben in diesem Kollektiv?

4. Inwiefern unterscheidet sich das Outcome der Organtransplantationen und die Therapie der Virusinfektionen am Universitätsklinikum Marburg von anderen Zentren?

3 Methodik

3.1 Patientenkollektiv

Der Betrachtungszeitraum dieser klinisch-retrospektiven Studie wurde vom 01.01.2012 bis zum 01.08.2020 festgelegt. Eingeschlossen wurden Patient:innen, welche sich in diesem Zeitraum am Transplantationszentrum Marburg des Universitätsklinikums Marburg einer Nieren- oder kombinierten Nieren- und Pankreastransplantation unterzogen haben. Zudem musste die Volljährigkeit zum Zeitpunkt der Transplantation erreicht sein und die Nachbeobachtungsdauer ein Minimum von 3 Monaten aufweisen.

3.2 Datenerhebung

Es wurde eine Liste mit allen Personen, welche sich im angegebenen Zeitraum einer Nieren- oder kombinierten Nieren- und Panrkeastransplantation unterzogen haben, angefertigt. Falls die Volljährigkeit noch nicht erreicht war oder die Nachbeobachtungsdauer weniger als 3 Monate aufwies, wurden diese Fälle ausgeschlossen. Alle Daten wurden retrospektiv aus dem Patientendokumentationssystem ORBIS des Universitätsklinikums Marburgs durch Sichtung von Arztbriefen, Laborbefunden und Pathologieberichten sowie aus dem Laborsystem LAURIS, dem elektronischen Laborwertsystem der Klinik, extrahiert und vollständig anonymisiert dokumentiert. Außerdem wurden weitere Informationen - falls nötig - aus den Transplantations-akten des Transplantationsarchivs entnommen.

Im Einzelnen wurden folgende Daten erhoben:

- Beobachtungsdauer
- Geschlecht und Alter
- Dialysedauer und Dialyseart vor der Transplantation
- Anzahl vorangegangener Transplantationen
- zugrundeliegende Nierenerkrankung
- vorbestehende Nebendiagnosen (Diabetes mellitus, Hypertonie, rezidivierende Harnwegsinfektionen)
- kalte Ischämiezeit, warme Ischämiezeit
- HLA-Typisierung und Mismatches
- serologischer CMV-Status der Empfänger:innen und Spender:innen
- Induktionstherapie und immunsuppressive Therapie
- Zeitpunkt der Nachweise von CMV- bzw. BKV-DNA
- Quantitativer Nachweis von Kreatinin im Serum und Protein im Urin

Alle Laborparameter sind während der routinemäßigen, klinischen Nachkontrollen erhoben worden. Es wurden keine zusätzlichen spezifischen Untersuchungen für diese Studie durchgeführt.

Der Nachweis von CMV- bzw. BKV-DNA mittels RT-PCR wurde als Reaktivierung gewertet. Lag die Viruslast daraufhin bei zweimaliger Blutuntersuchung unter der Nachweisgrenze, wurde dies als negatives Ergebnis gewertet. Eine daraufhin erneut nachweisbare Replikation war definiert als erneute Reaktivierung. Die Frequenz der Kontrolltermine variierte in Abhängigkeit der Zeitspanne zur Organtransplantation. Anfänglich wurden die Laborwerte in der Regel mehrmals wöchentlich überprüft, langfristig kamen die Patient:innen in einem Intervall von 3 bis 6 Monaten in das Transplantationszentrum Marburg – in Abhängigkeit der weiteren Anbindung an die nephrologischen Praxen.

In der Auswertung wurde zwischen CMV-Infektionen mit Nachweis einer CMV-Replikation im Blut und ohne Hinweis auf eine CMV-Erkrankung sowie

CMV-Erkrankungen mit und ohne Nierenbeteiligung differenziert. Hierbei wurde eine CMV-Erkrankung als Nachweis einer DNA-Replikation einhergehend mit assoziierten Symptomen wie beispielsweise Fieber, Arthralgien oder Leukozytopenie definiert. Eine Nierenbeteiligung wurde histologisch mittels Biopsien gesichert.

Bei BKV-Infektionen wurde zwischen BK-Virurie, -Virämie und -Nephropathie differenziert. Ein positiver BKV-Nachweis im Urin mittels RT-PCR definierte eine Virurie. Der Virusnachweis im Blut sprach für eine Virämie, während eine BKAN die histologische Sicherung mittels Biopsie voraussetzte.

3.3 Statistische Auswertung

Die Verarbeitung und Analyse der Daten erfolgte mithilfe des Statistikprogramms IBM® SPSS® Statistics, Version 27. Zunächst wurden die Daten unter epidemiologischen und klinischen Gesichtspunkten zusammengefasst und deren Häufigkeit deskriptiv ausgewertet. Anschließend wurde das Patientenkollektiv in vier Subgruppen in Abhängigkeit des Infektionsstatus mit CMV und BKV aufgeteilt und es wurde geprüft, ob Unterschiede in der Verteilung verschiedener Parameter zwischen den Gruppen nachweisbar waren. Zur Untersuchung von kategorialen Variablen wurde der Chi²-Test durchgeführt. Falls die erwartete Häufigkeit einer Subgruppe bei <5 lag, wurde zusätzlich der exakte Test nach Fischer bzw. der exakte Test nach Monte-Carlo angewandt. Zur Überprüfung einer Korrelation zwischen metrischen und kategorialen Variablen wurde der Mann-Whitney-U-Test bzw. der Kruskal-Wallis-Test bei nicht-parametrischen Daten angewandt.

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Philipps-Universität Marburg bewilligt (AZ ek_mr_16_11_20_haas). Eine Zustimmung der Patient:innen im Sinne eines „informed consent“ war aufgrund des Studiendesigns mit vollständig anonymisierten Daten nicht erforderlich.

4 Ergebnisse

4.1 Geschlecht, Alter, Beobachtungsdauer

Im betrachteten Zeitraum wurden 152 Patient:innen in die Studie eingeschlossen, von denen 62 (40,8%) weiblich und 90 (59,2%) männlich waren. Während der Nachbeobachtungsdauer erkrankten 93 (61,2%) Personen an einer Virusinfektion. Bei 44 (28,9%) von ihnen wurde CMV, bei 27 (17,8%) das BKV und bei 22 (14,5%) wurden beide Viren nachgewiesen. Bei 59 (38,8%) Individuen hingegen war zu keinem Zeitpunkt eine Virusreplikation nachweisbar. Die Verteilung der Geschlechter beinhaltet keine signifikanten Unterschiede ($p=0,677$, siehe **Tabelle 1**).

Tabelle 1: Geschlechterverteilung

oVR: ohne Virusreplikation, CMV: alleinige Infektion mit CMV, BKV: alleinige Infektion mit BKV, CMV+BKV: Koinfektion mit CMV und BKV

	<i>oVR</i> <i>n = 59</i>	<i>CMV</i> <i>n = 44</i>	<i>BKV</i> <i>n = 27</i>	<i>CMV+BKV</i> <i>n = 22</i>
Weiblich	23 (39,0%)	19 (43,2%)	13 (48,1%)	7 (31,8%)
Männlich	36 (61,0%)	25 (56,8%)	14 (51,9%)	15 (68,2%)

Im Median waren die Patient:innen ohne Virusreplikation (oVR) mit 50 Jahren (IQR=17) am jüngsten; die Kohorte, bei der eine Replikation mit beiden Viren (CMV+BKV) stattgefunden hatte, war mit 57 Jahren (IQR=13) am ältesten (siehe **Tabelle 2**). Die Altersverteilung der Gesamtheit ist im Histogramm in **Abbildung 2** zum Zeitpunkt der Transplantation (Tx) grafisch dargestellt.

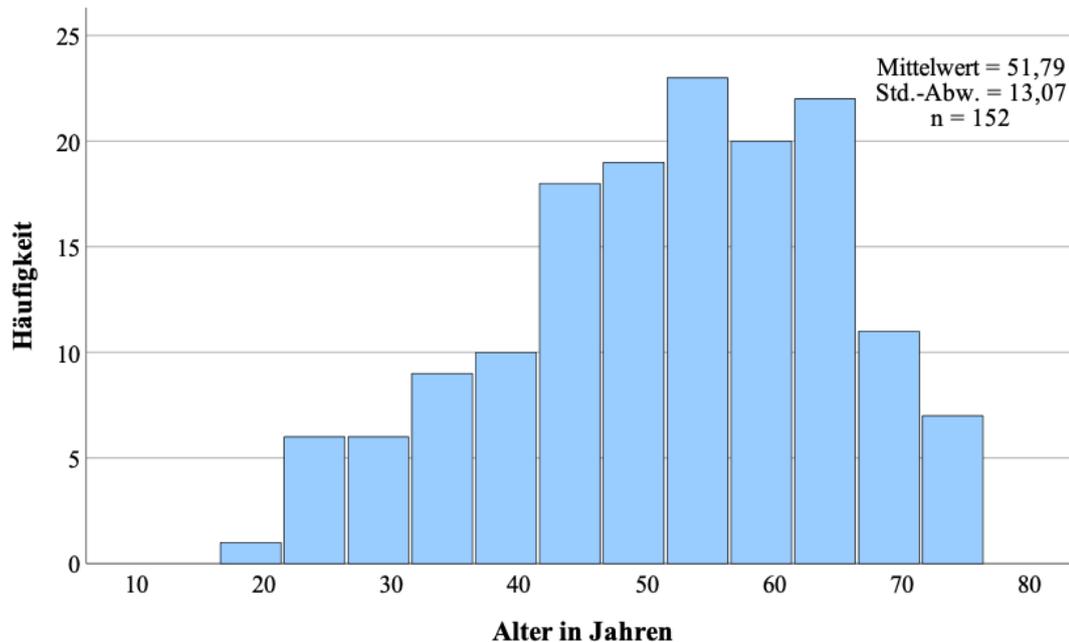


Abbildung 2: Altersverteilung zum Zeitpunkt der Transplantation

Die Nachbeobachtungsdauer war mit 35 Monaten (IQR=42) im Median bei den Erkrankten (n=93) höher als mit 27 Monaten (IQR=52) in der Gruppe oVR. Mithilfe des Kruskal-Wallis-Tests konnten weder Unterschiede bei der Altersverteilung (p=0,491) noch bei der Beobachtungsdauer (p=0,676) festgestellt werden.

Tabelle 2: Alter und Beobachtungsdauer in Abhängigkeit des Infektionsstatus

oVR: ohne Virusreplikation, CMV: alleinige Infektion mit CMV, BKV: alleinige Infektion mit BKV, CMV+BKV: Koinfektion mit CMV und BKV

	<i>oVR</i> n = 59	<i>CMV</i> n = 44	<i>BKV</i> n = 27	<i>CMV+BKV</i> n = 22
Alter (Jahre) bei Tx				
Median	50 (IQR = 17)	54,5 (IQR = 17)	52 (IQR = 23)	57 (IQR = 13)
Mittelwert	51,44 ± 12,07	52,07 ± 13,59	49,85 ± 14,19	54,55 ± 13,62
Min – Max	23 – 75	24 – 75	23 – 74	19 – 72
Beobachtungszeit (Monate)				
Median	27 (IQR = 52)	36,5 (IQR = 53)	31 (IQR = 33)	36,5 (IQR = 40)
Mittelwert	39,78 ± 31,02	42,73 ± 29,21	34,96 ± 25,59	42,27 ± 25,56
Min – Max	3 – 99	5 – 102	3 – 96	6 – 97

4.2 Dialysedauer und Dialysemodus

Im Median waren die Personen aus der Kohorte oVR zum Zeitpunkt des Dialyseeintritts mit 46 Jahren (IQR = 15) am jüngsten und hatten mit einer Zeitspanne von fünf Jahren die längste Dialyseperiode. Im Vergleich dazu waren Personen, die sowohl eine Infektion mit BKV als auch mit CMV zeigten, bei Dialysebeginn mit 52 Jahren (IQR=15) am ältesten und waren durchschnittlich zwei Jahre und sechs Monate dialysiert worden (siehe **Tabelle 3**). Die Dialysedauer ist grafisch in **Abbildung 3** mittels Boxplot dargestellt; zur Berechnung wurde bei Re-Transplantationen ausschließlich der Zeitspanne zwischen letzter und aktueller Transplantation berücksichtigt. Hinsichtlich der Gruppen ergaben sich mithilfe des Kruskal-Wallis-Test keine statistischen Unterschiede bei dem Eintrittsalter zur Dialyse ($p=0,418$) und der Dialysedauer ($p=0,291$).

Tabelle 3: Alter bei Dialysebeginn, Dialysedauer und Dialysemodus eingeteilt nach Infektionsstatus

T1: Dialysebeginn

oVR: ohne Virusreplikation, CMV: alleinige Infektion mit CMV, BKV: alleinige Infektion mit BKV, CMV+BKV: Koinfektion mit CMV und BKV

	oVR <i>n</i> = 59	CMV <i>n</i> = 44	BKV <i>n</i> = 27	CMV + BKV <i>n</i> = 22
Alter T1 (Jahre)	<i>n</i> = 53	<i>n</i> = 42	<i>n</i> = 25	<i>n</i> = 21
<i>Median</i>	46 (IQR = 15)	48,5 (IQR = 16)	51 (IQR = 23)	52 (IQR = 15)
<i>Mittelwert</i>	46,21 ± 11,95	47,50 ± 13,11	46,72 ± 14,91	50,29 ± 13,05
<i>Min – Max</i>	15 - 74	21 - 73	17 - 73	17 - 66
Dialysedauer (Jahre)	<i>n</i> = 59	<i>n</i> = 44	<i>n</i> = 27	<i>n</i> = 22
<i>Median</i>	5 (IQR = 6)	3 (IQR = 5)	2 (IQR = 5)	2,5 (IQR = 4)
<i>Mittelwert</i>	4,68 ± 3,65	4,14 ± 3,04	4,04 ± 4,02	3,41 ± 3,07
<i>Min – Max</i>	0 - 19	0 - 10	0 - 15	0 - 10
Dialysemodus				
<i>Hämodialyse</i>	45 (76,3 %)	38 (86,4 %)	20 (74,1 %)	15 (68,2 %)
<i>Peritonealdialyse</i>	8 (13,6 %)	4 (9,1 %)	5 (18,5 %)	6 (27,3 %)
<i>präemptive Tx</i>	6 (10,2 %)	2 (4,5 %)	2 (7,4 %)	1 (4,5 %)

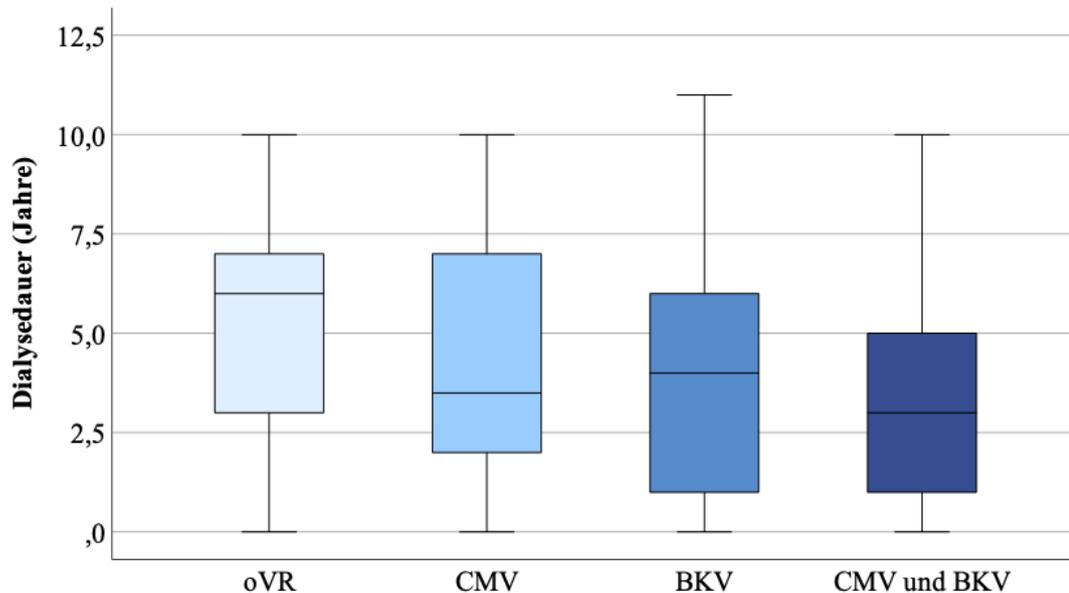


Abbildung 3: Dialysedauer aufgeteilt nach Virusinfektionen im Verlauf

oVR: ohne Virusreplikation, CMV: alleinige Infektion mit CMV, BKV: alleinige Infektion mit BKV, CMV und BKV: Koinfektion mit CMV und BKV

Im Dialysemodus *prä transplantationem* unterschieden sich die Gruppen nicht wesentlich ($p=0,492$). Insgesamt bekamen 118 Individuen eine Hämodialyse (77,6%), 23 nutzten Peritonealdialyse (15,1%) und 11 Personen (7,2%) wurden transplantiert, bevor sie dialysepflichtig wurden.

4.3 Grund- und Nebenerkrankungen

In dem vorliegenden Patientenkollektiv war eine diabetische Nephropathie ($n=25$) die häufigste renale Grunderkrankung. Bei 24 Patient:innen wurde eine polyzystische Nierenerkrankung (autosomal dominant polycystic kidney disease = ADPKD) und bei 18 eine IgA-Nephritis diagnostiziert. Eine hypertensive Nephropathie lag bei 17, eine chronische Glomerulonephritis bei 14 und ein nephrotisches Syndrom bei acht Personen vor. Jeweils sieben Menschen litten unter einer Schrumpfniere bzw. rezidivierenden Pyelonephritiden. Bei sechs Personen war das Alport-Syndrom und bei drei Individuen eine Vaskulitis als ursächliche Erkrankung diagnostiziert worden. Weitere 16 Personen wurden in der Kategorie „sonstige Nierenerkrankungen“

zusammengefasst, deren Grunderkrankungen nur vereinzelt vertreten waren. Bei sieben Personen war die Ursache des Nierenversagens unbekannt und eine histologische Sicherung war nicht erfolgt. Hinsichtlich der Grunderkrankung unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant ($p=0,640$). Die einzelne Verteilung ist **Tabelle 4** zu entnehmen.

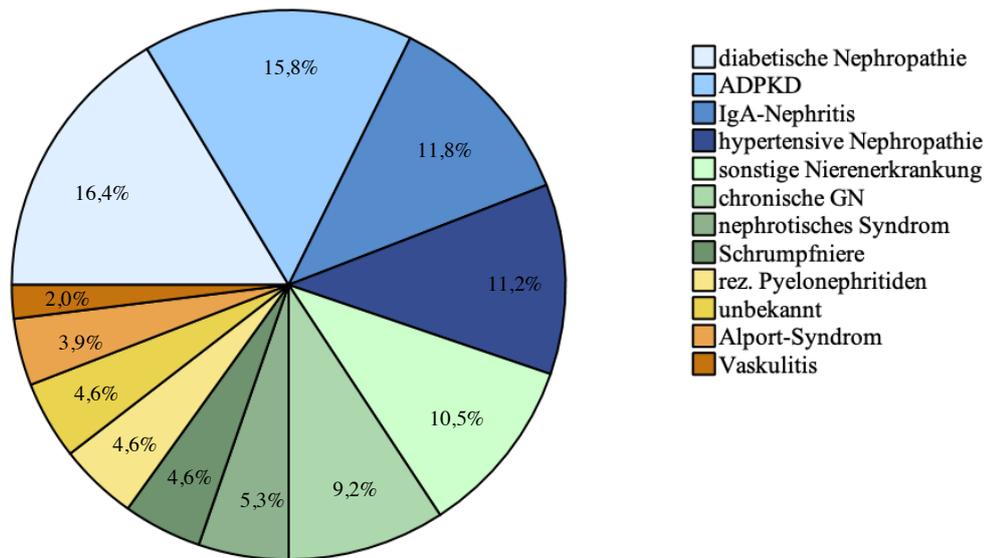


Abbildung 4: Grunderkrankungen

ADPKD: polyzystische Nierenerkrankung, GN: Glomerulonephritis

Tabelle 4: Grund- und Nebenerkrankungen

oVR: ohne Virusreplikation, CMV: alleinige Infektion mit CMV, BKV: alleinige Infektion mit BKV, CMV+BKV: Koinfektion mit CMV und BKV

	<i>oVR</i> <i>n = 59</i>	<i>CMV</i> <i>n = 44</i>	<i>BKV</i> <i>n = 27</i>	<i>CMV+BKV</i> <i>n = 22</i>
Grunderkrankung				
<i>Diabetische Nephropathie</i>	7 (11,9%)	10 (22,7%)	4 (14,8%)	4 (18,2%)
<i>ADPKD</i>	7 (11,9%)	7 (15,9%)	8 (29,6%)	2 (9,1%)
<i>IgA-Nephritis</i>	8 (13,6%)	5 (11,4%)	3 (11,1%)	2 (9,1%)
<i>Hypertensive Nephropathie</i>	8 (13,6%)	3 (6,8%)	4 (14,8%)	2 (9,1%)
<i>chronische GN</i>	4 (6,8%)	7 (15,9%)	1 (3,7%)	2 (9,1%)
<i>nephrotisches Syndrom</i>	6 (10,2%)	0	1 (3,7%)	1 (4,5%)
<i>Schrumpfniere</i>	4 (6,8%)	0	0	3 (13,6%)
<i>rez. Pyelonephritiden</i>	1 (1,7%)	5 (11,4%)	1 (3,7%)	0
<i>Alport-Syndrom</i>	4 (6,8%)	0	0	2 (9,1%)
<i>Vaskulitis</i>	1 (1,7%)	0	1 (3,7%)	1 (4,5%)
<i>unbekannt</i>	2 (3,4%)	3 (6,8%)	0	2 (9,1%)
<i>sonstige Erkrankungen</i>	7 (11,9%)	4 (9,1%)	4 (14,8%)	1 (4,5%)

Nebenerkrankungen				
Diabetes mellitus	12 (20,3 %)	11 (25,0 %)	6 (22,2 %)	5 (22,7 %)
Hypertonus	58 (98,3 %)	42 (95,5 %)	26 (96,3 %)	21 (95,5 %)

Als Nebenerkrankungen wurden Diabetes mellitus (DM) und arterielle Hypertonie erfasst. Die CMV-Kohorte hatte mit 25 % den höchsten Anteil an Diabetiker:innen und die Kohorte oVR mit 20,3 % den niedrigsten. Bei über 95 % der Personen lag eine arterielle Hypertonie vor (siehe **Tabelle 4**). Insgesamt unterschieden sich die Gruppen weder bei der Prävalenz eines Diabetes mellitus ($p=0,957$) noch bei der Prävalenz einer arteriellen Hypertonie ($p=0,846$).

4.4 Harnwegsinfektionen und Diurese vor Transplantation

Zudem wurden die Restdiurese, rezidivierende Harnwegsinfekte vor der Transplantation als Begleiterkrankung und die Anzahl von Harnwegsinfektionen (HWI) innerhalb der ersten 24 Monate nach der Organtransplantation erfasst. Die Gruppen unterschieden sich hinsichtlich der Restdiurese ($p=0,142$) und dem Vorkommen von rezidivierenden HWI vor der Transplantation ($p=0,119$) nicht.

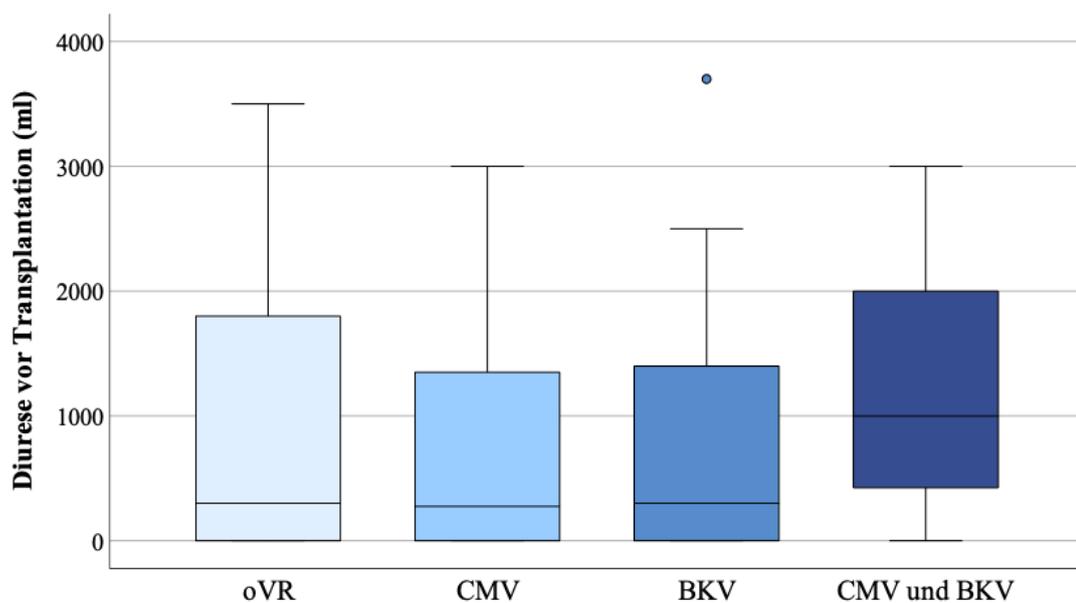


Abbildung 5: Diurese vor der Transplantation aufgeteilt nach Virusinfektionen im Verlauf

oVR: ohne Virusreplikation, CMV: alleinige Infektion mit CMV, BKV: alleinige Infektion mit BKV, CMV und BKV: Koinfektion mit CMV und BKV

Im Vergleich hatte die CMV+BKV-Kohorte mit einem Median von 1.000 ml Restdiurese den höchsten Wert, während der Median von je 300 ml der Personen oVR und der BKV-Gruppe knapp über dem Median von 275 ml der CMV-Kohorte lag. Zur besseren Vergleichbarkeit wurde die Restdiurese in zwei Gruppen von jeweils mehr bzw. weniger als 500 ml eingeteilt. Zudem war die Restdiurese nicht bei allen Patient:innen zu eruieren (siehe **Tabelle 5**).

Insgesamt litten 12 Personen (7,9%) unter rezidivierenden HWI *prä transplantationem*. Den größten Anteil an HWI vor der Transplantation hatte die BKV-Gruppe mit 14,8%, gefolgt von der CMV-Gruppe mit 13,6%. In der CMV+BKV-Kohorte litt niemand unter rezidivierenden HWIs und bei der Kohorte oVR machten Betroffene einen Anteil von 3,4% aus (siehe **Tabelle 5**). Im Median hatte die Kohorte oVR neun und damit am wenigsten HWI post transplantationem und die CMV+BKV-Kohorte mit zwölf die höchste Anzahl. Hinsichtlich der absoluten Anzahl der HWI innerhalb der ersten zwei Jahre nach der Transplantation unterschieden sich die vier Subgruppen nicht ($p=0,117$). Allerdings wurden in der Kohorte oVR ($n=59$) im Vergleich zur gesamten erkrankten Kohorte ($n=93$) statistisch signifikant weniger HWI nachgewiesen ($p=0,049$). Zudem wurde die Variable „Anzahl der HWI“ in eine Gruppe <12 und eine Gruppe ≥ 12 eingeteilt und die Verteilung in den vier Subgruppen verglichen ($p=0,096$). Hier ließ sich zwar eine Tendenz nachweisen, allerdings fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Tabelle 5: Diurese und rezidivierende Harnwegsinfektionen vor der Transplantation

oVR: ohne Virusreplikation, CMV: alleinige Infektion mit CMV, BKV: alleinige Infektion mit BKV, CMV+BKV: Koinfektion mit CMV und BKV

	<i>oVR</i> <i>n = 59</i>	<i>CMV</i> <i>n = 44</i>	<i>BKV</i> <i>n = 27</i>	<i>CMV+BKV</i> <i>n = 22</i>
Diurese vor Tx				
<i>< 500ml</i>	27 (45,8%)	20 (45,5%)	14 (51,9%)	5 (22,7%)
<i>≥ 500ml</i>	29 (49,1%)	16 (36,4%)	11 (40,7%)	15 (68,2%)
<i>keine Angabe</i>	3 (5,1%)	8 (18,2%)	2 (7,4%)	2 (9,1%)
Rez. HWIs vor Tx				
<i>nein</i>	57 (96,6%)	38 (86,4%)	23 (85,2%)	22 (100%)
<i>ja</i>	2 (3,4%)	6 (13,6%)	4 (14,8%)	0

Anzahl HWI nach Tx				
Median	9 (IQR = 9)	10 (IQR = 14)	10 (IQR = 5)	12 (IQR = 8)
Mittelwert	9,7 ±6,5	12,5 ±7,7	9,9 ±5,4	13,2 ±8,1
Min - Max	1 - 31	0 - 27	1 - 21	0 - 34
Anzahl HWI nach Tx				
< 12	39 (66,1 %)	25 (56,8 %)	21 (77,8 %)	10 (45,5 %)
≥ 12	20 (33,9 %)	19 (43,2 %)	6 (22,2 %)	12 (54,5 %)

4.5 Transplantationsart und -anzahl

Für die Mehrheit der Patient:innen handelte es sich um die Ersttransplantation (n=125, siehe **Abbildung 5**) während 23 Empfänger:innen bereits zum zweiten und drei Personen zum dritten Mal transplantiert worden waren. Eine Person aus der Kohorte oVR hatte gar eine vierte Transplantation hinter sich (siehe **Tabelle 6**). Bezüglich der Anzahl der Transplantationen unterschieden sich die Gruppen nicht (p=0,692).

Tabelle 6: Anzahl und Art der Transplantationen

ETKAS: Eurotransplant Kidney Allocation System, ESP: Eurotransplant Senior Program, AM: Acceptable Mismatch Program

oVR: ohne Virusreplikation, CMV: alleinige Infektion mit CMV, BKV: alleinige Infektion mit BKV, CMV+BKV: Koinfektion mit CMV und BKV

	oVR n = 59	CMV n = 44	BKV n = 27	CMV+BKV n = 22
Anzahl Tx				
1	44 (74,6 %)	37 (84,1 %)	23 (85,2 %)	21 (95,5 %)
2	12 (20,3 %)	6 (13,6 %)	4 (14,8 %)	1 (4,5 %)
3	2 (3,4 %)	1 (2,3 %)	0	0
4	1 (1,7 %)	0	0	0
transplantiertes Organ				
Niere	54 (91,5 %)	36 (81,8 %)	23 (85,2 %)	19 (86,4 %)
Niere + Pankreas	5 (8,5 %)	8 (18,2 %)	4 (14,8 %)	3 (13,6 %)
Art der Tx				
ETKAS	34 (57,6 %)	28 (63,6 %)	17 (63,0 %)	16 (72,7 %)
ESP	8 (13,6 %)	7 (15,9 %)	2 (7,4 %)	2 (9,1 %)
AM	2 (3,4 %)	1 (2,3 %)	0	0
Lebendspende				
- verwandt	6 (10,2 %)	3 (6,8 %)	3 (11,1 %)	2 (9,1 %)
- nicht verwandt	9 (15,3 %)	5 (11,4 %)	5 (18,5 %)	2 (9,1 %)

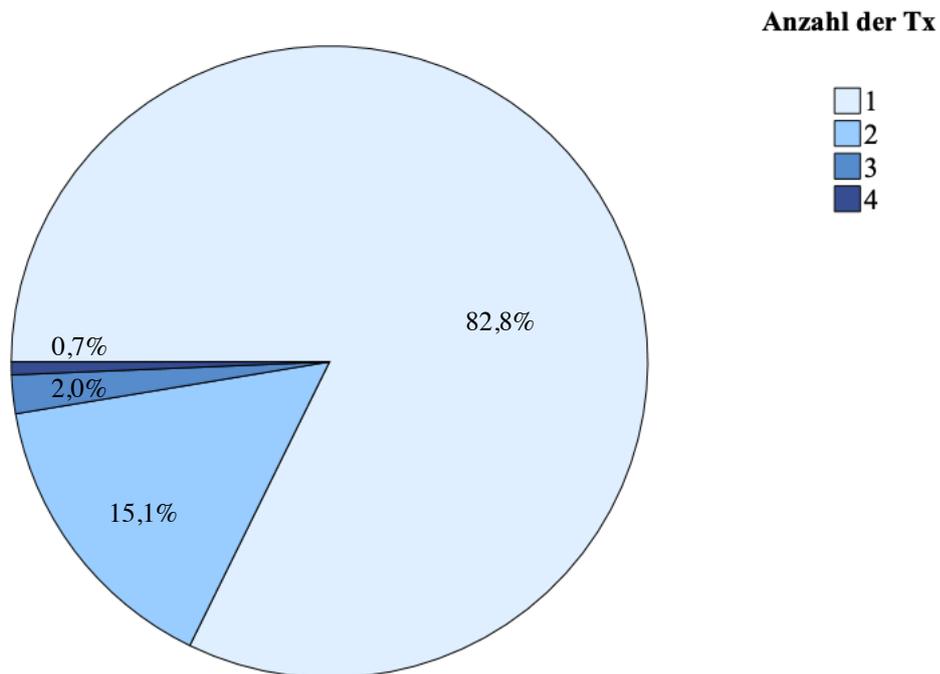


Abbildung 6: Anzahl der Nierentransplantationen pro Patient:in

Bei 20 Personen handelte es sich um Patient:innen mit kombinierter Nieren- und Pankreastransplantation (13,2%), während in den übrigen 132 Fällen alleinig eine Nierentransplantation vorangegangen war (86,8%). Auch hier gab es keine statistischen Unterschiede ($p=0,537$). 95 der Patient:innen (62,5%) waren über das Eurotransplant Kidney Allocation System (ETKAS), drei Empfänger:innen (2,0%) über das Acceptable Mismatch Program (AM-Programm) und 19 Personen (12,5%) über das Eurotransplant Senior Program (ESP) vermittelt worden. 35 Organe (23,0%) stammten von Lebendnierenspender:innen, wobei in 21 Fällen keine genetische Verwandtschaft bestanden hatte, während bei 14 Nierentransplantationen Empfänger:in und Spender:in miteinander verwandt waren (siehe **Tabelle 6**). Hinsichtlich der Verteilung innerhalb der untersuchten Subgruppen bestand kein Unterschied ($p=0,933$).

4.6 Immunsuppressive Therapie

Insgesamt erhielten 26 Personen (17,1 %) keine Induktionstherapie, bei 113 Personen (74,3 %) wurde Basiliximab verabreicht und bei 13 Individuen (8,6 %) wurde auf eine Alternative wie beispielsweise Anti-Thymozytenglobulin (ATG) oder Rituximab zurückgegriffen

(siehe **Abbildung 7**). Die Verteilung der Induktionstherapie unterschied sich in den Gruppen nicht ($p=0,408$).

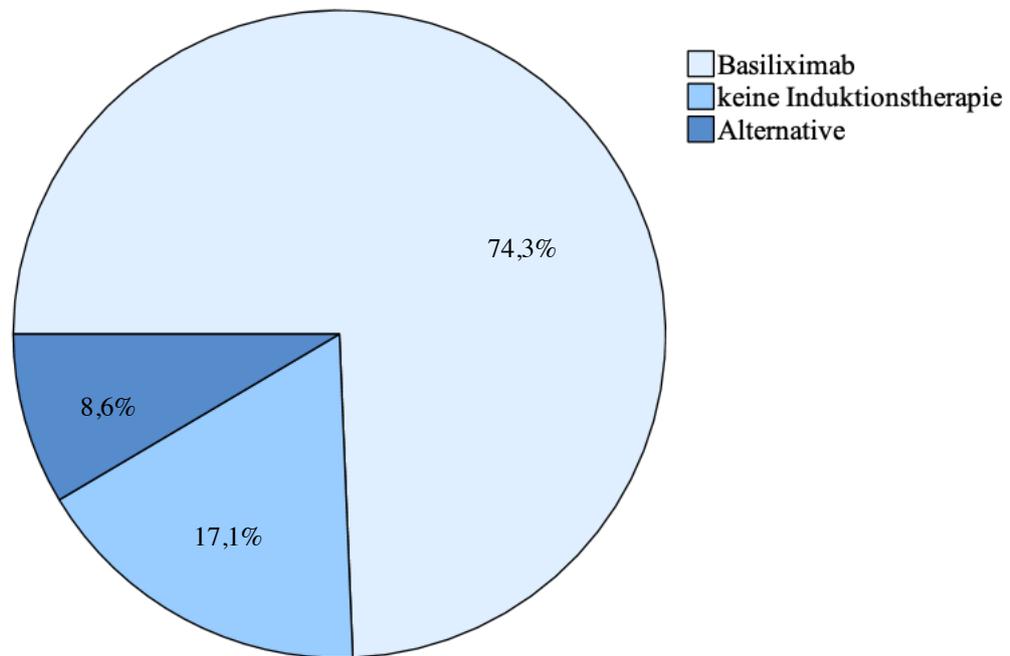


Abbildung 7: Induktionstherapie bei Transplantation

Alternativen: Anti-Thymozytenglobulin, Rituximab

Als erstes Immunsuppressivum wurde bei 67,1 % Ciclosporin A ($n=102$) und bei 32,9 % Tacrolimus ($n=50$) eingesetzt. Hierbei konnte kein Unterschied hinsichtlich der Verteilung zwischen den Gruppen festgestellt werden ($p=0,452$; siehe **Abbildung 8**).

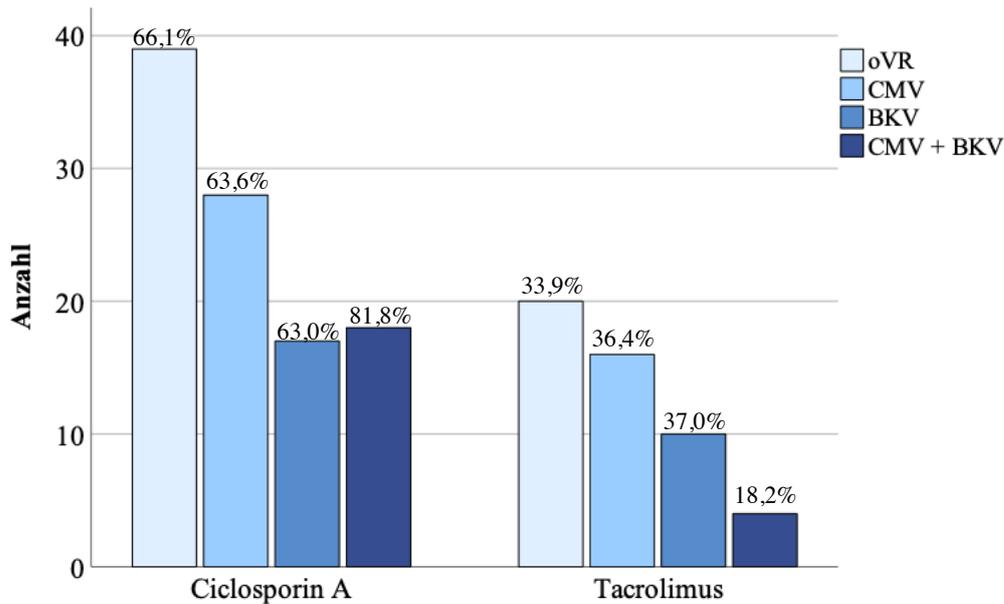


Abbildung 8: Primäre Immunsuppression aufgeteilt nach Virusinfektionen im Verlauf

oVR: ohne Virusreplikation, CMV: alleinige Infektion mit CMV, BKV: alleinige Infektion mit BKV, CMV+BKV: Koinfektion mit CMV und BKV

Als zweites Immunsuppressivum wurde bei 97,4% MMF (n=148) und bei 2,6% (n=4) Azathioprin gewählt (siehe **Tabelle 7**). Die Verteilung innerhalb der Gruppen unterschied sich statistisch nicht (p=0,227).

Tabelle 7: Immunsuppressiva eingeteilt nach Infektionsstatus

oVR: ohne Virusreplikation, CMV: alleinige Infektion mit CMV, BKV: alleinige Infektion mit BKV, CMV+BKV: Koinfektion mit CMV und BKV

	<i>oVR</i> n = 59	<i>CMV</i> n = 44	<i>BKV</i> n = 27	<i>CMV+BKV</i> n = 22
Induktionstherapie				
keine	12 (20,3%)	7 (15,9%)	3 (11,1%)	4 (18,2%)
Basiliximab	40 (67,8%)	35 (79,5%)	20 (74,1%)	18 (81,8%)
sonstiges	7 (11,9%)	2 (4,5%)	4 (14,8%)	0
1. Immunsuppressivum				
Ciclosporin A	39 (66,1%)	28 (63,6%)	17 (63,0%)	18 (81,8%)
Tacrolimus	20 (33,9%)	16 (36,4%)	10 (37,0%)	4 (18,2%)
2. Immunsuppressivum				
MMF	59 (100%)	42 (95,5%)	26 (96,3%)	21 (95,5%)
Azathioprin	0	2 (4,5%)	1 (3,7%)	1 (4,5%)

4.7 Kalte Ischämiezeit und warme Ischämiezeit

Im Vergleich lag der Median der kalten Ischämiezeit (CIT) der Kohorte oVR mit 577 Minuten geringfügig unter denen der Vergleichsgruppen (siehe **Tabelle 8**); dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p=0,707$). In **Abbildung 9** sieht man den Vergleich der CIT grafisch dargestellt. Zur besseren Übersicht wurde die Variable „kalte Ischämiezeit“ in Gruppen von sechs Stunden zusammengefasst. Bei einer Person aus der CMV+BKV-Kohorte war die CIT nicht zu eruieren.

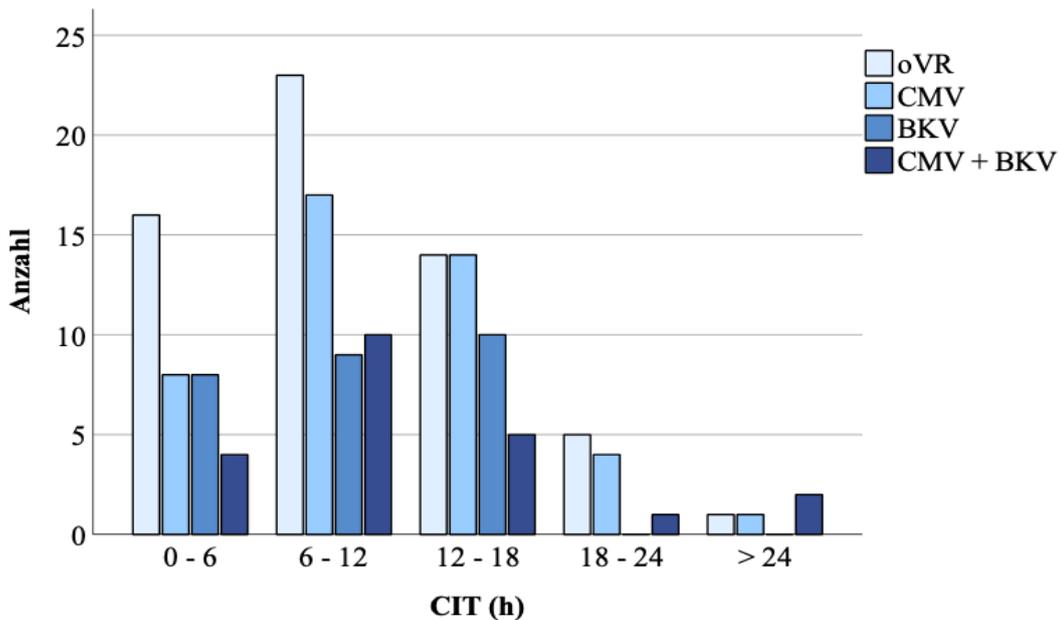


Abbildung 9: CIT / kalte Ischämiezeit in Stunden

Tabelle 8: CIT / kalte Ischämiezeit, WIT / warme Ischämiezeit in Minuten

oVR: ohne Virusreplikation, CMV: alleinige Infektion mit CMV, BKV: alleinige Infektion mit BKV, CMV+BKV: Koinfektion mit CMV und BKV

	<i>oVR</i> <i>n = 59</i>	<i>CMV</i> <i>n = 44</i>	<i>BKV</i> <i>n = 27</i>	<i>CMV+BKV</i> <i>n = 22</i>
CIT (min)				<i>n = 21</i>
Mittelwert	623,39 ± 338,39	675,09 ± 371,19	562,63 ± 306,19	738,19 ± 419,30
Min – Max	168 – 1467	137 – 2000	121 – 1010	186 – 1739
Median	577 (IQR = 676)	607,5 (IQR = 400)	598 (IQR = 697)	676 (IQR = 455)

WIT (min)				<i>n</i> = 22
Mittelwert	26,73 ±9,81	24,34 ±7,43	22,74 ±4,51	25,55 ±8,29
Min – Max	16–62	12–48	15–32	18–47
Median	24 (IQR= 8)	22,5 (IQR= 8)	22 (IQR= 8)	22,5 (IQR= 8)

Der Median der warmen Ischämiezeit (WIT) lag mit 22 bis 22,5 Minuten in den drei Gruppen der erkrankten Patient:innen etwas unterhalb des Medians der Kohorte oVR (24 Minuten, siehe **Tabelle 8**). Im Durchschnitt hat die BKV-Gruppe mit 22,74 Minuten die kürzeste WIT (siehe **Abbildung 10**); statistisch zeigte sich aber kein Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,444$).

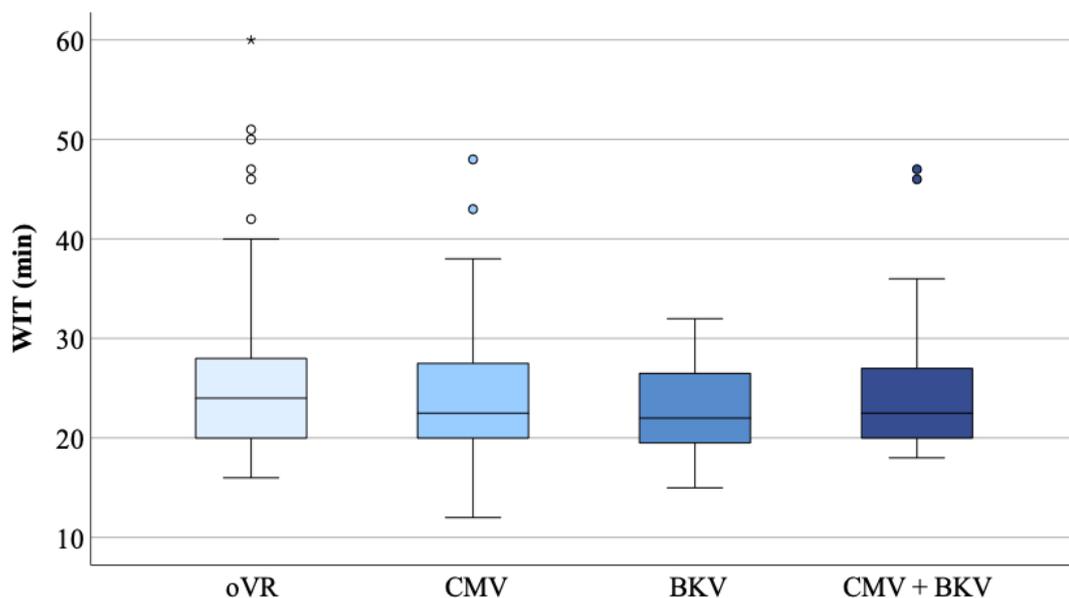


Abbildung 10: WIT / warme Ischämiezeit in Minuten aufgeteilt nach Virusinfektionen im Verlauf

oVR: ohne Virusreplikation, CMV: alleinige Infektion mit CMV, BKV: alleinige Infektion mit BKV, CMV+BKV: Koinfektion mit CMV und BKV

4.8 Mismatches

Im Folgenden wurden die Mismatche (MM) der Phänotypen HLA A, HLA B und HLA DR erfasst und verglichen, wobei insgesamt die Anzahl der MM bei durchschnittlich 3,32 lag. Im Durchschnitt hatte die CMV+BKV-Kohorte mit 2,91 die geringste Anzahl an MM, gefolgt von der Kohorte oVR mit 3,17. CMV-erkrankte

Personen hatten mit 3,55 und BKV-erkrankte Personen mit 3,59 tendenziell eine höhere Anzahl an MM (siehe **Abbildung 11**). Im Kruskal-Wallis-Test konnten aber keine statistischen Unterschiede ($p = 0,375$) gefunden werden.

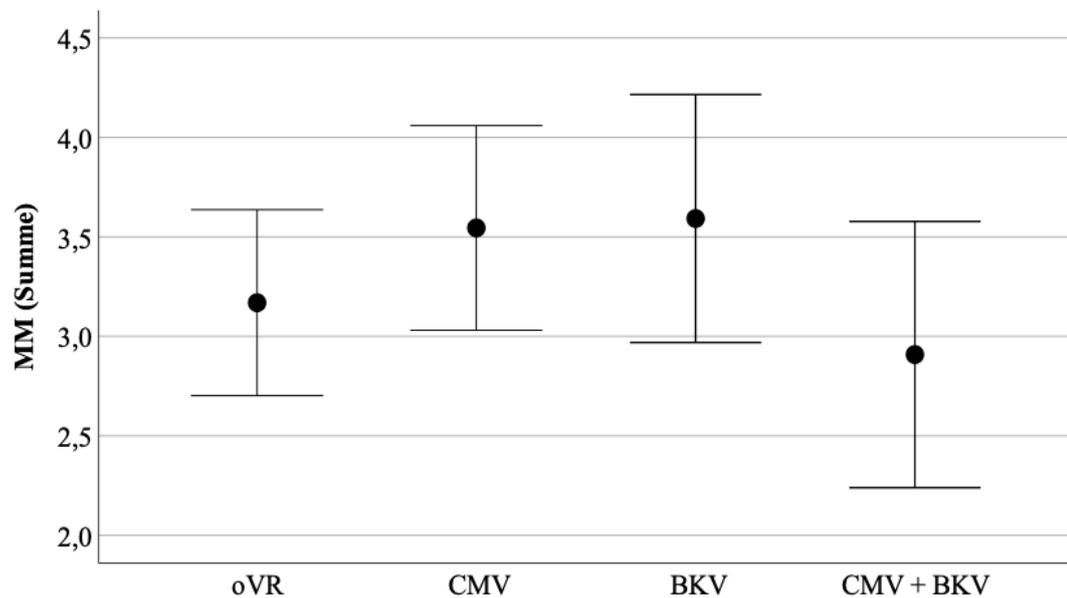


Abbildung 11: Durchschnittliche Anzahl an HLA-Mismatchen (MM), aufgeteilt nach Virusinfektionen im Verlauf

oVR: ohne Virusreplikation, CMV: alleinige Infektion mit CMV, BKV: alleinige Infektion mit BKV, CMV+BKV: Koinfektion mit CMV und BKV

In **Tabelle 9** sind die MM verteilt nach HLA-A, HLA-B und HLA-DR dargestellt. Vergleicht man die Anzahl der MM, so zeigte sich, dass virusinfizierte Patient:innen ($n=93$) eher zwei MM in HLA-DR als Patient:innen ohne Virusreplikation ($n=59$) aufwiesen ($p=0,054$, siehe **Abbildung 12**)

Tabelle 9: Anzahl der HLA-Mismatches eingeteilt nach Infektionsstatus

oVR: ohne Virusreplikation, CMV: alleinige Infektion mit CMV, BKV: alleinige Infektion mit BKV, CMV+BKV: Koinfektion mit CMV und BKV

	<i>oVR</i> <i>n = 59</i>	<i>CMV</i> <i>n = 44</i>	<i>BKV</i> <i>n = 27</i>	<i>CMV+BKV</i> <i>n = 22</i>	<i>p-Wert</i>
HLA-A					
0	18 (30,5 %)	12 (27,3 %)	7 (25,9 %)	9 (40,9 %)	0,561
1	24 (40,7 %)	21 (47,7 %)	11 (40,7 %)	11 (50,0 %)	
2	17 (28,8 %)	11 (25,0 %)	9 (33,3 %)	2 (9,1 %)	
HLA-B					
0	8 (13,6 %)	4 (9,1 %)	2 (7,4 %)	5 (22,7 %)	0,707
1	24 (40,7 %)	19 (43,2 %)	13 (48,1 %)	10 (45,5 %)	
2	27 (45,8 %)	21 (47,7 %)	12 (44,4 %)	7 (31,8 %)	
HLA-DR					
0	20 (33,9 %)	8 (18,2 %)	6 (22,2 %)	4 (18,2 %)	0,386
1	27 (45,8 %)	20 (45,5 %)	11 (40,7 %)	11 (50,0 %)	
2	12 (20,3 %)	16 (36,4 %)	10 (37,0 %)	7 (31,8 %)	

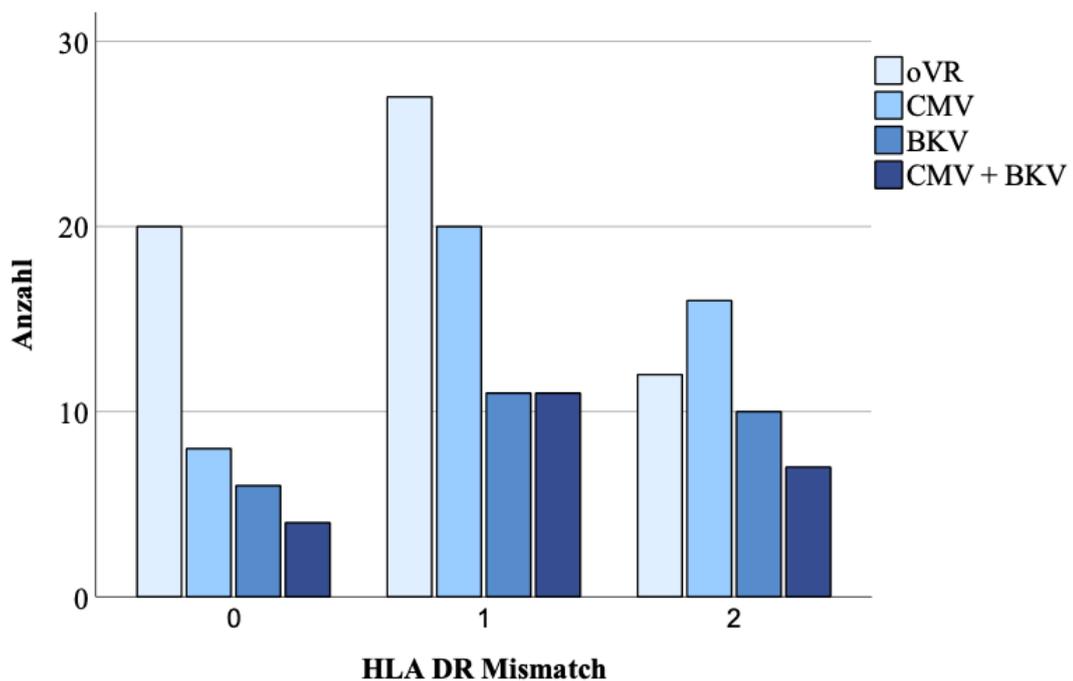


Abbildung 12: Mismatches auf HLA-DR aufgeteilt nach Virusinfektionen im Verlauf

4.9 Rejektionen

Während der Nachbeobachtungsphase war bei 62 Patient:innen eine Rejektion diagnostiziert worden, dies entspricht einem Anteil von 40,8%. In der CMV+BKV-Gruppe lag der Anteil, der von Rejektionen betroffenen Personen, mit 59,1% am höchsten. Bei der BKV-Kohorte erlitten mit 51,9% ebenfalls mehr als die Hälfte der Transplantierten mindestens eine Abstoßungsreaktion. Der Anteil bei den CMV-Erkrankten und der Gruppe oVR liegt mit 34,1% bzw. 33,9% bedeutend niedriger (siehe **Abbildung 13**, siehe **Tabelle 10**). Es zeichnet sich hier zumindest eine Tendenz ab, obgleich der Unterschied statistisch nicht signifikant ist ($p=0,094$).

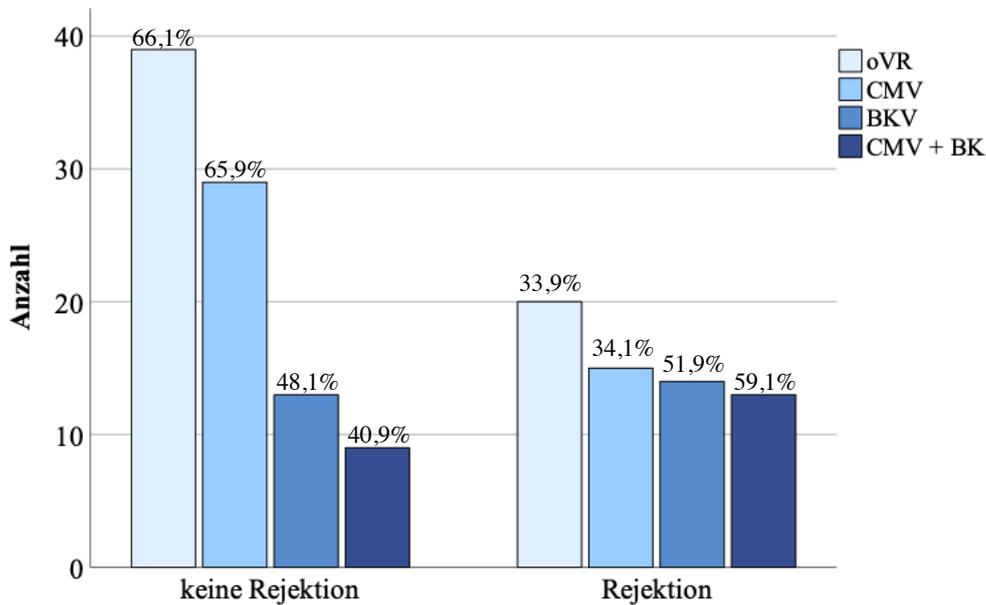


Abbildung 13: Rejektionen und Infektionen mit CMV bzw. BKV

oVR: ohne Virusreplikation, CMV: alleinige Infektion mit CMV, BKV: alleinige Infektion mit BKV, CMV+BKV: Koinfektion mit CMV und BKV

Tabelle 10: Rejektionen

oVR: ohne Virusreplikation, CMV: alleinige Infektion mit CMV, BKV: alleinige Infektion mit BKV, CMV+BKV: Koinfektion mit CMV und BKV

	<i>oVR</i> <i>n = 59</i>	<i>CMV</i> <i>n = 44</i>	<i>BKV</i> <i>n = 27</i>	<i>BKV + CMV</i> <i>n = 22</i>
Rejektion				
<i>nein</i>	39 (66,1%)	29 (65,9%)	13 (48,1%)	9 (40,9%)
<i>ja</i>	20 (33,9%)	15 (34,1%)	14 (51,9%)	13 (59,1%)

4.10 Ureterstenosen

Während der Nachbeobachtungsperiode konnte bei 27 nierentransplantierten Patient:innen eine Harnleiterstenose beobachtet werden (17,8%). Am seltensten waren die Personen aus der Kohorte oVR mit einem Anteil von 13,6% davon betroffen. Aus der BKV-Gruppe wurde bei 4 Personen eine solche festgestellt (14,8%). Der Anteil der Betroffenen war mit 22,7% in der CMV- und in der CMV+BKV-Kohorte identisch (siehe **Tabelle 11**). Zwischen den Gruppen konnte kein statistischer Unterschied nachgewiesen werden ($p=0,510$).

Tabelle 11: Ureterstenosen eingeteilt nach Virusinfektionen

oVR: ohne Virusreplikation, CMV: alleinige Infektion mit CMV, BKV: alleinige Infektion mit BKV, CMV+BKV: Koinfektion mit CMV und BKV

	<i>oVR</i> <i>n = 59</i>	<i>CMV</i> <i>n = 44</i>	<i>BKV</i> <i>n = 27</i>	<i>CMV + BKV</i> <i>n = 22</i>
<i>Ureterstenose</i>				
<i>nein</i>	51 (86,4%)	34 (77,3%)	23 (85,2%)	17 (77,3%)
<i>ja</i>	8 (13,6%)	10 (22,7%)	4 (14,8%)	5 (22,7%)

4.11 Zytomegalievirusinfektionen

Insgesamt war bei 66 Patient:innen (43,4% des Gesamtkollektives) eine Virusreplikation mit dem Zytomegalievirus nachgewiesen worden. Postoperativ hatten 127 Personen (83,6%) eine CMV-Prophylaxe mit 450 mg Valganciclovir (Valcyte®) erhalten. In Abhängigkeit von der GFR wurde die Einnahmefrequenz auf variierend von zweimal täglich bis zu zweimal wöchentlich festgelegt. Die Dauer der Prophylaxe wurde an das jeweilige Risikoprofil angepasst und betrug im Median sechs Monate (IQR=3).

Insgesamt traten 78,8% (n=52) der Virusreplikationen mit CMV nach Beendigung der Prophylaxe auf. Bei 10,6% (n=7) wurde diese bereits während der Einnahme-

dauer der Prophylaxe nachgewiesen und 10,6 % (n=7) der Betroffenen erhielten keine vorbeugende Medikation. Betrachtet man nun die Virämien, traten $\frac{3}{4}$ (77,8 %, n=42) nach Beendigung der Prophylaxe, dagegen nur 9,3 % (n=5) während der Einnahmepériode auf. Bei 13,0 % (n=7) der Virämien war keine Prophylaxe verabreicht worden. Von den CMV-Erkrankungen mit und ohne Nierenbeteiligung wurden 83,3 % nach Beendigung der Prophylaxe und 16,7 % währenddessen diagnostiziert. Im Median trat die CMV-Infektion nach fünf Monaten (IQR=7) auf. Der präoperative CMV-Status bezüglich IgG-Antikörper der Spender:innen (Donor=D) und Empfänger:innen (Recipient=R) ist in **Abbildung 14** grafisch dargestellt. Hierbei verbildlicht das Minus das Fehlen von präoperativen IgG-Antikörpern, wobei das Plus das Vorhandensein dieser markiert, was für eine bereits vor der Transplantation stattgehabte Primärinfektion spricht.

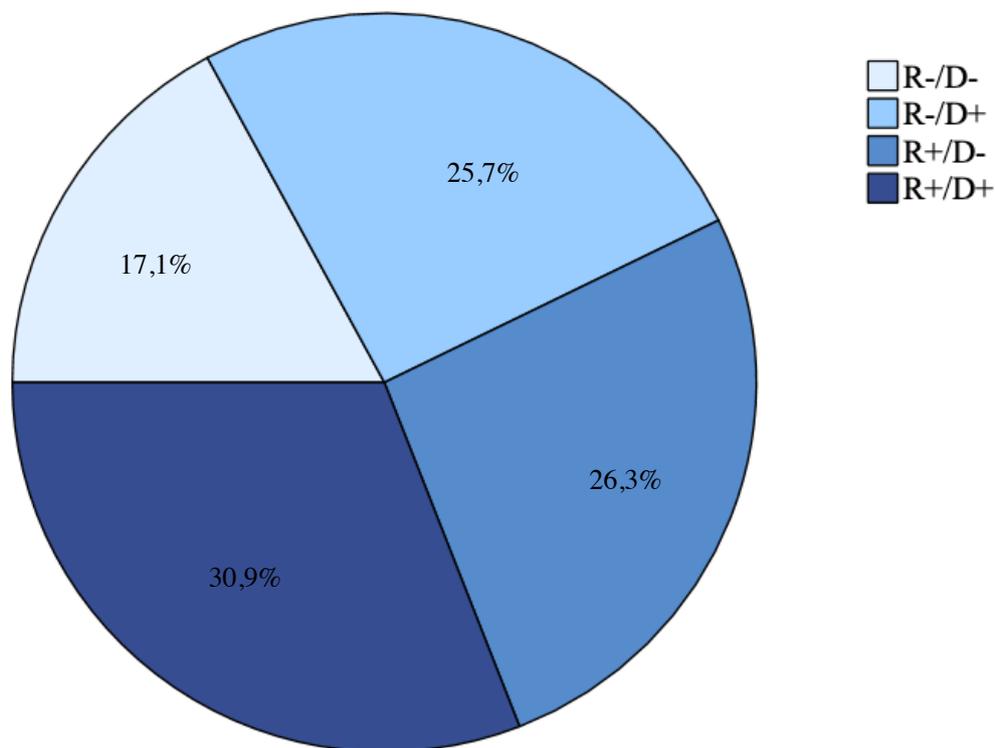


Abbildung 14: serologische CMV-Konstellation

R-: serologisch negative/r Spender:in, R+: serologisch positive/r Spender:in,
D-: serologisch negative/r Empfänger:in, D+: serologisch positive/r Empfänger:in

Bei 67,5 % der Personen mit der serologischen Konstellation D+/R- konnte CMV im Verlauf nachgewiesen werden. Der Anteil der Personen mit Infektion lag in der Gruppe mit D-/R+ Konstellation mit 43,6 % etwas höher als der Anteil in der Gruppe mit CMV positivem Empfänger:in- und Spender:in-Status mit 42,6 % (D+/R+). In der Gruppe D-/R- infizierten sich hingegen nur 7,7 % (siehe **Abbildung 15**). Die Unterschiede waren statistisch signifikant ($p = <0,001$).

Analog dazu entwickelten 5,9 % (n=9) der Personen mit D+/R- Konstellation und je 0,7 % (n=1) aus den Untergruppen D-/R+, D+/R+ und D-/R- eine CMV-Erkrankung. Demnach hatten 75 % der Personen, welche eine CMV-Erkrankung im Verlauf entwickelten, die serologische Konstellation D+/R-. Auch diese Verteilung unterschied sich signifikant ($p = 0,002$).

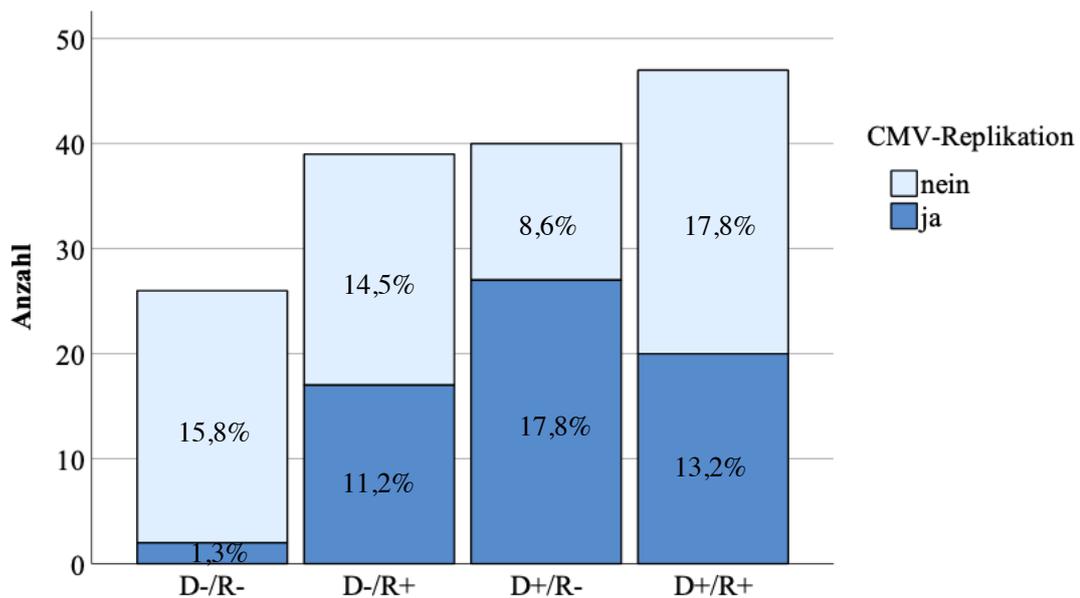


Abbildung 15: CMV-Infektionen in Abhängigkeit der serologischen Konstellation

R-: serologisch negative/r Spender:in, R+: serologisch positive/r Spender:in,
D-: serologisch negative/r Empfänger:in, D+: serologisch positive/r Empfänger:in

Bei 38 Personen (25,0 %) war eine CMV-Infektion einmal, bei 22 Personen (14,5 %) zweimal und bei sechs Personen (3,9 %) dreimal nachgewiesen worden. Insgesamt war bei 54 Probandinnen und Probanden eine CMV-Virämie, bei elf eine CMV-Erkrankung ohne Nierenbeteiligung und bei nur einer Person eine

CMV-Erkrankung mit histologisch gesicherter Nierenbeteiligung festgestellt worden.
In **Tabelle 12** sind die Daten zusammengefasst aufgeführt.

Tabelle 12: CMV-Daten

oVR: ohne Virusreplikation, CMV: alleinige Infektion mit CMV, BKV: alleinige Infektion mit BKV, CMV+BKV: Koinfektion mit CMV und BKV

Erkrankung o. Nierenbeteilig.: Erkrankung ohne Nierenbeteiligung, Erkrankung m. Nierenbeteilig.: Erkrankung mit Nierenbeteiligung

	oVR <i>n</i> = 59	CMV <i>n</i> = 44	BKV <i>n</i> = 27	CMV+BKV <i>n</i> = 22
CMV-Prophylaxe				
nein	12 (20,3 %)	3 (6,8 %)	6 (22,2 %)	4 (18,2 %)
ja	47 (79,7 %)	41 (93,2 %)	21 (77,8 %)	18 (81,8 %)
Replikationszeitpunkt				
während der Prophylaxe	0	4 (9,1 %)	0	3 (13,6 %)
nach der Prophylaxe	0	37 (84,1 %)	0	15 (68,2 %)
ohne Prophylaxe	0	3 (6,8 %)	0	4 (18,2 %)
CMV-Konstellation				
neg. auf neg.	16 (27,1 %)	1 (2,3 %)	8 (29,6 %)	1 (4,5 %)
neg. auf pos.	12 (20,3 %)	12 (27,3 %)	10 (37,0 %)	5 (22,7 %)
pos. auf neg.	10 (16,9 %)	16 (36,4 %)	3 (11,1 %)	11 (50,0 %)
pos. auf pos.	21 (35,6 %)	15 (34,1 %)	6 (22,2 %)	5 (22,7 %)
Anzahl CMV-Infektionen				
1	0	26 (59,1 %)	0	12 (54,5 %)
2	0	13 (29,5 %)	0	9 (40,9 %)
3	0	5 (11,4 %)	0	1 (4,5 %)
Dauer bis Replikation				
Median (Monate)	0	6 (IQR = 7)	0	4 (IQR = 7)
Mittelwert (Monate)	0	6,25 ± 5,27	0	6,45 ± 8,55
Min–Max (Monate)	0	0–20	0	0–38
Art der Erkrankung				
Virämie	0	34 (77,3 %)	0	20 (90,9 %)
Erkrankung o. Nierenbeteilig.	0	9 (20,5 %)	0	2 (9,1 %)
Erkrankung m. Nierenbeteilig.	0	1 (2,3 %)	0	0

Zur Evaluation möglicher Einflussfaktoren auf die Inzidenz von CMV-Infektionen wurde die Gruppe mit CMV-Infektion, unabhängig des BKV-Infektionsstatus, und die Kohorte, bei welcher niemals eine CMV-Replikation festgestellt worden ist, bezüglich verschiedener Parameter mittels Chi²-Tests bzw. exaktem Test nach Fischer auf Homogenität überprüft. Bei CMV-Erkrankungen mit und ohne Nierenbeteiligung ist analog dazu vorgegangen worden.

Tabelle 13: Homogenitätstests CMV-Infektion und -Erkrankung

<i>Einflussfaktoren</i>	<i>CMV-Infektion</i> <i>n = 66</i>	<i>CMV-Erkrankung</i> <i>n = 12</i>
<i>Geschlecht</i>	0,759	0,949
<i>Alter</i>	0,887	0,940
<i>PD vs. HD</i>	0,999	0,999
<i>Nieren-/Nieren-Pankreas-Tx</i>	0,262	0,708
<i>Art der Tx</i>	0,624	0,225
<i>Diabetes mellitus</i>	0,627	0,737
<i>CIT</i>	0,447	0,294
<i>WIT</i>	0,322	0,148
<i>MM ≥ 5</i>	0,664	0,794
<i>Induktionstherapie</i>	0,094	0,281
<i>1. Immunsuppressivum</i>	0,551	0,210
<i>2. Immunsuppressivum</i>	0,317	0,283
<i>Rejektion</i>	0,719	0,015
<i>HWI ≥ 12</i>	0,035	0,268
<i>CMV-Spender:in</i>	0,002	0,071
<i>CMV-Empfänger:in</i>	0,910	0,005
<i>D+/R-</i>	<0,001	<0,001
<i>CMV-Prophylaxe</i>	0,089	0,218
<i>BKV-Infektion</i>	0,800	0,339
<i>BKAN</i>	0,964	0,913
<i>Transplantatverlust</i>	0,001	0,005
<i>Mortalität</i>	0,002	0,069
<i>erhöhter Kreatininwert</i>	0,012	0,002
<i>gesteigerte Proteinurie</i>	0,126	0,965

Hierbei stellten sich eine Anzahl von ≥ 12 HWI in den ersten 24 Monaten nach der Transplantation, eine serologische Positivität der Spender:innen sowie die serologische CMV-Konstellation D+/R- als Risikofaktoren für CMV-Infektionen heraus. Im Vergleich konnten Rejektion, serologische Negativität der Empfänger:innen und ebenfalls die serologische CMV-Konstellation D+/R- als Risikofaktoren für CMV-Erkrankungen identifiziert werden. Sowohl CMV-Infektionen als auch CMV-Erkrankungen waren mit einem erhöhten Risiko für Transplantatverluste vergesellschaftet. CMV-Infektionen waren außerdem mit gesteigerter Mortalität assoziiert. Bei CMV-Erkrankungen zeigte sich ebenfalls diese Tendenz, allerdings ohne statistische Signifikanz ($p=0,069$). Weiterhin bedingten CMV-Infektionen und -Erkrankungen einen erhöhten Kreatininwert am Ende des Beobachtungszeitraumes. In **Tabelle 14** ist die Häufigkeit einer CMV-Infektion in

Abhängigkeit des Status der serologischen Spender:innen und Empfänger:innen aufgezeigt.

Tabelle 14: CMV-Konstellation

R-: serologisch negative/r Spender:in, R+: serologisch positive/r Spender:in,
D-: serologisch negative/r Empfänger:in, D+: serologisch positive/r Empfänger:in

<i>CMV-Konstellation</i>	<i>kein CMV</i>	<i>CMV</i>	<i>Gesamt</i>
<i>D-/R-</i>	24 (92,3%)	2 (7,7%)	26
<i>D+/R-</i>	13 (32,5%)	27 (67,5%)	40
<i>D-/R+</i>	22 (56,4%)	17 (43,6%)	39
<i>D+/R+</i>	27 (57,4%)	20 (42,6%)	47
<i>Gesamt</i>	86	66	152

4.12 BK-Virusinfektionen

Insgesamt erlitten 49 Personen (32,2%) mindestens eine Infektion mit BKV. Bei 42 Individuen (27,6%) wurde eine BKV-Infektion einmal, bei fünf (3,3%) zweimal und bei zweien (1,3%) dreimal nachgewiesen. In vier (2,6%) Fällen wurde eine Virurie, in 31 (20,4%) eine Virämie und in 14 (9,2%) eine BKAN beim ersten Auftreten festgestellt. Im Median wurde die erste Infektion insgesamt nach 2 Monaten (IQR=4,75) nachgewiesen (siehe **Tabelle 15**). Hinsichtlich der Dauer bis zur Virusreplikation unterschieden sich die beiden Gruppen nicht ($p=0,390$).

Tabelle 15: BKV

oVR: ohne Virusreplikation, CMV: alleinige Infektion mit CMV, BKV: alleinige Infektion mit BKV, CMV+BKV: Koinfektion mit CMV und BKV

	<i>oVR</i> <i>n = 59</i>	<i>CMV</i> <i>n = 44</i>	<i>BKV</i> <i>n = 27</i>	<i>CMV + BKV</i> <i>n = 22</i>
Anzahl BKV Infektionen				
1	0	0	24 (88,9%)	18 (81,8%)
2	0	0	2 (7,4%)	3 (13,6%)
3	0	0	1 (3,7%)	1 (4,5%)
Art der 1. Erkrankung				
Virurie	0	0	1 (3,7%)	3 (13,6%)
Virämie	0	0	18 (66,7%)	13 (59,1%)
Nephropathie	0	0	8 (29,6%)	6 (27,3%)
Art der 2. Erkrankung				
Virurie	0	0	1 (3,7%)	1 (4,5%)
Virämie	0	0	2 (7,4%)	3 (13,6%)
Nephropathie	0	0	0	0
Art der 3. Erkrankung				
Virurie	0	0	1 (3,7%)	1 (4,5%)
Virämie	0	0	0	0
Nephropathie	0	0	0	0
Dauer bis Replikation (Monate)				
Median	0	0	2 (IQR = 3)	2 (IQR = 5)
Mittelwert	0	0	4,93 ± 8,13	6,57 ± 11,73
Min – Max	0	0	0 - 33	0 - 47

Bei allen Personen mit diagnostizierter BKAN war die immunsuppressive Therapie entweder in der Dosierung oder in der Anzahl der Medikamente reduziert worden. 11/14 (78,6%) erhielten zudem im Verlauf Leflunomid. Von den elf Personen mit Leflunomid-Gabe konnte bei sechs Personen (54,5%) die Transplantatfunktion gesichert werden, während fünf ihr Transplantat (45,5%) verloren. Bei den drei Personen ohne Leflunomid-Gabe kam es zu keinem Transplantatverlust. In der BKV-Kohorte konnte bei vier der fünf Personen, die Leflunomid bekommen haben, die Transplantatfunktion gesichert werden, in der BKV+CMV-Kohorte bei zwei von sechs Personen. Ebenso wurde zur Evaluation möglicher Risikofaktoren eine Homogenitätsprüfung zwischen der Gruppe mit Personen mit BKV-Reaktivierung und der Personen ohne BKV-Nachweis, unabhängig des CMV-Infektionsstatus, durchgeführt. Analog dazu ist mit BKAN vorgegangen worden. Hierbei zeigte sich ein Zusammenhang zwischen Rejektionen und BKV-Infektionen (siehe **Tabelle 16**).

Weiterhin war eine BKAN mit vermehrten Transplantatverlusten, erhöhten Kreatininwerten am Ende des Beobachtungszeitraumes und Peritonealdialyse assoziiert. Interessanterweise konnte dieser Zusammenhang zwischen BKAN und Transplantatverlusten in der Subgruppenanalyse nur in der CMV+BKV-Kohorte (**p=0,025**) aufgezeigt werden. In dieser Kohorte entwickelten sechs Personen (27,3%) eine BKAN und sechs Personen verloren ihr Transplantat. In der BKV-Kohorte wurde bei acht Personen (29,6%) eine BKAN diagnostiziert, allerdings war das Transplantat nur bei einer Person (3,7% vs. 27,3%) funktionslos geworden. In der BKV-Kohorte waren BKAN nicht mit einem erhöhten Risiko für Transplantatverluste (p=0,296) assoziiert. 12,5% (1/8) von den Personen mit gesicherter BKAN in der BKV-Kohorte verloren ihr Transplantat, während ein Transplantatverlust bei 66,7% (4/6) der Personen mit BKAN in der CMV+BKV-Kohorte auftrat.

Tabelle 16: Homogenitätstest BKV-Virusinfektionen

Homogenitätstest	BKV-Infektion	BKAN
<i>Geschlecht</i>	0,996	0,869
<i>PD vs. HD</i>	0,096	0,012
<i>rez. HWI vor Tx</i>	0,581	0,305
<i>Nieren-/Nieren-Pankreas-Tx</i>	0,777	0,399
<i>Art der Tx</i>	0,506	0,890
<i>Diabetes mellitus</i>	0,987	0,737
<i>CIT</i>	0,893	0,770
<i>WIT</i>	0,871	0,906
<i>MM ≥ 5</i>	0,416	0,665
<i>Induktionstherapie</i>	0,875	0,549
<i>1. Immunsuppressivum</i>	0,434	0,774
<i>2. Immunsuppressivum</i>	0,595	0,519
<i>Rejektion</i>	0,013	0,191
<i>HWI ≥ 12</i>	0,893	0,308
<i>Ureterstenose</i>	0,935	0,748
<i>CMV-Virusinfektion</i>	0,800	0,964
<i>Transplantatverlust</i>	0,403	0,010
<i>Mortalität</i>	0,906	0,372
<i>erhöhter Kreatininwert</i>	0,280	0,006
<i>gesteigerte Proteinurie</i>	0,190	0,097

Betrachtet man alle Patient:innen bei denen im Verlauf eine BKV-Replikation stattgefunden hat, konnte eine BKAN ebenfalls als Risikofaktor für einen erhöhten Kreatininwert am Ende des Beobachtungszeitraumes identifiziert

werden ($p=0,006$). Nach der Unterteilung dieses Patientenkollektives in die Subgruppen CMV+BKV und ausschließlich BKV zeigte sich, dass eine BKAN nur in der CMV+BKV-Kohorte mit einem erhöhten Kreatininwert ($p=0,005$) und einer höheren Proteinausscheidung ($p=0,049$) am Ende des Beobachtungszeitraumes assoziiert war. In der BKV-Kohorte war dagegen keine Korrelation zwischen einer BKAN und einer geminderten Transplantatfunktion (Kreatinin: $p=0,283$, Proteinurie: $p=0,938$) nachzuweisen.

4.13 Transplantatfunktion

Zur Beurteilung der Transplantatfunktion wurde zum einen der Kreatininwert im Serum und zum anderen die Proteinausscheidung im Urin berücksichtigt. Diese Parameter wurden sowohl zum Zeitpunkt der Entlassung aus dem Krankenhaus nach der Transplantation als auch am Ende der Beobachtungsperiode in der Studie mitbetrachtet. Zum Zeitpunkt der postoperativen Entlassung unterschieden sich weder die Höhe der Kreatininwerte ($p=0,721$) noch die der Proteinausscheidung ($p=0,657$). Am Ende des Beobachtungszeitraumes wies die BKV+CMV-Kohorte die schlechteste Transplantatfunktion mit einem durchschnittlichen Kreatininwert von 3,34 mg/l und einer Proteinurie von 0,63 g/l auf. In der CMV-Kohorte lag der durchschnittliche Kreatininwert am Ende der Nachbeobachtungsperiode bei 2,38 mg/dl und die Proteinurie belief sich auf durchschnittlich 0,49 g/l. Sowohl die Gruppe oVR als auch die BKV-Kohorte wiesen mit einem Kreatininwert von durchschnittlich 1,86 mg/dl bzw. 1,74 mg/dl eine bessere Transplantatfunktion auf (siehe **Tabelle 17**). Hierbei konnte gezeigt werden, dass die Gruppen sich hinsichtlich ihres Kreatininwertes am Ende des Beobachtungszeitraumes signifikant unterschieden ($p=0,046$), nicht aber in Bezug auf die Proteinurie ($p=0,199$).

Im direkten Vergleich lag der Kreatininwert in der CMV+BKV-Kohorte höher als bei der CMV-Kohorte (3,34 mg/dl vs. 2,38 mg/dl), dieser Unterschied war allerdings nicht signifikant ($p=0,308$). Zur Veranschaulichung sind die durchschnittlichen Kreatininwerte und das 95 %-Konfidenzintervall der verschiedenen Gruppen in **Abbildung 16** grafisch dargestellt.

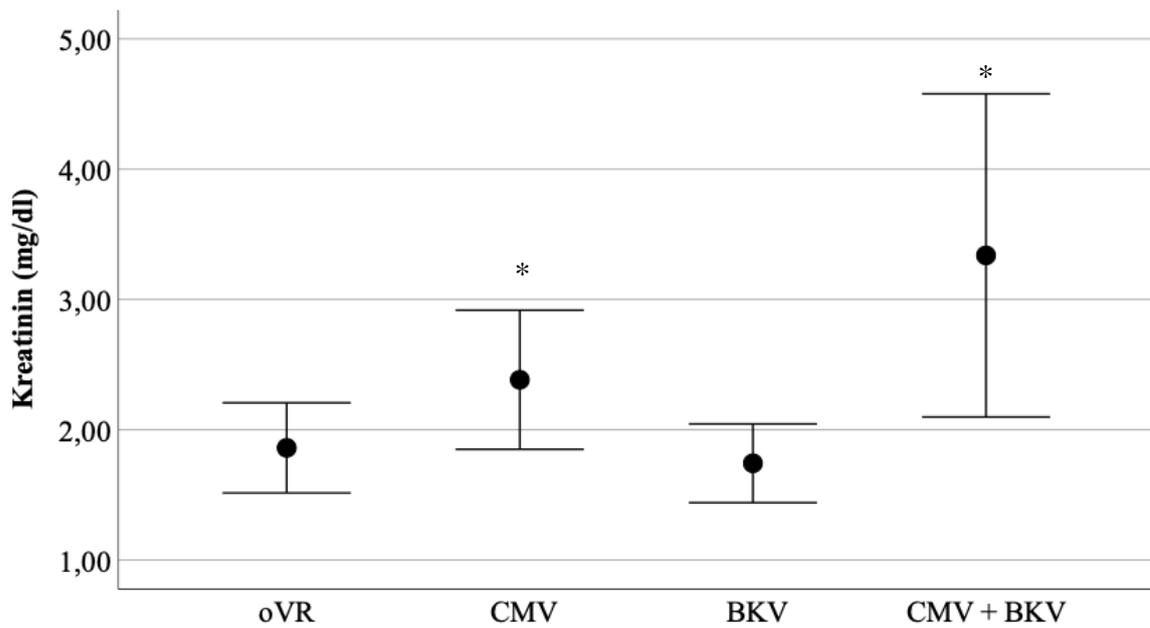


Abbildung 16: Kreatininwert am Ende des Beobachtungszeitraumes

*: $p < 0,05$: CMV vs. oVR und BKV, CMV+BKV vs. oVR und BKV

oVR: ohne Virusreplikation, CMV: alleinige Infektion mit CMV, BKV: alleinige Infektion mit BKV, CMV+BKV: Koinfektion mit CMV und BKV

Tabelle 17: Transplantatfunktion eingeteilt nach Infektionsstatus zum Zeitpunkt der postoperativen Entlassung und am Ende des Beobachtungszeitraumes

K: Kreatinin im Serum; P: Proteinurie; T1: Zeitpunkt der postoperativen Entlassung aus dem Krankenhaus; T2: Ende der Nachbeobachtungsperiode

oVR: ohne Virusreplikation, CMV: alleinige Infektion mit CMV, BKV: alleinige Infektion mit BKV, CMV+BKV: Koinfektion mit CMV und BKV

	oVR n = 59	CMV n = 44	BKV n = 27	CMV+BKV n = 22
K (mg/dl) T1				
Median	1,64 (IQR = 0,72)	1,75 (IQR = 1,00)	1,63 (IQR = 0,69)	1,60 (IQR = 0,39)
Mittelwert	1,86 ± 1,08	1,86 ± 0,77	1,84 ± 0,77	1,59 ± 0,43
Min-Max	0,62 – 6,85	0,81 – 4,14	0,72 – 3,96	0,97 – 2,91
K (mg/dl) T2				
Median	1,47 (IQR = 0,86)	1,74 (IQR = 1,56)	1,53 (IQR = 0,99)	2,08 (IQR = 3,22)
Mittelwert	1,86 ± 1,33	2,38 ± 1,75	1,74 ± 0,76	3,34 ± 2,80
Min-Max	0,54 – 8,70	0,79 – 9,56	0,83 – 3,82	1,07 – 11,53
P (g/l) T1				
Median	0,21 (IQR = 0,31)	0,22 (IQR = 0,40)	0,24 (IQR = 0,30)	0,21 (IQR = 0,25)
Mittelwert	0,38 ± 0,46	0,38 ± 0,40	0,35 ± 0,30	0,29 ± 0,28
Min-Max	0,06 – 3,10	0,07 – 1,80	0,03 – 1,20	0,06 – 1,10
P (g/l) T2				
Median	0,11 (IQR = 0,17)	0,13 (IQR = 0,47)	0,15 (IQR = 0,21)	0,23 (IQR = 0,63)
Mittelwert	0,55 ± 2,24	0,49 ± 0,82	0,21 ± 0,19	0,63 ± 0,95
Min-Max	0,02 – 17,00	0,02 – 3,70	0,02 – 0,77	0,03 – 3,60

4.14 Transplantatverlust

Bei 17 Patient:innen (11,2%) war das Transplantat im Verlauf funktionslos geworden. Als funktionslos galt ein Transplantat bei erneuter Dialysepflichtigkeit oder wenn eine erneute, präemptive Transplantation durchgeführt worden war. Der Anteil in der CMV+BKV-Kohorte war mit 27,3% am höchsten, gefolgt von der CMV-Gruppe mit 18,2%. In der BKV-Gruppe gab es nur eine Person mit Transplantatverlust (3,7%) und in der Kohorte oVR war das Transplantat von zwei Personen (3,4%) funktionslos geworden. Hier konnte ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden ($p=0,002$). In **Abbildung 17** sind die drei Untergruppen der viruserkrankten Personen zusammengefasst und der Kohorte ohne Virusnachweis gegenübergestellt.

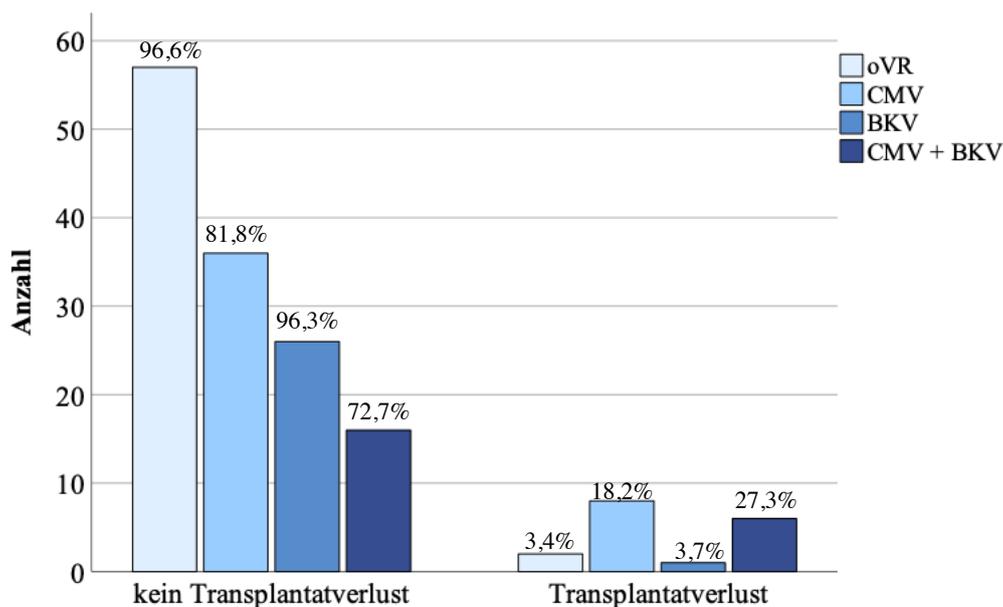


Abbildung 17: Transplantatverlust

oVR: ohne Virusreplikation, CMV: alleinige Infektion mit CMV, BKV: alleinige Infektion mit BKV, CMV+BKV: Koinfektion mit CMV und BKV

Im Median verlor ein Transplantat der Personen aus der Kohorte oVR seine Funktion bereits nach acht Monaten, wohingegen der Transplantatverlust in der CMV-Kohorte im Median nach 17 Monaten und in der CMV+BKV-Kohorte erst nach 56,5 Monaten eintrat. Bei der Person aus der BKV-Gruppe ereignete sich dies nach 39 Monaten

(siehe **Tabelle 18**). Statistisch unterschieden sich die Gruppen bezüglich der Zeitspanne nicht ($p=0,100$).

Tabelle 18: Transplantatverlust

	<i>oVR</i> <i>n = 59</i>	<i>CMV</i> <i>n = 44</i>	<i>BKV</i> <i>n = 27</i>	<i>CMV + BKV</i> <i>n = 22</i>
Transplantatverlust				
<i>nein</i>	57 (96,6 %)	36 (82,8 %)	26 (96,3 %)	16 (72,7 %)
<i>ja</i>	2 (3,4 %)	8 (18,2 %)	1 (3,7 %)	6 (27,3 %)
Zeit bis Tx-Versagen				
<i>Mittelwert (Monate)</i>	8 ± 4,24	30,75 ± 28,19	39	53,50 ± 26,48
<i>Min – Max (Monate)</i>	5 – 11	5 – 74	/	19 – 94
<i>Median (Monate)</i>	8	17 (IQR = 53,75)	39	56,5 (IQR = 43,5)

Zur Evaluation von potenziellen Risikofaktoren für einen Transplantatverlust wurde die Kohorte mit Patient:innen, bei denen das Transplantat funktionslos geworden ist, mit Personen ohne Transplantatverlust hinsichtlich der Verteilung verschiedener möglicher Einflussfaktoren mithilfe des Chi²-Tests, des exakten Tests nach Fischer bzw. des Tests nach Monte-Carlo verglichen.

Tabelle 19: Risikofaktoren Transplantatverlust

Einflussfaktor	p-Werte
<i>Geschlecht</i>	0,625
<i>Alter</i>	0,123
<i>PD vs. HD</i>	0,001
<i>Nieren-/Nieren-Pankreas-Tx</i>	0,471
<i>ETKAS vs. ESP vs. AM vs. Lebendspende</i>	0,224
<i>Diabetes mellitus</i>	0,537
<i>CIT</i>	0,179
<i>WIT</i>	0,757
<i>MM ≥ 5</i>	0,706
<i>Induktionstherapie</i>	0,676
<i>1. Immunsuppressivum</i>	0,062
<i>2. Immunsuppressivum</i>	0,472
<i>Rejektionen</i>	0,108
<i>HWI ≥ 12</i>	0,388
<i>CMV-Infektion</i>	0,001
<i>BKV-Infektion</i>	0,403
<i>BKV-Nephropathie</i>	0,010

Peritonealdialyse, CMV-Infektionen und BKAN waren mit einem erhöhten Auftreten von Transplantatverlusten assoziiert. Bei der Einnahme von Tacrolimus zeigte sich diesbezüglich ebenfalls eine Tendenz ($p=0,062$).

4.15 Mortalität

Während der Nachbeobachtungsperiode waren 13 Patient:innen (8,6 %) verstorben. Von diesen war bei zweien niemals eine Virusreplikationen nachgewiesen worden. Bei vier Personen war sowohl das CMV als auch das BKV nachgewiesen worden, bei den übrigen sieben war ausschließlich das CMV detektiert worden (siehe **Tabelle 20**). Damit ist der Anteil in der CMV+BKV-Kohorte mit 18,2 % am höchsten, aus der BKV-Kohorte verstarb niemand. Hinsichtlich der Mortalität zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ($p=0,011$).

Tabelle 20: Mortalität in Abhängigkeit des Infektionsstatus

oVR: ohne Virusreplikation, CMV: alleinige Infektion mit CMV, BKV: alleinige Infektion mit BKV, CMV+BKV: Koinfektion mit CMV und BKV

	<i>oVR</i> <i>n = 59</i>	<i>CMV</i> <i>n = 44</i>	<i>BKV</i> <i>n = 27</i>	<i>CMV+BKV</i> <i>n = 22</i>
Verstorben				
<i>nein</i>	57 (96,6 %)	37 (84,1 %)	27 (100 %)	18 (81,8 %)
<i>ja</i>	2 (3,4 %)	7 (15,9 %)	0	4 (18,2 %)

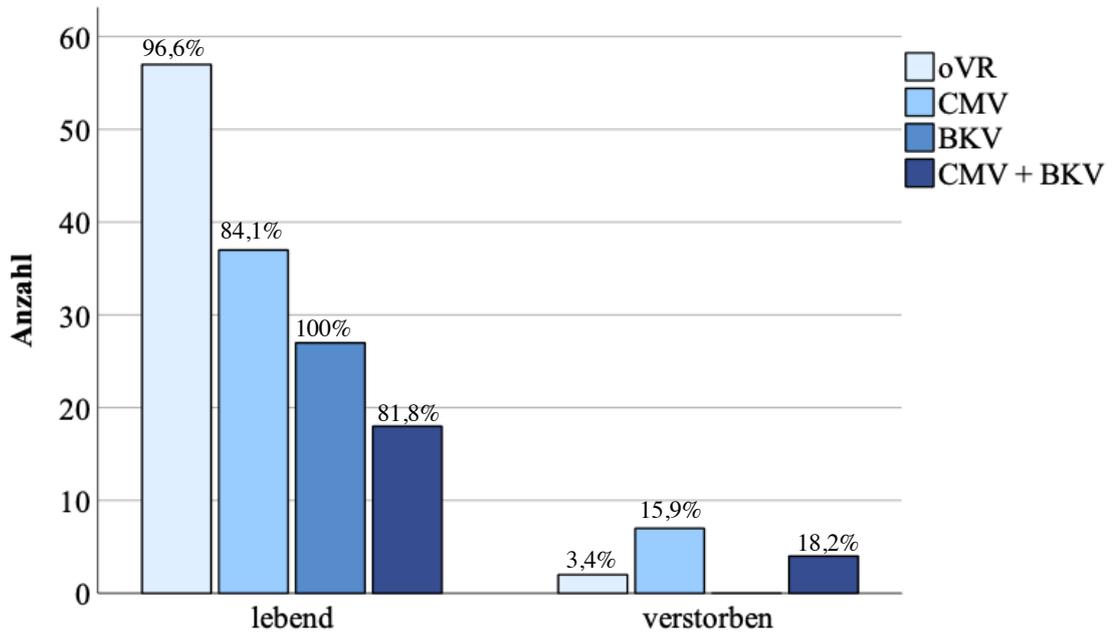


Abbildung 18: Anzahl verstorbener und nicht-verstorbener Patient:innen aufgeteilt nach Virusinfektionen

4.16 Vergleich von Transplantationszentren

Im Nachfolgenden werden die Ergebnisse des Transplantationszentrum Marburg mit den Daten anderer nationaler Transplantationszentren hinsichtlich Organfunktion, 1-Jahres-Überleben und 2-Jahres-Überleben verglichen. Als Datengrundlage wurde der Qualitätsbericht 2018 der Deutschen Stiftung Organtransplantation verwendet (Deutsche Stiftung Organtransplantation, 2020).

Im Jahr 2018 waren am Transplantationszentrum Marburg 26 isolierte Nieren, davon 20 nach postmortalen Spende und 6 nach Lebendnierenspende, transplantiert worden. Hinsichtlich der Anzahl befindet sich Marburg damit im nationalen Vergleich am Übergang vom unteren zum mittleren Drittel. Interessanterweise wurden in Marburg überdurchschnittlich viele Patient:innen mit einer guten Organfunktion nach postmortalen Spende (100 % vs. 86,13 %) und Lebendspende (100 % vs. 98,42 %) aus

dem Krankenhaus entlassen. Das 1-Jahres-Überleben bei bekanntem Status lag am Universitätsklinikum Marburg ebenfalls über dem nationalen Durchschnitt (100 % vs. 97,1 %). Nach einem Jahr wiesen 89,3 % in Marburg im Vergleich zu 96,5 % deutschlandweit eine gute Transplantatfunktion auf. Beim Vergleich vom 2-Jahres-Überleben wies Marburg eine Quote von 100 % verglichen zu 93,3 % des Durchschnitts der anderen Transplantationszentren auf. Hiervon konnte bei allen eine gute Transplantatfunktion festgestellt werden, während dies deutschlandweit auf 94,4 % zutraf (Deutsche Stiftung Organtransplantation, 2020),

Zur Einordnung der erhobenen Daten zu BKV-Infektionen wurden die in der Studie erhobenen Befunde mit publizierten, retrospektiven Daten des Universitätsklinikum Düsseldorf verglichen (Kloßowski, 2014). Dabei wurde die Inzidenz von BKV-Infektionen, BKAN, Transplantatverlusten und die Mortalität den vorliegenden Daten gegenübergestellt.

Zwischen Januar 2007 und Dezember 2008 wurden am Uniklinikum Düsseldorf 685 Personen, welche sich dort in der routinemäßigen Nachsorge befanden, mittels RT-PCR auf eine BK-Virämie gescreent und bis Dezember 2009 nachbeobachtet. Dies geschah unabhängig vom Transplantationszeitpunkt. Bei 65 von 685 (9,5 %) transplantierten Personen wurde eine Replikation mit BKV nachgewiesen, davon entwickelten 12 der 685 (1,8 %) Personen eine BKAN, welche bioptisch gesichert worden war. Somit lag sowohl die Inzidenz der BK-Virämie als auch die der BKAN niedriger als am Transplantationszentrum Marburg.

Wie auch am Transplantationszentrum Marburg erhielten die Patient:innen in den meisten Fällen eine Dreifachtherapie aus Steroiden, MMF und einem CNI. Beim Nachweis von BKV wurde die immunsuppressive Therapie entweder in der Dosis oder der Anzahl der Medikamente reduziert. Weiterhin wurden 4/12 (33,3 %) Personen mit nachgewiesener BKAN mit Leflunomid behandelt. Bei all diesen Patient:innen konnte die Transplantatfunktion gesichert werden. Eine Person (8,3 %) erhielt zunächst Cidofovir und im Anschluss Leflunomid, diese Person wurde wieder dialysepflichtig.

In Marburg lag der Anteil, der mit Leflunomid therapierten BKAN mit 78,6 % (n=11) vergleichsweise höher, wobei die Transplantatfunktion dabei in 54,5 % (n=6)

gesichert werden konnte. In Düsseldorf wurden 16,7% (n=2) mit BKAN erneut dialysepflichtig und ebenso viele (n=2) mit BKAN verstarben (Kloßowski, 2014). Im Vergleich dazu kam es bei 35,7% (n=5) der Personen mit BKAN in Marburg zum Transplantatverlust und niemand verstarb.

5 Diskussion

Deutschlandweit leiden immer mehr Menschen an einer chronischen Niereninsuffizienz und benötigen infolgedessen ein Nierenersatzverfahren. Hierbei haben Patient:innen nach Nierentransplantation langfristig im Durchschnitt ein besseres Outcome als solche mit Hämö- oder Peritonealdialyse. Aufgrund der notwendigen Immunsuppression steigt jedoch bei Transplantierten das Risiko für opportunistische Infektionen, wobei Infektionen mit CMV sowie BKV mit und ohne Organmanifestation eine wesentliche Rolle einnehmen. Diese können das Outcome im Hinblick auf die Nierenfunktion und die Mortalität wesentlich beeinflussen, so dass eine adäquate Therapie von enormer Relevanz ist

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Inzidenz der CMV- und BKV-Infektionen am Transplantationszentrum des Universitätsklinikums Marburg zu analysieren. Weiterhin sollten mögliche Risikofaktoren evaluiert und der Einfluss der Infektionen auf das Transplantatüberleben und deren Funktion untersucht werden.

5.1 CMV-Infektionen und -Erkrankungen treten primär nach Beendigung der CMV-Prophylaxe auf

Nach einer Nierentransplantation wird die Inzidenz von CMV-Infektionen von Weikert und Blumberg auf etwa 8–32 % geschätzt (Weikert and Blumberg, 2008). In anderen Transplantationszentren lag sie bei 24,6 % (Babazadeh *et al.*, 2017), bei 38 % (Guirado *et al.*, 2008) und bei 58,4 % (Laub *et al.*, 2020). Die in der vorliegenden Studie beobachtete Inzidenz lag bei 43,4 % und ist damit mit den zuvor publizierten Daten vergleichbar.

In einem Kollektiv von Helanterä *et al.* ist eine Replikation von CMV primär nach Beendigung der Prophylaxe beschrieben worden (Helanterä *et al.*, 2010). Übereinstimmend dazu zeigten sich in der vorliegenden Untersuchung die meisten CMV-Infektionen (78,8 %) und CMV-Erkrankungen (83,3 %) ebenfalls nach

Beendigung der prophylaktischen antiviralen Medikation. In einer Metaanalyse (Ruenroengbun *et al.*, 2021) konnte zwar eine Reduktion der Inzidenz durch die Prophylaxe nachgewiesen werden, aber sogenannte „late-onset“ Infektionen bleiben weiterhin ein relevantes Problem. Daher könnten Patient:innen insbesondere von einem intensiven Screening nach Abschluss der Prophylaxe profitieren. Hierfür schlägt ein Expertengremium eine wöchentliche Untersuchung für einen Zeitraum von 8 bis 12 Wochen nach der letzten prophylaktischen Gabe vor. (Kotton *et al.*, 2018).

5.2 BK-Virusinfektionen treten primär in den ersten drei Monaten post transplantationem auf, können sich aber ebenfalls nach über einem Jahr manifestieren

Die Angaben bezüglich der Inzidenz von BKV-Reaktivierungen variieren in der Literatur. Dabei wird die Inzidenz der BK-Virämie nach Nierentransplantation zwischen 1,5 % und 34 % geschätzt (Hsiao *et al.*, 2016; Se *et al.*, 2017; Chong *et al.*, 2019). Weiterhin entwickeln etwa 1–10 % der Patient:innen eine BKAN (Hirsch *et al.*, 2005). Diese gilt aufgrund des damit einhergehenden drohenden Transplantatverlustes und dem Fehlen einer direkt antiviral wirkenden und standardisierten Therapie als eine ernstzunehmende Komplikation. In unserem Kollektiv wurde bei ca. 1/5 der Transplantierten eine BK-Virämie (20,4 %) und bei jeder elften Person eine BKAN (9,2 %) festgestellt. Damit betrifft diese Infektion, wie in der Literatur vorbeschrieben, einen relevanten Anteil der transplantierten Patient:innen.

In einer Studie von Thakur *et al.* konnte gezeigt werden, dass die höchste Inzidenz von BK-Virurie und BK-Virämie im Zeitraum von 1 bis 3 Monaten liegt (Thakur *et al.*, 2011), während Koukoulaki *et al.* den Höhepunkt der Infektion im dritten Monat post transplantationem beschrieben (Koukoulaki *et al.*, 2009). Auch in der vorliegenden Untersuchung trat der erste Nachweis von BKV im Median nach zwei Monaten auf und liegt damit in einer vergleichbaren Zeitspanne.

In den Empfehlungen der Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) wird vorgeschlagen, das Blut von nierentransplantierten Patient:innen in den ersten drei bis sechs Monaten monatlich auf eine BKV-Replikation hin zu untersuchen. Danach sollte es weiterhin im Abstand von drei Monaten bis zu einem Jahr nach der Transplantation regelmäßig untersucht werden, um eine Virusreplikation frühzeitig zu bemerken. Nach dem ersten postoperativen Jahr sei eine Untersuchung bei Auffälligkeiten durchzuführen. Dabei geht die KDIGO davon aus, dass 50 % der Virämien innerhalb der ersten drei Monate auftreten (KDIGO, 2009). Die American Society of Transplantation of Infectious Disease Community of Practice guideline (AST-IDCOP) spricht sich sogar für ein Screening während der ersten 24 Monate aus (Hirsch, Randhawa and Practice, 2019).

Auch in unserer Studie traten über die Hälfte der BK-Virämien (19/31, 63,3 %) innerhalb der ersten drei Monate auf. Somit erscheint ein engmaschiges Screening in der Frühphase nach Transplantation bedeutsam zu sein, allerdings zeigte sich ein relevanter Anteil an Virämien (16,7 %, n=5) sowie an Nephropathien (7,1 %, n=1) erst nach über zwölf Monaten *post transplantationem*. Diese Personen könnten ggfs. von einer verlängerten Screeningperiode profitieren. In einer Studie von Smith et al. konnte gezeigt werden, dass die Einsparungen durch eine Reduktion der Immunsuppression bei BKV-Nachweis nahezu die vermehrten Kosten der Screening-Untersuchung decken konnten (Smith, Panek and Kiberd, 2009).

5.3 Geschlecht und Alter haben keinen Einfluss auf das Risiko für eine CMV- oder BK-Virusinfektion

Insgesamt wurden in dem angegebenen Zeitraum in Marburg in Analogie mit nationalen Daten mehr Männer als Frauen transplantiert (59,2 % vs. 40,8 %). Hinsichtlich der Häufigkeit der Virusinfektionen unterschieden sich die Geschlechter jedoch nicht. Bezüglich CMV-Infektionen stimmt dies mit den Angaben in der Literatur überein (Nafar *et al.*, 2014); bei BKV-Infektionen dagegen wird der Einfluss des Geschlechts kontrovers diskutiert, da in einigen Studien Männer eine erhöhte Inzidenz von BKV-Infektionen aufwiesen (Se *et al.*, 2017; Malik *et al.*, 2019). Demgegenüber zeigte sich in einer großen, 639 Personen inkludierenden

Untersuchung von Favi *et al.* keine Assoziation zwischen Geschlecht und BKV-Infektionen (Favi *et al.*, 2019). Dies deckt sich mit unseren Ergebnissen, bei welchen ebenfalls kein Zusammenhang nachweisbar war.

Auch im Hinblick auf das Alter der Transplantatempfänger:innen gab es keine relevanten Unterschiede bezüglich der Inzidenz von CMV- und BKV-Infektionen. Dies ist erstaunlich, da sich sowohl das unspezifische als auch das adaptive Immunsystem mit zunehmendem Lebensalter verändert. Die Phagozytosefähigkeit neutrophiler Granulozyten und Monozyten nimmt ab und die Anzahl naiver T-Zellen ist invers mit steigendem Alter korreliert. Infolge der Reduktion der Variabilität der T-Zell-Rezeptoren nimmt die Effizienz der Erkennung unbekannter Antigene ab, woraus eine erhöhte Infektanfälligkeit resultieren kann (Rodrigues *et al.*, 2021). Die komplexen Ursachen der Immunoseneszenz sind nur unvollständig verstanden und Gegenstand der aktuellen Forschung. Der Einfluss immunologischer Veränderungen auf die Replikation der CMV und BKV ist dabei bisher nicht abschließend geklärt. Einige Autoren sehen ein höheres Alter als Risikofaktor sowohl für CMV-Infektionen (Hemmersbach-Miller *et al.*, 2019) als auch für BKV-Infektionen (Qeska *et al.*, 2022). In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich dies jedoch nicht, einhergehend mit den Ergebnissen weiterer Studien, die ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen Alter und CMV-Infektionen (Singh *et al.*, 2020) bzw. BKV-Infektionen finden konnten (Khosravi *et al.*, 2020).

5.4 Die Dialysedauer beeinflusst nicht die Inzidenz von CMV- und BKV-Infektionen, während Peritonealdialyse möglicherweise einen Risikofaktor für BK-assozierte Nephropathien darstellt

Durch eine Dialysetherapie wird das Immunsystem auf verschiedene Weise beeinflusst. Ein Großteil der Dialysepatient:innen weist dauerhaft erhöhte Werte von proinflammatorischen Zytokinen wie beispielsweise Interleukin-6 und C-reaktives Protein auf. Dies ist sowohl auf eine verminderte renale Clearance als auch eine gesteigerte Zytokinsynthese bei terminaler Niereninsuffizienz zurückzuführen (Yao *et al.*, 2004). Des Weiteren konnte eine Inhibition der Leukozytenaktivität bei HD-

Proband:innen beobachtet werden, die möglicherweise durch die Retention urämischer Toxine verursacht wird und eine Beeinträchtigung der Immunantwort sowie eine chronische Mikroinflammation induziert (Cozzolino *et al.*, 2018).

In der vorliegenden Arbeit wurde der potenzielle Einfluss von Dialysedauer und Dialysemodus *prä transplantationem* auf das Risiko einer CMV- und BKV-Infektion mituntersucht. In der Tat konnten einzelne Studien eine Assoziation zwischen einer längeren Dialysedauer und einem vermehrten Auftreten von CMV-Infektionen (Bal *et al.*, 2013) und BKV-Infektionen (Shenagari *et al.*, 2017) feststellen.

Im Gegensatz dazu konnten Abou-Jadoudé *et al.* diesen Zusammenhang in einer mehrere Transplantationszentren einschließenden Studie nicht bestätigen (Abou-Jadoudé *et al.*, 2021). Im Einklang dazu untersuchte die Arbeitsgruppe Nafar *et al.* 427 Personen und fand ebenfalls keine Assoziation zwischen CMV-Infektionen und der Dialysedauer (Nafar *et al.*, 2014); Schold *et al.* bestätigten dies im Hinblick auf BKV-Infektionen (Schold *et al.*, 2009). So zeigte sich auch in unserem Kollektiv ein fehlender Einfluss des Alters bei Dialysebeginn und der Dialysedauer für das Auftreten von BKV-, CMV- und kombinierten CMV+BKV-Infektionen. In der Tat gibt es nur sehr wenige Studien, die den Zusammenhang zwischen der Dialysemodalität und der Inzidenz von CMV- und BKV-Infektionen untersucht haben. Unter anderem konnten Caliskan *et al.* wie wir keine Unterschiede bei der Auftretenswahrscheinlichkeit von CMV-Infektionen in Abhängigkeit des gewählten Dialysemodus feststellen (Caliskan *et al.*, 2009).

Interessanterweise zeigte sich bei den Personen, welche PD im Vergleich zu HD erhielten, eine erhöhte Inzidenz von BKAN und eine Tendenz bezüglich BK-Virämien. Die PD-Kohorte unterschied sich von den epidemiologischen Charakteristika nur im Hinblick auf das Geschlecht, wobei mehr Frauen vertreten waren. Die Ursache für die erhöhte Inzidenz der BKAN ist nicht geklärt und insofern überraschend, als Personen, welche mittels PD dialysieren, häufig jünger sind und weniger Komorbiditäten aufweisen (Eroglu, Heimbürger and Lindholm, 2022). Möglicherweise bekamen diese Patient:innen eine potentere Immunsuppression oder hatten andere Grundbedingungen, welche in dieser Studie nicht erfasst worden sind.

Des Weiteren wiesen Personen mit vorangegangener PD im Vergleich zu HD und präemptiv transplantierten Patient:innen ein höheres Risiko für einen Transplantatverlust auf. Möglicherweise ist dies auf die erhöhte Inzidenz von BKAN und dem damit einhergehenden höheren Risiko für einen Transplantatverlust zurückzuführen. Während eine präemptive Transplantation als protektiver Faktor bezüglich Transplantatüberleben und -funktion gewertet wird (Yoo, Kwon and Kang, 2009; Huang and Samaniego, 2012), sind die Auswirkungen der Dialysemodalität *prä transplantationem* auf das Outcome umstritten. So berichtete die Arbeitsgruppe Joachim *et al.* von einer niedrigeren Mortalitätsrate bei PD-Patient:innen (Joachim *et al.*, 2017), während Jaar und Gimenez keine Unterschiede feststellten (Jaar and Gimenez, 2018).

Martins *et al.* untersuchten den Einfluss der Dialysemodalität auf das Transplantatüberleben und die Mortalität nach Nieren- und Nieren- und Pankreastransplantation. Sie wiesen ebenfalls eine gesteigerte Mortalität und ein tendenziell erhöhtes Risiko für ein Nierenversagen in der PD-Gruppe verglichen mit der HD-Kohorte nach, welches am ehesten auf Infektionen und Thrombosen zurückzuführen ist (Martins *et al.*, 2015). In unserer Untersuchung trat das Transplantatversagen in der PD-Gruppe im Median nach 19 Monaten und frühestens nach 5 Monaten auf. Da Thrombosen bzw. Embolien in der Regel in zeitlicher Nähe zur Operation stehen, erscheint Thrombenbildung als Ursache unwahrscheinlich. Möglicherweise sind die vermehrten Transplantatverluste in unserem Kollektiv, zumindest partiell, auf eine erhöhte Anzahl von Infektionen zurückzuführen. Lin *et al.* wiesen ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Peritonitiden und HWI bei der Verwendung von PD verglichen zu HD nach (Lin *et al.*, 2018). So konnten auch Malaise *et al.* ein höheres Risiko für Peritonitiden *post transplantationem* für Personen, die zuvor PD nutzten, feststellen (Malaise, Squifflet and Van Ophem, 2002).

5.5 Renale Grunderkrankungen sowie Diabetes mellitus und Hypertonus haben keinen Einfluss auf die Häufigkeit von CMV- und BK-Virusinfektionen

Die Arbeitsgruppe Pourkazemi *et al.* konnte keinen Zusammenhang zwischen der Inzidenz von BKV-Infektionen bei terminal dialysepflichtigen Patient:innen und den der chronischen Niereninsuffizienz zugrunde liegenden Pathologien nachweisen (Pourkazemi *et al.*, 2020). Singh *et al.* kamen in Bezug auf CMV-assoziierte Infektionen *post transplantationem* zum gleichen Resultat (Singh *et al.*, 2019). So zeigten auch unsere Untersuchung keine Assoziation zwischen der Inzidenz der Virusinfektionen und der Grunderkrankung.

Die arterielle Hypertonie hatte in dem vorliegenden Kollektiv keinen Einfluss auf das virale Infektionsrisiko, dies könnte mit der hohen Prävalenz eines Hypertonus bei Transplantierten zusammenhängen; auch in unserem Patientenkollektiv zeigten über 95 % eine arterielle Hypertonie, am ehesten im Sinne eines renoparenchymatösen Hochdrucks. Renale Pathologien können über verschiedene Mechanismen, wie eine vermehrte Natrium-Retention, eine gesteigerte Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) und aufgrund einer Überstimulierung des sympathischen Nervensystems sowohl zu einer peripheren Vasokonstriktion als auch zu einer Expansion des extrazellulären Volumens führen und infolgedessen sekundär eine arterielle Hypertonie induzieren (Ku *et al.*, 2019).

Hyperglykämien und die mit Diabetes mellitus Typ 2 einhergehende Insulinresistenz fördern durch komplexe immunologische Prozesse einen pro-inflammatorischen Zustand, woraus eine Defizienz des Immunsystems resultieren kann. Das in verschiedenen Studien nachgewiesene erhöhte Risiko für Pneumonien (Martins *et al.*, 2016) und Weichteilinfektionen (Muller *et al.*, 2005) liegt am ehesten in Defiziten sowohl des angeborenen Immunsystems mit Dysfunktionalität neutrophiler Granulozyten und Makrophagen als auch des adaptiven Immunsystems mit partieller Inhibition der Exkretion von Zytokinen und Beeinträchtigung der T-Zellen begründet (Berbudi *et al.*, 2020). Vor diesem Hintergrund wäre eine Assoziation mit vermehrten

CMV- und BKV-Infektionen vorstellbar; so zeigte sich zum Beispiel eine erhöhte Inzidenz von CMV-Infektionen (Santos *et al.*, 2014) und BKV-Infektionen (Herrera *et al.*, 2021) bei Personen mit Diabetes mellitus. Die Arbeitsgruppe von Raval *et al.* konnte dies in einer Übersichtsarbeit in Bezug auf CMV-Infektionen allerdings nicht bestätigen (Raval *et al.*, 2021). Auch in unserer Untersuchung zeigte sich kein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines Diabetes mellitus und einer CMV- oder BKV-Infektion. Ähnlich konnten Shenagari *et al.* keinen Zusammenhang bezüglich Diabetes mellitus und BKV-Infektionen nachweisen (Shenagari *et al.*, 2017).

5.6 Harnwegsinfektionen sind ein Risikofaktor für CMV-Infektionen – *vice versa*

In der Literatur ist *bis dato* der Zusammenhang zwischen Diurese vor Transplantation zu Infektionen mit CMV bzw. BKV nach Transplantation nicht beschrieben. In der vorliegenden Untersuchung konnten wir zeigen, dass die Diurese vor Transplantation keinen relevanten Einfluss auf die Inzidenz dieser viralen Infektionen zu haben scheint.

In unserem Patientenkollektiv konnte zwischen den vier Subgruppen (oVR vs. CMV vs. BKV vs. CMV+BKV) kein Unterschied hinsichtlich der Anzahl von HWI innerhalb der ersten zwei Jahre nach Transplantation nachgewiesen werden. Fasst man die drei erkrankten Subgruppen zu einer zusammen, haben sie jedoch verglichen mit der Kohorte oVR statistisch signifikant mehr HWI innerhalb der ersten zwei Jahre. Weiterhin war eine Anzahl ≥ 12 HWI innerhalb der ersten zwei postoperativen Jahre mit einem vermehrten Auftreten von CMV-Infektionen assoziiert. Dies ist bisher im Kollektiv der transplantierten Patient:innen nicht hinreichend untersucht worden und die Datenlage ist sehr limitiert. Interessanterweise konnte Gołębiewska *et al.* analog zu unseren Ergebnissen HWI als Risikofaktor für CMV-Infektionen identifizieren (Gołębiewska *et al.*, 2011). Als mögliche Ursache sind hier die indirekten Folgen einer CMV-Infektion mit Beeinträchtigung des Immunsystems zu nennen. Eine groß angelegte Studie über das Immunsystem zeigte, dass der CMV-Status einen großen Einfluss auf das Immunsystem hat (Whiting *et al.*, 2015). Hierbei konnte gezeigt werden, dass CMV zur Gestaltung des immunologischen Profils beiträgt und mit altersbedingten Veränderungen interagiert (Souquette *et al.*, 2017). Ein wichtiges Charakteristikum schien dabei die durch CMV getriggerte Reduktion der Population naiver CD8⁺-T-Zellen mit einhergehendem Anstieg der Population hochdifferenzierter CD8⁺-Gedächtniszellen zu sein. Dies ist partiell auf die Involution des Thymus und die Verringerung hämatopoetischer Stammzellen zurückzuführen, resultiert aber ebenfalls aus der starken Expansion CMV-spezifischer T-Zellen (Souquette *et al.*, 2017). Möglicherweise führen diese und weitere Veränderungen zu einer Immundefizienz, welche die immunologische Antwort bei einer Invasion

pathogener Keime abschwächt und infolgedessen die Entwicklung von HWI begünstigen kann. Darüber hinaus kann eine durch die Urogenitalinfektion induzierte Zytokinexpression eine latente CMV-Infektion reaktivieren (Gołębiewska, Dębska-Ślizień and Rutkowski, 2014). Sowohl eine Reaktivierung einer latenten CMV-Infektion als auch eine akute Pyelonephritis als Komplikation einer Urogenitalinfektion können zur Beeinträchtigung der Transplantatfunktion beitragen (Pellé *et al.*, 2007). Daher sollte ein erhöhtes Risiko für postoperative HWI in der CMV-Risikostratifizierung berücksichtigt werden und gegebenenfalls frühzeitig eine spezifische Antibiotikatherapie erfolgen.

Einen Zusammenhang zwischen der Anzahl von HWI *post transplantationem* und BKV-Infektionen konnte in der vorliegenden Arbeit nicht gesehen werden.

5.7 Die Inzidenz von CMV- und BK-Virusinfektionen ist nicht mit der Transplantationsanzahl und -art assoziiert

Patient:innen mit Re-Transplantationen haben in der Literatur ein höheres Risiko sowohl für CMV-Infektionen (Boudreault *et al.*, 2011) als auch für BKV-Infektionen (Ziedina *et al.*, 2009). Hierfür entscheidend könnte vor allem die intensiviert Immunsuppression sein. Los-Arcos *et al.* konnte jedoch einen solchen Zusammenhang nicht klar nachweisen (Los-Arcos *et al.*, 2019). Auch in der vorliegenden Untersuchung zeigte sich keine Assoziation zwischen der Anzahl der Transplantationen und der Inzidenz von Virusinfektionen bzw. -erkrankungen. Am Transplantationszentrum Marburg erhalten Patient:innen mit stattgehabten Immunisierungseignissen eine intensiviert Immunsuppression, zumeist unter der Verwendung von Basiliximab als Induktionstherapie und Tacrolimus als CNI. Da aber verschiedene Mechanismen wie beispielsweise die intrapersonelle Variabilität des Medikamentenspiegels die Effizienz der Immunsuppression modulieren (Turgut *et al.*, 2021), ist es nicht wahrscheinlich, dass die alleinige Verwendung des intensivierten Therapieregimes ein Risikofaktor für CMV- und BKV-Infektionen ist. Der Einfluss der Immunsuppressiva wird im nachfolgenden Abschnitt behandelt.

Weiterhin stellten wir fest, dass Personen mit kombinierter Nieren- und Pankreastransplantation keine erhöhte Inzidenz der beiden Virusinfektionen aufwiesen. Dies deckt sich weitestgehend mit Daten aus der Literatur (Elfadawy *et al.*, 2013).

5.8 Das gewählte Immunsuppressivum scheint keinen Einfluss auf CMV- und BK-Virusinfektionen zu haben

Der Einfluss der immunsuppressiven Therapie auf die Entstehung und den Verlauf von Virusinfektionen wird vielfach kontrovers diskutiert. Laftavi *et al.* haben während einer 8 Jahre andauernden Beobachtungsperiode festgestellt, dass die Wahl der Induktionstherapie, Basiliximab oder ATG, keinen Einfluss auf die Inzidenz von CMV-Infektionen zu haben scheint (Laftavi *et al.*, 2011). Unsere Daten bestätigen diese Beobachtung ebenfalls, auch in Bezug auf die Inzidenz von BKV-Infektionen. Die Ergebnisse sind allerdings nur eingeschränkt vergleichbar, weil in der vorliegenden Arbeit die Verwendung von ATG aufgrund der kleinen Fallzahl mit weiteren Medikamenten wie Rituximab in einer Gruppe zusammengefasst worden ist.

Konträr dazu berichteten Kim *et al.* von einem vermehrten Nachweis von CMV- und BK-Virämien unter einer Therapie mit ATG im Vergleich zu Basiliximab, ohne jedoch einen Einfluss auf die Mortalität, das Transplantatüberleben oder die Transplantatfunktion zu haben (Kim *et al.*, 2020). In einer Metaanalyse wurde kürzlich der Einsatz von ATG und Basiliximab bei einem auf Tacrolimus basierendem Regime verglichen. Hierbei zeigte sich auch eine höhere Inzidenz von CMV-Erkrankungen beim Einsatz von ATG (Ali *et al.*, 2020). Hinsichtlich Mortalität und Transplantatüberleben unterschieden sich die beiden Immunsuppressiva aber nicht, was im Einklang mit unseren Ergebnissen steht.

Basiliximab als Induktionstherapie wird in Abhängigkeit des Risikoprofils verabreicht, wobei insbesondere Personen mit einem höheren MM, Re-Transplantationen oder kombinierter Nieren- und Pankreastransplantation Basiliximab erhalten. Der hohe Anteil an Personen mit Basiliximab als

Induktionstherapie (74,3 %) in der vorliegenden Studie ist am ehesten auf eine große Anzahl von komplexen Patient:innen sowie Risikopatient:innen zurückzuführen.

Die Bedeutung der CNI in Bezug auf die Inzidenz der Virusinfektionen ist unklar. In einer Metaanalyse wurde kürzlich der Einsatz von Tacrolimus als potenzieller Risikofaktor untersucht, aber es konnte kein sicherer Zusammenhang festgestellt werden (Tang *et al.*, 2022). Nafar und Mitarbeiter beschrieben dagegen zuvor eine erhöhte Inzidenz von CMV-Infektionen beim Einsatz von Tacrolimus im Vergleich zum Einsatz von Ciclosporin A (Nafar *et al.*, 2014). Weiterhin konnte in einer prospektiven Studie gezeigt werden, dass BK-Virämien bei der Verwendung von Tacrolimus im Vergleich zu Ciclosporin A gehäuft auftreten (Hirsch *et al.*, 2013). Im Gegensatz dazu wiesen Brennan *et al.* in einer randomisierten Untersuchung nach, dass die Wahl des CNI keinen Einfluss auf die Inzidenz von BK-Virämien hat (Brennan *et al.*, 2005). Ricart *et al.* bestätigten die Annahme, dass dies auch für CMV-Infektionen zutrifft; dies deckt sich mit unseren Ergebnissen, bei welchen keine Assoziation zwischen dem Einsatz von Tacrolimus bzw. Ciclosporin A und einer vermehrten Inzidenz der Virusinfektionen bestand.

Tacrolimus wird gegenüber Ciclosporin A eine potentere immunsuppressive Wirkung zugeschrieben (Almawi and Melemedjian, 2000). Deshalb bleibt insgesamt zu klären, ob das einzelne Immunsuppressivum mit spezifischen Eigenschaften oder primär die generelle Höhe der Immunsuppression einen entscheidenden Einfluss auf die Inzidenz hat. In verschiedenen Studien wurde ein Zusammenhang zwischen der Höhe des Medikamentenspiegels im Blut und dem Auftreten von BKV-Infektionen beobachtet (Rocha *et al.*, 2004; Cosio *et al.*, 2007). Dies könnte darauf hindeuten, dass die Wahl des Immunsuppressivums im Vergleich zur Höhe des Medikamentenspiegels eine untergeordnete Rolle spielt. Turgut *et al.* zeigten, dass der Medikamentenspiegel einer Person trotz gleichbleibender Dosis variieren und infolgedessen die Entwicklung einer BKAN beeinflussen kann. Diese Variabilität kann beispielsweise durch Wechselwirkungen zwischen Medikamenten entstehen und ist zudem von genetischen Faktoren abhängig (Turgut *et al.*, 2021). Unsere Ergebnisse stärken die Annahme, dass die Wahl der CNI keinen Einfluss auf die Inzidenz von CMV- und BKV-Infektionen hat.

In mehreren Metaanalysen konnte gezeigt werden, dass Tacrolimus mit einer niedrigeren Rate an Transplantatverlusten assoziiert ist (Webster *et al.*, 2005; Azarfar *et al.*, 2018). Überraschenderweise kam es in unserer Untersuchung bei der Einnahme von Tacrolimus im Vergleich zu Ciclosporin A tendenziell vermehrt zu Transplantatverlusten. Das vorliegende Ergebnis ist dabei möglicherweise auf das Risikoprofil der Patient:innen im untersuchten Kollektiv zurückzuführen, bei welchen Tacrolimus als CNI gewählt worden ist. Im Gegensatz zu vielen anderen Transplantationszentren beinhaltet das Standardregime am Universitätsklinikum Marburg primär Ciclosporin A; ausschließlich bei Risikopatient:innen wird Tacrolimus als CNI verwendet. So war der Gebrauch von Tacrolimus signifikant häufiger bei Nieren- und Pankreastransplantationen, Personen mit Diabetes mellitus als Begleiterkrankung als Ausdruck der häufigeren Verwendung bei kombinierten Nieren- und Pankreastransplantationen bei Diabetes mellitus Typ 1, Re-Transplantationen und bei einem MM von ≥ 5 .

Als zweites Immunsuppressivum wurde mehrheitlich (97,4%) MMF verwendet, lediglich vier Personen bekamen alternativ Azathioprin. Von diesen wurde im Verlauf bei zwei Personen CMV, bei einer Person BKV und bei einer Person beide Viren nachgewiesen. Aufgrund der geringeren Fallzahl können allerdings keine Rückschlüsse auf das Infektionsrisiko gezogen werden.

5.9 Ureterstenosen sind häufig, jedoch unabhängig von den Virusinfektionen

Eine BKV-assoziierte Ureterstenose mit Fibrosierung und Ulzeration des Ureters der spendenden Person ist in einigen Publikationen mit einer Häufigkeit von 2–6% nach Nierentransplantation beschrieben und soll eine schwierige Komplikation darstellen, welche häufig einer chirurgischen Therapie bedarf (Krajewski *et al.*, 2020). In einzelnen Fällen ist dies auch im Zusammenhang mit einer CMV-Infektion beschrieben worden (Ardalan, 2012). Erstaunlicherweise konnte in unseren Untersuchungen keine Assoziation von Ureterstenosen und CMV- bzw. BKV-Infektionen gesehen werden.

Auffällig hingegen war die hohe Inzidenz der Harnleiterstenosen mit 17,8 % im untersuchten Kollektiv. In anderen retrospektiven, monozentrischen Studien lagen die Inzidenzen mit 7,6 % (Hernández Garcia *et al.*, 2020), 3,4 % (Gil-Sousa *et al.*, 2017) und 6,8 % (Irdam, Sutojo and Raharja, 2021) auf einem deutlich niedrigeren Niveau. Ein möglicher Erklärungsansatz wäre das vergleichbar höhere Alter der Patient:innen in der vorliegenden Studie: Am Transplantationszentrum Marburg waren die Organempfänger:innen im Durchschnitt 51,9 Jahre alt, wohingegen das Durchschnittsalter in der Studie von Gil-Sousa *et al.* bei 45,1 Jahren und in der Analyse von Irdam, Sutojo und Rahajra bei ca. 47 Jahren lag. In der Tat könnte ein höheres Alter als Risikofaktor für die Entwicklung von Harnleiterstenosen infrage kommen (Irdam *et al.*, 2021). Möglicherweise führen altersbedingte atherosklerotische Veränderungen zu einer verminderten Perfusion und infolgedessen zu ischämischen Ureterstenosen (Irdam, Sutojo and Raharja, 2021). Pereira *et al.* zeigten außerdem, dass das Alter der Spender:innen einen unabhängigen Risikofaktor für Ureterstenosen darstellt (Pereira *et al.*, 2011), welches in der vorliegenden Untersuchung nicht analysiert wurde und eventuell ebenfalls partiell zu dem hohen Anteil an dieser urologischen Komplikation beiträgt. Eventuell ist das operative Vorgehen bei den untersuchten Patient:innen für die Entwicklung der Harnleiterstenosen mitverantwortlich. Somit könnten diese Einflüsse die Bedeutung von BKV-Infektionen für die Entwicklung von Ureterstenosen überdecken.

5.10 Kalte Ischämiezeit und warme Ischämiezeit haben keinen Einfluss auf das Risiko opportunistischer Virusinfektionen nach Nierentransplantation

Da eine kurze kalte Ischämiezeit mit einer besseren Transplantatfunktion und einem besseren Transplantatüberleben einhergeht (van de Laar *et al.*, 2022), könnte sich dies ebenfalls auf die Inzidenz von Virusinfektionen auswirken. Während der nicht perfundierten Zeit kumulieren Abbauprodukte des anaeroben Stoffwechsels in der Zelle und die Na-K-ATPase weist eine verminderte Aktivität auf (van der Vliet and

Warlé, 2013). Die daraus resultierenden Schäden könnten die Zelle vulnerabler für eine Virusinvasion machen.

Schlott *et al.* identifizierten eine verlängerte CIT als Risikofaktor für CMV-Infektionen, allerdings ist die Aussagekraft aufgrund der geringen Anzahl an Teilnehmenden limitiert (Schlott *et al.*, 2017). Konträr dazu haben Herrero-Martinez *et al.* gezeigt, dass die Inzidenz von CMV-Infektionen nicht mit der CIT assoziiert zu sein scheint (Herrero-Martínez *et al.*, 2013). Pai *et al.* kamen zu einem ähnlichem Ergebnis hinsichtlich BKV-Infektionen (Pai *et al.*, 2015). So können auch wir bestätigen, dass die CIT nicht mit der Inzidenz der Virusinfektionen in diesem Patientenkollektiv assoziiert ist. Dagegen zeigte sich in einer großen Studie mit 3.700 Teilnehmenden eine Assoziation zwischen einer verlängerten CIT und einer höheren CMV-Viruslast, während ein solcher Zusammenhang nicht für BKV-Infektionen festgestellt werden konnte (Blazquez-Navarro *et al.*, 2018). Übereinstimmend mit unseren Daten war eine verlängerte CIT nicht mit der Auftretenswahrscheinlichkeit von CMV- und BKV-Infektionen assoziiert, allerdings war die Viruslast in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht worden. Hsiao *et al.* beschrieben, dass eine verlängerte CIT das Risiko einer BKAN erhöht (Hsiao *et al.*, 2016). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie stützten diese These allerdings nicht.

Im Hinblick auf die warme Ischämiezeit konnten Chiasakul *et al.* nachweisen, dass die Länge der WIT nicht mit der Inzidenz von CMV-Infektionen assoziiert ist (Chiasakul *et al.*, 2015). Gleiche Beobachtungen konnten auch in der vorliegenden Arbeit gemacht werden und die Ergebnisse von Chiasakul *et al.* untermauern. Darüber hinaus konnten wir feststellen, dass zwischen der WIT und der Inzidenz von BKV-Infektionen ebenfalls keine Assoziation besteht. Dies ist in der Literatur bisher nicht weiter beschrieben und hilft, das Risikoprofil für BKV-Infektionen weiter zu spezifizieren.

5.11 Mismatches auf dem HLA-DR Locus stellen möglicherweise ein Risiko für CMV- und BK-Virusinfektionen dar

Ein höheres MM wird in der Literatur als möglicher Risikofaktor für CMV-Infektionen (Gatault *et al.*, 2013) und BKV-Infektionen (Hirsch *et al.*, 2002) diskutiert. Ursächlich hierfür könnte eine intensivere immunsuppressive Therapie sein, welche aufgrund des höheren Risikos für Rejektionen verabreicht wird. El-Husseini *et al.* allerdings haben zum Beispiel 649 Personen untersucht und keinen Zusammenhang zwischen der Anzahl von MM und dem Risiko einer BKV-Infektion nachweisen können (El-Husseini *et al.*, 2019). Eine prospektive Studie von Dadhania *et al.* kam zu dem gleichen Ergebnis (Dadhania *et al.*, 2008), und auch wir können zeigen, dass keine Assoziation zwischen der Inzidenz von BKV-Infektionen und der Anzahl von MM vorliegt.

Allerdings war ein MM von zwei auf dem HLA-DR Locus tendenziell mit einer erhöhten Inzidenz von Virusinfektionen vergesellschaftet, obgleich die statistische Signifikanz knapp verfehlt wurde. Interessanterweise zeigte sich bei $\frac{3}{4}$ der Patient:innen mit einem MM von zwei auf dem HLA-DR Locus eine Virusreplikation im Verlauf. Dies deckt sich mit den Ergebnissen einer anderen Studie, bei welcher ein MM von zwei auf HLA-B und HLA-DR nach Nieren- und Pankreastransplantation als Risikofaktor für CMV-Erkrankungen identifiziert worden ist, ohne dass insgesamt ein höheres MM zu vermehrten Erkrankungen geführt hätte (Schachtner *et al.*, 2017). Aldridge *et al.* wiesen einen Zusammenhang von einem erhöhten MM auf dem HLA-DR Locus und einer gesteigerten Inzidenz von CMV-Virämien nach, während MM auf HLA-A und HLA-B keinen vergleichbaren Effekt zur Folge hatten. Dies könnte auf die besondere Rolle der CD4⁺-T-Zellen zur Kontrolle von Virusinfektionen hindeuten, wobei möglicherweise die direkte CD4⁺-vermittelte Zytotoxizität ein bedeutender Mechanismus ist (Aldridge *et al.*, 2015).

Insgesamt unterstützen unsere Ergebnisse die Annahme, dass MM auf dem HLA-DR Locus eine übergeordnete Rolle bezüglich Virusinfektionen einnehmen. Patient:innen

mit einem MM von zwei auf HLA-DR sollten aufgrund ihres höheren Risikos intensiver im Hinblick auf eine Virusreplikation gescreent werden.

5.12 CMV-Konstellation von Spender:in und Empfänger:in sind für das entsprechende Infektionsrisiko prognostisch relevant

Schnitzler *et al.* konnten die CMV-Konstellation als Risikofaktor für CMV-Infektionen und -Erkrankungen identifizieren. Dies steht im Einklang mit dem Ergebnis einer Studie von Ricart *et al.* (Schnitzler *et al.*, 2003; Ricart *et al.*, 2005). Die vorliegende Untersuchung bestätigt, dass der serologische CMV-Status der Empfänger:innen und Spender:innen einen entscheidenden Einfluss auf die Inzidenz von CMV-Infektionen und -Erkrankungen hat. In der Literatur wird häufig die Unterteilung in eine Hochrisikogruppe D+/R-, einer Gruppe mit intermediärem Risiko R+ und einer Gruppe mit niedrigem Risiko D-/R- vorgenommen (Gruber *et al.*, 2005; Hellemans *et al.*, 2021). Diese Einteilung deckt sich auch mit den Inzidenzen in der vorliegenden Untersuchung. In der Hochrisikogruppe (D+/R-) lag sie bei 67,5 %, in der Gruppe mit intermediärem Risiko bei 43,6 % (D-/R+) bzw. 42,6 % (D+/R+) und in der risikoarmen (D-/R-) Gruppe bei 7,7 %. Dies unterstreicht die Relevanz der CMV-Konstellation in Bezug auf das Erkrankungsrisiko.

Weiterhin zeigte eine Studie von Leeaphorn *et al.* mit circa 52.000 Patient:innen, dass der serologische D+/R- Status einen unabhängigen Risikofaktor für Transplantatverlust und Mortalität darstellt (Leeaphorn *et al.*, 2019). In Anbetracht dessen könnte es von Vorteil für das Überleben des Transplantates und der Patient:innen sein, den serologischen CMV-Status in die Auswahl des passenden Empfängers bzw. der passenden Empfängerin miteinzubeziehen. Bei Stammzellentransplantationen ist dieses Vorgehen bereits weitgehend implementiert (Ljungman *et al.*, 2014). In einer Studie von Lockridge *et al.* wurden die Auswirkungen einer Zuweisungsstrategie untersucht, welche den serologischen CMV-Status berücksichtigt. Organe von D+ wurden an R+ vergeben und bei serologischer Negativität ist analog dazu vorgegangen worden. Dadurch sank die Anzahl der Personen mit Hochrisikokonstellation signifikant und es kam zum Anstieg in der Gruppe mit niedrigem Risiko. Dies könnte eine Verbesserung des Outcomes

nach Nierentransplantationen zur Folge haben. Weiterhin kam es weder bei R+ noch R- zu einer verlängerten Wartezeit (Lockridge *et al.*, 2020). Limitierend lässt sich sagen, dass es sich um eine retrospektive Studie handelt, welche die Auswirkungen, der unabhängig von der Studie implementierten Zuweisungsstrategie, untersuchte. Ob sich dieses Vorgehen auch im größeren Maßstab nicht negativ auf die Wartezeiten der Empfänger:innen auswirkt, sollte in weiteren Studien geprüft werden. Axelrod *et al.* konnten zudem zeigen, dass mit der Einführung einer Zuweisungsstrategie die Kosten reduziert werden können und positive Auswirkungen auf das Überleben zu verzeichnen sind (Axelrod *et al.*, 2022).

Weiterhin war eine serologische Positivität der spendenden Person mit einem vermehrten Auftreten der CMV-Infektionen verbunden. Diese Assoziation lässt sich am ehesten durch die hohe Inzidenz in der D+/R- Subgruppe erklären, da die Inzidenzen in der D-/R+ und der D+/R+ Kohorte sich nicht wesentlich unterschieden (43,6% vs. 42,6%). Analog dazu konnte R- mit einem vermehrten Auftreten von CMV-Erkrankungen assoziiert werden. Dies ist ebenfalls auf die hohe Inzidenz der Risikosubgruppe zurückzuführen. 75,0% (n=9) der CMV-Erkrankungen traten in der D+/R-Kohorte auf, während je ein Fall (8,3%) eine andere serologische Konstellation aufwies.

5.13 Akute Rejektionen sind mit CMV-Erkrankungen assoziiert

Der Zusammenhang zwischen akuten Rejektionen und CMV-Infektionen sowie CMV-Erkrankungen ist nicht ganz klar und wird vielfach kontrovers diskutiert. So konnte zum Beispiel in einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie gezeigt werden, dass das Risiko einer akuten Abstoßungsreaktion nach einer CMV-Erkrankung um das Sechsfache erhöht ist (Bouedjoro-Camus *et al.*, 1999). Dabei wurden nur Rejektionen berücksichtigt, welche innerhalb eines Monats nach dem Nachweis von CMV auftraten. Da dieser Zusammenhang bei alleiniger CMV-Infektion nicht darstellbar war, scheint wahrscheinlich, dass neben der Virusreplikation eine diffuse Inflammation an der Entstehung der Rejektion beteiligt ist (Bouedjoro-Camus *et al.*, 1999; Toupance *et al.*, 2000). Dies deckt sich mit unseren Ergebnissen, bei welchen

Rejektionen signifikant häufiger bei Personen mit CMV-Erkrankung, nicht aber bei alleiniger CMV-Infektion auftraten. Zudem zeigten Müller *et al.*, dass eine schwere, mit T-Zell-Antikörpern medikamentös behandelte Abstoßungsreaktion das Auftreten von CMV-Infektionen begünstigt. Wurde hingegen diese Therapie zur Induktion verwendet, war kein vermehrtes Auftreten zu beobachten (von Müller *et al.*, 2006). Dies deutet ebenfalls auf die Bedeutung der Inflammationsreaktion hin.

In einer weiteren, prospektiven Untersuchungen mit 477 Personen wurden Rejektionen als Risikofaktor sowohl für CMV-Virämien als auch CMV-Erkrankungen beschrieben (Sagedal *et al.*, 2000). Dem gegenüber gestellt konnten Dickenmann *et al.* in einer prospektiven Studie keinen Zusammenhang zwischen Rejektionen und CMV-Infektionen und -Erkrankungen nach 5 Jahren nachweisen (Dickenmann *et al.*, 2001). Das Kollektiv war allerdings mit 84 Personen deutlich kleiner. Unsere Ergebnisse stützen die Annahme, dass eine enge Verbindung zwischen den inflammatorischen Prozessen der Rejektion und der CMV-Infektion besteht.

Als mögliche Ursache einer durch CMV-Infektion bzw. -Erkrankung getriggerte Rejektion wird die partielle Homologie viraler Proteine zu HLA-Molekülen der Klassen I und II diskutiert. Die durch Viren induzierte Immunantwort führt zur Bildung antigenspezifischer T-Zellen, welche sich aufgrund von Kreuzreaktionen auch gegen spezifische HLA-Moleküle des Transplantates richten und so zu einer Abstoßungsreaktion führen können (Kaminski and Fishman, 2016). Darüber hinaus konnten Ahn *et al.* zeigen, dass eine CMV-Virämie eine vermehrte Transkription proinflammatorischer Gene induziert. Das Maximum ist bereits eine Woche nach Beginn der Virusreplikation erreicht und vielfach wurden die Signalwege nach Beendigung der Virämie auf das Ausgangsniveau herunterreguliert. Interessanterweise war die Genexpression mancher Signalwege dauerhaft verändert (Ahn *et al.*, 2021). Dies zeigt, dass CMV auch über die Phase der Virusreplikation hinaus Einfluss auf das Immunsystem nehmen kann.

Insgesamt sind die immunmodulatorischen Auswirkungen einer CMV-Infektion bzw. -Erkrankung komplex, und es bedarf weiterer Forschung, um die Wechselwirkungen von Rejektion und CMV-Infektion genauer zu verstehen.

5.14 Rejektionen sind ein Risikofaktor für BK-Virusinfektionen

Akute Abstoßungsreaktionen und BKAN sind zwei wesentliche Komplikationen nach einer Transplantation, die sich an den entgegengesetzten Enden des immunologischen Spektrums befinden. Bis heute gibt es keine spezifische, antivirale Therapie gegen BKV. Daher ist eine Reduktion der immunsuppressiven Medikation die Basisbehandlung bei Detektion einer BKV-Replikation und zudem der Grund für das gesteigerte Risiko einer akuten Rejektion (Shen *et al.*, 2021).

In einer großen Übersichtsarbeit, welche 34 Studien einschloss, konnte gezeigt werden, dass akute Rejektionen ein Risikofaktor für BKV-Infektionen und BKAN sind (Demey *et al.*, 2018). Zudem wiesen auch die Arbeitsgruppen Favi *et al.* und Prince *et al.* diesen Zusammenhang nach (Prince *et al.*, 2009; Favi *et al.*, 2019). Wir konnten diesen Zusammenhang zwischen BKV-Infektionen und Rejektionen ebenfalls bestätigen: Bei 55,1 % der Personen mit BKV-Replikation im Verlauf trat mindestens eine akute Abstoßungsperiode auf; bei Personen ohne BKV-Replikation war dies nur bei 34,0 % zu beobachten. Für BKAN konnte dieser Zusammenhang jedoch nicht bestätigt werden, obwohl bei 57,1 % der Personen mit BKAN im Verlauf eine Rejektionsperiode diagnostiziert worden war. Eine mögliche Erklärung scheint die relativ niedrige Anzahl von BKAN.

Durch die bei einer Rejektion vorkommende zelluläre oder humorale Immunantwort kann das Nierenparenchym geschädigt und vulnerabler für Infektionen werden. Die Dosiserhöhung der immunsuppressiven Therapie bei Diagnose einer Rejektion erhöht das Risiko ebenfalls.

Die in der vorliegenden Arbeit erhobenen Daten zeigen, dass BKV-Infektionen und Rejektionen weiterhin klinisch relevante, eng miteinander assoziierte Komplikationen

darstellen und zeigen die Schwierigkeiten in der Behandlung von BKV-Infektionen auf.

5.15 Transplantatfunktion, -verlust und Mortalität

5.15.1 CMV-Infektionen sind mit einer verminderten Transplantatfunktion, einer höheren Rate an Transplantatverlusten und gesteigerter Mortalität assoziiert

In einer Studie von López-Oliva *et al.* mit 377 Personen konnten CMV-Infektionen als Risikofaktor für Transplantatverluste identifiziert werden. Anders als bei unseren Ergebnissen war die Mortalität in der CMV-Kohorte hingegen nicht erhöht (López-Oliva *et al.*, 2017). Pinto-Ramirez *et al.* analysierten die beiden Endpunkte Transplantatverlust und Tod nach Nierentransplantation bei 1.454 Proband:innen und beschrieben eine Assoziation von CMV-Infektionen mit erhöhter Mortalität, allerdings nicht mit vermehrten Transplantatverlusten (Pinto-Ramirez *et al.*, 2022). In einer Übersichtsarbeit, bei welcher hinsichtlich Transplantatverlust 11 Studien und in Bezug auf die Mortalität 12 Studien eingeschlossen wurden, konnte ebenfalls ein Zusammenhang bezüglich CMV-Infektionen bzw. -Erkrankungen und Outcome nachgewiesen werden (Raval *et al.*, 2021). Dies deckt sich mit den vorliegenden Ergebnissen.

Die Transplantatfunktion, entweder anhand der GFR oder des Kreatininwertes beurteilt, war in verschiedenen Studien signifikant bei stattgehabter CMV-Infektion beeinträchtigt (Kanter *et al.*, 2009; Bestard *et al.*, 2013). Wir konnten ebenfalls bestätigen, dass CMV-Infektionen mit einer erhöhten Rate an Transplantatverlusten und einer gesteigerten Mortalität assoziiert sind. Für CMV-Erkrankungen ließen sich diese Korrelationen ebenfalls nachweisen, wobei bezüglich der Mortalität die statistische Signifikanz am ehesten aufgrund einer geringen Anzahl von Betroffenen knapp verfehlt worden ist. Personen, bei denen im Verlauf eine CMV-Infektion oder -Erkrankung diagnostiziert worden war, wiesen am Ende des beobachteten Zeitraumes eine signifikant schlechtere Transplantatfunktion, gemessen am Kreatininwert, auf.

Diese Ergebnisse legen nahe, dass Reaktivierungen der CMV-Infektionen trotz etablierter Screening-Methoden sowie direkt antiviral wirkender Medikation wesentlich zur Morbidität und Mortalität von nierentransplantierten Patient:innen beitragen und offenbar noch immer nur unzureichend behandelt werden. Patient:innen sollten daher regelmäßig unter Berücksichtigung ihres persönlichen Risikoprofils auf eine CMV-Replikation hin untersucht werden, um eine Infektion frühzeitig zu diagnostizieren und therapieren.

5.15.2 BK-Virusinfektionen lassen sich erfolgreich therapieren

BKV-Infektionen können generell einen negativen Einfluss auf das Outcome nach Transplantationen haben. So fand die Arbeitsgruppe Malik *et al.* eine Assoziation zwischen BK-Virämien und vermehrten Transplantatverlusten (Malik *et al.*, 2019). Des Weiteren beschrieben Ji *et al.* BK-Virämien als Risikofaktor für eine reduzierte Transplantatfunktion (Ji *et al.*, 2019). Lee *et al.* analysierten die Mortalität, Transplantatfunktion und Rate an Transplantationsverlusten bei Personen ohne BKV-Infektion, mit Virurie und mit Virämie entweder mit niedriger oder hoher Viruslast, wobei BKAN ausschließlich in der Kohorte mit hoher Viruslast vertreten waren. Hier waren erstaunlicherweise keine Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich dieser Endpunkte nachweisbar (Lee *et al.*, 2020).

Im Einklang dazu stellte die Arbeitsgruppe von Westphal *et al.* nach einer Beobachtungsperiode von fünf Jahren keine gesteigerte Mortalität oder Transplantatverluste bei Personen mit BKV-Infektion fest (Westphal *et al.*, 2017). Erfreulicherweise zeigte sich auch in der vorliegenden Studie, dass BKV-Infektionen allein keinen negativen Einfluss auf die Transplantatfunktion, Transplantatverluste oder Mortalität haben. Bemerkenswert ist, dass das Outcome unabhängig von der erhöhten Anzahl von Rejektionen bei den Patient:innen mit BKV-Infektion war, obwohl Rejektionen *per se* grundsätzlich einen negativen Einfluss auf das Outcome haben können (McDonald *et al.*, 2007).

Eine BKAN gilt dennoch weiterhin als eine gefürchtete Komplikation nach Nierentransplantation. In einer Übersichtsarbeit von Hirsch *et al.*, welche 11 Studien einschloss, betrug die Rate an Transplantationsverlusten 10 bis >80 % bei Vorliegen

einer BKAN. Im Durchschnitt sind 46,2% (Median=44) der Transplantate funktionslos geworden (Hirsch *et al.*, 2005).

Interessanterweise fand sich in unserem beobachteten Patientenkollektiv kein erhöhtes Risiko für einen Transplantatverlust, eine mindere Transplantatfunktion oder Mortalität im Falle einer BKAN in der BKV-Kohorte. Möglicherweise ist das erfreuliche Outcome bei BKV-Infektionen und BKAN in der BKV-Kohorte auf das im Zentrum angewandte Therapieregime zurückzuführen. Am Transplantationszentrum Marburg wird bei der Diagnose einer BKAN zunächst eine Dosisreduktion der CNI, Ciclosporin A bzw. Tacrolimus, vorgenommen. Des Weiteren wird MMF ab- und Leflunomid angesetzt. Leflunomid ist in der vorliegenden Untersuchung bei 78,6% der Personen mit BKAN verabreicht worden.

In der BKV-Kohorte hatten 5 Personen Leflunomid erhalten, wovon bei 4 Personen die Transplantatfunktion gesichert werden konnte. Bei allen 3 Personen ohne Leflunomid-Gabe war ebenso eine stabile Transplantatfunktion zu beobachten. Allerdings führte die Kombination mit einer CMV-Infektion zu einer schlechteren Prognose. Unter Berücksichtigung der CMV+BKV-Kohorte verloren insgesamt 45,5% (n=5/11) der Personen trotz Leflunomid-Gabe ihr Transplantat. Alle 6 Personen mit BKAN in der CMV+BKV-Gruppe hatten Leflunomid bekommen; bei 2 Personen konnte erfreulicherweise die Transplantatfunktion gesichert werden. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass die Gabe von Leflunomid als Alternative zu MMF im Sinne einer Reduktion der Immunsuppression im Falle einer progredienten BKV-Infektion initiiert worden war, während Patient:innen mit BKV-Infektion ohne Leflunomid-Medikation in der Regel keine ausgeprägte Viruslast hatten. Daher wäre es möglich, dass die BKAN bei den Personen, welche kein Leflunomid eingenommen haben, ohnehin weniger ausgeprägt war oder sich bereits regredient zeigte, weswegen auf die Hinzunahme des Medikamentes verzichtet worden war.

Die positiven Ergebnisse sind möglicherweise auch auf antivirale Eigenschaften von Leflunomid zurückzuführen. *In vitro* konnte Leflunomid teilweise eine Inhibition der Replikation von BKV bewirken, und es zeigte auch *in vivo* antivirale Eigenschaften gegenüber CMV und Herpes simplex (Gonzalez *et al.*, 2015). In einer großen,

mehrere Zentren einschließenden Studie beschrieben Keller *et al.* eine Transplantatverlustrate von 22 % bei Personen, welche Leflunomid erhalten hatten. Die Viruslast reduzierte sich langfristig bei 76 %, allerdings war die exkretorische Nierenfunktion am Ende der Studie beeinträchtigt (Keller *et al.*, 2019). Williams *et al.* analysierten den Effekt von Leflunomid auf BKAN: Bei allen Personen, die dauerhaft einen Medikamentenspiegel von über 40 µg/ml des aktiven Metaboliten (A77 1726) aufwiesen, folgte entweder eine Clearance des Virus oder eine progressive Reduktion der Viruslast (Williams *et al.*, 2005). Dieses Ergebnis wurde von Josephson *et al.* in einer prospektiven Untersuchung ebenfalls bestätigt (Josephson *et al.*, 2006). In einer anderen Studie von Faguer *et al.* verbesserte sich die Transplantatfunktion nach der Gabe von Leflunomid allerdings nur bei 50 % der Personen; bei 17,3 % kam es zu einem Transplantatverlust (Faguer *et al.*, 2007). Einzelne Fallberichte beschreiben eine Sicherung der Transplantatfunktion bei BKAN nach Leflunomid-Gabe, während andere dies nicht beobachten konnten (Jaw, Hill and Goodman, 2017; Wu *et al.*, 2019).

Die in der vorliegenden Untersuchung erhobenen Daten zeigen erstmals an einem größeren Patientenkollektiv den potenziellen Benefit von Leflunomid in der Behandlung von BKV-Infektionen mit einem vergleichbaren renalen Outcome der Patient:innen ohne Virusinfektion, während Personen mit alleiniger oder additiver CMV-Infektion eine schlechtere Prognose hatten. Unsere Ergebnisse unterstützen die Annahme, dass die Dosisreduktion der CNI, gegebenenfalls in Kombination mit einer Medikation mit Leflunomid, die wichtigste Behandlungsmaßnahme ist. Inwieweit die relativ geringe Rate an Transplantatverlusten bei diagnostizierter BKAN zumindest partiell auf den Wechsel von MMF zu Leflunomid zurückzuführen ist, sollte in randomisierten, prospektiven Studien untersucht werden.

5.15.3 Koinfektionen mit CMV und BK-Viren erhöhen das Risiko eines negativen renalen Outcome

Jehn *et al.* verglichen bei 723 transplantierten Patient:innen jeweils Subgruppen ohne oVR, solche mit CMV-Infektion sowie mit BKV-Infektion und einer Kombination aus CMV+BKV-Infektion. Dabei zeigte sich, dass die Transplantatfunktion im

Verlauf der BKV-Kohorte mit der Kohorte oVR vergleichbar war, während die CMV- und CMV+BKV-Kohorten eine schlechtere Nierenfunktion aufwiesen. Bei Personen mit einer Koinfektion wurde eine reduzierte Transplantatfunktion im Vergleich zur alleinigen CMV-Infektion festgestellt (Jehn *et al.*, 2020). Dies steht im Einklang mit unseren Ergebnissen. Personen, bei denen sowohl CMV als auch BKV nachgewiesen worden sind, wiesen eine reduzierte exkretorische Nierentransplantatfunktion, ein höheres Risiko für Transplantatverluste und eine gesteigerte Mortalität auf. Im direkten Vergleich zur CMV-Kohorte zeigte die CMV+BKV-Gruppe ebenfalls am Ende des Beobachtungszeitraumes einen höheren Kreatininwert, eine höhere Rate an Transplantatverlusten und eine höhere Mortalität. Hierbei ließen sich allerdings lediglich Tendenzen beobachten, die Ergebnisse waren nicht signifikant. Limitierend muss erwähnt werden, dass bei 59,1 % der CMV+BKV-Kohorte im Verlauf ebenfalls eine akute Rejektion diagnostiziert worden ist. Möglicherweise sind die Ergebnisse teilweise darauf zurückzuführen.

In einer anderen großen, multizentrischen Studie zeigte sich ebenfalls, dass die Transplantatfunktion nach einem Jahr im Falle einer Koinfektion mit CMV und BKV auf einem geringeren Niveau war als die Vergleichsgruppen. Interessanterweise war dieses Ergebnis bereits bei niedriger Viruslast nachzuweisen. Ein Einfluss auf das Transplantatüberleben oder die Mortalität ließ sich eventuell aufgrund der kurzen Beobachtungsdauer nicht erkennen (Blazquez-Navarro *et al.*, 2018).

Der reziproke Effekt auf die Inzidenz der Virusinfektionen wird allerdings weiterhin kontrovers diskutiert. In einer großen, prospektiven Studie konnte eine CMV-Virämie als Risikofaktor für BKV-Infektionen identifiziert werden (Schachtner, Babel and Reinke, 2015). Im Kontrast dazu beschrieben Elfadaway *et al.* eine CMV-Virämie als potenziell protektiven Faktor für BKV-Infektionen. Ein Erklärungsansatz der Autoren beruht auf der Reduktion der Immunsuppression beim Nachweis einer CMV-Virämie (Elfadawy *et al.*, 2013).

In dem Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit traten CMV-Infektionen und BKV-Infektionen nicht gehäuft gemeinsam auf, vergleichbar mit den Beobachtungen von Rodríguez-Goncer *et al.* (Rodríguez-Goncer *et al.*, 2021), sodass das

Transplantationskollektiv im Hinblick auf das gemeinsame Vorkommen repräsentativ erschien. Bisher gibt es allerdings nicht viele Studien, die sich mit der Koinfektion von CMV und BKV befassen. Unsere Ergebnisse verdeutlichen jedoch, dass Personen, die im Verlauf eine Replikation von CMV und BKV aufweisen, ein gesteigertes Risiko für Transplantatverlust und Mortalität sowie für eine verminderte Transplantatfunktion aufweisen.

5.16 Vergleich von Transplantationszentren

Das Outcome der Nierentransplantationen des Transplantationszentrums Marburg zeigte sich im nationalen Vergleich bei vielen Qualitätsmerkmalen überdurchschnittlich. Insgesamt lässt dies vermuten, dass die in Marburg angewandten Therapiekonzepte den jeweiligen Patient:innen angepasst sind, um die Transplantatfunktion und das Transplantatüberleben sicherzustellen. Vergleiche von Transplantationszentren sind nicht unproblematisch, da sie sich hinsichtlich ihres Patientenkollektivs sowie der Therapieansätze häufig unterscheiden. Beispielsweise ist es in Marburg durch die pädiatrische Nephrologie möglich, bereits Kleinkindern eine Niere zu transplantieren. Aufgrund einer Niereninsuffizienz schon im jungen Alter ist es häufig nicht die einzige Nierentransplantation, die sich im Laufe des Lebens der Betroffenen ereignet. Dies hat zur Folge, dass am Transplantationszentrum Marburg verhältnismäßig viele Re-Transplantationen mit Risikokonstellationen durchgeführt werden. Außerdem besteht die Möglichkeit einer kombinierten Nieren- und Pankreastransplantation. Die Patient:innen mit Diabetes mellitus Typ 1 sind oft jünger, aber haben aufgrund der komplexeren Operation ein deutlich erhöhtes perioperatives Risiko (Martins *et al.*, 2010).

Des Weiteren wurde im Vergleich zwischen den retrospektiven Daten aus Düsseldorf und Marburg gezeigt, dass die Inzidenz von BK-Virämien und BKAN in Marburg höher lag. Im Hinblick auf das Outcome wies Marburg eine höhere Rate an Transplantatverlusten, jedoch eine geringere Mortalität auf. Insgesamt ähneln sich die Therapieregime beim Nachweis von BKV in Marburg und Düsseldorf sehr. Zunächst erfolgt die Reduktion der Immunsuppressiva und dann ggf. die Gabe von Leflunomid. Den größten Unterschied zwischen den beiden verglichenen Studien bietet der

Aufbau. Hierbei ist zu beachten, dass es sich in Düsseldorf um eine Querschnittsstudie handelte. In der Arbeit aus Düsseldorf wurden Personen, welche sich dort in Nachsorge unabhängig von der Zeitspanne zur Transplantation befanden, auf den Nachweis von BKV-DNA hin untersucht. Bei Vorliegen einer BKV-Infektion lag die Transplantation durchschnittlich 2,3 Monate zurück. Im Vergleich dazu lag die Transplantation in der Kohorte ohne BKV-Infektion durchschnittlich 40,9 Monate zurück. Hierdurch ist die niedrigere Inzidenz von BKV-Infektionen und BKAN erklärbar. Die KDIGO beschreibt in ihren Leitlinien, dass 95 % der BKV-Infektionen innerhalb der ersten zwei Jahre auftreten (KDIGO, 2009). Im Gegensatz zur Studie aus Düsseldorf ist in der vorliegenden Untersuchung bei allen Patient:innen die Zeit, welche das höchste Risiko eine BKV-Virämie oder BKAN zu entwickeln, inkludiert. Außerdem liegt die höhere Rate an Transplantatverlusten möglicherweise im Patientenkollektiv begründet.

In Marburg wurden im Vergleich zu Düsseldorf vermehrt Re-Transplantationen durchgeführt (17,8 % vs. 13,3 %). Bei 2,7 % der durchgeführten Transplantationen am Universitätsklinikum Marburg handelte es sich bereits um die dritte oder vierte Transplantation. In einer kürzlich erschienen Studie mit 1.464 Personen wurde nachgewiesen, dass das Risiko für einen Transplantatverlust und Mortalität bei wiederholten Transplantationen steigt. Möglicherweise ist dies auf eine höhere Prävalenz schwerer Begleiterkrankungen, akkumulierender Nebenwirkungen der Medikamente oder aufgrund der Notwendigkeit hoch-dosierter Immunsuppressiva zurückzuführen (Assfalg *et al.*, 2020). Mazzucchi *et al.* beschrieben zudem ein vermehrtes Auftreten von perioperativen Komplikationen und eine verminderte Transplantatfunktion nach einem Jahr im Vergleich zu Ersttransplantierten (Mazzucchi *et al.*, 2006).

Am Universitätsklinikum Düsseldorf wurden ausschließlich Nieren transplantiert, sodass die Vergleichbarkeit beider Transplantationszentren schwierig ist: In Marburg handelte es sich bei 13,2 % der Transplantationen um kombinierte Nieren- und Pankreastransplantationen, welche einer potenteren Immunsuppression bedürfen und somit das Outcome beeinflussen können. Bemerkenswert ist zudem, dass am Transplantationszentrum Düsseldorf lediglich 22,1 % eine Induktionstherapie erhielten, während dies in Marburg 82,9 % der Patient:innen betraf. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass am Transplantationszentrum Marburg mehr Personen mit

einem höheren Risikoprofil transplantiert worden waren. Die unterschiedlichen Charakteristika zeigen erneut die Schwierigkeit bei einem Vergleich zwischen Transplantationszentren aufgrund ihres diversen Patientenkollektivs auf.

5.17 Limitationen der Studie und Forschungsausblick

Aufgrund des retrospektiven Studienmodells sind lediglich Assoziationen nachweisbar, welche mögliche Erklärungen vermuten lassen; Kausalitäten lassen sich hieraus nicht ableiten. Weiterhin zeigte sich, dass im klinischen Alltag die seitens des Transplantationszentrums angestrebten 3- bzw. 6-Monats-Intervalle zur Kontrolle der Patient:innen nicht immer eingehalten wurden; bei vielen Betroffenen erfolgte die Nachsorge sowohl durch das Transplantationszentrum als auch durch Nephrologinnen und Nephrologen in einer niedergelassenen Praxis.

Es ist außerdem vorstellbar, dass Personen insbesondere bei auffälligen Blutwerten vermehrt von den Praxen im niedergelassenen Bereich an das Zentrum überwiesen wurden, wodurch ein Bias entstehen könnte.

Weiterhin beeinträchtigte die Patientenzahl aufgrund des monozentrischen Studiendesigns die statistische Auswertung mit Erkennung etwaiger Unterschiede. So zeigten sich vereinzelt zwar Tendenzen, die jedoch statistisch nicht signifikant waren.

Insgesamt werden prospektive multizentrische Studien benötigt, um unsere Ergebnisse zu verifizieren und die Wirksamkeit von Leflunomid beurteilen zu können. Hierbei sollte auch die These geprüft werden, ob Infektionen Rejektionen triggern können. Des Weiteren sollte überprüft werden, ob eine frühzeitige antiinfektive Therapie einer Harnwegsinfektion die Inzidenz von CMV-Infektionen beeinflusst. Es wäre auch interessant zu sehen, ob in anderen Studien bei Patient:innen mit BKAN der hohe Anteil an Personen, welche präoperativ PD durchführten, bestätigt werden kann und mögliche Gründe hierfür zu evaluieren.

6 Zusammenfassung

In Deutschland sind etwa 95.000 Menschen dialysepflichtig, wobei eine Nierentransplantation für viele der Patient:innen die zu präferierende Therapieoption darstellt, da sie der Dialyse im Hinblick auf Mortalität, Morbidität und Lebensqualität überlegen ist. Zur Aufrechterhaltung von Lebensqualität und im Hinblick auf die limitierte Anzahl an verfügbaren Organen ist es von fundamentaler Relevanz, die Transplantatfunktion zu sichern. Durch eine potente Immunsuppression kann das Risiko einer Rejektion verringert werden. Im Gegenzug steigt das Risiko opportunistischer Infektionen u.a. mit CMV und BKV, welche potenziell mit einer gesteigerten Rate an Transplantatverlusten sowie einer erhöhten Mortalität einhergehen können. Deshalb sind eine frühzeitige Detektion und Einleitung einer adäquaten Therapie von elementarer Bedeutung. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Häufigkeit beider Infektionen und der assoziierten Krankheitsbilder am Transplantationszentrum Marburg zu erfassen sowie Risikofaktoren und das Outcome zu evaluieren.

Dazu wurden retrospektiv die Daten von Patient:innen, welche sich im Zeitraum vom Januar 2012 bis Juli 2020 einer Nieren- oder kombinierten Nieren- und Pankreastransplantation am Transplantationszentrum Marburg unterzogen haben, analysiert. Im Einzelnen wurden neben den demografischen Daten die Inzidenz von CMV- und BKV-Infektionen sowie ggf. eine histologisch gesicherte renale Beteiligung erfasst und mit dem renalen Outcome anhand des Serum-Kreatinins, des Transplantat-Überlebens und der Mortalität assoziiert.

Das Alter der 152 Patient:innen betrug im Median 53 Jahre und die Nachbeobachtungsdauer 40,1 Monate (IQR=49). Bei 38,8% konnte keine Virusreplikation, bei 28,9% eine Replikation von CMV, bei 17,8% von BKV und bei 14,5% beider Viren im Blut oder Urin nachgewiesen. Insgesamt lag die Inzidenz der CMV-Infektionen bei 43,4% und die der BKV-Infektionen bei 32,2%.

Als Risikofaktoren für CMV-Infektionen konnte die serologische Konstellation D+/R- und eine Anzahl von ≥ 12 HWI in den ersten 24 Monaten nach Transplantation identifiziert werden. Rejektionen und die serologische Konstellation D+/R- waren mit CMV-Erkrankungen assoziiert. Außerdem zeigte sich ein Zusammenhang zwischen

BKV-Infektionen und Rejektionen sowie zwischen PD und BKAN. Personen mit einem additiven Risiko wie serologischer D+/R- Konstellation, vermehrten HWI nach Transplantation und Rejektionen könnten somit von einem vermehrten Screening profitieren, um die Virusreplikation frühestmöglich zu detektieren.

Des Weiteren konnte in unserem Patientenkollektiv nachgewiesen werden, dass die exkretorische Transplantatfunktion bei Personen mit alleiniger BKV-Infektion auf vergleichbarem Niveau mit derer von Personen ohne Virusreplikation lag. Außerdem war eine alleinige BKV-Infektion oder BKAN erfreulicherweise nicht mit gesteigerter Mortalität oder Transplantatverlusten assoziiert. Dem gegenübergestellt ging eine Koinfektion mit CMV und BKV mit einer geminderten Transplantatfunktion, gesteigerter Mortalität und einem höheren Risiko für Transplantatverluste einher. In dieser Kohorte kam es bei Vorliegen einer BKAN zusätzlich vermehrt zu Transplantatverlusten. Analog dazu führte eine alleinige CMV-Infektion oder -Erkrankung ebenfalls zu einem schlechteren Outcome verglichen mit der Kohorte ohne Virusreplikation.

Die Ergebnisse dieser Studie legen nahe, dass insbesondere CMV-Infektionen und CMV+BKV-Koinfektionen eine große Krankheitslast am Transplantationszentrum Marburg darstellen. Alleinige BKV-Infektionen hingegen sind bei frühzeitiger Erkennung und Einleitung einer Therapie, im Sinne einer Dosisreduktion der immunsuppressiven Medikation und ggf. unter Hinzunahme von Leflunomid, nicht mit einem minderen Outcome assoziiert.

6.1 Summary

In Germany, about 95,000 people require some kind of renal replacement therapy. Kidney transplantation is the preferred treatment option for many patients, as it is superior to dialysis in terms of mortality, morbidity and quality of life. In view of the limited number of available organs and in order to maintain quality of life it is of fundamental relevance to ensure optimal graft function. Potent immunosuppression can reduce the risk of rejection; in return, the risk of opportunistic infections with cytomegalovirus (CMV) and BK virus (BKV), among others, increases. Those infections are often associated with an increased rate of graft loss and mortality. Therefore, early detection and initiation of therapy are of great importance. The objective of the present study was to assess incidence of both infections and associated disease patterns the Marburg Transplant Center and to evaluate risk factors and outcome.

For this purpose, data of patients who underwent kidney or combined kidney and pancreas transplantation at the Marburg Transplant Center between January 2012 and July 2020 were retrospectively analyzed. In detail, demographic data, frequency of CMV and BKV infections and histologically confirmed renal involvement, if any, were evaluated and an association with renal outcome based on serum creatinine, mortality and graft survival was determined.

The median age of 152 patients was 53 years and the median follow-up period was 40.1 months (IQR=49). No viral replication was detected in 38.8%, while CMV infections were present in 28.9%, BKV replication was seen in 17.8%, and both viruses were noted in 14.5%. Overall, the incidence of CMV infection was 43.4% and that of BKV infection was 32.2%.

Serological constellation D+/R- and a number of ≥ 12 urinary tract infections (UTIs) in the first 24 months after transplantation were identified as risk factors for CMV infections. Rejection and serologic constellation D+/R- were associated with CMV disease. There was also an association between BKV infections and rejections and between PD and BKAN. Individuals with an additive risk such as serological D+/R- constellation, increased UTIs after transplantation and rejections might benefit from increased screening to detect viral replication as early as possible.

Furthermore, in our patient population graft function in individuals with BKV infection alone was shown to be at comparable levels to that of individuals without viral replication. Of note, BKV infections alone or BKAN were not associated with increased mortality or graft loss. In contrast, coinfection with CMV and BKV was associated with reduced graft function, increased mortality, and a higher risk of graft loss. In this cohort, the presence of BKAN was additionally associated with increased graft loss. Similarly, CMV infection or disease alone also resulted in a worse outcome compared with the cohort without viral replication.

The results of this study suggest that CMV infections and CMV+BKV co-infections represent a major burden of disease at the Marburg Transplant Center and affect renal outcome. In contrast, BKV infections alone are not associated with inferior outcome when detected early and therapy is initiated, in terms of dose reduction of immunosuppressive medication and possibly addition of leflunomide.

7 Quellenverzeichnis

Abou-Jaoudé, M. *et al.* (2021) ‘Cytomegalovirus infection in kidney transplant patients: Prevalence, risk factors, and impact on outcome - A local multicentre experience’, *Transplant Immunology*, 69, p. 101473. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.trim.2021.101473>.

Ahn, R. *et al.* (2021) ‘Acute and Chronic Changes in Gene Expression After CMV DNAemia in Kidney Transplant Recipients’, *Frontiers in Immunology*, 12, p. 750659. Available at: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.750659>.

Aldridge, R. *et al.* (2015) ‘Effects of donor/recipient human leukocyte antigen mismatch on human cytomegalovirus replication following liver transplantation’, *Transplant Infectious Disease*, 17(1), pp. 25–32. Available at: <https://doi.org/10.1111/tid.12325>.

Ali, H. *et al.* (2020) ‘Rabbit anti-thymocyte globulin (rATG) versus IL-2 receptor antagonist induction therapies in tacrolimus-based immunosuppression era: a meta-analysis’, *International Urology and Nephrology*, 52(4), pp. 791–802. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11255-020-02418-w>.

Almawi, W.Y. and Melemedjian, O.K. (2000) ‘Clinical and mechanistic differences between FK506 (tacrolimus) and cyclosporin A’, *Nephrology Dialysis Transplantation*, 15(12), pp. 1916–1918. Available at: <https://doi.org/10.1093/ndt/15.12.1916>.

Ardalan, M. (2012) ‘Rare presentations of cytomegalovirus infection in renal allograft recipients’, *Nephro-Urology Monthly*, 4(2), pp. 431–436. Available at: <https://doi.org/10.5812/numonthly.1844>.

Assfalg, V. *et al.* (2020) ‘Repeated kidney re-transplantation-the Eurotransplant experience: a retrospective multicenter outcome analysis’, *Transplant International: Official Journal of the European Society for Organ Transplantation*, 33(6), pp. 617–

631. Available at: <https://doi.org/10.1111/tri.13569>.

Axelrod, D.A. *et al.* (2022) 'The Clinical and Economic Benefit of CMV Matching in Kidney Transplant: A Decision Analysis', *Transplantation*, 106(6), p. 1227.

Available at: <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003887>.

Azarfar, A. *et al.* (2018) 'Comparison of tacrolimus and cyclosporine for immunosuppression after renal transplantation: An updated systematic review and meta-analysis', *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, 29(6), p. 1376.

Available at: <https://doi.org/10.4103/1319-2442.248292>.

Babazadeh, A. *et al.* (2017) 'Incidence and risk factors for cytomegalovirus in kidney transplant patients in Babol, northern Iran', *Caspian Journal of Internal Medicine*, 8(1), pp. 23–29.

Baksh, F.K. *et al.* (2001) 'Molecular genotyping of BK and JC viruses in human polyomavirus-associated interstitial nephritis after renal transplantation', *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation*, 38(2), pp. 354–365.

Available at: <https://doi.org/10.1053/ajkd.2001.26101>.

Bal, Z. *et al.* (2013) 'Cytomegalovirus Infection in Renal Transplant Recipients: One Center's Experience', *Transplantation Proceedings*, 45(10), pp. 3520–3523.

Available at: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2013.08.098>.

Bentz, G.L. and Yurochko, A.D. (2008) 'Human CMV infection of endothelial cells induces an angiogenic response through viral binding to EGF receptor and β 1 and β 3 integrins', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(14), pp. 5531–5536.

Available at: <https://doi.org/10.1073/pnas.0800037105>.

Berbudi, A. *et al.* (2020) 'Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System', *Current Diabetes Reviews*, 16(5), pp. 442–449.

Available at: <https://doi.org/10.2174/1573399815666191024085838>.

Bestard, O. *et al.* (2013) ‘Pretransplant Immediately Early-1-Specific T Cell Responses Provide Protection for CMV Infection After Kidney Transplantation’, *American Journal of Transplantation*, 13(7), pp. 1793–1805. Available at: <https://doi.org/10.1111/ajt.12256>.

Blazquez-Navarro, A. *et al.* (2018) ‘BKV, CMV, and EBV Interactions and their Effect on Graft Function One Year Post-Renal Transplantation: Results from a Large Multi-Centre Study’, *eBioMedicine*, 34, pp. 113–121. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.07.017>.

Boudreault, A. a. *et al.* (2011) ‘Risk factors for late-onset cytomegalovirus disease in donor seropositive/recipient seronegative kidney transplant recipients who receive antiviral prophylaxis’, *Transplant Infectious Disease*, 13(3), pp. 244–249. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1399-3062.2011.00624.x>.

Bouedjoro-Camus, M.C. *et al.* (1999) ‘[Cytomegalovirus infection, a risk factor for acute graft rejection in renal transplant recipients. A case-controlled study]’, *Presse Medicale (Paris, France: 1983)*, 28(12), pp. 619–624.

Boukoum, H. *et al.* (2016) ‘BK and JC virus infections in healthy patients compared to kidney transplant recipients in Tunisia’, *Microbial Pathogenesis*, 97, pp. 204–208. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2016.06.015>.

Brennan, D.C. *et al.* (2005) ‘Incidence of BK with Tacrolimus Versus Cyclosporine and Impact of Preemptive Immunosuppression Reduction’, *American Journal of Transplantation*, 5(3), pp. 582–594. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2005.00742.x>.

Caliskan, Y. *et al.* (2009) ‘Effect of pre-transplant dialysis modality on kidney transplantation outcome’, *Peritoneal Dialysis International: Journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*, 29 Suppl 2, pp. S117-122.

Cannon, M.J., Schmid, D.S. and Hyde, T.B. (2010) 'Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection', *Reviews in Medical Virology*, 20(4), pp. 202–213. Available at: <https://doi.org/10.1002/rmv.655>.

Chiasakul, T. *et al.* (2015) 'Risk Factors of Cytomegalovirus Disease in Kidney Transplant Recipients: A Single-Center Study in Thailand', *Transplantation Proceedings*, 47(8), pp. 2460–2464. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2015.08.011>.

Chong, S. *et al.* (2019) 'BK virus: Current understanding of pathogenicity and clinical disease in transplantation', *Reviews in Medical Virology*, 29(4), p. e2044. Available at: <https://doi.org/10.1002/rmv.2044>.

Cosio, F.G. *et al.* (2007) 'Comparison of low versus high tacrolimus levels in kidney transplantation: assessment of efficacy by protocol biopsies', *Transplantation*, 83(4), pp. 411–416. Available at: <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000251807.72246.7d>.

Costigliolo, F. *et al.* (2020) 'BK Virus RNA in Renal Allograft Biopsies', *The Journal of Histochemistry and Cytochemistry: Official Journal of the Histochemistry Society*, 68(5), pp. 319–325. Available at: <https://doi.org/10.1369/0022155420922604>.

Cozzolino, M. *et al.* (2018) 'Cardiovascular disease in dialysis patients', *Nephrology Dialysis Transplantation*, 33(Suppl 3), pp. iii28–iii34. Available at: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy174>.

Cristescu, C.V., Alain, S. and Ruță, S.M. (2022) 'The Role of CMV Infection in Primary Lesions, Development and Clinical Expression of Atherosclerosis', *Journal of Clinical Medicine*, 11(13), p. 3832. Available at: <https://doi.org/10.3390/jcm11133832>.

- Crough, T. and Khanna, R. (2009) 'Immunobiology of Human Cytomegalovirus: from Bench to Bedside', *Clinical Microbiology Reviews*, 22(1), pp. 76–98. Available at: <https://doi.org/10.1128/CMR.00034-08>.
- Cubitt, C.L. (2006) 'Molecular genetics of the BK virus', *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 577, pp. 85–95. Available at: https://doi.org/10.1007/0-387-32957-9_6.
- Dadhania, D. *et al.* (2008) 'Epidemiology of BK virus in renal allograft recipients: independent risk factors for BK virus replication', *Transplantation*, 86(4), pp. 521–528. Available at: <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e31817c6447>.
- Danovitch, G.M. (2017) *Handbook of Kidney Transplantation*. 6th edn. Philadelphia: Wolters Kluwer.
- Demey, B. *et al.* (2018) 'Risk factors for BK virus viremia and nephropathy after kidney transplantation: A systematic review', *Journal of Clinical Virology: The Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 109, pp. 6–12. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2018.10.002>.
- Deutsche Gesellschaft für Nephrologie. (2022). Available at: <https://www.dgfn.eu/> (Accessed: 20 September 2022).
- Deutsche Stiftung Organtransplantation (2020) *Ergänzungsbericht zum Tätigkeitsbericht Bericht 2018*. Available at: <https://www.dso.de/BerichteTransplantationszentren/QS%20Bericht%202018%20Niere.pdf> (Accessed: 17 January 2023).
- Dickenmann, M.J. *et al.* (2001) 'Cytomegalovirus infection and graft rejection in renal transplantation', *Transplantation*, 71(6), pp. 764–767. Available at: <https://doi.org/10.1097/00007890-200103270-00013>.
- Dreyfuss, M. *et al.* (1976) 'Cyclosporin A and C: New metabolites

from *Trichoderma polysporum* (Link ex Pers.) Rifai', *European Journal Of Applied Microbiology*, 3(2), pp. 125–133. Available at: <https://doi.org/10.1007/BF00928431>.

Eastlund, T. (1995) 'Infectious disease transmission through cell, tissue, and organ transplantation: reducing the risk through donor selection', *Cell Transplantation*, 4(5), pp. 455–477. Available at: <https://doi.org/10.1177/096368979500400507>.

Elfadawy, N. *et al.* (2013) 'CMV Viremia Is Associated With a Decreased Incidence of BKV Reactivation after Kidney and Kidney-Pancreas Transplantation', *Transplantation*, 96(12), pp. 1097–1103. Available at: <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3182a6890d>.

El-Husseini, A. *et al.* (2019) 'Impact of human leukocyte antigen and calculated panel reactive antibody on BK viremia in kidney transplant recipients: A single-center experience and literature review', *Transplant Infectious Disease: An Official Journal of the Transplantation Society*, 21(4), p. e13071. Available at: <https://doi.org/10.1111/tid.13071>.

ERA (2019) 'Over 850 million people worldwide have some form of kidney disease', *ERA*, 9 October. Available at: <https://www.era-online.org/en/over-850-million-people-worldwide-have-some-form-of-kidney-disease/> (Accessed: 22 September 2022).

Eroglu, E., Heimbürger, O. and Lindholm, B. (2022) 'Peritoneal dialysis patient selection from a comorbidity perspective', *Seminars in Dialysis*, 35(1), pp. 25–39. Available at: <https://doi.org/10.1111/sdi.12927>.

Eurotransplant - Statistics (2022) Report 7090P, All ET kidney. Available at: https://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_type=waiting+list&search_organ=kidney&search_region=&search_period=by+year+chart&search_characteristic=&search_text=&search_collection= (Accessed: 21 September 2022).

Faguer, S. *et al.* (2007) 'Leflunomide treatment for polyomavirus BK-associated

nephropathy after kidney transplantation’, *Transplant International: Official Journal of the European Society for Organ Transplantation*, 20(11), pp. 962–969. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2007.00523.x>.

Favi, E. *et al.* (2019) ‘Incidence, risk factors, and outcome of BK polyomavirus infection after kidney transplantation’, *World Journal of Clinical Cases*, 7(3), pp. 270–290. Available at: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v7.i3.270>.

Froberg, M.K. (2004) ‘Review: CMV escapes!’, *Annals of Clinical and Laboratory Science*, 34(2), pp. 123–130.

Gatault, P. *et al.* (2013) ‘CMV Infection in the Donor and Increased Kidney Graft Loss: Impact of Full HLA-I Mismatch and Posttransplantation CD8+ Cell Reduction’, *American Journal of Transplantation*, 13(8), pp. 2119–2129. Available at: <https://doi.org/10.1111/ajt.12298>.

Gil-Sousa, D. *et al.* (2017) ‘Ureteral Stenosis After Renal Transplantation—A Single-Center 10-Year Experience’, *Transplantation Proceedings*, 49(4), pp. 777–782. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2017.01.050>.

Gołębiewska, J. *et al.* (2011) ‘Urinary Tract Infections in Renal Transplant Recipients’, *Transplantation Proceedings*, 43(8), pp. 2985–2990. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2011.07.010>.

Gołębiewska, J.E., Dębska-Ślizień, A. and Rutkowski, B. (2014) ‘Urinary tract infections during the first year after renal transplantation: one center’s experience and a review of the literature’, *Clinical Transplantation*, 28(11), pp. 1263–1270. Available at: <https://doi.org/10.1111/ctr.12465>.

Gonzalez, S. *et al.* (2015) ‘BK Virus Nephropathy in Kidney Transplantation: An Approach Proposal and Update on Risk Factors, Diagnosis, and Treatment’, *Transplantation Proceedings*, 47(6), pp. 1777–1785. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2015.05.010>.

Goodrum, F., Caviness, K. and Zagallo, P. (2012a) 'Human Cytomegalovirus Persistence', *Cellular Microbiology*, 14(5), pp. 644–655. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2012.01774.x>.

Goodrum, F., Caviness, K. and Zagallo, P. (2012b) 'Human cytomegalovirus persistence', *Cellular Microbiology*, 14(5), pp. 644–655. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2012.01774.x>.

Gruber, S.A. *et al.* (2005) 'Cytomegalovirus prophylaxis with valganciclovir in African–American renal allograft recipients based on donor/recipient serostatus', *Clinical Transplantation*, 19(2), pp. 273–278. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2005.00337.x>.

Gugliesi, F. *et al.* (2021) 'Human Cytomegalovirus and Autoimmune Diseases: Where Are We?', *Viruses*, 13(2), p. 260. Available at: <https://doi.org/10.3390/v13020260>.

Guirado, L. *et al.* (2008) 'Prophylactic and pre-emptive therapy for cytomegalovirus infection in kidney transplant patients using oral valganciclovir', *Nefrología (English Edition)*, 28(3), pp. 293–300.

Haab, A.C. *et al.* (2015) 'BK virus associated pronounced hemorrhagic cystoureteritis after bone marrow transplantation', *The Canadian Journal of Urology*, 22(5), pp. 8009–8011.

Handsfield, H.H. *et al.* (1985) 'Cytomegalovirus infection in sex partners: evidence for sexual transmission', *The Journal of Infectious Diseases*, 151(2), pp. 344–348. Available at: <https://doi.org/10.1093/infdis/151.2.344>.

Hariharan, S. (2000) *Improved Graft Survival after Renal Transplantation in the United States, 1988 to 1996 | NEJM*. Available at: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM200003023420901?url_ver=Z39.88-

2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov
(Accessed: 18 November 2022).

Hatzinger, M. *et al.* (2016) '[The history of kidney transplantation]', *Der Urologe. Ausg. A*, 55(10), pp. 1353–1359. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00120-016-0205-3>.

Helanterä, I. *et al.* (2010) 'Primary CMV infections are common in kidney transplant recipients after 6 months valganciclovir prophylaxis', *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 10(9), pp. 2026–2032. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2010.03225.x>.

Hellems, R. *et al.* (2021) 'A split strategy to prevent cytomegalovirus after kidney transplantation using prophylaxis in serological high-risk patients and a pre-emptive strategy in intermediate-risk patients: Combining the best of two options?', *Transplant Infectious Disease*, 23(2), p. e13467. Available at: <https://doi.org/10.1111/tid.13467>.

Hemmersbach-Miller, M. *et al.* (2019) 'Infections after kidney transplantation. Does age matter?', *Clinical Transplantation*, 33(4), p. e13516. Available at: <https://doi.org/10.1111/ctr.13516>.

Hernández Garcia, E. *et al.* (2020) 'Development of Ureteral Stenosis/Obstruction in Kidney Transplant', *Transplantation Proceedings*, 52(2), pp. 527–529. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.11.047>.

Herrera, S. *et al.* (2021) 'BK Virus and Cytomegalovirus Coinfections in Kidney Transplantation and Their Impact on Allograft Loss', *Journal of Clinical Medicine*, 10(17), p. 3779. Available at: <https://doi.org/10.3390/jcm10173779>.

Herrero-Martínez, J.M. *et al.* (2013) 'Epidemiology, risk factors and impact on long-term pancreatic function of infection following pancreas-kidney

transplantation’, *Clinical Microbiology and Infection*, 19(12), pp. 1132–1139.
Available at: <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12165>.

Hirsch, H.H. *et al.* (2002) ‘Prospective Study of Polyomavirus Type BK Replication and Nephropathy in Renal-Transplant Recipients’, *New England Journal of Medicine*, 347(7), pp. 488–496. Available at:
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa020439>.

Hirsch, H.H. *et al.* (2005) ‘Polyomavirus-Associated Nephropathy in Renal Transplantation: Interdisciplinary Analyses and Recommendations’, *Transplantation*, 79(10), pp. 1277–1286. Available at:
<https://doi.org/10.1097/01.TP.0000156165.83160.09>.

Hirsch, H.H. *et al.* (2013) ‘Polyomavirus BK replication in de novo kidney transplant patients receiving tacrolimus or cyclosporine: a prospective, randomized, multicenter study’, *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 13(1), pp. 136–145. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04320.x>.

Hirsch, H.H., Randhawa, P.S. and Practice, A.I.D.C. of (2019) ‘BK polyomavirus in solid organ transplantation—Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice’, *Clinical Transplantation*, 33(9), p. e13528. Available at: <https://doi.org/10.1111/ctr.13528>.

Hodson, E.M. *et al.* (2005) ‘Antiviral medications to prevent cytomegalovirus disease and early death in recipients of solid-organ transplants: a systematic review of randomised controlled trials’, *The Lancet*, 365(9477), pp. 2105–2115. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66553-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66553-1).

Hsiao, C.-Y. *et al.* (2016) ‘Outcomes of renal transplant recipients with BK virus infection and BK virus surveillance in the Auckland region from 2006 to 2012’, *World Journal of Nephrology*, 5(6), pp. 497–506. Available at:

<https://doi.org/10.5527/wjn.v5.i6.497>.

Huang, Y. and Samaniego, M. (2012) 'Preemptive kidney transplantation: has it come of age?', *Nephrologie & Therapeutique*, 8(6), pp. 428–432. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2012.06.004>.

Irdam, G.A. *et al.* (2021) 'Predictive Model of Ureteral Obstruction of Allograft Kidney Following Living Donor Kidney Transplantation', *Transplantation Proceedings*, 53(3), pp. 1064–1069. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2020.10.022>.

Irdam, G.A., Sutojo, B. and Raharja, P.A.R. (2021) 'Risk Factors of Ureteral Stenosis in Kidney Transplant Recipients: A Retrospective Study in National Referral Hospital in Indonesia', *Advances in Urology*, 2021, p. 2410951. Available at: <https://doi.org/10.1155/2021/2410951>.

Jaar, B.G. and Gimenez, L.F. (2018) 'Dialysis Modality Survival Comparison: Time to End the Debate, It's a Tie', *American Journal of Kidney Diseases*, 71(3), pp. 309–311. Available at: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.10.022>.

Jahresbericht 2021 Organspende und Transplantation in Deutschland (2021). Frankfurt am Main: Deutsche Stiftung Organtransplantation.

Jaw, J., Hill, P. and Goodman, D. (2017) 'Combination of Leflunomide and Everolimus for treatment of BK virus nephropathy', *Nephrology (Carlton, Vic.)*, 22(4), pp. 326–329. Available at: <https://doi.org/10.1111/nep.12948>.

Jehn, U. *et al.* (2020) 'Clinical features of BK-polyomavirus and cytomegalovirus co-infection after kidney transplantation', *Scientific Reports*, 10(1), p. 22406. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79799-6>.

Ji, J. *et al.* (2019) 'Prevalence and Risk Factors of BK Viremia and Clinical Impact of BK Virus Surveillance on Outcomes in Kidney Transplant Recipients: A Single-

Center Cross-Sectional Study’, *Experimental and Clinical Transplantation: Official Journal of the Middle East Society for Organ Transplantation*, 17(6), pp. 727–731. Available at: <https://doi.org/10.6002/ect.2018.0262>.

Joachim, E. *et al.* (2017) ‘Association of Pre-Transplant Dialysis Modality and Post-Transplant Outcomes: A Meta-Analysis’, *Peritoneal Dialysis International*, 37(3), pp. 259–265. Available at: <https://doi.org/10.3747/pdi.2016.00011>.

Josephson, M.A. *et al.* (2006) ‘Treatment of Renal Allograft Polyoma BK Virus Infection with Leflunomide’, *Transplantation*, 81(5), pp. 704–710. Available at: <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000181149.76113.50>.

Kaminski, H. and Fishman, J.A. (2016) ‘The Cell Biology of Cytomegalovirus: Implications for Transplantation’, *American Journal of Transplantation*, 16(8), pp. 2254–2269. Available at: <https://doi.org/10.1111/ajt.13791>.

Kamminga, S. *et al.* (2018) ‘Seroprevalence of fourteen human polyomaviruses determined in blood donors’, *PLoS ONE*, 13(10), p. e0206273. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206273>.

Kanter, J. *et al.* (2009) ‘Cytomegalovirus infection renal transplant recipients: risk factors and outcome’, *Transplantation Proceedings*, 41(6), pp. 2156–2158. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2009.06.057>.

KDIGO (2009) ‘KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients’, *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 9 Suppl 3, pp. S1-155. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x>.

Keller, N. *et al.* (2019) ‘Clinical utility of leflunomide for BK polyomavirus associated nephropathy in kidney transplant recipients: A multicenter retrospective study’, *Transplant Infectious Disease*, 21(2), p. e13058. Available at:

<https://doi.org/10.1111/tid.13058>.

Khosravi, M. *et al.* (2020) ‘Investigating Risk Factors for the Development of BK Virus Infection in Kidney Transplant Recipients in Guilan Province during 2007-2015’, *Urology Journal*, 17(6), pp. 620–625. Available at: <https://doi.org/10.22037/uj.v16i7.5972>.

Kim, S.J. *et al.* (2020) ‘Outcome Comparison between Low-Dose Rabbit Anti-Thymocyte Globulin and Basiliximab in Low-Risk Living Donor Kidney Transplantation’, *Journal of Clinical Medicine*, 9(5), p. 1320. Available at: <https://doi.org/10.3390/jcm9051320>.

Kloßowski, N. (2014) ‘BKV-Virämie und BKV-Nephropathie bei nierentransplantierten Patienten’. Düsseldorf.

Kosugi, I. (2010) ‘[Cytomegalovirus (CMV)]’, *Uirusu*, 60(2), pp. 209–220. Available at: <https://doi.org/10.2222/jsv.60.209>.

Kotton, C.N. *et al.* (2018) ‘The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation’, *Transplantation*, 102(6), pp. 900–931. Available at: <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002191>.

Koukoulaki, M. *et al.* (2009) ‘Prospective monitoring of BK virus replication in renal transplant recipients’, *Transplant Infectious Disease*, 11(1), pp. 1–10. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1399-3062.2008.00342.x>.

Krajewski, W. *et al.* (2020) ‘Pathogenicity of BK virus on the urinary system’, *Central European Journal of Urology*, 73(1), pp. 94–103. Available at: <https://doi.org/10.5173/ceju.2020.0034>.

Ku, E. *et al.* (2019) ‘Hypertension in CKD: Core Curriculum 2019’, *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation*, 74(1), pp. 120–131. Available at:

<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.12.044>.

van de Laar, S.C. *et al.* (2022) ‘The Impact of Cold Ischaemia Time on Outcomes of Living Donor Kidney Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis’, *Journal of Clinical Medicine*, 11(6), p. 1620. Available at: <https://doi.org/10.3390/jcm11061620>.

Lachmann, R. *et al.* (2018) ‘Cytomegalovirus (CMV) seroprevalence in the adult population of Germany’, *PLoS One*, 13(7), p. e0200267. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200267>.

Laftavi, M.R. *et al.* (2011) ‘Low-Dose Rabbit Antithymocyte Globulin Versus Basiliximab Induction Therapy in Low-Risk Renal Transplant Recipients: 8-Year Follow-Up’, *Transplantation Proceedings*, 43(2), pp. 458–461. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2011.01.035>.

Laub, M.R. *et al.* (2020) ‘Delayed vs initial cytomegalovirus prophylaxis after kidney transplantation’, *Clinical Transplantation*, 34(6), p. e13854. Available at: <https://doi.org/10.1111/ctr.13854>.

Lawrence, R.M. and Lawrence, R.A. (2004) ‘Breast milk and infection’, *Clinics in Perinatology*, 31(3), pp. 501–528. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.clp.2004.03.019>.

Lee, S. *et al.* (2020) ‘Clinical Characteristic and Outcomes of BK Virus Infection in Kidney Transplant Recipients Managed Using a Systematic Surveillance and Treatment Strategy’, *Transplantation Proceedings*, 52(6), pp. 1749–1756. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2020.01.158>.

Leeaphorn, N. *et al.* (2019) ‘Cytomegalovirus mismatch still negatively affects patient and graft survival in the era of routine prophylactic and preemptive therapy: A paired kidney analysis’, *American Journal of Transplantation*, 19(2), pp. 573–584. Available at: <https://doi.org/10.1111/ajt.15183>.

L'Huillier, A.G. *et al.* (2019) 'Improving our mechanistic understanding of the indirect effects of CMV infection in transplant recipients', *American Journal of Transplantation*, 19(9), pp. 2495–2504. Available at: <https://doi.org/10.1111/ajt.15371>.

Lin, H.-T. *et al.* (2018) 'Impact of the pretransplant dialysis modality on kidney transplantation outcomes: a nationwide cohort study', *BMJ Open*, 8(6), p. e020558. Available at: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-020558>.

Ljungman, P. *et al.* (2014) 'Donor Cytomegalovirus Status Influences the Outcome of Allogeneic Stem Cell Transplant: A Study by the European Group for Blood and Marrow Transplantation', *Clinical Infectious Diseases*, 59(4), pp. 473–481. Available at: <https://doi.org/10.1093/cid/ciu364>.

Lockridge, J. *et al.* (2020) 'Cytomegalovirus serologic matching in deceased donor kidney allocation optimizes high- and low-risk (D+R- and D-R-) profiles and does not adversely affect transplant rates', *American Journal of Transplantation*, 20(12), pp. 3502–3508. Available at: <https://doi.org/10.1111/ajt.15976>.

López-Oliva, M.O. *et al.* (2017) 'Cytomegalovirus infection after kidney transplantation and long-term graft loss', *Nefrología (English Edition)*, 37(5), pp. 515–525. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2016.11.018>.

Los-Arcos, I. *et al.* (2019) 'Is antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients a risk factor for developing cytomegalovirus or BK virus infection? Results from a case-control study', *Journal of Clinical Virology: The Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 110, pp. 45–50. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2018.11.010>.

Malaise, J., Squifflet, J.P. and Van Ophem, D. (2002) 'Influence of the type of renal replacement therapy on peritonitis rate after simultaneous pancreas kidney transplantation', *Transplantation Proceedings*, 34(7), p. 2823. Available at:

[https://doi.org/10.1016/S0041-1345\(02\)03529-7](https://doi.org/10.1016/S0041-1345(02)03529-7).

Malik, O. *et al.* (2019) 'Prevalence, Risk Factors, Treatment, and Overall Impact of BK Viremia on Kidney Transplantation', *Transplantation Proceedings*, 51(6), pp. 1801–1809. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.03.035>.

Martins, L. *et al.* (2010) 'Pancreas-kidney transplantation: complications and readmissions in 9-years of follow-up', *Transplantation Proceedings*, 42(2), pp. 552–554. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.01.043>.

Martins, L.S. *et al.* (2015) 'Pancreas–Kidney transplantation: Impact of dialysis modality on the outcome', *Transplant International*, 28(8), pp. 972–979. Available at: <https://doi.org/10.1111/tri.12565>.

Martins, M. *et al.* (2016) 'Diabetes hinders community-acquired pneumonia outcomes in hospitalized patients', *BMJ open diabetes research & care*, 4(1), p. e000181. Available at: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2015-000181>.

Mathew, J.C. *et al.* (2014) 'Late-Onset BK Viral Nephropathy in a Kidney Transplant Recipient', *Transplantation Proceedings*, 46(7), pp. 2386–2390. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2014.06.047>.

Mazzucchi, E. *et al.* (2006) 'Surgical aspects of third and subsequent renal transplants performed by the extraperitoneal access', *Transplantation*, 81(6), pp. 840–844. Available at: <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000203559.57088.f6>.

McDonald, S. *et al.* (2007) 'Kidney transplant rejection in Australia and New Zealand: relationships between rejection and graft outcome', *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 7(5), pp. 1201–1208. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2007.01759.x>.

Merion, R.M. *et al.* (1984) 'Cyclosporine: Five Years' Experience in Cadaveric

Renal Transplantation', *New England Journal of Medicine*, 310(3), pp. 148–154.
Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJM198401193100303>.

ter Meulen, C.G. *et al.* (2000) '[Daclizumab and basiliximab: monoclonal mouse-man antibodies with effective immunosuppression without side effects]', *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde*, 144(50), pp. 2396–2400.

von Müller, L. *et al.* (2006) 'Severe graft rejection, increased immunosuppression, and active CMV infection in renal transplantation', *Journal of Medical Virology*, 78(3), pp. 394–399. Available at: <https://doi.org/10.1002/jmv.20552>.

Muller, L.M. a. J. *et al.* (2005) 'Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus', *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 41(3), pp. 281–288.
Available at: <https://doi.org/10.1086/431587>.

Nafar, M. *et al.* (2014) 'Prevalence and Risk Factors of Recurrent Cytomegalovirus Infection in Kidney Transplant Recipients', 8(3), p. 5.

Pai, D. *et al.* (2015) 'Risk Factors for the Development of BK Virus Nephropathy in Renal Transplant Recipients', *Transplantation Proceedings*, 47(8), pp. 2465–2469.
Available at: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2015.08.006>.

Pellé, G. *et al.* (2007) 'Acute Pyelonephritis Represents a Risk Factor Impairing Long-Term Kidney Graft Function', *American Journal of Transplantation*, 7(4), pp. 899–907. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01700.x>.

Pereira, H. *et al.* (2011) '[Ureteral stenosis after renal transplantation: Risk factors and impact on survival]', *Progres En Urologie: Journal De l'Association Francaise D'urologie Et De La Societe Francaise D'urologie*, 21(6), pp. 389–396. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.purol.2010.11.002>.

Pinto, M. and Dobson, S. (2014) 'BK and JC virus: A review', *Journal of Infection*,

68, pp. S2–S8. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2013.09.009>.

Pinto-Ramirez, J. *et al.* (2022) ‘Risk factors for graft loss and death among kidney transplant recipients: A competing risk analysis’, *PloS One*, 17(7), p. e0269990. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0269990>.

Pourkazemi, A. *et al.* (2020) ‘Analysis of risk factors influencing the BK polyomavirus replication in patients with ESRD waiting for kidney transplantation’, *Microbial Pathogenesis*, 149, p. 104558. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104558>.

Prince, O. *et al.* (2009) ‘Risk factors for polyoma virus nephropathy’, *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 24(3), pp. 1024–1033. Available at: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfn671>.

Qeska, D. *et al.* (2022) ‘Incidence, risk factors, outcomes, and clinical management of BK viremia in the modern era of kidney transplantation’, *Transplant Infectious Disease*, n/a(n/a), p. e13915. Available at: <https://doi.org/10.1111/tid.13915>.

Rafailidis, P.I. *et al.* (2008) ‘Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review’, *Virology Journal*, 5, p. 47. Available at: <https://doi.org/10.1186/1743-422X-5-47>.

Raval, A.D. *et al.* (2021) ‘Epidemiology, risk factors, and outcomes associated with cytomegalovirus in adult kidney transplant recipients: A systematic literature review of real-world evidence’, *Transplant Infectious Disease*, 23(2), p. e13483. Available at: <https://doi.org/10.1111/tid.13483>.

Razonable, R.R. and Humar, A. (2019) ‘Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients—Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice’, *Clinical Transplantation*, 33(9), p. e13512. Available at: <https://doi.org/10.1111/ctr.13512>.

Razonable, R.R., Humar, A. and Practice, the A.I.D.C. of (2013) 'Cytomegalovirus in Solid Organ Transplantation', *American Journal of Transplantation*, 13(s4), pp. 93–106. Available at: <https://doi.org/10.1111/ajt.12103>.

Ricart, M.J. *et al.* (2005) 'Cytomegalovirus: occurrence, severity, and effect on graft survival in simultaneous pancreas–kidney transplantation', *Nephrology Dialysis Transplantation*, 20(suppl_2), pp. ii25–ii32. Available at: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh1079>.

Rocha, P.N. *et al.* (2004) 'Risk factors for BK polyomavirus nephritis in renal allograft recipients', *Clinical Transplantation*, 18(4), pp. 456–462. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2004.00191.x>.

Rodrigues, L.P. *et al.* (2021) 'Hallmarks of aging and immunosenescence: Connecting the dots', *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 59, pp. 9–21. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2021.01.006>.

Rodríguez-Goncer, I. *et al.* (2021) 'CMV infection, valganciclovir exposure, and the risk of BK viremia and associated nephropathy after kidney transplantation: Is there a link?', *Transplant Infectious Disease*, 23(4), p. e13597. Available at: <https://doi.org/10.1111/tid.13597>.

Ruenroengbun, N. *et al.* (2021) 'Efficacy and safety of conventional antiviral agents in preventive strategies for cytomegalovirus infection after kidney transplantation: a systematic review and network meta-analysis', *Transplant International: Official Journal of the European Society for Organ Transplantation*, 34(12), pp. 2720–2734. Available at: <https://doi.org/10.1111/tri.14122>.

Sagedal, S. *et al.* (2000) 'A PROSPECTIVE STUDY OF THE NATURAL COURSE OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION AND DISEASE IN RENAL ALLOGRAFT RECIPIENTS¹', *Transplantation*, 70(8), pp. 1166–1174.

Saleh, A. *et al.* (2020) 'Update on the Management of BK Virus Infection',

Experimental and Clinical Transplantation: Official Journal of the Middle East Society for Organ Transplantation, 18(6), pp. 659–670. Available at: <https://doi.org/10.6002/ect.2019.0254>.

Santos, C.A.Q. *et al.* (2014) ‘Delayed-Onset Cytomegalovirus Disease Coded During Hospital Readmission After Kidney Transplantation’, *Transplantation*, 98(2), pp. 187–194. Available at: <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000030>.

Schachtner, T. *et al.* (2017) ‘Simultaneous pancreas/kidney transplant recipients are predisposed to tissue-invasive cytomegalovirus disease and concomitant infectious complications’, *Transplant Infectious Disease*, 19(5), p. e12742. Available at: <https://doi.org/10.1111/tid.12742>.

Schachtner, T., Babel, N. and Reinke, P. (2015) ‘Different risk factor profiles distinguish early-onset from late-onset BKV-replication’, *Transplant International: Official Journal of the European Society for Organ Transplantation*, 28(9), pp. 1081–1091. Available at: <https://doi.org/10.1111/tri.12601>.

Schlott, F. *et al.* (2017) ‘Primary Cytomegalovirus Infection in Seronegative Kidney Transplant Patients Is Associated with Prolonged Cold Ischemic Time of Seropositive Donor Organs’, *PloS One*, 12(1), p. e0171035. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171035>.

Schnitzler, M.A. *et al.* (2003) ‘The Association of Cytomegalovirus Sero-Pairing with Outcomes and Costs Following Cadaveric Renal Transplantation Prior to the Introduction of Oral Ganciclovir CMV Prophylaxis’, *American Journal of Transplantation*, 3(4), pp. 445–451. Available at: <https://doi.org/10.1034/j.1600-6143.2003.00069.x>.

Schold, J.D. *et al.* (2009) ‘Treatment for BK virus: incidence, risk factors and outcomes for kidney transplant recipients in the United States’, *Transplant International*, 22(6), pp. 626–634. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2009.00842.x>.

Se, D. *et al.* (2017) 'Prevalence and Risk Factors of BK Viremia in Patients With Kidney Transplantation: A Single-Center Experience From Turkey', *Transplantation proceedings*, 49(3). Available at: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2017.01.009>.

Sharma, R. *et al.* (2016) 'BK Virus in Kidney Transplant: Current Concepts, Recent Advances, and Future Directions', *Experimental and Clinical Transplantation: Official Journal of the Middle East Society for Organ Transplantation*, 14(4), pp. 377–384. Available at: <https://doi.org/10.6002/ect.2016.0030>.

Shen, C.-L. *et al.* (2021) 'BK Polyomavirus Nephropathy in Kidney Transplantation: Balancing Rejection and Infection', *Viruses*, 13(3), p. 487. Available at: <https://doi.org/10.3390/v13030487>.

Shenagari, M. *et al.* (2017) 'BK virus replication in renal transplant recipients: Analysis of potential risk factors may contribute in reactivation', *Journal of Clinical Virology: The Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 96, pp. 7–11. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2017.09.004>.

Singh, R. *et al.* (2020) 'Clinical consequences of primary CMV infection after renal transplantation: a case–control study', *Transplant International*, 33(9), pp. 1116–1127. Available at: <https://doi.org/10.1111/tri.13667>.

Singh, T. *et al.* (2019) 'Cause of End-Stage Renal Disease Is Not a Risk Factor for Cytomegalovirus Infection After Kidney Transplant', *Transplantation Proceedings*, 51(6), pp. 1810–1815. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.02.029>.

Smith, F., Panek, R. and Kiberd, B.A. (2009) 'Screening to prevent polyoma virus nephropathy in kidney transplantation: a cost analysis', *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 9(9), pp. 2177–2179. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02729.x>.

Souquette, A. *et al.* (2017) ‘A constant companion: immune recognition and response to cytomegalovirus with aging and implications for immune fitness’, *GeroScience*, 39(3), pp. 293–303. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11357-017-9982-x>.

Tang, Y. *et al.* (2022) ‘Risk factors for cytomegalovirus infection and disease after kidney transplantation: A meta-analysis’, *Transplant Immunology*, 74, p. 101677. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.trim.2022.101677>.

Taylor, G.H. (2003) ‘Cytomegalovirus’, *American Family Physician*, 67(3), pp. 519–524.

Thakur, R. *et al.* (2011) ‘Prospective monitoring of BK virus reactivation in renal transplant recipients in North India’, *Transplant Infectious Disease*, 13(6), pp. 575–583. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1399-3062.2011.00634.x>.

Tonelli, M. *et al.* (2011) ‘Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes’, *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 11(10), pp. 2093–2109. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03686.x>.

Toupance, O. *et al.* (2000) ‘Cytomegalovirus-related disease and risk of acute rejection in renal transplant recipients: a cohort study with case-control analyses’, *Transplant International: Official Journal of the European Society for Organ Transplantation*, 13(6), pp. 413–419. Available at: <https://doi.org/10.1007/s001470050723>.

Turgut, D. *et al.* (2021) ‘Tacrolimus inpatient variability in BK virus nephropathy and chronic calcineurin toxicity in kidney transplantation’, *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, 32(2), p. 348. Available at: <https://doi.org/10.4103/1319-2442.335446>.

van der Vliet, J.A. and Warlé, M.C. (2013) ‘The need to reduce cold ischemia time in kidney transplantation’, *Current Opinion in Organ Transplantation*, 18(2), pp. 174–178. Available at: <https://doi.org/10.1097/MOT.0b013e32835e2a08>.

Webster, A.C. *et al.* (2005) ‘Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data’, *BMJ (Clinical research ed.)*, 331(7520), p. 810. Available at: <https://doi.org/10.1136/bmj.38569.471007.AE>.

Weikert, B.C. and Blumberg, E.A. (2008) ‘Viral Infection after Renal Transplantation: Surveillance and Management’, *Clinical Journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 3(Suppl 2), pp. S76–S86. Available at: <https://doi.org/10.2215/CJN.02900707>.

Westphal, S.G. *et al.* (2017) ‘BK viremia surveillance and outcomes in simultaneous pancreas-kidney transplant recipients’, *Clinical Transplantation*, 31(8). Available at: <https://doi.org/10.1111/ctr.13010>.

Whiting, C.C. *et al.* (2015) ‘Large-Scale and Comprehensive Immune Profiling and Functional Analysis of Normal Human Aging’, *PLoS ONE*, 10(7), p. e0133627. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133627>.

Williams, J.W. *et al.* (2005) ‘Leflunomide for Polyomavirus Type BK Nephropathy’, *New England Journal of Medicine*, 352(11), pp. 1157–1158. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJM200503173521125>.

Wu, M.-Y. *et al.* (2019) ‘Successful Treatment for BK Virus Nephropathy by Leflunomide in a Kidney Transplant Patient: A Case Report’, *Transplantation Proceedings*, 51(5), pp. 1472–1474. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.01.146>.

Yao, Q. *et al.* (2004) ‘Chronic Systemic Inflammation in Dialysis Patients: An Update on Causes and Consequences’, *ASAIO Journal*, 50(6), p. Iii. Available at:

<https://doi.org/10.1097/01.MAT.0000147958.87989.EB>.

Yoo, S.W., Kwon, O.J. and Kang, C.M. (2009) 'Preemptive Living-Donor Renal Transplantation: Outcome and Clinical Advantages', *Transplantation Proceedings*, 41(1), pp. 117–120. Available at:
<https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2008.09.063>.

Ziedina, I. *et al.* (2009) 'Reactivation of BK Virus in the Early Period After Kidney Transplantation', *Transplantation Proceedings*, 41(2), pp. 766–768. Available at:
<https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2009.01.036>.

8 Anhang

8.1 Tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Svenja Thiele
Geburtsdatum: 01.05.1996 in Paderborn
Familienstand: ledig
Adresse: Schöne Aussicht 7
33184 Altenbeken

Ausbildung und Werdegang

08/2002 – 07/2006 Gemeinschaftsgrundschule Egge, Altenbeken
08/2006 – 07/2014 Gymnasium St. Kaspar, Neuenheerse
09/2014 – 05/2015 Auslandsaufenthalt in Australien
10/2015 – 06/2022 Studium der Humanmedizin, Philipps-Universität,
Marburg
Seit 08/2020 Doktorandin in der Klinik für Innere Medizin,
Nephrologie und Intensivmedizin am UKGM, Marburg
06/2022 Approbation als Ärztin
Seit 04/2023 Assistenzärztin in der Medizinischen Klinik und Poliklinik
1, Universitätsklinikum Bonn

8.2 Verzeichnis der akademischen Lehrenden

Meine akademischen Lehrenden an der Philipps-Universität in Marburg waren die Damen und Herren:

Adamkiewicz, Bartsch, Baum, Becker, Becker, Bepler, Bien, Bliemel, Bösner, Carl, Cetin, Czubayko, Daut, Decher, Del Ray, Donner-Banzhoff, Efe, Eienbröker, Engenhardt-Cabillic, Falkenberg, Fendrich, Feuser, Fritz, Fuchs-Winkelmann, Gebhardt, Geraedts, Gress, Grundmann, Haas, Haberhausen, Hertl, Heverhagen, Hey, Heyse, Hofmann, Hoyer, Hund, Kann, Kill, Kinscherf, Kircher, Kirschbaum, Kluge, Knipper, König, Krones, Kruse, Kussin, Lechler, Leube, Lill, Lohoff, Luster, Mahnken, Maier, Maisch, Moll, Möller, Neubauer, Neumüller, Nimsky, Oberwinkler, Oertel, Oliver, Opitz, Pagenstecher, Peterlein, Pfeiffer, Plöger, Pöttgen, Preisig-Müller, Reese, Richter, Riera-Knorrenschild, Riße, Roelke, Ruchholtz, Sahmland, Schmidt, Schneider, Schönbauer, Schu, Seifart, Sekundo, Sevinc, Steiniger, Stibane, Strick, Stuck, Thieme, Thum, Timmesfeld, Timmermann, Touissant, Vogelmeier, Vogt, Völlger, Vorwerk, Wagner, Weihe, Westermann, Wilhelm, Wittig, Wulf, Wrocklage, Zavorotnyy, Zentgraf

8.3 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen danken, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Insbesondere gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Haas für die hervorragende Betreuung. Er stellte sowohl das Thema sowie den Arbeitsplatz zur Verfügung und nahm sich unheimlich viel Zeit, um mir bei der Anfertigung der gesamten Arbeit begleitend zur Seite zu stehen.

Des Weiteren möchte ich Frau Dr. Kamalanabhaiah und Frau Dr. Kortus-Götze danken, an die ich mich ebenso jederzeit mit Fragen wenden konnte.

Besonderer Dank gilt auch meiner Kommilitonin und Freundin Ann-Kristin Blattmann, welche meine Arbeit durch ihre Gedanken beeinflusst hat und unterstützend zur Stelle war.

Abschließend möchte ich meinen Eltern dafür danken, dass sie mir immer den Rücken freihalten und mich in meinem Bestreben stets bestärken.

8.4 Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Inzidenz und Outcome von CMV- und BK-Virusinfektionen nach Nieren- und kombinierter Nieren- und Pankreastransplantation - Eine retrospektive monozentrische Datenanalyse -“ in der Klinik für Innere Medizin, Nephrologie und Intensivmedizin unter Leitung von Prof. Dr. Christian S. Haas mit Unterstützung durch Frau Dr. Birgit Kortus-Götze und Frau Dr. Sahana Kamalanabhaiah ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Ich versichere, dass ich sämtliche wörtlichen oder sinngemäßen Übernahmen und Zitate kenntlich gemacht habe.

Mit dem Einsatz von Software zur Erkennung von Plagiaten bin ich einverstanden.

Ergebnisse und Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden als Abstracts und Poster auf der 15. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie / DGfN 2023, Berlin, veröffentlicht sowie in einem Kurzvortrag vorgestellt:

Thiele S, Blattmann AK, Kamalanabhaiah S, Kortus-Götze B, Haas CS. Incidence and outcome of CMV and BK virus infections following renal or combined kidney-pancreas transplantation. DGfN Supplement 01/2023, 113; P114:

Blattmann AK, **Thiele S**, Kamalanabhaiah S, Kortus-Götze B, Haas CS. Effect of urinary tract infections and ureter stenosis on renal transplant outcome. DGfN Supplement 01/2023, 129; P137

Thiele S, Blattmann AK, Kamalanabhaiah S, Kortus-Götze B, Haas CS. Inzidenz und Outcome von CMV- und BK-Virusinfektionen nach Nieren und kombinierter Nieren-Pankreas-Transplantationen. *Kurzvortrag*, 15. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie / DGfN, 6. Oktober 2023, Berlin

Ein Manuskript zur Publikation in einem internationalen Fachjournal ist in Vorbereitung.

Ort, Datum, Unterschrift Doktorandin

Die Hinweise zur Erkennung von Plagiaten habe ich zur Kenntnis genommen.

Ort, Datum, Unterschrift Referent

Transplantation 1

P114

Incidence and outcome of CMV and BK virus infections following renal or combined kidney-pancreas transplantation

S. Thiele; A. K. Blattmann;
S. Kamalanabhai; B. Kortus-Götze;
C. S. Haas

Klinik für Innere Medizin, Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, Standort Marburg, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Marburg

Objective: Individuals undergoing kidney or combined kidney-pancreas transplantation are at particular risk for infections with CMV and BK virus (BKV). Both infections can have a significant impact on graft function, graft survival and mortality. The objective of this study was to assess incidence and outcome of CMV and BKV infections at the Marburg Transplant Center.

Method: We retrospectively evaluated data from adult patients who had received a kidney or combined kidney-pancreas transplant from 01/12–07/20. Plasma and urine PCR test results for CMV and BKV were used to identify infections. Baseline data, immunological parameters and comorbidities were noted; renal function, patient and graft survival were monitored for at least 3 months. Data was analyzed using chi-square or exact Fisher's test; a p-value < .05 was considered significant.

Results: 156 transplant recipients were included with a medium time follow-up of 40.1 months: 59 individuals (38.8 %) had no viral infection, CMV was present at least once in 44 patients (28.9 %), BKV

in 27 patients (17.8 %), and co-infections in 22 transplant recipients (14.5 %). Overall, incidence of CMV infection was 43.4 % (n = 66) with 35.5 % (n = 54) developing CMV viremia, 7.2 % (n = 11) having CMV disease without renal involvement, while 1 patient had CMV disease in the renal transplant. Overall BKV infection was present in 32.2 % (n = 49); 2.6 % (n = 4) showed BKV viruria and 20.4 % (n = 10) viremia, while 14 patients (9.2 %) had BKV nephropathy. Of note, CMV infections were associated with ≥ 12 urinary tract infections (UTIs) present within the first 24 months after transplantation (p < .05). At the end of the observation period, serum creatinine was significantly higher in the CMV cohort (2.4 ± 1.8 mg/dL) compared to the BKV cohort (1.7 ± 0.8 mg/dL) or patients without viral replication (1.0 ± 1.3 mg/dL) or). Patients with CMV/BKV co-infection had the worst renal function at follow-up (creatinine 3.3 ± 2.8 mg/dL). Graft loss was significantly more common following CMV infection (18.2 %) or CMV/BKV co-infection (27.3 %) vs. BKV infection alone (3.7 %) and no viral replication (3.4 %). Mortality was also associated with CMV (15.9 %) and CMV/BKV co-infection (18.2 %), but not seen in BKV infection alone or rarely in patients without viral infection (3.4 %).

Conclusion: We showed that, following kidney transplantation: (1) infections with BKV have good outcome if detected and treated early; (2) CMV infections have a significantly higher risk for graft dysfunction, graft loss and mortality; and (3) many UTIs may be a risk factor for CMV infections.

Transplantation 1

P115

Donor-spezifische zellfreie DNA bei nierentransplantierten Patienten mit Indikationsbiopsie-Ergebnisse einer monozentrischen prospektiven Studie

L. Benning; A. Fink¹; M. Rudek;
C. F. Mabler; F. Kälble; C. Speer;
C. Nufshag; C. Schwab²; R. Waldherr²; M. Zeier; C. Süsal³; C. Morath;
T. H. Tran¹

Medizinische Klinik I, Sektion Nephrologie, Medizinische Fakultät, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Heidelberg; ¹ Transplantationsimmunologie, Medizinische Fakultät, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Heidelberg; ² Pathologisches Institut, Klinikum der Universität Heidelberg, Heidelberg; ³ Transplant Immunology Research Center of Excellence, Koç University Hospital, Istanbul/TR

Hintergrund: Donorspezifische zellfreie DNA (dd-cfDNA) ist ein Biomarker, der einen Transplantatschaden anzeigt und mithilfe dessen eine aktive Abstoßungsreaktion von keiner Abstoßungsreaktion unterschieden werden kann. Vor dem Hintergrund zahlreicher Studien, die den Nutzen von dd-cfDNA in US-amerikanischen Kohorten transplantierten Patienten untersuchten, wollten wir den Nutzen von dd-cfDNA in einer Kohorte deutscher Nierentransplantatempfänger evaluieren.

Methode: Wir rekrutierten 106 Nierentransplantat-Empfänger mit klinisch indizierter Biopsie zwischen November 2020 und März 2023. dd-cfDNA wurde mit dem AlloSeq cfDNA-Assay zum Zeitpunkt der Biopsie quantifiziert, um die dd-cfDNA-Werte mit

Zusammenfassung: Unsere Daten beschreiben systemische Immuneffekte bei Nierentransplantation, die in Zukunft eine neue Grundlage für die Transplantdiagnostik darstellen könnten.

Transplantation 1

P137

Effect of urinary tract infections and ureter stenosis on renal transplant outcome

A. K. Blattmann; S. Thiele;
S. Kamalanabhai; B. Kortus-Götze;
C. S. Haas

Klinik für Innere Medizin, Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, Standort Marburg, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Marburg

Objective: Urinary tract infections (UTIs) pose a relevant problem in patients after kidney transplantation and have a possible impact on graft function and graft survival. While UTIs may trigger a graft rejection, renal obstructions, can play a role in fostering UTIs in this cohort. The objective of this study was to assess incidence of UTIs and the effect of the infection and ureter stenosis on kidney transplant outcome at the Marburg Transplant Center.

Method: We retrospectively evaluated data from adult patients who had received a kidney or combined kidney-pancreas transplant from 01/12-07/20 and where a follow-up of at least 3 months was available. Epidemiologic data, cold and warm ischemia time, immunological parameters and comorbidities were extracted from patient charts and the electronic data system. Incidence of UTIs and pathogens as well as prevalence of ureter stenosis were

noted. Data was analyzed using chi-square test, or exact Fisher's test or the Bonferroni method; a p-value < .05 was considered significant.

Results: A total of 152 transplant recipients (average age 51.8 years, range 19-75; male 59.2%, 132 NTx, 20 NPTx) were included. UTIs were most common within the first 3 months after transplantation (4.1 ± 2.3 times; range 0-10). Almost 50% of patients had > 10 UTIs within 24 months after NTx or NPTx, often with multiple pathogens. Most common bacteria were enterococcus or staphylococcus species (74.3%), followed by undifferentiated gram-negative rods (63.2%) and E. coli (69.1%). In almost half of the patients (48.7%) enterococcus faecium was shown to be present. Graft loss was observed in 15 patients (9.9%), while 129 individuals still had a functioning transplant kidney at a follow-up of up to 8 years; no data was available in the remaining 8 patients. Of note, patients with graft loss had significant more UTIs within the first 24 months compared to the cohort without graft loss ($p = .009$). Although the incidence of UTIs was comparable in both groups in the beginning, this number declined over time in patients without graft loss, whereas it remained high in those with deteriorating renal function. A ureter stenosis developed in 27 patients (18%), mostly in men (74.1%), associated with an increasing number of UTIs ($p < .05$) and a trend to graft loss.

Conclusion: We showed that: (1) UTIs are common in the first 3 months after kidney transplantation; (2) the number of UTIs is associated with an increased risk for renal graft loss; and (3) the

development of a ureter stenosis may be related to prior UTIs. Targeted antibiotic therapy is necessary to affect outcome.

Transplantation 1

P138

A high-throughput drug discovery pipeline to optimize kidney normothermic machine perfusion

S. Hofmann; F. Grammer;
I. Edenhofer; V.G. Puelles Rodriguez;
T.B. Huber; J. Czogalla
Nephrologie/Rheumatologie und Endokrinologie/Diabetologie, III. Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg

Objective: The shortage of organs for transplantation is the main limitation of transplantation. Normothermic machine perfusion (NMP) is a novel preservation technique with the potential to increase the number of transplantable kidneys, by reducing delayed graft function and improving organ evaluation under physiological conditions, thereby potentially allowing the inclusion of marginal organs. To date, the cellular effects of NMP and the possible pharmacological interventions during machine perfusion are incompletely understood. A major limitation is the technically complex, time-consuming, and small-scale replication of NMP in rodent models.

Method: To overcome this limitation, we developed a 3D-printed, high throughput ex-vivo mouse kidney slice incubator (KSI) mimicking our previously developed mouse- and rat kidney NMP models by working under closely resembling conditions.