

**Aus der Medizinischen Klinik I  
der Universität zu Lübeck  
Direktor: Prof. Dr. Jens Marquardt**

**Der Einfluss des Nachweises von donorspezifischen HLA-Antikörpern auf die  
immunsuppressive Therapie, die Transplantatfunktion und den Krankheitsverlauf der  
Patienten nach Nierentransplantation**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck  
- aus der Sektion Medizin -  
vorgelegt von  
Johanna Katharina Busch  
aus Melle  
Lübeck 2020

1. Berichterstatterin: Priv.-Doz. Dr. med. Inge Derad

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Christian Doehn

Tag der mündlichen Prüfung: 09.06.2021

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 09.06.2021

-Promotionskommission der Sektion Medizin -

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>5</b>
1.1 Der Funktionsverlust der Niere und die Organersatztherapie	5
1.2 Die Vergabe der Organe im Eurotransplantbereich	6
1.3.1 Das HLA-System	7
1.3.2 Der Einfluss des HLA-Systems auf die Transplantatabstoßung	8
1.3.3 Donorspezifische HLA-Antikörper und ihr Einfluss auf das Nierentransplantat	9
1.4 Die immunologische Grundlage der Nierentransplantation	10
1.5 Die immunsuppressive Therapie nach NTx	10
1.6.1 Abstoßungsreaktionen nach Nierentransplantation	12
1.6.2 Die Therapie der Abstoßungsreaktionen	14
<b>2. Fragestellung</b>	<b>15</b>
<b>3. Material und Methoden</b>	<b>16</b>
3.1 Datenerhebung und Patientenkollektiv	16
3.2 Variablen	19
3.3 Nachweis von DSA HLA-Antikörpern	20
3.3.1 Methoden zur Detektion der HLA-Antikörper	20
3.3.2 Teststrategien	20
3.3.3 Für das Studienkollektiv durchgeführte Testungen	21
3.4 Statistische Methoden	21
<b>4. Ergebnisse</b>	<b>22</b>
4.1 Beschreibung des gesamten Patientenkollektives	22
4.2 Beschreibung der durch DSA-Diagnose ausgelösten Diagnostik	25
4.2.1 Indikationsbiopsien und Abstoßungsreaktionen	25
4.2.2 Infektionen im direkten zeitlichen Zusammenhang mit der DSA-ED	28
4.3 Beschreibung der durch die DSA-Diagnose ausgelösten Therapie	29
4.3.1 Intensivierung der immunsuppressiven Therapie	29
4.3.2 Abstoßungstherapien zusätzlich zur Standard Immunsuppression	34
4.4 Entwicklung der Nierenfunktion von DSA(+) Patienten 1 Jahr vor bis 1 Jahr nach DSA-ED	35
4.5 Beschreibung des Outcome	38
4.5.1 Beschreibung des Gesamtüberlebens	38
4.5.2 Beschreibung des Transplantatüberlebens	40
4.6 Vergleich der aktuellsten Nierenfunktion und aktuellster CNI-Spiegel von Patienten mit funktionierendem Transplantat	41
<b>5. Diskussion</b>	<b>42</b>
5.1 Diskussion der Methodik	42
5.1.1 Detektion von HLA- AK	42
5.1.2 Erhebung der Basisdaten	42
5.2 Diskussion der Ergebnisse	43
5.2.1 DSA Nachweis in unserem Kollektiv	43
5.2.2 Abstoßungsreaktionen	44
5.2.3 Infekte im direkten zeitlichen Zusammenhang mit der DSA Diagnose	45
5.2.4 Intensivierung der Immunsuppression	47
5.2.5 Zusätzlich zur Standard Immunsuppression durchgeführten Abstoßungstherapien	48
5.2.6 Nierenfunktion der DSA(+) Patienten im Verlauf ein Jahr vor und ein Jahr nach DSA ED	49
5.2.7 Patientenüberleben insgesamt	50
5.2.8 Transplantatüberleben	51

5.2.9	<i>Vergleich der aktuellsten Nierenfunktion und CNI-Spiegel für Patienten mit funktionierendem NTx</i>	52
5.2.10	<i>Ausblick</i>	53
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>54</b>
<b>7.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>56</b>
<b>8.</b>	<b>Anhang</b>	<b>60</b>
8.1	<i>Abkürzungsverzeichnis</i>	60
8.2	<i>Tabellenverzeichnis</i>	61
8.3	<i>Abbildungsverzeichnis</i>	61
8.4	<i>Variablenliste</i>	62
8.5	<i>Verlauf der Kreatinin-Clearance 1 Jahr vor bis 1 Jahr nach DSA-ED</i>	65
<b>9.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>66</b>
<b>10.</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>67</b>

# 1. Einleitung

## 1.1 Der Funktionsverlust der Niere und die Organersatztherapie

Die jährliche Inzidenz der Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz, die eine Nierenersatztherapie benötigen, beträgt in Deutschland ca. 60 Patienten pro eine Million Einwohner [1]. Mehrere, unten näher aufgeführte Krankheiten können die Nierenfunktion verschlechtern und im schlimmsten Fall zum terminalen Nierenversagen führen. In diesem Fall muss die Nierenersatztherapie mittels Hämo- oder Peritoneal-Dialysetherapie die Nierenfunktion ersetzen [32]. Die Einteilung des Schweregrades der chronischen Niereninsuffizienz erfolgt nach den Leitlinien des internationalen Verbandes „Kidney Disease – Improving Global Outcomes“ (KDIGO) nach der Ausprägung der Albuminurie und der Höhe der glomerulären Filtrationsrate (GFR) (Abb. 1).

**Prognosis of CKD by GFR and albuminuria categories: KDIGO 2012**

				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min per 1.73 m <sup>2</sup> ) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60–89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44			
	G4	Severely decreased	15–29			
	G5	Kidney failure	<15			

Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); yellow: moderately increased risk; orange: high risk; red, very high risk.

Abbildung 1: Graduierung der verschiedenen Stadien der chronischen Niereninsuffizienz laut KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) anhand von Albuminurie und GFR [52].

Mit Nierenersatzverfahren wird nach klinischen Kriterien im Mittel bei einer GFR von 7-9 ml/min begonnen, wenn die Patienten durch harnpflichtige Substanzen vergiftet sind (Urämie), Überwässerungen aufgrund der versiegenden Wasserausscheidung diagnostiziert werden oder Elektrolytstörungen (Hyperkaliämie) vorliegen. Wenn das Nierenversagen

dauerhaft wird (> 3 Monate) oder keine kurative Therapie existiert, ist hier die Nierentransplantation indiziert.

Der progrediente Verlust an funktionstüchtigen Nephronen, der die terminale Niereninsuffizienz bedingt, imponiert histologisch als Glomerulosklerose, interstitielle Fibrose sowie als Sklerose der intrarenalen Gefäße [1].

Zu den häufigen Erkrankungen, die eine chronische terminale Niereninsuffizienz bedingen, zählen die zystischen Nierenkrankheiten, das nephritische Syndrom, der primäre insulinabhängige Diabetes mellitus (Typ-1-Diabetes), die hypertensive Nierenkrankheit, das nephrotische Syndrom, das rapid-progressive nephritische Syndrom, die chronische tubulointerstitielle Nephritis sowie die rezidivierende und persistierende Hämaturie oder auch sonstige nekrotisierende Vaskulopathien [10]. Anhand dieser Aufzählung lässt sich sehr gut erkennen, dass sehr viele Erkrankungen unterschiedlichen Ursprungs zu einer chronisch terminalen Niereninsuffizienz führen können. Diese Erkrankungen können sowohl hereditär (angeboren) sein, die Niere direkt betreffen oder Folge einer Erkrankung sein, die ihren Ursprung in einem anderen Organ oder Organsystem hat (z.B. Diabetes mellitus oder arterielle Hypertension). Somit betrifft die terminale Niereninsuffizienz eine große Gruppe von Patienten mit einer sehr großen Altersspanne.

Wie oben beschrieben, gibt es mehrere Möglichkeiten der Behandlung der terminalen Niereninsuffizienz. Hierbei stellt die Nierentransplantation (NTx) die einzige kausale Therapie der terminalen Niereninsuffizienz dar. Sie ermöglicht ein längeres Überleben bei verbesserter Lebensqualität [8], [23], [46]. Leider ist nach der NTx aber eine lebenslange Immunsuppression nötig, um der Abstoßung der transplantierten Niere vorzubeugen [46]. Auch ist die Auswahl des passenden Organs von einigen immunologischen Faktoren abhängig, genauso wie von der Organspendebereitschaft der Bevölkerung.

## 1.2 Die Vergabe der Organe im Eurotransplantbereich

Die Vergabe von Organen in Deutschland, den Niederlanden, Belgien, Luxemburg, Österreich, Ungarn, Slowenien und Kroatien wird durch die gemeinnützige Organisation Eurotransplant vorgenommen. Somit ist ein internationales und grenzüberschreitendes Netzwerk der Organvermittlung geschaffen worden. Im Jahr 2018 sind über Eurotransplant 7401 Organe transplantiert worden, von denen 3517 Nieren waren [13].

Im Jahr 2018 befanden sich noch immer ca. 14000 Patienten auf der aktiven Warteliste von Eurotransplant. 7526 von diesen Patienten warteten auf eine Nierentransplantation. Im Jahr 2018 haben in Deutschland 2291 Nierentransplantationen stattgefunden; bei diesen Transplantationen handelte es sich 1653-mal um postmortale Spenden und 638-mal um

Lebendspenden. In Deutschland haben wir ca. 11,5 Organspender pro 1 Mio. Einwohner [10].

### 1.3.1 Das HLA-System

**Humane Leukozyten-Antigene (HLA)**, sind Zelloberflächenantigene, die Zellen einzelner Menschen wie Stempel charakterisieren und unter den Menschen variieren. Auf Grund dieser Zelloberflächenantigene werden Spenderzellen vom Empfänger als fremd erkannt, außer es handelt sich um eineiige Zwillinge, weil diese genetisch identisch sind [39], [40]. Der Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC; engl.: major histo compatibility complex) ist auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6 lokalisiert und codiert für die unterschiedlichen Klassen an HLA Molekülen [21]; er erstreckt sich über einen DNA-Bereich von mindestens vier Millionen Basenpaaren [41]. Der MHC wird nach Struktur, Funktion und der Lokalisation im Genom in drei Klassen eingeteilt [21]. Alle MHC I und II Moleküle können T-Zellen Antigene präsentieren und jedes von ihnen bindet ein anderes Spektrum von Peptiden, sodass jedes Individuum eine enorme Bandbreite verschiedener Peptide präsentieren kann [40].

Die MHC- Klasse- III Region hingegen enthält Informationen für Proteine, die unmittelbar an Immunreaktionen beteiligt sind, z.B. Komplementkomponenten oder Zytokine, wie Tumornekrosefaktor (TNF) -Alpha (24). Für die Transplantation relevant sind die HLA-Moleküle der Klasse I HLA-A, -B und -C und die HLA-Moleküle der Klasse II HLA-DR, -DQ und -DP. Dabei stellt die HLA-DR Inkompatibilität das wichtigste HLA-Klasse II Merkmal im Rahmen des Transplantatüberlebens dar [21]. Die HLA Klasse I Moleküle sind heterodimere transmembrane Polypeptidketten, die aus einer Alpha-Kette und einer assoziierten Beta-Kette, dem Beta-2-Mikroglobulin bestehen [16], [21]. HLA Moleküle der Klasse II sind ebenfalls heterodimere transmembrane Polypeptidketten mit einer Alpha- und einer Beta-Kette [16], [21] (Abb. 2).

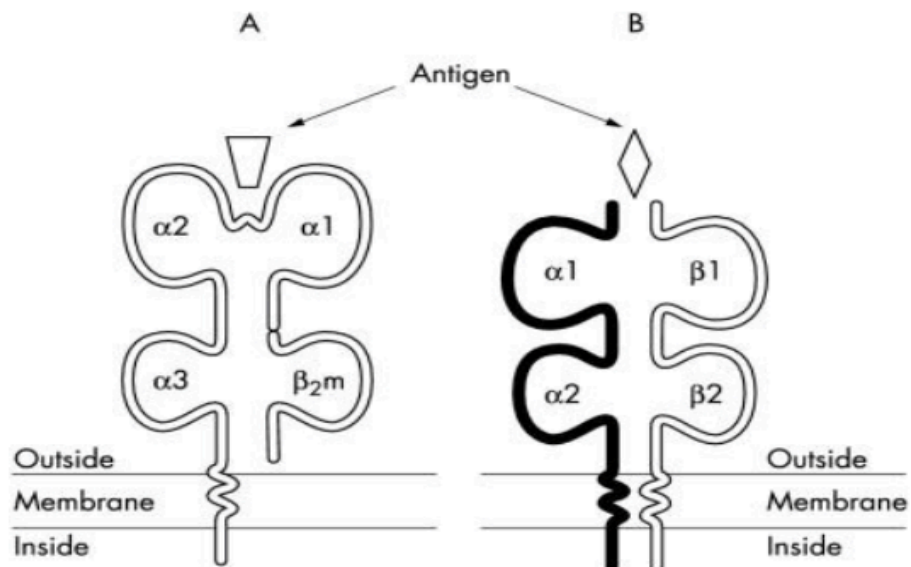


Abbildung 2: Schematische Darstellung der membrangebundenen HLA-Moleküle (nach Kelly et al., 2003) [26]; Outside bezeichnet die extrazelluläre Domäne; Inside stellt den zytosolischen Bereich dar  
**A.** HLA-Molekül Klasse I: bestehend aus einer Alpha-Kette mit 3 Domänen und einem Beta 2-Mikroglobulin. **B.** HLA-Molekül Klasse II: bestehend aus einer Alpha- und einer Beta-Kette mit jeweils 2 Domänen.

Der Polymorphismus der MHC-Moleküle betrifft vor allem die Aminosäuren der peptidbindenden Taschen und damit die Bindungsspezifität der Taschen; dieses nennt man Sequenzmotiv [40]. T-Zellen sind hochspezifisch und erkennen über ihren T-Zellrezeptor jeweils nur ein bestimmtes Peptid zusammen mit dem HLA-Molekül [21]. Jedes HLA Molekül hat verschiedene antigene Determinanten (Epitope), die in einem fremden Empfänger die Bildung unterschiedlicher Antikörper induzieren können [21]. Es ist aber auch möglich, dass gleiche Epitope auf verschiedenen HLA Molekülen vorkommen; diese werden dann zu „public determinants“ oder „cross reactive groups“ zusammengefasst [21]. HLA Moleküle der Klasse I lassen sich auf allen kernhaltigen Zellen des Organismus nachweisen. Die größte Antigendichte findet man auf Milzzellen, gefolgt von den Zellen der Lunge und der Leber. Aber auch auf Thrombozyten lassen sich HLA-Antigene der Klasse I nachweisen [16]. Im Gegensatz dazu sind die Polypeptidketten der Klasse II nicht auf allen Körperzellen zu finden. Man kann sie vor allem auf phagozytierenden Zellen wie Monozyten/Makrophagen, dendritischen Zellen und B-Lymphozyten (Antigen-präsentierende Zellen) nachweisen [16].

HLA-Moleküle sind von entscheidender Bedeutung bei der Aktivierung zytotoxischer T-Lymphozyten und T-Helferzellen. Zusätzlich ist das menschliche Immunsystem über eine Aktivierung der B-Lymphozyten in der Lage, Antikörper gegen körperfremde Proteine zu bilden, um diese zu neutralisieren [16]. In der Organtransplantation, nach Thrombozyten- und Erythrozytentransfusion oder im Rahmen einer Schwangerschaft können über den beschriebenen Mechanismus HLA-AK produziert werden, bzw. Gedächtniszellen ausgebildet werden.

### 1.3.2 Der Einfluss des HLA-Systems auf die Transplantatabstoßung

Werden HLA Moleküle auf Transplantaten als „fremd“ erkannt, kommt es zur Abstoßungsreaktion, falls dieses nicht durch Medikamente (Immunsuppressiva) verhindert wird. HLA-Klasse I Moleküle stimulieren T-Lymphozyten, die das Merkmal CD8 tragen und auch zytotoxische T-Zellen oder Effektorzellen genannt werden [21]; sie greifen z.B. infizierte Zellen, oder als „fremd“ erkannte Zellen direkt an und führen zur Apoptose der Zielzelle. Klasse II HLA-Moleküle stimulieren T-Zellen, die das Merkmal CD4 tragen. CD4-positive T-Lymphozyten differenzieren zu T-Helferzellen und sezernieren bei Kontakt mit einem Antigen die Zytokine Interferon (INF)-Gamma und TNF-Alpha. Hierdurch werden Makrophagen aktiviert und es kommt zu einer Immunreaktion vom verzögerten Typ. Darüberhinaus regen

sie B-Zellen dazu an, Antikörper zu bilden [21]. Dies sind im Fall der Transplantation die HLA-AK, die gegen das Spendergewebe gerichtet sind. Sie werden deshalb als donorspezifische HLA-Antikörper (DSA) bezeichnet [41].

### 1.3.3 Donorspezifische HLA-Antikörper und ihr Einfluss auf das Nierentransplantat

Bei einem relevanten Anteil der Patienten, die eine Nierentransplantation erhalten haben, treten nach der Transplantation DSA auf. Diese neu gebildeten DSA werden auch „de novo“ DSA (dnDSA) genannt. Die DSA können auf Basis der vor der Transplantation erfolgten HLA-Typisierung des Spenders identifiziert werden. Im Einzelfall ist die Bedeutung von DSA nicht sicher vorherzusagen. Bekannt ist, dass das Auftreten von DSA mit einem verstärkten Risiko des Transplantatverlustes in Verbindung gebracht wird [6]. Somit ist der DSA Nachweis auch ein wichtiger Biomarker in der Vorhersage einer Schädigung oder des Verlustes des Nierentransplantates [57].

Es wurde gezeigt, dass bei Vorliegen von DSA früh nach Transplantation häufig eine subakute antikörpervermittelte Abstoßung auftritt und das Transplantatüberleben dadurch gefährdet ist [34]. Aber auch chronische antikörpervermittelte Abstoßungen beeinträchtigen den Transplantationserfolg beträchtlich [46]. Insbesondere komplementbindende DSA scheinen gefährlicher für das Transplantatversagen zu sein, als nicht-komplementbindende DSA [33]. Allerdings entwickeln nicht alle Patienten mit DSA eine Abstoßungsreaktion. Die Ursache hierfür ist bisher nicht eindeutig geklärt. Die Art der DSA sowie die Art der immunsuppressiven Therapie nach NTx oder weitere Faktoren können hier eine Rolle spielen.

HLA-Antikörper können aber auch bereits vor der Transplantation vorhanden sein, wenn der Empfänger zuvor sensibilisiert wurde. Diese präformierten HLA-AK werden im Quartalscreening vor der Transplantation kontrolliert. Beim Cross-Match, dem Abgleich der Antikörper des Empfängers mit den Antigenen des Spenders durch eine lymphozytäre Kreuzprobe vor der Transplantation, sollen keine präformierten DSA nachweisbar sein. In seltenen Fällen, bei denen eine Transplantation trotz vorhandener präformierter HLA-AK erfolgen soll, wird vor der Nierenlebenspende eine Desensibilisierungstherapie durchgeführt (mit Plasmapherese, Immunabsorption, Gabe von hochdosierten Immunglobulinen sowie Rituximab), um die immunologische Barriere zu überwinden [22]. Die Transplantation kann nur bei einem negativen Cross-Match erfolgen (s.u.). Auch bei negativem Kreuztest können präformierte DSA vorliegen, die mit sensitiveren Verfahren nachweisbar sind.

#### 1.4 Die immunologische Grundlage der Nierentransplantation

Vor der Transplantation werden bei Empfänger und Spender neben der Blutgruppenbestimmung eine Typisierung der Gewebemerkmale (HLA-Merkmale), eine Untersuchung des Empfängers auf HLA-Antikörper und eine lymphozytäre Kreuzprobe durchgeführt [21]. Im Hinblick auf das langfristige Transplantatüberleben ist eine möglichst weitgehende Übereinstimmung der HLA-Merkmale anzustreben. Berücksichtigt und in einer Punktzahl ausgedrückt werden bei der Organzuteilung die Summe der „Mismatches“ (Nicht-Übereinstimmungen) der Antigene des HLA-A-, HLA-B- und HLA-DR-Locus zwischen Spender und Empfänger. Patienten mit vollständiger Übereinstimmung der HLA-Typisierung zwischen Spender und Empfänger (0-Mismatch-Allokation, sog. Full-house-Organ) erhalten bevorzugt vor allen anderen Patienten ein Organangebot. Auch hochimmunisierte Patienten, die am Acceptable Mismatch-Programm (AM-Programm) teilnehmen werden im Verteilungsalgorithmus bevorzugt, da ihre Chancen auf ein Transplantat sehr gering sind [2].

Bei Spendern und Empfängern im Alter über 65 Jahren lassen sich spezielle medizinische Bedingungen nachweisen, die eine Nierentransplantation innerhalb dieser Altersgruppe nahelegen. Die Erfolgsaussicht solcher Nierentransplantationen ist in besonderem Maße davon abhängig, dass der Ischämieschaden der Nieren durch eine wesentliche Verkürzung der Konservierungszeit möglichst gering gehalten wird. Demgegenüber hat die Übereinstimmung der HLA-Merkmale von Spender und Empfänger als Voraussetzung für die langfristige Erfolgsaussicht auf Grund der absehbar kürzeren Lebenserwartung der Empfänger eine geringere Bedeutung [2].

#### 1.5 Die immunsuppressive Therapie nach NTx

Durch die KDIGO-Leitlinie wird in der Induktionsphase, direkt im Anschluss an die NTx, eine 4fach-Therapie mit Antikörperinduktion und anschließender Erhaltungstherapie mit Calcineurininhibitoren (CNI), Mycophenolsäurepräparaten (Antimetabolite) sowie Steroiden empfohlen [55]. Mit der Erhaltungstherapie durch Gabe von Steroiden, CNIs und Mycophenolsäurepräparaten werden exzellente Kurzeitergebnisse mit 1-Jahres-Überlebensraten von bis zu 95% erreicht [46].

Als Calcineurininhibitoren stehen Ciclosporin A und Tacrolimus zur Verfügung. Die Inhibition des Enzyms Calcineurin vermindert die Dephosphorylierung des Transkriptionsfaktors „nuclear factor of activated T-cells“ (NFAT), wodurch die Transkriptionen von Interleukin(IL)-2 und TNF-Alpha gehemmt werden und als Konsequenz die Aktivierung der T-Lymphozyten reduziert wird [46]. Tacrolimus ist der Calcineurininhibitor der ersten Wahl [55], da sich in verschiedenen Studien gezeigt hat, dass Tacrolimus durch seine Wirksamkeit in der Prophylaxe

von Abstoßungsreaktionen einen Trend zu einem verbesserten Transplantatüberleben bewirken kann [55].

Zur Induktionstherapie bei der Transplantation werden Basiliximab (ein CD25-Antigen) oder T-Zell-depletierende polyklonale Immunglobuline (z.B. Antithymozytenglobulin (ATG)) eingesetzt. Auf Grund der Gefahr einer Überimmunsuppression sollte die Gabe der depletierenden Antikörper nur auf Patienten mit hohem immunologischem Risiko beschränkt werden [46].

Glucokortikoide sind immer Bestandteil der initialen Immunsuppression sowie der Abstoßungstherapie [46]. Sie fördern die Rückbildung von Entzündungsreaktionen, haben also eine antiinflammatorische Wirkung. In unserer Studie wurde Methylprednisolon verwendet, das bereits aktiv ist und nicht, wie das Prednison, über die Leber durch Metabolisierung zu Prednisolon aktiviert werden muss. Prednisolon durchquert aufgrund seiner Steroidstruktur die Zellmembran und bindet an Zellkernrezeptoren, wodurch letztlich die Transkription von Glucokortikoid-abhängigen Genen beeinflusst wird [42].

Die Antimetabolite Mycophenolat-Mofetil (MMF) und Mycophenolat-Natrium (MPA) hemmen die Inosinmonophosphat-Dehydrogenase (IMPDH) und hemmen so die de-novo-Synthese von Guanosinmonophosphat im Purinsäurestoffwechsel [46]. Sie haben ihre stärkste Wirkung in sich ständig teilenden Geweben [42]. Davon leiten sich auch ihre starken Nebenwirkungen wie Knochenmarktoxizität sowie die Entwicklung von Diarrhöen und anderen gastrointestinalen Symptomen ab. Diese Nebenwirkungen sind dosisabhängig [46] und lassen sich durch eine Reduktion dieser Therapie vermindern. Mycophenolatpräparate sollten als antiproliferative Therapie der ersten Wahl eingesetzt werden [55]. Bei Patienten mit geringem immunologischem Risiko kann auch Azathioprin eingesetzt werden.

Als weitere Proliferationshemmer können auch mTOR- Inhibitoren genutzt werden. Hierzu zählen z.B. Sirolimus und Everolimus. Sie hemmen die Proliferation und Differenzierung von Lymphozyten [46]. Klinisch zeigte sich allerdings ein erhöhtes Risiko für die Bildung von DSA unter Therapie mit mTOR-Inhibitoren, wenn diese ohne Calcineurininhibitoren eingesetzt werden [46]. Ein neuer immunsuppressiver Arzneistoff ist Belatacept, ein Fusionsprotein, das zur Costimulations-Blockade führt [46]. Es greift hemmend in die Signalübertragung zwischen antigenpräsentierenden Zellen und T-Lymphozyten ein, indem es die Bindung von CD80/CD86 an CD28 auf T-Lymphozyten inhibiert und damit deren Aktivierung verhindert. Studien zeigen, dass es zu einer deutlich geringeren de-novo-Bildung von DSA unter Belatacept kommt. Auch kommt es bei Gabe von Belatacept zu einem verminderten

Auftreten kardiovaskulärer Risikofaktoren wie Fettstoffwechselstörungen, Bluthochdruck und Diabetes mellitus [46].

Die immunsuppressive Therapie ist allerdings keine starre Vorgabe, sondern muss individuell an den Patienten und sein immunologisches Risiko angepasst werden. Mit Abnahme des Abstoßungsrisikos bei mehr als 6 Monaten nach Nierentransplantation kann die Intensität der Immunsuppression schrittweise reduziert werden. Die kombinierte Gabe von CNIs, MMF/MPA und Steroiden führt zu einer deutlichen Abnahme der Häufigkeit von Abstoßungsreaktionen [46]. Leider hat eine starke Immunsuppression auch relevante Nebenwirkungen. So führt die Immunsuppression zu einer erhöhten Inzidenz von Infektionskrankheiten, Malignomen und kardiovaskulären Erkrankungen [42], [46]. Insbesondere muss auf die erhöhte Gefahr von opportunistischen Infektionen mit Viren (Cytomegalievirus (CMV), Epstein-Barr-Virus (EBV), humanes Polyomavirus 1 (BKV)) und Pilzen (Pneumocystis jirovecii, Aspergillus und Candida spp.) geachtet werden. Typische Tumorentitäten sind nicht-melanotische Hauttumoren, lymphoproliferative Erkrankungen (sog. „post-transplant lymphoproliferative disease“) und -Sarkome [46].

#### **Wirkmechanismus**

Kortikosteroide	hemmen Entzündung; blockieren zahlreiche Zielmoleküle, z.B. Cytokine und Makrophagen
Azathioprin, Cyclophosphamid, Mycophenolat	hemmen die Proliferation von Lymphozyten durch Störung der DNA-Synthese
Ciclosporin; Tacrolimus (FK506)	hemmen die calcineurinabhängige Aktivierung von NFAT (nuclear factor of activated T-cells); blockieren die IL-2 Bildung durch T-Zellen und die T-Zell-Proliferation
Rapamycin (Sirolimus), Everolimus	hemmt die Proliferation von T-Effektorzellen durch eine Blockade der faktorabhängigen mTOR-Aktivierung

Tabelle 1: Tabellarische Auflistung der wichtigsten Wirkstoffe der Erhaltungstherapie bei der Immunsuppression nach NTx und deren Wirkmechanismus in Kurzfassung, adaptiert nach [42]

#### **1.6.1 Abstoßungsreaktionen nach Nierentransplantation**

Die Nierentransplantatabstoßung ist als histologische Veränderung in der Transplantatnierenbiopsie definiert. Die histologische Basis der Diagnose stellt die „Banff Working Classification of Renal Allograft Pathology“ dar, welche kontinuierlich überarbeitet wird [38]. Auf Grund von Unterschieden im zeitlichen Verlauf wird zwischen hyperakuter, akuter und chronischer Abstoßung unterschieden.

Die hyperakute Abstoßung tritt innerhalb von Minuten bis Stunden nach Nierentransplantation ein. Bereits vor der Transplantation sind hierbei beim Empfänger präformierte spenderspezifische Antikörper gegen Antigene des Transplantats vorhanden. Mit der Einführung des Antikörperscreenings für Patienten auf der Warteliste konnte die Rate der hyperakuten Abstoßungen drastisch reduziert werden [21].

Die akute Abstoßung, innerhalb von 10-13 Tagen nach NTx, beruht auf der T-Zell Antwort des Empfängers [40]. Histologisch kann die akute Abstoßung in eine T-Zell vermittelte und eine humorale, bzw. antikörpervermittelte Abstoßung unterteilt werden [38].

Ein später einsetzendes Versagen transplantiert Organe ist die Folge einer chronischen Schädigung des Organs [40]. Diese tritt meist Monate bis Jahre nach der Transplantation auf [21]. Unabhängig von der Ätiologie ist die chronische Transplantatschädigung irreversibel, fortschreitend und führt meist im Verlauf zum Versagen des transplantierten Organs [40]. Bei mehr als 70% der Patienten lassen sich bei Abstoßungsreaktionen donorspezifische HLA-Antikörper nachweisen [21].

Das höchste Risiko für das Auftreten einer Abstoßungsreaktion besteht in den ersten 3 Monaten nach der Transplantation [46]. Im weiteren Verlauf nach der Transplantation sinkt das Risiko für eine Abstoßung, dafür stehen andere Aspekte der Immunsuppression wie therapieassoziierte Nebenwirkungen, kardiovaskuläre Ereignisse und Tumorerkrankungen mehr im Vordergrund [38]. Als prädisponierende Faktoren für das Auftreten einer Abstoßungsreaktion gelten eine kalte Ischämiezeit von über 24 Stunden, eine ungünstige Alterskonstellation mit älterem Spender und jungem Empfänger, Blutgruppeninkompatibilität oder eine hohe Anzahl diskrepanter HLA-Merkmale [38], [46]. Aber auch eine breite Immunisierung, eine Steroidminimierung oder Infektionen, wie bakterielle Pyelonephritis oder CMV-Infektionen, gelten als Risikofaktoren einer akuten Abstoßungsreaktion [38].

Eine entscheidende Rolle bei der chronisch humoralen Abstoßung spielen antikörpervermittelte Mechanismen durch DSA [6], [21], [46]. Die chronische, durch aktive Antikörper vermittelte, Abstoßung wurde als wichtigste Ursache des späten Transplantatverlustes identifiziert [38].

Das empfängerbedingte Risiko, eine Abstoßungsreaktion zu entwickeln, steigt durch eine positive Anamnese für vorangegangene Abstoßungsepisoden, bei DSA Nachweis oder nach immunisierenden Ereignissen (wie Bluttransfusionen, Schwangerschaften oder vorherigen

Transplantationen) [22], [38], [46]. Der Transplantatabstoßung als unerwünschter Immunantwort wird mit der Immunsuppression entgegengewirkt [42].

### 1.6.2 Die Therapie der Abstoßungsreaktionen

Die Therapie der humoralen Abstoßung sollte beim Nachweis der drei Kriterien der humoralen Rejektion (Transplantatschädigung, CD4-Färbung in den peritubulären Kapillaren, Nachweis von zirkulierenden donorspezifischen HLA-Antikörpern) eingeleitet werden, aber auch bei Risikokonstellationen (vorangegangenen Desensibilisierung bzw. nach dem Nachweis von präformierten donorspezifischen HLA-Antikörpern) in Betracht gezogen werden [38].

Bei T-Zell-vermittelten Abstoßungsreaktionen hat sich eine Behandlung mit 3-5 mg/kg Methylprednisolon (250-500 mg pro Tag) für 3-5 Tage als effektiv erwiesen. Bei inadäquatem Ansprechen oder dem Nachweis einer vaskulären Abstoßung muss häufig ein T-Zell-depletierender Antikörper mit Gabe über 7-14 Tage hinzugefügt werden. Bei Patienten, die zu diesem Zeitpunkt als CNI Ciclosporin A als Dauerimmunsuppression einnehmen, sollte ein Wechsel des Regimes auf Tacrolimus erwogen werden. Bei Patienten unter steroidfreier Immunsuppression sollte ein Wiederbeginn der Steroide in Betracht gezogen werden [38]. Steroidresistente Abstoßungen werden mit ATG behandelt [22].

In der klinischen Praxis wird empfohlen, die pathologischen Antikörper mittels Plasmaseparation zu entfernen und eine Inhibition bzw. Suppression der Antikörperproduktion mittels intravenöser Immunglobuline (IVIg) einzuleiten. Zusätzlich kann die Gabe des Anti-B-Zell-Antikörpers Rituximab (anti-CD20 AK) erwogen werden. In therapierefraktären Fällen kann außerdem die Gabe von Eculizumab (anti-C5 AK) erwogen werden, einem humanisierten monoklonalen Antikörper, der die terminale Kaskade der Komplementaktivierung blockiert [20], [38]. Außerdem steht Bortezomib, ein Proteasom-Inhibitor zur Therapie der Abstoßungsreaktion zur Verfügung [20]. Auch kann die auf T-Zellen-gerichtete Therapie durch hochdosierte Kortikosteroide bzw. T-Zell-depletierende Antikörper ergänzt werden [38].

Die chronische Abstoßungsreaktion gilt immer noch als schwer therapierbar. Unter Umständen sollte eine Optimierung bzw. Steigerung der Dauerimmunsuppression mit Wechsel zu einer Tacrolimus-MMF-basierten Therapie erwogen werden [38].

Insgesamt scheinen Episoden einer T-Zell-vermittelten Abstoßung, die auf eine Therapie mit einer (Fast-)Normalisierung der Retentionswerte reagieren, nicht mit einem schlechteren Transplantatüberleben vergesellschaftet zu sein. Im Gegensatz dazu sind vaskuläre Abstoßungsreaktionen, spät eintretende Abstoßungsreaktionen (>3 Monaten) und

Abstoßungsreaktionen, bei denen die Nierenfunktion nicht wieder zum Ausgangsniveau zurückkehrt, mit einem schlechteren Nierentransplantatüberleben assoziiert [38]. Derzeit gibt es aufgrund der noch zu geringen Evidenz keine allgemein gültigen Aussagen zu Therapieempfehlungen nach Antikörperbildung, sodass therapeutische Maßnahmen gegenwärtig individuell für den jeweiligen Patienten angepasst werden. Dabei können sich Therapieansätze von Zentrum zu Zentrum teils deutlich unterscheiden. Ein Teil dieser Arbeit besteht darin, die unterschiedlichen durch DSA-Nachweis ausgelösten Therapien in unserer Patientenkohorte zu beschreiben.

## 2. Fragestellung

Die Entwicklung von DSA gilt als unabhängiger Risikofaktor für den Organerhalt, die Dauer des Organüberlebens und die Letalität nach NTx [27]. Im Jahr 2010 wurde ein systematisches DSA Screening in der NTx Nachsorge in unserem Zentrum implementiert und seither zunehmend durchgeführt. Unser Algorithmus gibt vor, dass zum Zeitpunkt der NTx und dann über die ersten zwei Jahre eine ½ jährliche Kontrolle auf DSA stattfindet. Wenn DSA vorhanden sind, sollte eine vierteljährliche Kontrolle erfolgen. Die Langzeitnachsorge der DSA Patienten ist risikoadaptiert. Es wird geraten, bei einer Reduktion der Immunsuppression sowie bei einer Verschlechterung der Transplantatfunktion eine erneute Kontrolle der DSA einzuleiten.

Diese Empfehlungen sind zentrumsbasiert und (noch) kein Leitlinienstandard. Von dieser Diagnostik erhofft man sich eine präzisere individuelle Führung der Immunsuppression mit dem Ziel, ein möglichst langes Transplantat- und Patientenüberleben zu erreichen.

Die Datenerhebung zu dieser Arbeit erfolgte durch mich und eine weitere Doktorandin; die Frage nach der Prävalenz und Inzidenz der DSA und die Bewertung möglicher Risikofaktoren für DSA in unserem Kollektiv wird daher von meiner Kollegin Lisa Marie Meyer beschrieben werden. Meine Fragestellung beschäftigt sich mit dem **Einfluss eines positiven DSA-Nachweises auf die Therapie und deren Wirkung auf das Outcome, d.h. das Patienten- und Transplantatüberleben, sowie auf die Transplantatfunktion und somit auf den Krankheitsverlauf der Patienten nach NTx.**

Folgende Fragen sollen hierfür im Einzelnen beantwortet werden:

1. Zur Beschreibung der durch DSA-Erstdiagnose (DSA-ED) ausgelösten Diagnostik:
  - Hat eine Nierenpunktion zum DSA-ED stattgefunden? Wenn ja, mit welcher Diagnose?

- Hat ein ärztliches Gespräch zur Beurteilung der Adhärenz des Patienten stattgefunden?
  - Gibt es Infektionserkrankungen die im direkten zeitlichen Zusammenhang mit der DSA-ED stehen?
2. Zur Beschreibung der durch die DSA-ED ausgelösten Therapie:
    - Wurde die Immunsuppression des Patienten nach der DSA-ED intensiviert?
    - Ist eine zusätzliche Abstoßungstherapie eingeleitet worden?
    - Hat keine Therapieänderung nach DSA-ED stattgefunden?
  3. Zur Beschreibung der Entwicklung der Nierenfunktion von Patienten mit DSA: Serum-Kreatinin, Kreatinin-Clearance, eGFR CKD (engl.: estimated glomerula filtration rate, berechnete glomeruläre Filtrationsrate), Albuminurie und Anzahl der Lymphozythen zu den Zeitpunkten 1, 2, 3, 6, 9 und 12 Monate vor der Erstdiagnose von DSA, zum Zeitpunkt der DSA-ED und 1, 2, 3, 6, 9 sowie 12 Monate nach der Erstdiagnose von DSA. Zum Vergleich der Nierenfunktion (besser, gleich, schlechter) vor, während und nach der DSA-ED.
  4. Zur Beschreibung des Outcome bei Patienten mit und ohne DSA:
    - Wie war das Transplantatüberleben der untersuchten Patienten bis 2018?
    - Wie war das Patientenüberleben insgesamt bis 2018? Das Patientenüberleben insgesamt bezieht sich dabei auf den kombinierten negativen Endpunkt aus Patientenversterben oder Transplantatfunktionsverlust; es bezeichnet somit das Überleben mit funktionierendem Transplantat.
    - Beschreibung der aktuellsten Nierenfunktion und der CNI-Spiegel für alle Patienten mit funktionierendem Transplantat.

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1 Datenerhebung und Patientenkollektiv**

Zur Beantwortung der in Kapitel 2 formulierten Fragestellungen wurde die vorliegende Arbeit in Form einer retrospektiven monozentrischen Beobachtungsstudie erstellt. Die HLA-Typisierung der Spender und Empfänger sowie die Ergebnisse der Untersuchungen auf transplantationsrelevante Antikörper vor der Transplantation erhielten wir aus dem Laborprogramm „Eurolab“ der Transfusionsmedizin des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein Campus Lübeck sowie aus der Datenbank „ENIS“ der Stiftung Eurotransplant International Foundation. Die Erhebung der Patientendaten erfolgte durch das Studium von Arztbriefen, Untersuchungsbefunden, Patientenakten und Verlaufsdokumentationen aus der ambulanten Nachsorge der Nephrologie, Medizinische Klinik 1, sowie durch Auswertung der

stationären Akten des Transplantationszentrums und Zuhilfenahme des Krankenhaus-Informationsprogrammes „ORBIS“ des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein Campus Lübeck. Bei unserer Studie handelt es sich um eine Längsschnittstudie.

Das Studium der uns zur Verfügung gestellten Daten und das Einfügen der Daten in das Excel-Datenblatt nahmen wir zu zweit vor, jede Doktorandin bearbeitete die Hälfte der Patientenakten und steuerte den entsprechenden Anteil der Daten für die Gesamtstichprobe bei. Wir fügten die erhobenen Daten am Ende zu einem gemeinsamen Datenblatt zusammen. Daraufhin kontrollierten wir die Tabelle. Die Daten wurden anschließend entsprechend der unterschiedlichen Fragestellungen ausgewertet.

Für das Untersuchungskollektiv ermittelten wir die Daten von 623 nierentransplantierten Patienten, die sich im Zeitraum vom 01.01.2010 bis 31.12.2016 zur post-operativen Nachsorge in der Ambulanz der Nephrologie, Medizinische Klinik 1, des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein Campus Lübeck befanden. Die eingeschlossenen Patienten wurden vom 01.01.2010 bis (längstens) zum 31.07.2019 oder bis zum Funktionsverlust des Transplantates beobachtet. Zu >99% war die ethnische Herkunft unseres Kollektives kaukasisch.

Einschlusskriterien:

1. Die Patientenvorstellung zur post-operativen Nachsorge in der Ambulanz muss im Zeitraum vom 01.01.2010 bis 31.12.2016 erfolgt sein.
2. Daten zur Diagnostik der HLA-AK im post NTx Verlauf müssen vorliegen.
3. Die Patienten in der Posttransplantationsnachsorge waren bis zum Transplantatfunktionsverlust in der Studie eingeschlossen. Patienten, die bei der ersten Diagnostik der HLA-AK bereits wieder an der Dialyse waren oder vor 2010 wieder an der Dialyse waren und sich zur Listung für die Warteliste vorstellten, wurden daher ausgeschlossen.
4. Die Patienten mussten sich mit der retrospektiven Auswertung der Krankenakte einverstanden erklärt haben.

Die Erhebung unserer Daten aus den Patientenakten fand von 01.06.2018 bis einschließlich 31.07.2019 statt.

Wenn die ursprüngliche Typisierung des Spenders nicht ausreichend differenziert war, um zu beurteilen, ob DSA vorlagen (weil die Patienten AK gegen Merkmale aufwiesen, für die keine Typisierung des Spenders vorlag, oder allelspezifische Antikörper gegen ein nur niedrigauflösend bestimmtes Merkmal des Spenders vorhanden waren), wurde versucht, eine

erweiterte Typisierung durchzuführen. Bei 6 Patienten konnte diese zusätzliche Typisierung auf Grund von fehlendem Material nicht durchgeführt werden, so dass diese aus der Studie ausgeschlossen wurden.

Die Patienten, die im Beobachtungszeitraum nach Transplantation einen positiven DSA Nachweis hatten (DSA(+)-Gruppe, n= 120) werden im ersten Teil der Arbeit genauer analysiert. Anschließend werden im 2. Teil der Arbeit Transplantatüberleben und Langzeitoutcome sowie die aktuelle Transplantatfunktion der Patienten mit funktionierendem Transplantat mit dem der Patienten ohne DSA (DSA(-)-Gruppe, n= 503) verglichen. Bei den 623 Fällen erhielten 10 Patienten 2 Nierentransplantationen im Untersuchungszeitraum, wobei jedes Transplantat als eigenständiger Fall gewertet wurde. Die Transplantationen wurden entsprechend ihres DSA-Nachweises der jeweiligen Gruppe zugeordnet.

Erhoben wurden Daten (A) der Immungenetik, wie die HLA-Antigene von Empfänger und Spender und HLA-AK der Empfänger, sowie donorspezifische HLA-AK, (B) der Nierenfunktion, (C) der immunsuppressiven Therapie, jeweils vom Zeitpunkt des ersten Ambulanzbesuchs nach Transplantation bis zum Zeitpunkt der letzten ambulanten Vorstellung der transplantierten Patienten mit funktionierendem Transplantat in unserer Ambulanz während des Untersuchungszeitraums.

Für die Beurteilung des Risikos, HLA-AK zu entwickeln, wurden die charakteristischen Daten zum Transplantationsaufenthalt inklusive der immunsuppressiven Therapien, den renalen Vorerkrankungen und der für die Nierenfunktion relevanten Vorerkrankungen, der neu aufgetretenen Erkrankungen inklusive Transplantations-assoziiertes Erkrankungen wie Abstoßung, Virusinfektion, kardiovaskuläre Erkrankungen sowie Malignome erfasst. Diese Daten werden sich hauptsächlich in der Dissertation von Frau Lisa Marie Meyer wiederfinden.

Zur Beurteilung der klinischen Situation zum Zeitpunkt der Erstdiagnose von DSA (DSA-ED) wurden für diese Patienten (nach Möglichkeit der vorhandenen Daten), in einem Zeitraum von 12 Monaten vorher bis 12 Monate danach, die immunsuppressive Therapie (inklusive spezieller Abstoßungstherapien), die Nierenfunktion im Verlauf, neu aufgetretene Infekte während des Jahres vor und nach DSA-ED, sowie Transplantations-assoziiertes Erkrankungen wie Abstoßung, Infektionen, Virusinfektion, kardiovaskuläre Erkrankungen und Malignome nach NTx erfasst. Außerdem wurden das Langzeit- und Transplantatüberleben der Patienten ermittelt.

Der Erhebungszeitraum der aktuellen Befunde zur Transplantatfunktion erstreckte sich resultierend vom letzten Dateneintrag, vom 01.06.2018 bis zum 31.07.2019.

Für den Verlauf der Immunsuppression ein Jahr vor bis ein Jahr nach DSA-ED sind die Gaben von Methylprednisolon, Tacrolimus, Ciclosporin A, MMF und MPA berücksichtigt worden. Sonstige Immunsuppressiva wie z.B. ATG oder Eculizumab sind für den Verlauf in der Auswertung nicht berücksichtigt worden, da sie nur vereinzelt verabreicht worden sind.

### 3.2 Variablen

Da die von uns erhobenen Daten für zwei Doktorarbeiten genutzt worden sind, haben wir mehr Variablen erhoben als es für diese Arbeit alleine nötig gewesen wäre. Im Anhang findet sich eine Liste aller Variablen, die in dieser Arbeit berücksichtigt worden sind (s. 8.4).

Die erfassten Daten entsprechen dem jeweiligen Diagnostik- und Therapiestandard; diese wurden jedoch während der Zeit unserer Datenerfassung von 2010-2019 geändert. Als Grundlage der Einordnung der Abstoßungsreaktionen nahmen wir die Banff-Klassifikation durch den histopathologischen Nachweis der Nephropathologie. Auch die Banff-Klassifikation wurde im Untersuchungszeitraum mehrfach geändert; hierbei kam es 2013, 2015 und 2017 zu Modifikationen [3], [19]. Besondere Berücksichtigung fand bei uns auch das Virusscreening für das Polyomavirus nach Zentrumstandard. Die antivirale Cytomegalievirus-Prophylaxe richtete sich risikoadaptiert nach dem serologischen Status von Spender/ und Empfänger (-/-= keine Prophylaxe; +/-= 6 Monate Prophylaxe; ++ und -/+ = 3 Monate Prophylaxe).

Als Transplantatfunktionsverlust zählten wir Patienten mit einer persistierenden Dialyse >3 Monate. Wenn bei der Immunsuppression kein genauer Wert angegeben war, ist dieses mit „x“ als „missing value“ markiert worden und nicht in der Auswertung berücksichtigt worden. Wenn nicht alle Laborwerte an einem Tag gemessen worden sind, so wurden die Untersuchungen, die mit maximal einem Monat zeitlicher Differenz stattgefunden hatten, miteinbezogen. Die eGFR CKD ist bei Patienten, die sich vor dem Jahr 2012 in der Nachsorge befanden, an Hand der „Modification of diet in renal disease“ (MDRD) berechnet worden (früher ml/s x 60 nach MDRD auf 1,73 m<sup>2</sup> Körperoberfläche); seit dem Jahr 2012 ist eGFR CKD durch das Labor bestimmt worden. Bei Patienten ohne diese Angabe ist die eGFR CKD mit Hilfe des Serum-Kreatinins, des Alters und des Geschlechtes unter Berücksichtigung der Hautfarbe errechnet worden (gemäß Standardformel [44]).

### 3.3 Nachweis von DSA HLA-Antikörpern

#### 3.3.1 Methoden zur Detektion der HLA-Antikörper

- Der **ELISA** (Enzyme Linked Immunosorbent Assay), der enzymgekoppelte Immunadsorptionstest, ist ein direkter Bindungstest für Antikörper und wurde ursprünglich als Suchtest verwendet [54]. Der ELISA eignet sich zum Nachweis von HLA-Klasse I- und HLA-Klasse II-Antikörpern [56].

- Die **Luminex** Technologie ist heutzutage die sensitivste Methode zum Nachweis von DSA [54]. Hierbei handelt es sich um eine durchflusszytometrische Technik. Dieses Nachweisverfahren ermöglicht die quantitative Messung von mehreren Antikörpern in einem einzigen Ansatz. Mikropartikel (Beads) als feste Träger, die mit einem bestimmten Fluoreszenzfarbstoff markiert sind, werden mit HLA-Antigenen beschichtet. Diese werden dann mit der Serumprobe versetzt um mit dem gegebenenfalls vorhandenen zugehörigen Antikörper zu reagieren [8], [56]. Der Antikörper wird nachgewiesen, indem man einen zweiten Antikörper zusetzt (Anti-Human-Globulin-Antiserum), der an das Fc-Fragment des HLA-Antikörpers bindet und mit einem anderen Fluoreszenzfarbstoff verknüpft ist. Die Fluoreszenz von Mikropartikeln und Sekundärantikörper wird mit zwei Lasern angeregt und gleichzeitig gemessen. Sie ist ein Maß für die Menge des gebundenen Antikörper [39].

#### 3.3.2 Teststrategien

Es lassen sich unterschiedliche Testlevel bei der Bestimmung von HLA-Antikörpern definieren.

- Beim ersten Testlevel handelt es sich um einen **Suchtest zum Nachweis von HLA-AK**. Hierfür kommen ELISA oder Luminex Verfahren zum Einsatz. Für den Suchtest werden die Beads mit einer Mischung von HLA-Klasse I bzw. HLA-Klasse II Merkmalen mehrerer Menschen beschichtet. Hierdurch kann herausgefunden werden, ob HLA Antikörper der Klasse I bzw. Klasse II vorhanden sind.

- Das zweite Testlevel stellt der **Panelreaktivitäts-Test** dar. Dieser kann auch als klassischer Differenzierungstest bezeichnet werden. Durch ihn lassen sich einzelne HLA-Spezifizierungen (HLA-A, -B, -Cw für Klasse I und HLA- DR, -DQ und -DP für Klasse II) bei niedrigem und mittlerem Panel-reaktiver Antikörper(PRA)-Wert bestimmen. Benutzt werden hierzu das ELISA oder das Luminex Verfahren. Der PRA-Wert gibt den prozentualen Anteil der Testansätze (z. B. Beadsorten oder Zellen) an, mit denen das Serum des Patienten im jeweiligen Test reagiert hat [21]. Für den Panelreaktivitäts-Test werden die Beads mit HLA-

Klasse I bzw. HLA- Klasse II Merkmalen von nur einem Menschen (dem Spender) beschichtet.

- Das dritte Testlevel, der „**Single antigen beads**“ (**SAB**) oder **Einzelantigentest**, ermöglicht eine sehr sensitive Differenzierung der HLA-AK. Er wird in der Regel mit dem Luminex Verfahren durchgeführt [54]. Hierfür werden die Beads mit jeweils nur einem HLA-Antigen beschichtet. Diese Methode ermöglicht eine HLA-Antikörper Spezifizierung bei hohen PRA-Werten.

### 3.3.3 Für das Studienkollektiv durchgeführte Testungen

Die Testung der Patienten auf donorspezifische HLA-Antikörper fand durch das Institut für Transfusionsmedizin des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein Campus Lübeck statt. Alle Seren wurden zunächst mit einem Screeningtest untersucht (bis 20.02.2014 ELISA-Screeningtest, ab 21.2.2014 Luminex-Screeningtest). Als Suchtest sind im Zeitraum von 2010-2018 LABScreen® Mixed (OneLambda, Canoga Park, CA, USA) und ABScreen® (Bio-Rad, Dreieich, Deutschland) genutzt worden. Bei im Screeningtest positiven Seren wurde ein Differenzierungstest mittels ELISA oder Luminex angeschlossen. Als Differenzierungstests sind im Zeitraum von 2010-2018 zur Posttransplantationsdiagnostik LABSceen PRA® und LABSceen Single Antigen® (OneLambda, Canoga Park, CA, USA) sowie ABIdent® (Bio-Rad, Dreieich, Deutschland) genutzt worden. Die Reaktionsstärke der donorspezifischen HLA-AK wurde mittels Single-Antigen Test bestimmt. Nur der Erstrnachweis von DSA HLA-AK nach NTx ist von uns berücksichtigt worden. Später zusätzlich aufgetretene DSA anderer Spezifitäten wurden nicht berücksichtigt.

### 3.4 Statistische Methoden

Die Daten sind unter Verwendung des Programms Microsoft Excel, Version 2010 (Microsoft Corporation, Redmond, USA) in einer Tabelle zusammengefasst worden. Eine Pseudonymisierung der Daten erfolgte über einen spezifisch festgelegten Schlüssel. Unsere Excel Datenblätter sind in das Datenverarbeitungsprogramm IBM SPSS Statistics, Version 25 (IBM Corporation, Armonk, USA) importiert worden und wurden dann mit Hilfe von IBM SPSS Statistics statistisch ausgewertet. Zur Beschreibung der Patientencharakteristika sowie der Nierenfunktion und der immunsuppressiven Therapie vor und nach DSA-ED erfassten wir den Median mit Range, bzw. die Mittelwerte mit Standardabweichung; gegebenenfalls wurden die Mittelwerte per „t- Test“ und die Mediane per „U-Test“ verglichen.

Die Hypothesen aus der Fragestellung wurden zu einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5% getestet. Zum Vergleich der zwei Gruppen (DSA(+)-Gruppe versus DSA(-)-Gruppe) hinsichtlich kategorialer Variablen gebrauchten wir den Chi-Quadrat-Test, alternativ Fisher's

exakten Test bei geringem Stichprobenumfang sowie den Log-Rank Test zur Darstellung des Überlebens mittels Kaplan-Meier-Kurven. Die Ergebnisse der deskriptiven Statistik werden im Text der Übersichtlichkeit halber auf eine Stelle nach dem Komma gerundet angegeben. Für die Ergebnisse der numerischen Variablen wird die folgende Schreibweise verwendet: Mittelwert± Standardabweichung. Die grafische Darstellung der Ergebnisse erfolgte unter Verwendung des Programms Excel. Das Überleben wurde in Form von Kaplan-Meier-Kurven mit Hilfe des Programms SPSS dargestellt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Beschreibung des gesamten Patientenkollektives

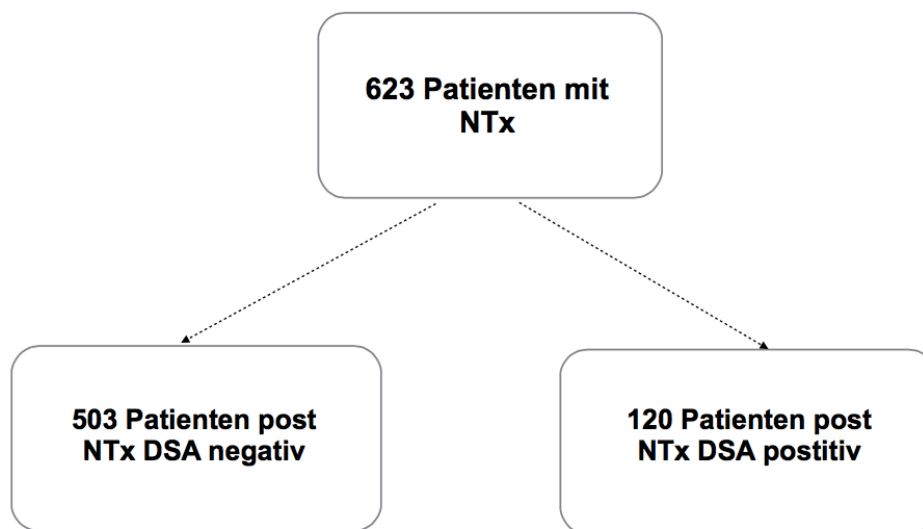


Abbildung 3: Grafische Darstellung des Patientenkollektives. Zusammensetzung der DSA(+)- und DSA(-)-Gruppe.

Die Stichprobe unserer retrospektiven Studie enthielt n= 623 Patientenfälle mit NTx von 1986 bis 2016 und Nachbeobachtung von 2010 bis 2019. 33 der untersuchten Patienten zeigten präformierte donorspezifische HLA-Antikörper. 28 dieser Patienten entwickelten zusätzlich de-novo DSA HLA-AK nach Transplantation und wurden zur DSA(+)-Gruppe gezählt, 5 Patienten mit präformierten donorspezifischen HLA-Antikörpern entwickelten keine weiteren dnDSA im Verlauf und wurden zur DSA(-)-Gruppe gezählt. Alle n= 28 Patienten mit präformierten donorspezifische HLA-Antikörpern, die dnDSA entwickelten, zeigten diese bereits im ersten Jahr nach NTx.

Unsere Stichprobe enthielt insgesamt 120 Patienten mit DSA HLA-Antikörpern (19,3%; DSA(+)-Gruppe) und 503 Patienten ohne donorspezifische HLA-Antikörper (80,7%; DSA(-)-

Gruppe) (s. Abb. 3). 55 Patienten (45,8%) der 120 Patienten mit DSA HLA-Antikörpern waren positiv für HLA-Antikörper der Klasse I (A, B, Cw), während bei 52 Patienten (43,3%) HLA-Klasse-II-Antikörper nachgewiesen wurden (DR, DQ, DP). Insgesamt 13 (10,8%) der Patienten der DSA(+)-Gruppe präsentierten Antikörper gegen beide HLA-Klassen (s. Abb. 4).

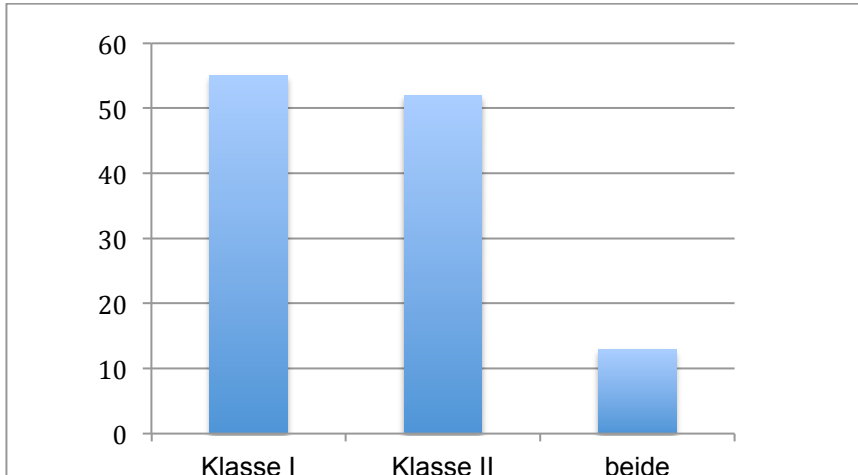


Abbildung 4: Häufigkeit des DSA Nachweises nach HLA-Klassen sortiert (n=120). Nur Klasse I: 55 Patienten; nur Klasse II: 52 Patienten; Patienten mit DSA Nachweis für beide Klassen: 13 Patienten.

Bei der Auswertung der einzelnen Loci zeigt sich, dass DSA HLA-AK DQ-Merkmale am häufigsten vertreten waren (28,9%). An zweiter Stelle folgten die HLA-Antikörpern gegen HLA-B (21,7%). Antikörpern gegen HLA-A- (19,3%) und HLA-DR-Merkmale (18,7%) traten vergleichbar häufig auf (s. Abb. 5).

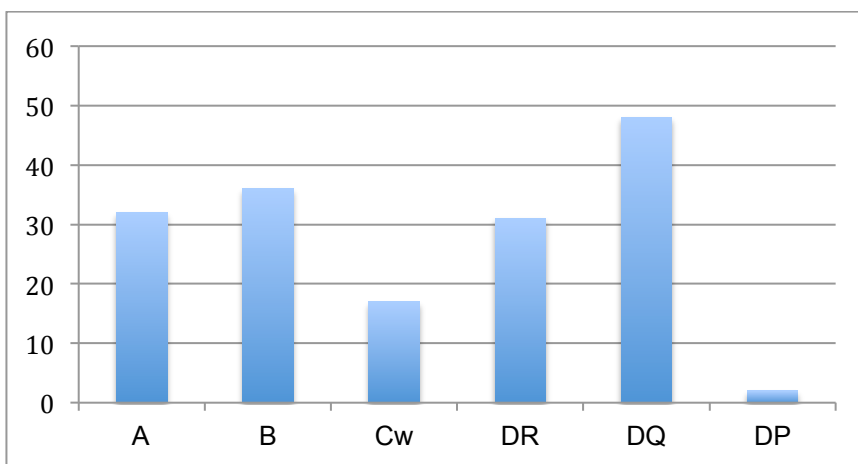


Abbildung 5: Häufigkeit des Auftretens einzelner DSA Spezifitäten (n= 166). Antikörper gegen HLA-A n= 32 ; Antikörper gegen HLA-B n= 36; Antikörper gegen HLA-Cw n= 17; Antikörper gegen HLA-DR n= 31; Antikörper gegen HLA-DQ n=48; Antikörper gegen HLA-DP n= 2.

Insgesamt waren 495 (79,5%) der 623 Patienten zum Zeitpunkt der Transplantation <65 Jahre alt. 128 Patienten (20,5%) waren zum Transplantationszeitpunkt ≥65 Jahre alt. Das Durchschnittsalter der Empfänger unterschied sich in beiden Gruppen nicht (DSA(+)-Gruppe:

49,5±15,3 Jahre; DSA(-)-Gruppe: 50,9±14,0 Jahre; Chi-square Test, p= 0,935).

Bei der DSA(+)-Gruppe hatten wir bei den Transplantatempfängern eine ähnliche Geschlechterverteilung (55 weibliche Patienten (45,8%) und 65 männliche Patienten (54,2%)). In der Geschlechterverteilung der DSA(-)-Gruppe bei den Transplantatempfängern hatten wir mit 182 weiblichen Patienten (36,2%) und 321 männlichen Patienten (63,8%) einen etwas geringeren weiblichen Anteil. Dieser Unterschied erwies sich zwar nicht als statistisch signifikant, war jedoch als Trend am geringen p-Wert deutlich erkennbar (Chi-square Test, p= 0,05).

In der DSA(+)-Gruppe waren insgesamt 39 Patienten (32,5%) retransplantiert. 24 dieser Patienten hatten die zweite NTx erhalten (61,5%), 9 Patienten die dritte NTx (23,1%), 3 Patienten die vierte NTx (7,7%) und 1 Patient die fünfte NTx (2,6%). Zusätzlich erhielt ein Patient eine Pankreas Tx (2,6%) im Vorhinein.

Bei der DSA(-)-Gruppe waren insgesamt 99 Patienten retransplantiert (19,7%). 64 dieser Patienten hatten die zweite NTx erhalten (64,6%). Zweiundzwanzig Patienten aus der DSA(-)-Gruppe (22,2%) erhielten die dritte NTx und 4 Patienten (4,0%) die vierte NTx. Es gab unter den Patienten der DSA(-)-Gruppe 11 Pankreas Transplantationen (Tx) im Vorhinein (11,1%) und einen Patienten mit einer Leber Tx (1,0%). Der Anteil der vortransplantierten Patienten in der DSA(+)-Gruppe war signifikant höher, als in der DSA(-)-Gruppe (Chi-square Test, p= 0,002).

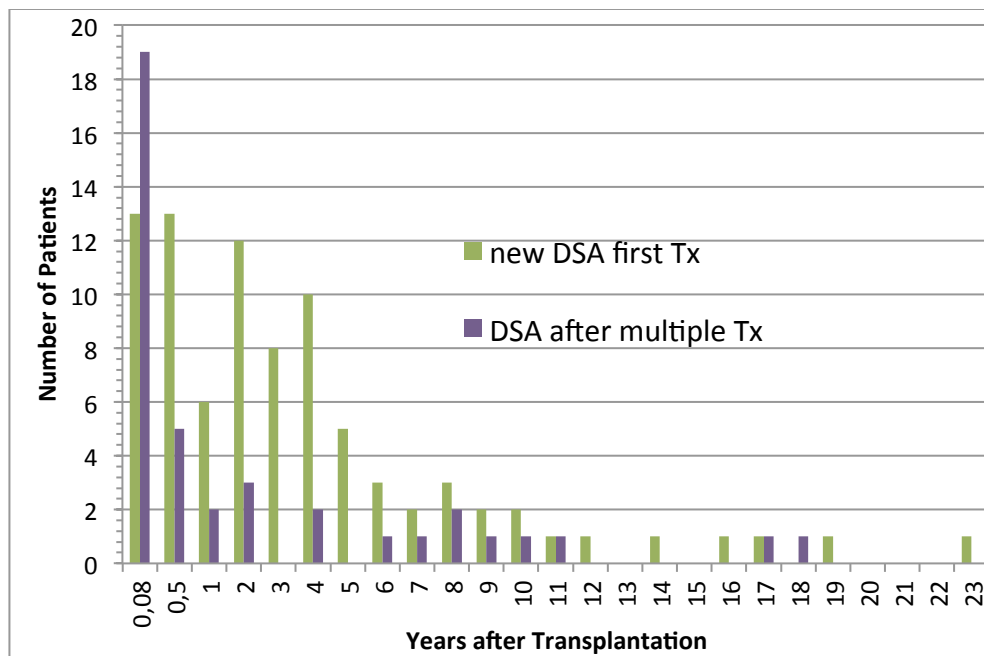


Abbildung 6: DSA Auftreten im zeitlichen Verlauf. Gemeinsame Abbildung aus unserer Veröffentlichung „Prevalence and

incidence of donorspecific HLA antibodies in a cohort of kidney transplant patients from a single center outpatient clinic from 2010 until 2016“ ESOT Congress 2019; Copenhagen.

Der Anteil der Lebendspenden war in der DSA(+)-Gruppe und der DSA(-)-Gruppe nicht signifikant unterschiedlich (Chi-square Test,  $p= 0,389$ , s. Tab. 2). Auch die Geschlechterverteilung der Spender und das durchschnittliche Alter der Spender unterschieden sich nicht für unsere zwei Gruppen (s. Tab. 2).

		DSA (n=120) (19,3%)	Missing data	No DSA (n=503) (80,7%)	Missing data	p- Wert
Geschlechterverteilung Empfänger	weiblich	55 (45,8%)	0	182 (36,2%)	0	0,05
	männlich	65 (54,2%)		321 (63,8%)		
Empfänger Durchschnittsalter bei NTx in Jahren		49,5±15,3 Range: 3,41- 80,1	0	50,9± 14,0 Range: 9,8-79,3	0	0,935
Vortransplantationen	Insgesamt vortransplantierte Patienten	39 (32,5%)	1	99 (19,7%)	5	0,002
	davon retransplantiert Niere	24 x 1 (61,5%); 9 x 2 (23,1%); 3 x 3 (7,7%); 1 x 4 (2,6%)		64 x 1 (64,6%); 20 x 2 (22,2%); 3 x 3 (3,0%)		
	Vortransplantiert Pankreas	1 (2,6%)	0	11 (11,1%)	1	
	sonstige	1 (2,6%)	0	1 (1,0%)	1	
ESP (Spender und Empfänger >65 Jahre)	Pat. >65 Jahre	28	6	102	22	0,454
	Davon als ESP ausgezeichnet	22		79		
Transplantatart	Lebendspende	42 (35,0%)	0	154 (30,9%)	5	0,389
	Cadaver	78 (65,5%)		344 (69,1%)		
Durchschnittsalter Spender bei NTx in Jahren		51,4± 16,9 Range: 3-79	2	51,1± 15,8 Range: 4- 89	9	0,124
Geschlechterverteilung Spender	weiblich	52 (43,3%)	1	238 (47,3%)	7	0,2
	männlich	67 (55,8%)		258 (51,3%)		

Tabelle 2: Patientencharakteristika in tabellarischer Darstellung.

## 4.2 Beschreibung der durch DSA-Diagnose ausgelösten Diagnostik

### 4.2.1 Indikationsbiopsien und Abstoßungsreaktionen

Sowohl in der DSA(+)-Gruppe als auch in der DSA(-)-Gruppe kam es zu Abstoßungsreaktionen. Die Inzidenz der akuten Abstoßung nach NTx für alle Patienten

entsprach insgesamt 20,4% (127 von n=623 Patienten).

Von den durchgeführten Indikationsbiopsien zum DSA-ED (n=46) gab es 25 Fälle von Abstoßungsreaktionen (54,3%). Dabei waren 18 Fälle akute Abstoßungen (39,1%). Die Patienten hatten zum DSA-ED am häufigsten eine akute zelluläre Abstoßung (19,6%) oder eine akute „antibody mediated rejection“ (ABMR) (19,6%). Akute Abstoßungen machten somit etwa 2/3 der Abstoßungsreaktionen zum DSA-ED aus, während chronische Abstoßungsreaktionen etwa 1/3 (15,2%) der Abstoßungsreaktionen ausmachten. Bei 21 Patienten (45,7%) konnte zum DSA-ED keine Abstoßungsreaktion nachgewiesen werden (s. Abb. 7).

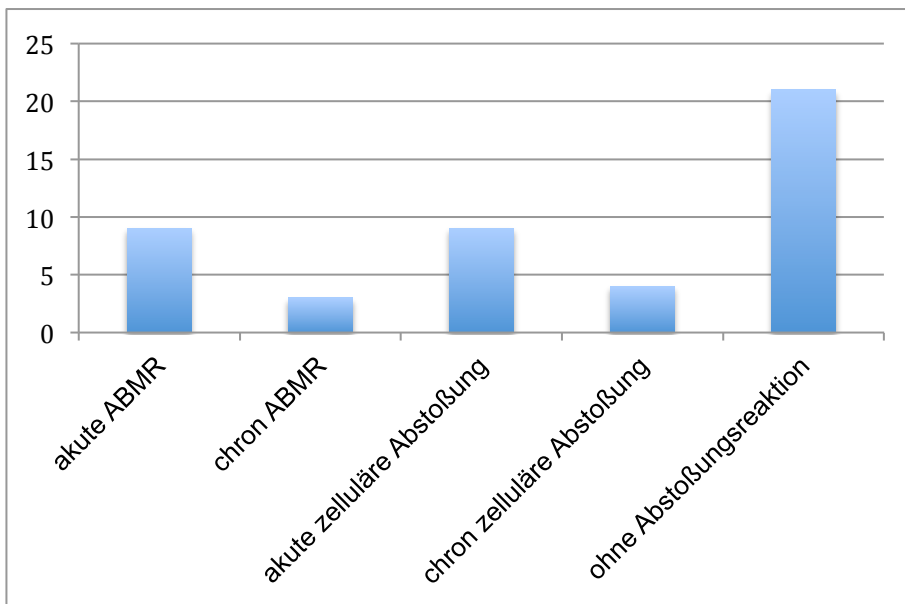


Abbildung 7: Abstoßungsreaktionen zum Zeitpunkt der DSA Erstdiagnose bei n= 46 untersuchten Indikationsbiopsien. 9 Patienten entwickelten eine akute „Antibody mediated rejection“ (ABMR), 3 Patienten hatten eine chronische „Antibody mediated rejection“ (chron. ABMR), 9 Patienten hatten eine akute zelluläre Abstoßung; 4 Patienten hatten eine chronisch zelluläre Abstoßung und 21 Patienten hatten zum Zeitpunkt der DSA Erstdiagnose keine Abstoßungsreaktion.

6 Monate nach DSA-ED (n= 56) verschiebt sich das Bild der Abstoßungsreaktionen. Es gab insgesamt 35 Fälle von Anstoßungsreaktionen (62,5%), wobei die Patienten am häufigsten eine akute zelluläre Abstoßung entwickelt haben (30,4%). An zweiter Stelle folgte die akute ABMR (17,9%). Der Anteil der Patienten ohne Abstoßungsreaktion betrug n= 21 Patienten (37,5%). Der Anteil der Patienten mit chronischen Abstoßungsreaktionen betrug 14,3% und unterschied sich somit kaum von dem zum Zeitpunkt DSA-ED (s. Abb. 8).

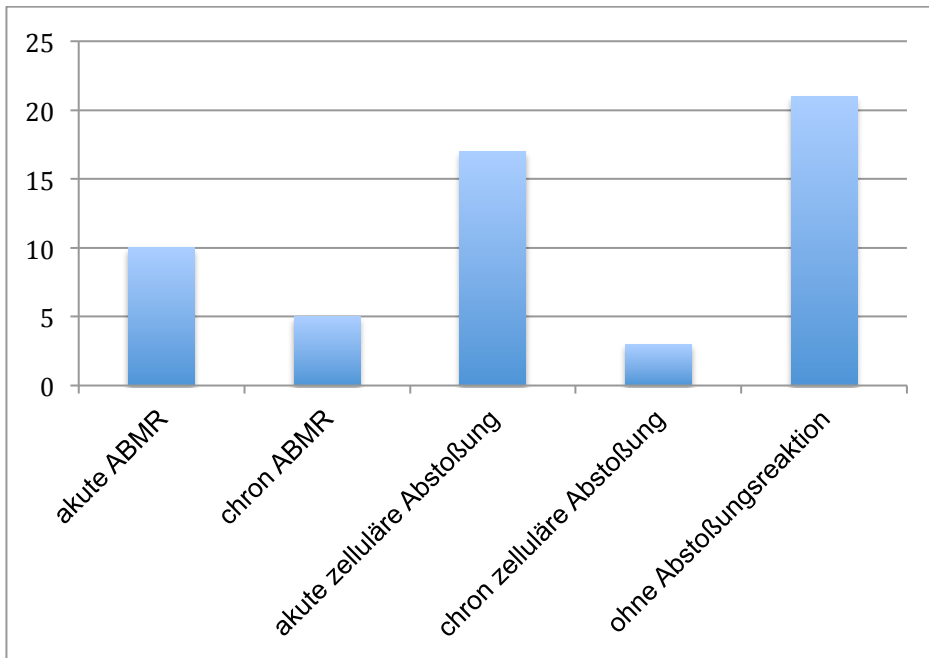


Abbildung 8: Häufigkeit von Abstoßungsreaktionen 6 Monate nach DSA-ED bei n= 56 Indikationsbiopsien. Akute ABMR: n= 10; chronische ABMR: n= 5; akute zelluläre Abstoßung: n= 17; chronisch zelluläre Abstoßung: n= 3; Patienten ohne Abstoßungsreaktion: n= 21.

Bei den Patienten der DSA(-)-Gruppe zeigte sich während der 1. Indikationsbiopsie am häufigsten eine akute zelluläre Abstoßung (n= 96, 34,8%). Aber wir sahen auch Nachweise für eine akute ABMR (n= 18; 6,5%). Außerdem zeigte sich bei n= 139 Patienten (50,4%) keine Abstoßungsreaktion (s. Abb. 9).

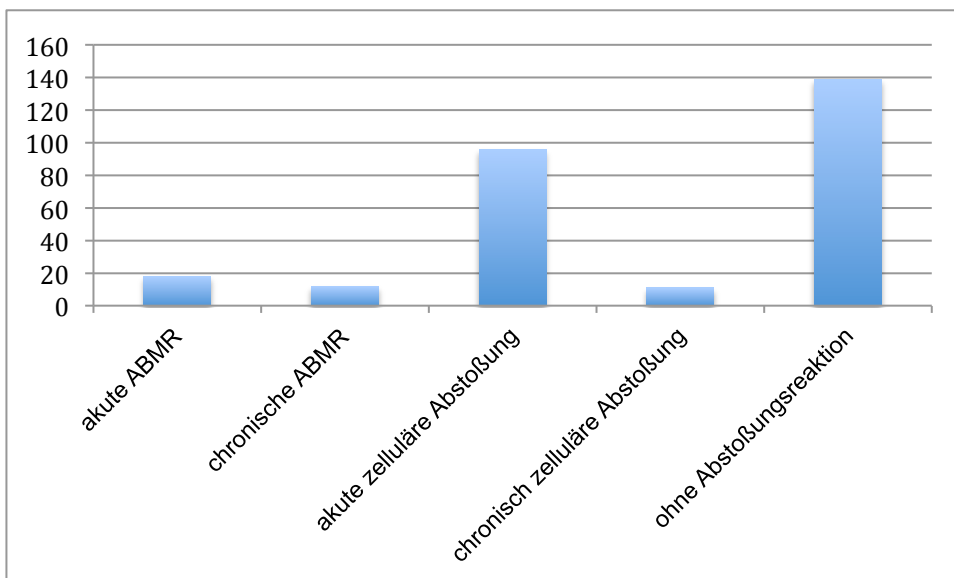


Abbildung 9: Ergebnisse der 1. Indikationsbiopsie der DSA(-)-Gruppe nach NTx bei n= 276 Indikationsbiopsien: n= 139 ohne Abstoßungsreaktion; n= 18 Akute ABMR; n= 12 chronische ABMR; n= 96 akute zelluläre Abstoßung; n= 11 chronische zelluläre Abstoßung.

#### 4.2.2 Infektionen im direkten zeitlichen Zusammenhang mit der DSA-ED

Im Jahr vor DSA-ED konnten wir insgesamt n= 40 Infektionen detektieren. Am häufigsten zeigte sich hierbei der Harnwegsinfekt (HWI) (35%). Die meisten der HWI wurden ausgelöst durch *E.coli* (n=10; 71,4%). Außerdem gab es unter den Patienten der DSA(+)-Gruppe im Jahr vor DSA-ED vermehrt CMV Infektionen (22,5%) (s. Abb. 10).

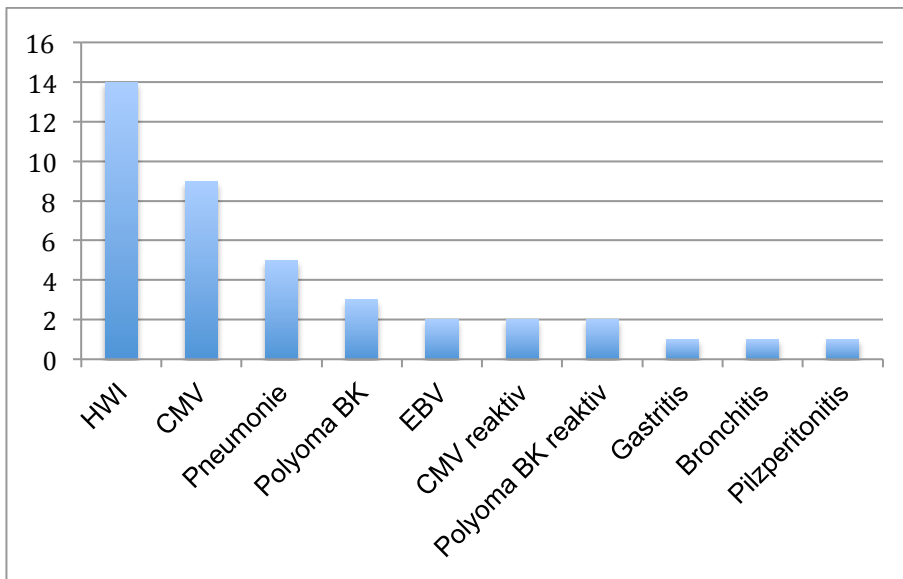


Abbildung 10: Anzahl der Infektionen im Jahr vor DSA-ED (n= 40): n= 14 HWI; n= 9 CMV Primärinfektion; n= 5 Pneumonie; n= 3 Polyoma BK Infektion; n= 2 EBV Primärinfektion; n= 2 CMV Reaktivierung; n= 2 Polyoma BK Reaktivierung; n= 1 Gastritis; n= 1 Bronchitis und n= 1 Pilzperitonitis.

Im Jahr nach DSA-ED Diagnose zählten wir insgesamt 82 Infektionen. Auch hier war die häufigste Infektion der HWI (28%). Wieder lag bei den meisten HWI eine Infektion mit *E. coli* vor (n= 11, 47,8%). Außerdem wurden bei den HWI vermehrt Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* (n= 4, 17,4%) und multiresistente Keimen (n= 4, 17,4%) beobachtet. An zweiter Stelle zeigten sich CMV Infektionen mit einem Anteil von 20,7%. An dritter Stelle zeigten sich mit gleichen Anteilen (n= 9; 11%) CMV Reaktivierung, Polyoma Reaktivierung (wobei der größte Teil hier für Polyoma BK reaktiv war (n=7; 77,8%)) sowie die Sepsis, wobei die meisten der Patienten mit Sepsis eine Urosepsis hatten (n=5 von n=9, 55,6%) (s. Abb. 11).

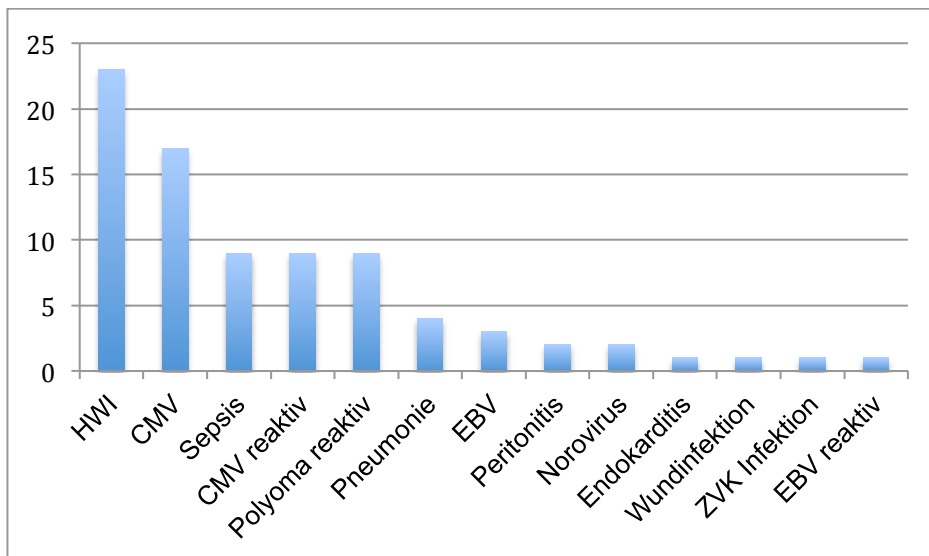


Abbildung 11: Anzahl der Infektionen im Jahr nach DSA-ED (n=82): n= 23 HWI; n= 17 CMV Primärinfektion; n= 9 Sepsis; n= 9 CMV Reaktivierung; n= Polyomavirus Reaktivierung; n= 4 Pneumonie; n= 3 EBV Primärinfektion; n= 2 Peritonitis; n= 2 Norovirus Infektion; n= 1 Endokarditis; n= 1 Wundinfektion; n= 1 ZVK- Infektion; n= 1 EBV Reaktivierung.

Somit zeigt sich sowohl im Jahr vor als auch nach DSA-ED, dass der HWI als häufigste Infektion auftritt und größten Teils durch eine Infektion mit *E. coli* ausgelöst wurde.

#### 4.3 Beschreibung der durch die DSA-Diagnose ausgelösten Therapie

##### 4.3.1 Intensivierung der immunsuppressiven Therapie

Als **immunsuppressive Therapie zum Zeitpunkt der DSA-ED** bekamen die meisten Patienten eine Kombination aus Tacrolimus, MMF bzw. MPA und Steroiden (61/120; 50,8%), deutlich seltener war hier die Kombination aus Ciclosporin A und MMF bzw. MPA ohne Steroide (19/120; 15,8%) und erst an dritter Stelle folgte die Kombination aus Tacrolimus und MMF bzw. MPA ohne Steroide (9/120; 7,5%). An 4. Stelle zeigte sich die Kombination aus Ciclosporin A, MMF bzw. MPA und Steroiden (8/120; 6,7%).

Um eine **Intensivierung der immunsuppressiven Therapie in der DSA(+)-Gruppe** darzustellen wurde die Immunsuppression 12 Monate vor der DSA-ED mit der Immunsuppression der DSA(+) Patienten 12 Monate nach DSA-ED verglichen. Hier zeigt sich eine deutliche Erhöhung der durchschnittlichen Immunsuppression in Bezug auf das **Methylprednisolon** von  $5,8 \pm 3,8$  mg/d (n= 21) einen Monat vor DSA-ED auf  $8,3 \pm 5,0$  mg/d (n= 103) einen Monat nach DSA-ED. Anschließend nahm die Stärke der immunsuppressiven Therapie mit Methylprednisolon stetig ab, bis sie 12 Monate nach DSA-ED nur noch  $3,9 \pm 1,6$  mg/d (n= 68) betrug (s. Abb. 12).

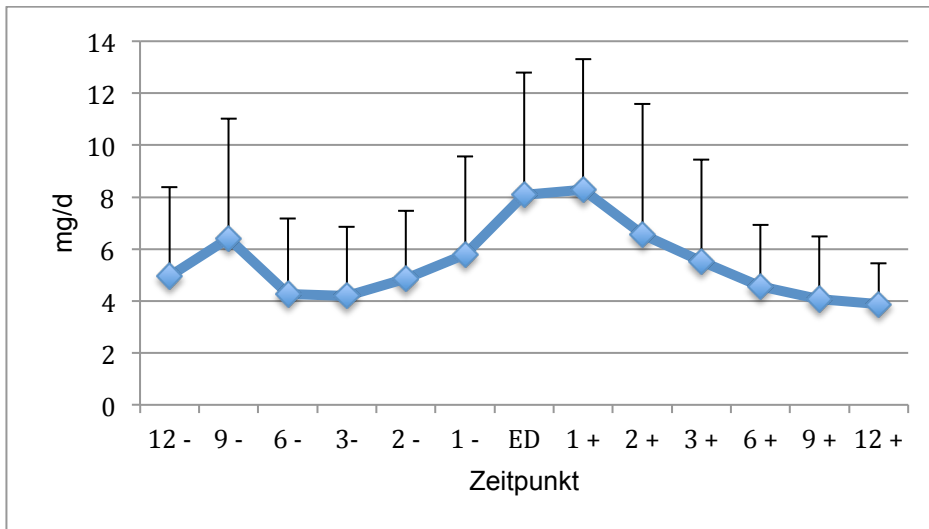


Abbildung 12: Immunsuppression mit Methylprednisolon (durchschnittliche Dosen in mg/d) im zeitlichen Verlauf 12 Monate vor bis zu 12 Monate nach DSA Erstdiagnose (DSA-ED). 12 Monate vor DSA-ED n= 45; 9 Monate vor DSA-ED n= 43; 6 Monate vor DSA-ED n= 48; 3 Monate vor DSA-ED n= 37; 2 Monate vor DSA-ED n= 19; 1 Monat vor DSA-ED n= 21; kurz nach dem DSA-ED Zeitpunkt n= 103; 1 Monat nach DSA-ED n= 59; 2 Monate nach DSA-ED n= 58; 3 Monate nach DSA-ED n= 63; 6 Monate nach DSA-ED n= 72; 9 Monate nach DSA-ED n= 63; 12 Monate nach DSA-ED n= 68. Die Fehlerbalken entsprechen der Standardabweichung.

Im Jahr vor DSA-ED ist bei insgesamt 12 der 120 Patienten der DSA(+)-Gruppe das Methylprednisolon komplett ausgeschlichen worden. Bei 8 dieser Patienten ist die Immunsuppression mit Methylprednisolon nach DSA-ED wieder intensiviert worden. Bei einem Patienten konnten wir ein Ausschleichen des Methylprednisolons im Jahr nach DSA-ED feststellen. Bei allen anderen Patienten ist entweder die Stärke der Immunsuppression mit Methylprednisolon beibehalten worden, oder es kam zu einer Reduzierung der Stärke im Verlauf des ersten Jahres nach DSA-ED, jedoch nicht zu einem kompletten Verzicht auf das Medikament.

Bei den Antimetaboliten, **Mycophenolat-Mofetil (MMF)** und **Mycophenolat-Natrium (MPA)**, kam es innerhalb der ersten 6 Monate nach DSA-ED bei insgesamt 18 Patienten nachweislich zu einer Erhöhung der Mycophenolsäurepräparate (n= 7 Patienten mit MMF; n= 11 Patienten mit MPA). Während die MMF Dosis im Jahr nach DSA-ED angehoben worden ist, ist die Dosis von MPA länger auf dem Niveau von DSA-ED geblieben und erst im späten Verlauf langsam gesenkt worden. Eine starke Erhöhungen der Immunsuppression gab es bei MMF (von  $1055 \pm 368$  mg/d (n= 9) auf  $1350 \pm 400$  mg/d (n= 25)) und MPA (von  $828 \pm 324$  mg/d (n= 10) auf  $1014 \pm 367$  mg/d (n= 30)) im Vergleich von einem Monat vor bis einen Monat nach DSA-ED (s. Abb. 13).

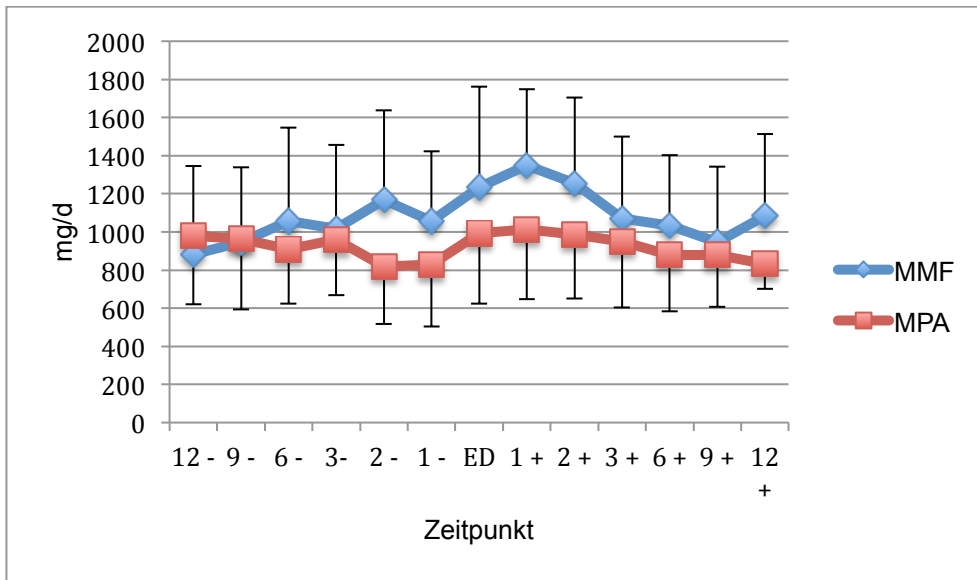


Abbildung 13: Immunsuppression mit MMF (blau) und MPA (rot) (durchschnittliche Dosen in mg/d) im zeitlichen Verlauf von 12 Monate vor bis zu 12 Monate nach DSA Erstdiagnose (DSA-ED). Anzahl der ausgewerteten Daten für die einzelnen Monate für MMF: 12 Monate vor DSA-ED n= 17; 9 Monate vor DSA-ED n= 14; 6 Monate vor DSA-ED n= 17; 3 Monate vor DSA-ED n= 14; 2 Monate vor DSA-ED n= 6; 1 Monat vor DSA-ED n= 9; zum DSA-ED Zeitpunkt n= 46; 1 Monat nach DSA-ED n= 25; 2 Monate nach DSA-ED n= 25; 3 Monate nach DSA-ED n= 25; 6 Monate nach DSA-ED n= 25; 9 Monate nach DSA-ED n= 28; 12 Monate nach DSA-ED n= 24.

Anzahl der ausgewerteten Daten für die einzelnen Monate für MPA: 12 Monate vor DSA-ED n= 16; 9 Monate vor DSA-ED n= 20; 6 Monate vor DSA-ED n= 22; 3 Monate vor DSA-ED n= 15; 2 Monate vor DSA-ED n= 11; 1 Monat vor DSA-ED n= 10; zum DSA-ED Zeitpunkt n= 51; 1 Monat nach DSA-ED n= 30; 2 Monate nach DSA-ED n= 29; 3 Monate nach DSA-ED n= 33; 6 Monate nach DSA-ED n= 38; 9 Monate nach DSA-ED n= 28; 12 Monate nach DSA-ED n= 35. Die Fehlerbalken entsprechen der Standardabweichung.

Bei den CNIs zeigte sich nach DSA-ED nur eine leichte Erhöhung der Immunsuppression. Als CNI erhielten 34,2% der Patienten bei DSA-ED Ciclosporin A (CyA), wohingegen mit 58,8% deutlich mehr Patienten Tacrolimus (Tac) erhielten. Außerdem sind in diesem Zusammenhang 3 Patienten (2,5%) von Ciclosporin A auf Tacrolimus umgestellt worden.

Den CNI Spiegel zum DSA-ED Zeitpunkt für Tacrolimus konnten wir für n= 72 Patienten detektieren. Er lag im Durchschnitt bei  $7,6 \pm 3,3$  ng/ml (Zentrum Zielspiegel: 5-12 ng/ml, abhängig vom Zeitpunkt nach NTx). Bei Ciclosporin A konnten wir Daten von n= 27 Patienten zum DSA-ED detektieren. Hier lag der Spiegel im Durchschnitt bei  $102 \pm 59$  ng/ml (Zielspiegel in EDTA- Blut: abhängig vom Zeitpunkt nach NTx, akute Post-Tx-Phase: 150-250 ng/ml; Langzeiterhaltung: 80-200 ng/ml). Somit lagen die CNI Zielspiegel zum Zeitpunkt der DSA-ED im Zielbereich.

Die Dosierung von Ciclosporin A betrug  $149 \pm 43$  mg/d (n= 10) einen Monat vor DSA-ED und erhöhte sich auf  $161 \pm 62$  mg/d (n= 11) einen Monat nach DSA-ED. Anschließend blieb die Stärke der immunsuppressiven Therapie der Ciclosporin A Therapie relativ konstant und erreichte 12 Monate nach DSA-ED einen Wert von  $172 \pm 43$  mg/d (n=18). Beim Ciclosporin Plasmaspiegel zeigte sich ein relativ gleichmäßiger Verlauf ohne große Schwankungen.

Dieser hatte seinen höchsten Punkt mit  $123 \pm 70$  ng/ml ( $n=23$ ) 9 Monate vor der DSA-ED. Im Zeitraum um die DSA-ED herum zeigt sich, dass er kontinuierlich abgesunken ist, bis er seinen tiefsten Wert mit  $84 \pm 33$  ng/ml ( $n=15$ ) 3 Monate nach DSA-ED erreichte. Der Ciclosporin A Plasmaspiegel befand sich den ganzen Verlauf über im Zielbereich (Zielspiegel in EDTA- Blut: abhängig vom Zeitpunkt nach NTx, akute Post-Tx-Phase: 150-250 ng/ml; Langzeiterhaltung: 80-200 ng/ml). Desweiteren ist aufgefallen, dass die Ciclosporindosis steigt, ohne dass die die Ciclosporinspiegel steigen (s. Abb. 14 und 15).

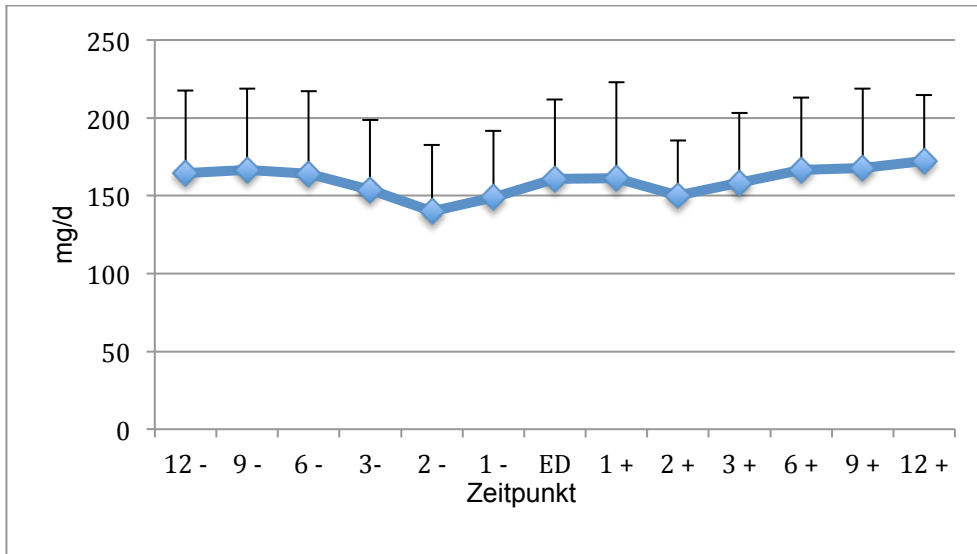


Abbildung 14: Immunsuppression mit Ciclosporin A (durchschnittliche Dosen in mg/d) im zeitlichen Verlauf 12 Monate vor bis zu 12 Monate nach DSA Erstdiagnose (DSA-ED). 12 Monate vor DSA-ED  $n=25$ ; 9 Monate vor DSA-ED  $n=22$ ; 6 Monate vor DSA-ED  $n=24$ ; 3 Monate vor DSA-ED  $n=19$ ; 2 Monate vor DSA-ED  $n=4$ ; 1 Monat vor DSA-ED  $n=10$ ; kurz nach dem DSA-ED Zeitpunkt  $n=32$ ; 1 Monat nach DSA-ED  $n=11$ ; 2 Monate nach DSA-ED  $n=11$ ; 3 Monate nach DSA-ED  $n=14$ ; 6 Monate nach DSA-ED  $n=18$ ; 9 Monate nach DSA-ED  $n=15$ ; 12 Monate nach DSA-ED  $n=18$ . Die Fehlerbalken entsprechen der Standardabweichung.

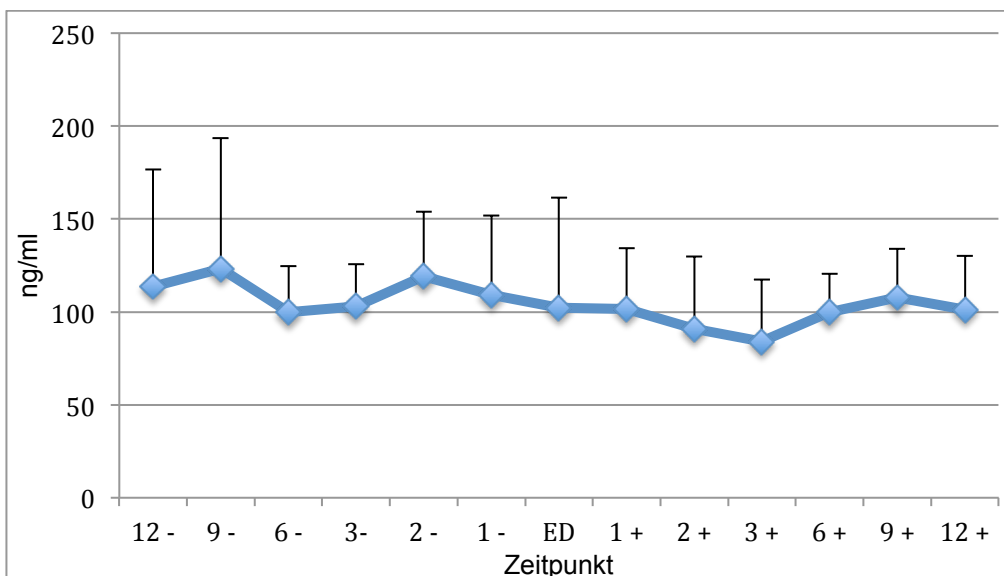


Abbildung 15: Verlauf des Ciclosporin A Spiegels in ng/ml vom 12 Monate vor bis zu 12 Monate nach DSA Erstdiagnose (DSA ED). 12 Monate vor DSA-ED n= 26; 9 Monate vor DSA-ED n= 22; 6 Monate vor DSA-ED n= 23; 3 Monate vor DSA-ED n= 18; 2 Monate vor DSA-ED n= 4; 1 Monat vor DSA-ED n= 9; zum DSA-ED Zeitpunkt n= 27; 1 Monat nach DSA-ED n= 12; 2 Monate nach DSA-ED n= 11; 3 Monate nach DSA-ED n= 14; 6 Monate nach DSA-ED n= 16; 9 Monate nach DSA-ED n= 16; 12 Monate nach DSA-ED n= 17. Die Fehlerbalken entsprechen der Standardabweichung.

Die **Tacrolimus** Gabe stieg von  $5,0 \pm 2,2$  mg/d (n= 10) im Monat vor DSA-ED auf  $7,3 \pm 3,9$  mg/d (n= 48) zum Zeitpunkt 1 Monat nach DSA-ED. Anschließend nahm die Stärke der Tacrolimus Therapie wieder kontinuierlich ab, bis 12 Monate nach DSA-ED nur noch  $4,0 \pm 2,4$  mg/d (n= 50) gegeben worden sind (s. Abb. 16). Auch der Verlauf des Tacrolimus Spiegels im Plasma macht eine Intensivierung der Immunsuppression deutlich. Hier zeigt sich, dass der Tacrolimus Spiegel am Tag der DSA-ED von  $7,6 \pm 3,3$  ng/ml (n=73) betrug und einem Monat nach DSA-ED auf einen Wert von  $9,1 \pm 3,4$  ng/ml (n=50) angehoben wurde. Dieses war gleichzeitig auch der höchste Tacrolimus-Plasmaspiegelwert der Verlaufskurve. Der niedrigste Plasmaspiegelwert zeigte sich 9 Monate nach DSA-ED mit  $5,9 \pm 1,9$  ng/ml (n=52), was auch dafür spricht, dass die Tacrolimus Immunsuppression im Verlauf wieder gesenkt worden ist. Der Tacrolimus Plasmaspiegel befand sich den ganzen Verlauf über im Normbereich (Zentrum Zielspiegel: 5-12 ng/ml, abhängig vom Zeitpunkt nach NTx) (s. Abb. 17).

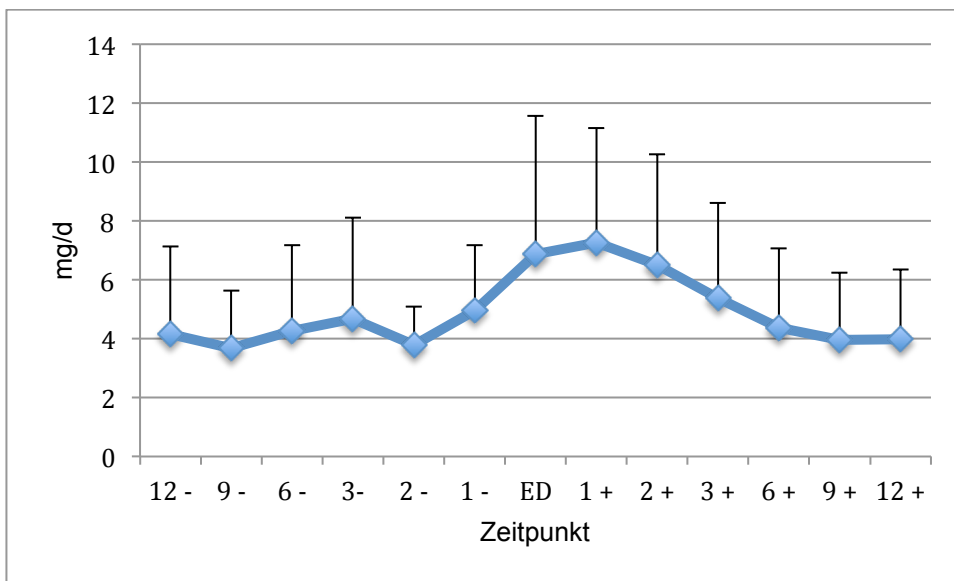


Abbildung 16: Immunsuppression mit Tacrolimus (durchschnittliche Dosen in mg/d) im zeitlichen Verlauf 12 Monate vor bis zu 12 Monate nach DSA Erstdiagnose (DSA-ED). 12 Monate vor DSA-ED n= 19; 9 Monate vor DSA-ED n= 18; 6 Monate vor DSA-ED n= 24; 3 Monate vor DSA-ED n= 17; 2 Monate vor DSA-ED n= 14; 1 Monat vor DSA-ED n= 10; zum DSA-ED Zeitpunkt n= 73; 1 Monat nach DSA-ED n= 48; 2 Monate nach DSA-ED n= 46; 3 Monate nach DSA-ED 49; 6 Monate nach DSA-ED n= 53; 9 Monate nach DSA-ED n= 49; 12 Monate nach DSA-ED n= 50. Die Fehlerbalken entsprechen der Standardabweichung.

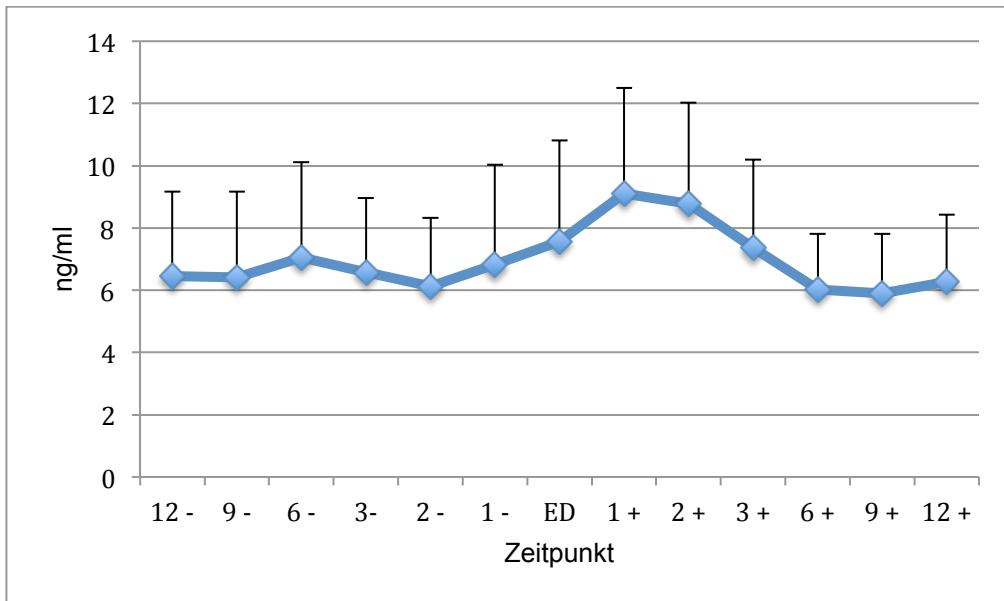


Abbildung 17: Tacrolimus-Plasmaspiegel in ng/ml im zeitlichen Verlauf von 12 Monaten vor bis zu 12 Monaten nach DSA Erstdiagnose (DSA-ED). 12 Monate vor DSA-ED n= 19; 9 Monate vor DSA-ED n= 20; 6 Monate vor DSA-ED n= 24; 3 Monate vor DSA-ED n= 17; 2 Monate vor DSA-ED n= 14; 1 Monat vor DSA-ED n= 14; zum DSA Erstdiagnosezeitpunkt n= 72; 1 Monat nach DSA-ED n= 50; 2 Monate nach DSA-ED n= 44; 3 Monate nach DSA-ED n= 51; 6 Monate nach DSA-ED n= 55; 9 Monate nach DSA-ED n= 51; 12 Monate nach DSA-ED n= 51. Die Fehlerbalken entsprechen der Standardabweichung.

Es lässt sich zusammenfassen, dass die Immunsuppression in unserem Kollektiv innerhalb des Zeitraumes zwischen einem Monat vor und nach DSA-ED intensiviert worden ist.

Außerdem zeigten 21 Patienten in unserem Kollektiv im Jahr vor DSA-ED einen Tacrolimus Spiegel <5 ng/ml oder einen Ciclosporin A-Spiegel <60 ng/ml. Dabei ist es bei 2 Patienten im Verlauf des Jahres vor DSA-ED zweimal zu einer Reduzierung CNI Therapie mit einem Tacrolimuspiegel <5 ng/ml oder Ciclosporin A-Spiegel <60 ng/ml gekommen.

#### 4.3.2 Abstoßungstherapien zusätzlich zur Standard Immunsuppression

Insgesamt haben n= 40 Patienten (33,3%) der DSA(+)-Gruppe (n=120) zum DSA-ED eine zusätzliche Abstoßungstherapie erhalten. Die meisten Patienten der DSA(+)-Gruppe haben eine Kombination aus 2 oder mehr Abstoßungstherapien erhalten (Kombination n= 24 vs. Einzeltherapie n= 16). In der DSA(+)-Gruppe erhielten 80 Patienten (66,7%) zum DSA-ED keine Abstoßungstherapie. Zur **Abstoßungstherapie** sind in unserem Untersuchungskollektiv zum Zeitpunkt der DSA-ED zusätzlich vor allem Cortisonstoßtherapien (n= 31; 25,8%) gegeben worden. ATG (n= 9; 7,5%) ist im Vergleich zu Rituximab (n= 3; 2,5%) und Eculizumab (n= 3; 2,5%) als Abstoßungstherapie gehäuft gegeben worden (s. Abb. 18).

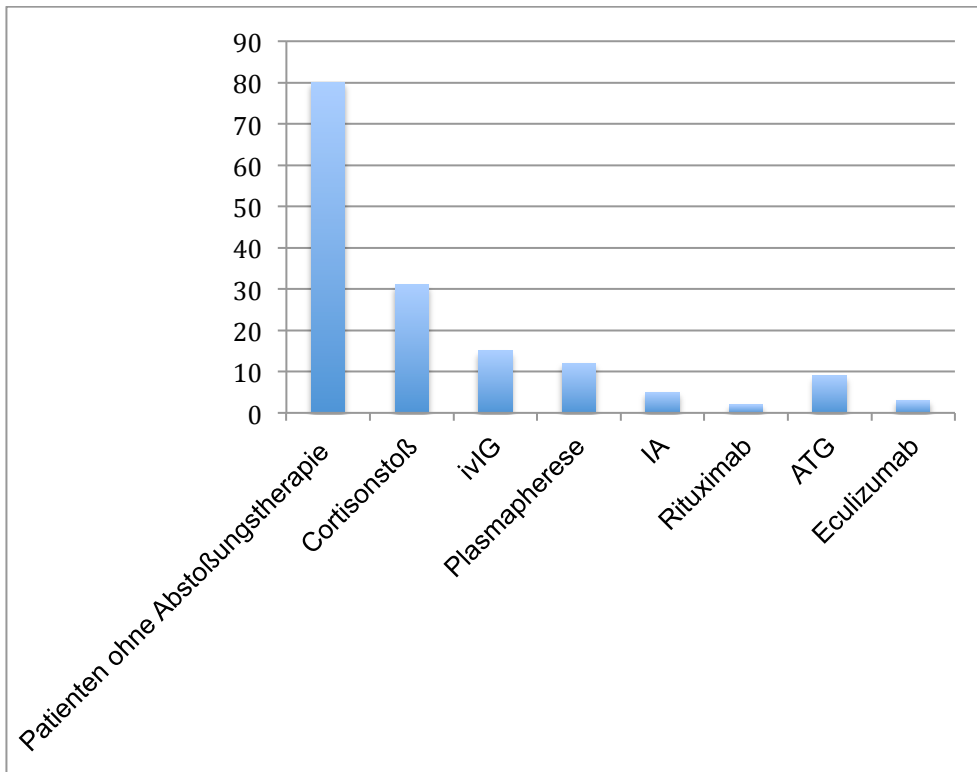


Abbildung 18: Anzahl der zusätzlichen Abstoßungstherapien zum DSA-ED Zeitpunkt (n= 120). Patienten ohne Abstoßungstherapie (n=80), ein Cortisonstoß auf Grund der DSA Erstdiagnose (n=31); intravenös gegebene Immunglobuliene (ivIG) (n=15); Plasmapherese (n=12); eine Immunabsorption (IA) (n=5); Rituximab (500 mg) (n=2); Antithymozytenglobulin (ATG) (n=9) und Eculizumab (n=3).

#### 4.4 Entwicklung der Nierenfunktion von DSA(+) Patienten 1 Jahr vor bis 1 Jahr nach DSA-ED

Die berechnete glomeruläre Filtrationsrate eGFR CKD hatte ihren höchsten Wert mit  $50 \pm 32$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> (n=42) 9 Monate vor DSA-ED, sank anschließend und erreichte einen Monat vor DSA-ED mit  $39 \pm 21$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> (n=23) ihren niedrigsten Wert. Zum Zeitpunkt der DSA-ED war die eGFR mit  $41 \pm 22$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> (n= 96) deutlich erniedrigt aber für unser Patientenkollektiv mit einer Niereninsuffizienz 3a immer noch im Normbereich (Normwert: KDIGO KI 3a 46-60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Die eGFR CKD lag im Jahr vor DSA-ED durchschnittlich bei  $46 \pm 22$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> (gemittelt für insgesamt n= 212). Im Jahr nach DSA-ED lag sie durchschnittlich bei  $45 \pm 20$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> (gemittelt für n= 406). Somit kann auch hier nach DSA-ED keine Verschlechterung festgestellt werden (s. Abb. 19). Die Beschreibung und Darstellung des Verlauf der Kreatinin-Clearance befinden sich im Anhang (s. Anhang 8.5).

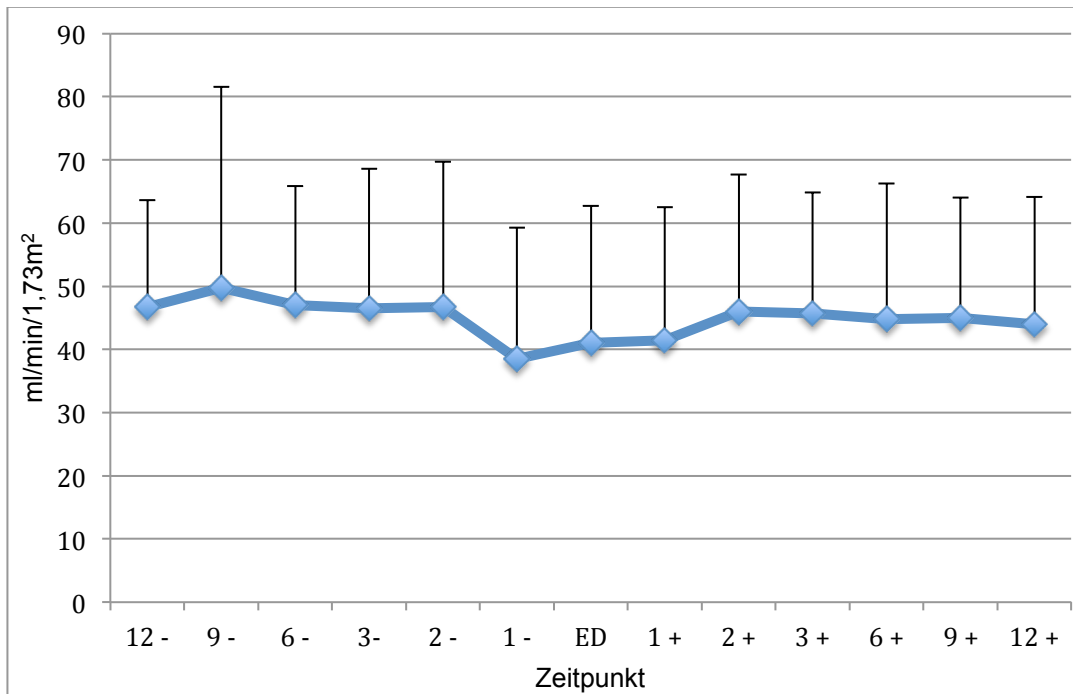


Abbildung 19: eGFR CKD (ml/min/1,73m<sup>2</sup>) im zeitlichen Verlauf 12 Monate vor bis 12 Monate nach DSA Erstdiagnose (DSA-ED). 12 Monate vor DSA-ED n= 45; 9 Monate vor DSA-ED n= 42; 6 Monate vor DSA-ED n= 46; 3 Monate vor DSA-ED n= 37; 2 Monate vor DSA-ED n= 19; 1 Monat vor DSA-ED n= 23; zum DSA-ED n= 96; 1 Monat nach DSA-ED n= 64; 2 Monate nach DSA-ED n= 60; 3 Monate nach DSA-ED n= 68; 6 Monate nach DSA-ED n= 75; 9 Monate nach DSA-ED n= 68; 12 Monate nach DSA-ED n= 71. Die Fehlerbalken entsprechen der Standardabweichung.

Der Serum-Kreatinin Wert der DSA(+) Patienten stellte sich im ganzen Verlauf als deutlich erhöht dar (Normwert: 44-106 µmol/l). Das Serum-Kreatinin lag im gesamten Jahr vor DSA-ED im Durchschnitt bei 167± 21 µmol/l (gemittelt für n= 212) und im gesamten Jahr nach DSA-ED lag das Serum Kreatinin im Durchschnitt bei 167± 13 µmol/l (gemittelt für n= 406). Es zeigte sich somit kein Unterschied für die Zeit vor und nach DSA-ED. Eine leichte Erhöhung des Kreatinin Werts zeigte sich mit 210± 137 µmol/l (n= 23) einen Monat vor DSA-ED. Zum Zeitpunkt der DSA-ED lag das Serum-Kreatinin im Durchschnitt bei 200± 138 µmol/l (s. Abb. 20).

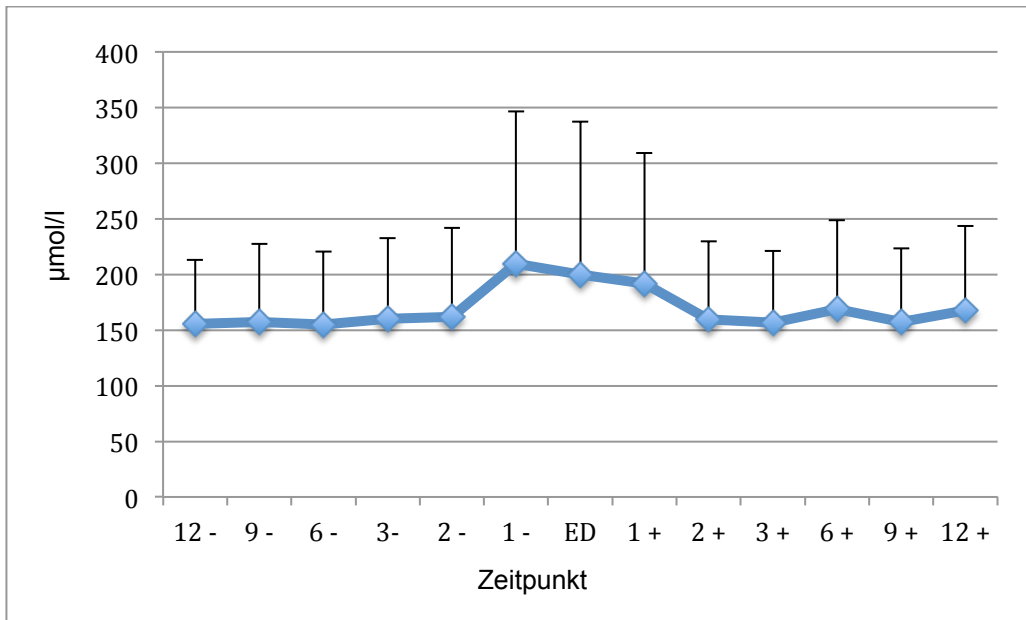


Abbildung 20: Serum-Kreatinin Werte (in µmol/l) im zeitlichen Verlauf 12 Monate vor bis 12 Monate nach DSA Erstdiagnose (DSA-ED). 12 Monate vor DSA-ED n= 45; 9 Monate vor DSA-ED n= 42; 6 Monate vor DSA-ED n= 47; 3 Monate vor DSA-ED n= 37; 2 Monate vor DSA-ED n= 19; 1 Monat vor DSA-ED n= 23; zum DSA Erstdiagnosezeitpunkt n= 95; 1 Monat nach DSA-ED n= 63; 2 Monate nach DSA-ED n= 60; 3 Monate nach DSA-ED n= 67; 6 Monate nach DSA-ED n= 74; 9 Monate nach DSA-ED n= 67; 12 Monate nach DSA-ED n= 71. Die Fehlerbalken entsprechen der Standardabweichung.

In den meisten Fällen entsprach die Albuminurie im Jahr vor DSA-ED einer Mikroalbuminurie (30-300 mg/g Kreatinin). Das Verhältnis änderte sich 2 Monate (Anteil CKD-Stadium A1 (ohne Albuminurie; <30 mg/g Kreatinin) = 46,8%), 3 Monate (Anteil A1 = 43,9%) und 6 Monate (Anteil A1 = 40,6%) nach DSA-ED, hier war der Anteil der DSA(+) Patienten ohne Albuminurie höher. Auch der Anteil der Patienten mit Albuminurie nahm einem Monat nach DSA-ED wieder ab. Somit zeigte ein wesentlicher Teil der DSA(+)-Gruppe im Jahr nach DSA-ED keine Albuminurie (<30 mg/g Kreatinin). Zum Zeitpunkt DSA-ED lag bei 31% der Patienten keine Albuminurie vor, eine Mikroalbuminurie bei 43,3% und eine Albuminurie bei 25,4% (auswertbare Fälle n= 67) (s. Abb. 21).

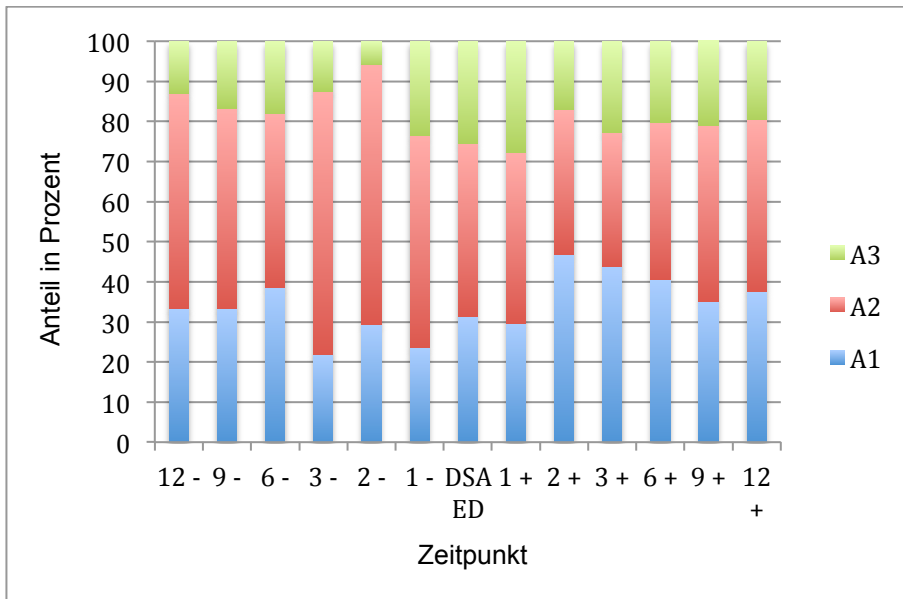


Abbildung 21: Prozentualer Anteil der Albuminurie der Patienten im Verlauf 1 Jahr vor bis ein 1 Jahr nach DSA Erstdiagnose (DSA-ED). Blau: A1 (<30 mg/g Kreatinin (keine Albuminurie)); Rot: (30-300 mg/g Kreatinin (Mikroalbuminurie)); Grün: (>300 mg/g Kreatinin (Albuminurie)). 12 Monate vor DSA-ED n= 39, A1: 33,3%, A2: 53,8%, A3: 12,8%; 9 Monate vor DSA-ED n= 36, A1: 33,3%, A2: 50%, A3: 16,7%; 6 Monate vor DSA-ED n= 39, A1: 38,5%, A2: 43,6%, A3: 17,9%; 3 Monate vor DSA-ED n= 32, A1: 21,9%, A2: 65,6%, A3: 12,5%; 2 Monate vor DSA-ED n= 17, A1: 29,4%, A2: 64,7%, A3: 5,9%; 1 Monat vor DSA-ED n= 17, A1: 23,5%, A2: 52,9%, A3: 23,5%; zum DSA Erstdiagnosezeitpunkt n= 67, A1: 31,3%, A2: 43,3%, A3: 25,4%; 1 Monat nach DSA-ED n= 47, A1: 29,7%, A2: 42,6%, A3: 27,7%; 2 Monate nach DSA-ED n= 47, A1: 46,8%, A2: 36,2%, A3: 17%; 3 Monate nach DSA-ED n= 57, A1: 43,9%, A2: 33,3%, A3: 22,8%; 6 Monate nach DSA-ED n= 64, A1: 40,6%, A2: 39,1%, A3: 20,3%; 9 Monate nach DSA-ED n= 57, A1: 35,1%, A2: 43,9%, A3: 21,1%; 12 Monate nach DSA-ED n= 56, A1: 37,5%, A2: 42,9%, A3: 19,6%.

Die Anzahl der Leukozyten lag während des gesamten Verlaufs im Normalbereich (Normbereich: 4.000-10.000 / $\mu$ l).

#### 4.5 Beschreibung des Outcome

Von den von uns untersuchten 623 Patienten sind im Untersuchungszeitraum 82 Patienten (13,1%) gestorben (16 Patienten der DSA(+)-Gruppe (13,3%); 66 Patienten der DSA(-)-Gruppe (13,1%)). 58 (70,7%) der Patienten, die Untersuchungszeitraum gestorben sind, waren 65 Jahre oder älter. Der Median des Todeszeitpunktes lag bei 69,5 Jahren, wobei der jüngste gestorbene Patient 38,9 Jahre alt war und der älteste 85,3 Jahre. Der Großteil der von uns untersuchten Patienten ist mit funktionierendem Transplantat gestorben (Patienten DSA(+)-Gruppe: 13 (81,3%) von 16 Patienten; Patienten DSA(-)-Gruppe: 60 (90,9%) von 66 Patienten). Somit ist der prozentuale Anteil der Patienten die mit funktionierendem Transplantat gestorben sind, in beiden Gruppen vergleichbar hoch (Fisher's exakter Test;  $p=0,368$ ).

##### 4.5.1 Beschreibung des Gesamtüberlebens

Die Analyse des Gesamtüberlebens (Patienten- und Transplantatüberleben bzw. Patientenüberleben mit funktionierendem Transplantat) wurde auf die Subgruppe der Patienten, die zwischen 2010 und 2016 transplantiert worden sind, beschränkt, um die

Homogenität der Stichprobe zu erhöhen. Vor 2010 hatten wir kein DSA Screening implementiert. Hierbei hatten wir vollständige Datensätze von n= 337 Patienten.

Das Gesamtüberleben gemäß der Kaplan-Meier Statistik nach 8 Jahren (dh. die Gesamtüberlebensrate) unterschied sich nicht zwischen den Gruppen (DSA(+)-Gruppe: 60%; DSA(-)-Gruppe: 60%; Log-Rank Test p=0,610) (s. Abb. 22).

Die Patienten der DSA(+)-Gruppe zeigten einen Mittelwert von 6,8 Jahren (95% Konfidenzintervall 6,1; 7,5), die Patienten der DSA(-)-Gruppe zeigten einen Mittelwert von 7,0 Jahren (95% Konfidenzintervall 6,6; 7,4).

Wir konnten außerdem keinen signifikanten Unterschied im Überleben der Patienten mit Intensivierung der Immunsuppression, die zwischen 2010-2016 transplantiert worden waren, feststellen (Chi-square Test, p=0,12); Konfidenzintervall der Patienten mit Intensivierung der Immunsuppression 4,5-6,8 Jahre, Mittelwert: 6,1 Jahre; Konfidenzintervall der Patienten ohne Intensivierung der Immunsuppression 6,6-8,0 Jahre, Mittelwert: 8,5 Jahre.

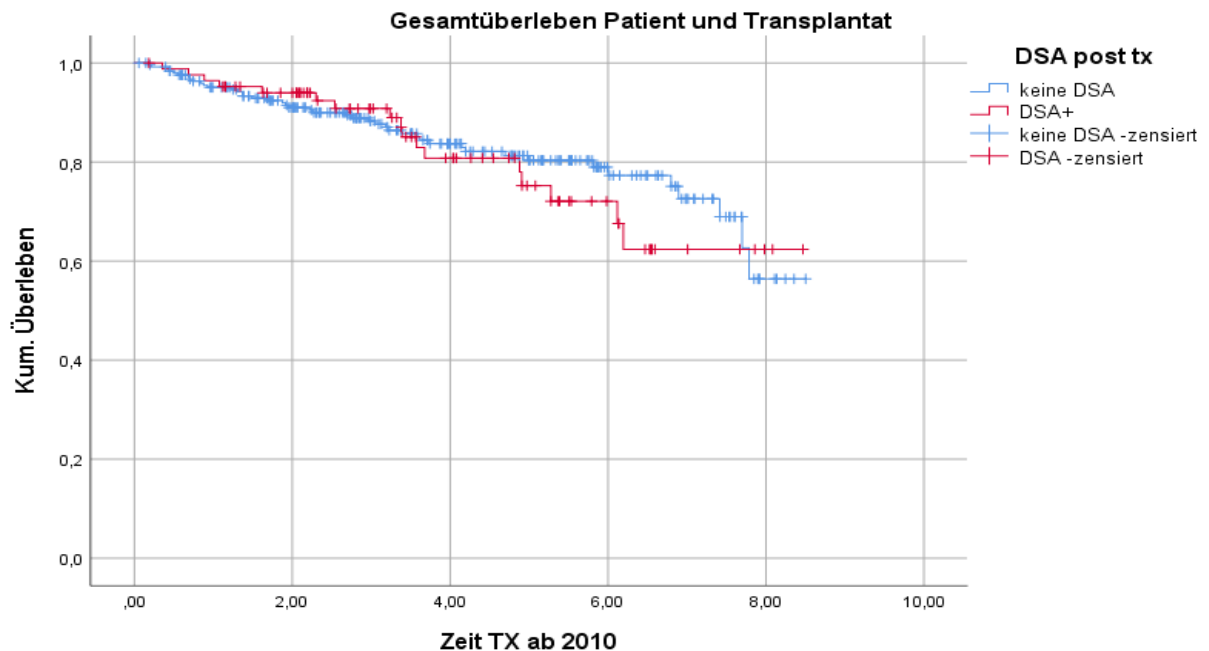


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zur Darstellung des Patientenüberlebens mit funktionierendem Transplantat (Gesamtüberleben) der NTx, die von 2010-2016 erfolgten (n=337). Blau= Patienten der DSA(-)-Gruppe (keine DSA, n= 252); Rot= Patienten der DSA (+)-Gruppe (DSA, n= 85)

Zeitpunkt	0	1	2	3	4	5	6	7	8
DSA(+)-Gruppe	1	8	18	9	10	8	8	4	2
DSA(-)-Gruppe	17	24	40	26	24	36	18	18	5

Tabelle 3: Anzahl der zensierten Fälle für das Gesamtüberleben bei den einzelnen Zeitpunkten (n= 337)  
0= innerhalb des ersten Jahres nach NTx; Zeitpunkte in Jahren nach NTx (1 bis 8).

#### 4.5.2 Beschreibung des Transplantatüberlebens

Für die n= 337 Patienten, die zwischen 2010 - 2016 transplantiert worden sind, zeigte die Kaplan-Meier-Kurve für das kumulierte Transplantatüberleben nach 8 Jahren (dh. die Transplantatüberlebensrate) keinen signifikanten Unterschied im Vergleich der DSA(+)- und DSA(-)-Gruppe (Log-Rank Test, p=0,524; DSA(+)-Gruppe 83% vs. DSA(-)-Gruppe 75%) (s. Abb. 23). Für die DSA(+)-Gruppe lag die durchschnittliche Transplantatüberlebenszeit bei 7,6 Jahren (95% Konfidenzintervall 7,1; 8,2), für die DSA(-)-Gruppe zeigte sich eine durchschnittliche Transplantatüberlebenszeit von 7,8 Jahren (95% Konfidenzintervall 7,5; 8,1).

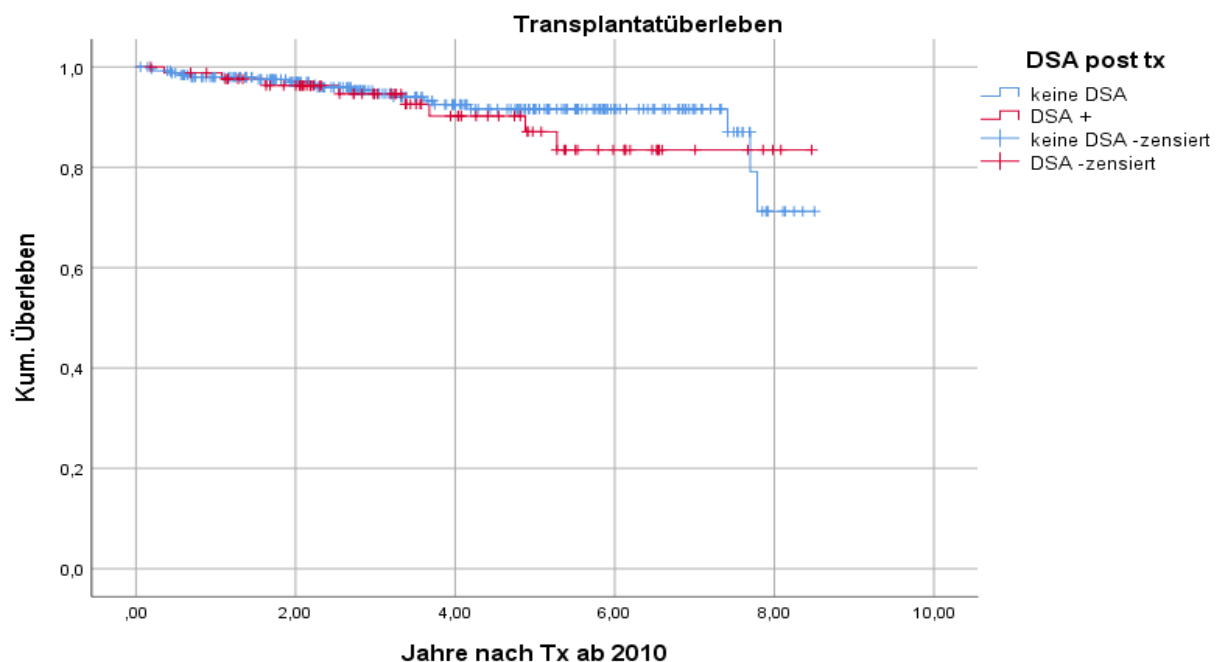


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zur Darstellung des Transplantatüberlebens der NTx, die von 2010 – 2016 durchgeführt wurden (n=337). Blau= DSA(-)-Gruppe (keine DSA, n= 252); Rot= Patienten der DSA(+)-Gruppe (DSA, n= 85).

Zeitpunkt	0	1	2	3	4	5	6	7	8
DSA(+)-Gruppe	3	8	19	12	11	8	10	4	2
DSA(-)-Gruppe	24	31	41	30	27	37	21	18	5

Tabelle 4: Anzahl der zensierten Fälle für das Transplantatüberleben bei den einzelnen Zeitpunkten (n=337)  
0= innerhalb des ersten Jahres nach NTx; Zeitpunkte in Jahren nach NTx (1 bis 8).

<b>A</b>	Gesamtüberleben		zensiert	
DSA post NTx	Fälle	Ereignisse	n	%
DSA(-)	252	44	208	82,5%
DSA(+)	85	17	68	80,0%
gesamt	337	61	276	81,9%
<b>B</b>	Transplantatüberleben		zensiert	
DSA post NTx	Fälle	Ereignisse	n	%
DSA(-)	252	18	234	92,9%
DSA(+)	85	8	77	90,6%
gesamt	337	26	311	92,3%

Tabelle 5: Zusammenfassung der bearbeiteten Fälle für das Outcome mit Angabe der Ereignisse in den einzelnen Gruppen und Angabe der zensierten Fälle in den einzelnen Gruppen. **A:** Für das Gesamtüberleben (Transplantat- und Patientenüberleben) **B:** nur für das Transplantatüberleben.

#### 4.6 Vergleich der aktuellsten Nierenfunktion und aktuellster CNI-Spiegel von Patienten mit funktionierendem Transplantat

In diesem Vergleich beschreiben wir die Daten des aktuellsten Ambulanzbesuches, also des letzten, von uns detektierten Ambulanzbesuches der Patienten der DSA(+)- und der DSA(-)-Gruppe mit funktionierendem Transplantat. Das Serum-Kreatinin der DSA(+)-Gruppe ( $195 \pm 110 \mu\text{mol/l}$ );  $n = 94$ ) war im Vergleich zum Wert der DSA(-)-Gruppe ( $173 \pm 85 \mu\text{mol/l}$ );  $n = 438$ ) bei der aktuellsten Nierenfunktion leicht erhöht. Keine Unterschiede fanden sich bei der Nierenfunktion gemessen anhand der eGFR CKD (DSA(+)-Gruppe:  $41 \pm 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ,  $n = 93$  vs. DSA(-)-Gruppe:  $43 \pm 21 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ,  $n = 435$ ) sowie bei der Kreatinin-Clearance (DSA(+)-Gruppe:  $51 \pm 28 \text{ ml/min}$ ,  $n = 54$  vs. DSA(-)-Gruppe:  $51 \pm 24 \text{ ml/min}$ ,  $n = 292$ ).

Allerdings sahen wir bei der Albuminurie Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen. Hier zeigte sich deutlich, dass bei einem erheblichen Teil der DSA(+)-Gruppe (38,0%) die Albuminurie mäßig erhöht war, wohingegen bei nahezu der Hälfte der DSA(-)-Gruppe (49,0%) eine normale Albuminurie vorlag. Außerdem hatte ein weitaus größerer Anteil der DSA(+)-Gruppe eine stark erhöhte Albuminurie (DSA(+)-Gruppe 23,9% vs. DSA(-)-Gruppe 13% Patienten mit stark erhöhter Albuminurie) (s. Abb. 24).

Bezüglich der CNI-Spiegel lässt sich sagen, dass der Ciclosporin A Spiegel bei der DSA(+)-Gruppe ( $106 \pm 71 \text{ ng/ml}$ ;  $n = 21$ ) im Vergleich zu der DSA(-)-Gruppe ( $92 \pm 30 \text{ ng/ml}$ ;  $n = 182$ )

leicht erhöht war. Keinen Unterschied im Vergleich der beiden Gruppen gab es bei dem Tacrolimus Spiegel (DSA(+)-Gruppe:  $5,9 \pm 1,8$  ng/ml, n= 63 vs. DSA(-)-Gruppe:  $5,8 \pm 2$  ng/ml, n= 236) und der Anzahl der Leukozyten (DSA(+)-Gruppe  $7323 \pm 2549$ /  $\mu$ l Blut, n= 90 vs. DSA(-)-Gruppe:  $7422 \pm 2689$ /  $\mu$ l Blut, n= 432).

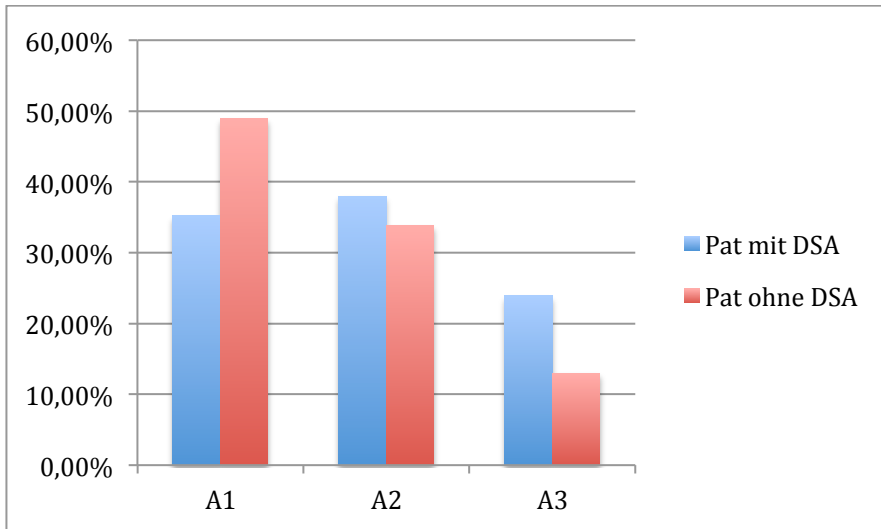


Abbildung 24: Anteil der aktuellen Albuminurie der DSA(+)-Gruppe (blau; n= 71) und DSA(-)-Gruppen (rot; n= 369) mit funktionierendem NTx in Prozent. A1= blau: 35,2%; rot: 49% (<30 mg/g Kreatinin (normal)); A2= blau: 38%; rot: 33,9% (30-300 mg/g Kreatinin (mäßig erhöht)); A3= blau: 23,9%; rot: 13% (>300 mg/g Kreatinin (stark erhöht)).

## 5. Diskussion

### 5.1 Diskussion der Methodik

#### 5.1.1 Detektion von HLA- AK

Wie bereits in der Einleitung erwähnt stehen unterschiedliche Methoden zur HLA-AK Detektion zur Verfügung. Von diesen stellt das Luminex Verfahren das sensitivste dar und entspricht dem heutigen Goldstandard [27]. Da wir Daten über einen sehr langen Zeitraum berücksichtigt haben (Transplantationen 1986 - 2016, Nachsorge 1989 - 2019), variiert die Qualität der Detektion der DSA HLA-AK. Bei Patienten, die vor 2010 transplantiert wurden wurde das Luminex Verfahren nicht regelmäßig eingesetzt. Deshalb wurde das Langzeitüberleben nur über die Sub-Kohorte berichtet, die ab 2010 transplantiert wurde.

#### 5.1.2 Erhebung der Basisdaten

Die Stärke unserer Arbeit liegt darin, dass wir viele Patienten in unser Kollektiv einschlossen und komplexe klinische Daten erhoben haben. Als Limitierung muss leider gesagt werden, dass es auf Grund des retrospektiven Studiendesigns nicht möglich war, für alle Patienten alle Daten zu allen Zeitpunkten generieren zu können. Insbesondere im klinischen

Langzeitverlauf fehlen Daten, da die Datenerhebung anhand von Briefen lückenhaft war und nicht über ein Register erfolgte. Mit Hilfe eines prospektiven Studiendesigns wäre es vermutlich möglich, diese „Datenlücken“ weitgehend zu vermeiden. Allerdings wäre der Erhebungszeitraum nur mit erheblichem Mehraufwand über eine solange Zeit möglich.

Auch ist uns aufgefallen, dass die Anzahl der erfassten Daten („n“) im Zeitraum nach DSA-ED meist deutlich höher war als davor. Dieses könnte daran liegen, dass die Patienten in den ersten zwei Jahren nach DSA-ED auf Grund der enger getakteten Nachsorge nach positivem DSA Nachweis häufiger im Transplantationszentrum untersucht worden sind als vor der DSA-ED, wenn der Zeitpunkt der DSA-ED im Langzeitverlauf liegt. Dieses ermöglicht schnell auf Abstoßungsreaktionen sowie auf eine Verschlechterung der Nierenparameter reagieren zu können. Die höchste Inzidenz der ED-DSA lag allerdings in den ersten Jahren nach NTx. Somit war auch hier die Untersuchungshäufigkeit deutlich höher. Andererseits hatten wir bei den Patienten mit ED-DSA im ersten Jahr nach NTx aufgrund der frühen Inzidenz oft nur wenige Daten im Jahr vor DSA-ED. Wenn beispielsweise die DSA 3 Monaten nach NTx auftraten, existierten für die Zeitpunkte 6, 9 und 12 Monate vor DSA-ED keine Daten für die Datenerhebung, da diese erst mit dem ersten Ambulanzbesuch nach NTx begann.

Die aktuelle Literatur sagt, dass dnDSA vermehrt bei nicht-adhärenenten Patienten auftreten [59], [60]. Leider war die Adhärenz der Patienten durch die Art unserer Datenerhebung nicht hinreichend beurteilbar. Hier würde es sich für folgende Studien anbieten, dem behandelnden Arzt bei Behandlung einen Fragebogen ausfüllen zu lassen, mit dem es möglich ist, die Adhärenz der Patienten einzuschätzen. Dadurch wäre eine Beurteilung der Adhärenz auch im Nachhinein möglich.

Für den Verlauf der Immunsuppression ein Jahr vor bis ein Jahr nach DSA-ED konnten die Medikamente Methylprednisolon, die CNIs Tacrolimus und Ciclosporin A sowie MMF und MPA verglichen werden. Ein Biomarker zur Beurteilung der Gesamtlast der Immunsuppression wurde nicht eingesetzt. In selteneren Fällen wurden Immunsuppressiva wie Belatacept, Everolimus, Sirolimus und Leflunomide eingesetzt. Diese Fälle wurden dokumentiert, aber nicht weiter verglichen.

## 5.2 Diskussion der Ergebnisse

### 5.2.1 DSA Nachweis in unserem Kollektiv

Unsere Stichprobe von insgesamt 623 Patienten enthielt 120 Patienten mit DSA (19,3%) und 503 Patienten ohne donorspezifische HLA-Antikörper (80,7%). Die Inzidenz des Auftretens von DSA ähnelt der in der Studie von Wiebe et al., bei denen insgesamt 15% der Patienten

dnDSA entwickelten [59]. Verschiedene Studien zeigen, dass sich donorspezifische HLA-Antikörper in ihrer pathologischen Kapazität unterscheiden. So sieht man es als bewiesen an, dass DSA der Klasse II mit einer schlechteren Prognose assoziiert sind, als die der Klasse I [30], [52], [57].

Allerdings wurden in der Vergangenheit der Organzuteilung die Organe nur auf die Klassen A, B und DR getestet. Die Bedeutung der HLA- Klassen Cw, DQ und DP ist erst in den letzten Jahren zur Kenntnis genommen worden [18], [31].

Von den 120 Patienten unserer DSA(+)-Gruppe hatten 33 Patienten (27,5%) präformierte DSA. In anderen Studien waren es mit 4,37% DSA Patienten mit präformierten DSA [15] oder keinen präformierten DSA 6 Monate vor NTx [59] deutlich weniger. Weiter zeigt die aktuelle Literatur, dass präformierte DSA häufig in den ersten 3 Monaten nach NTx verschwinden [53]. Auch in unserer Studie verloren einige der Patienten ihre präformierten DSA. Auch konnten wir zeigen, dass in der DSA(-)-Gruppe signifikant mehr Männer vertreten waren als in der DSA(+)-Gruppe. Dies ist bekannt, da Frauen häufig durch Schwangerschaften sensibilisiert werden.

Die höchste Inzidenz für die Entwicklung von DSA liegt in unserem Kollektiv innerhalb der ersten 4 Jahren nach NTx und nimmt anschließend langsam ab. Dieses entspricht auch dem Ergebnis von Wiebe et al., welches zeigte, dass die Patienten vor allem innerhalb der  $4.6 \pm 3.0$  Jahre nach NTx dnDSA entwickeln [59]. Bei Patel et al. bildeten sich dnDSA im Median 9 Monate (62-575 Tage) nach NTx [48]. Lachmann et al. konnten keinen bevorzugten Zeitpunkt für die dnDSA Entwicklung nach NTx nachweisen. Sie beschreiben, dass dnDSA zu jedem Zeitpunkt nach NTx auftreten können und die Wahrscheinlichkeit ihres Auftretens mit der Zeit ansteigt [28].

### 5.2.2 Abstoßungsreaktionen

Zuerst muss hierbei gesagt werden, dass für unsere Datenauswertung Indikationsbiopsien genutzt worden sind und keine regelmäßigen Protokollbiopsien, was die Aussagekraft unserer Daten reduziert, da diese Biopsien erst bei klinisch symptomatischen Patienten entnommen worden sind. Leider kann sich auch der histologische Befund selbst als Fehlerquelle darstellen, da hierbei Stichprobenfehler durch Variationen zwischen den Beobachtern auftreten können. Durch die Änderungen im Banff Report von 2013 werden zwei Hauptphänotypen der akuten ABMR definiert. Die ABMR des ersten Phänotypes enthält die vorsensibilisierten Patienten und der zweite Phänotyp der ABMR entwickelt sich durch die Entstehung von dnDSA nach der Transplantation [37].

Sowohl in der DSA(+)-Gruppe als auch in der DSA(-)-Gruppe kam es in unserem Kollektiv zu Abstoßungsreaktionen. Die Inzidenz der akuten Abstoßung nach NTx für alle Patienten entsprach bei uns 20,4% (127 von n= 623 Patienten). Damit stimmt sie mit den von Cardinal et al. ermittelten 15- 20% überein [4].

Von den 46 Indikationsbiopsien der DSA(+)-Gruppe zum Zeitpunkt DSA-ED zeigten 25 eine Abstoßungsreaktion (54,3%). Davon hatten 72% (18 von 25) eine akute Abstoßungsreaktion. Diese Befunde sind schwer zu vergleichen, da eigentlich nur Studien mit Protokollbiopsien statistisch ausgewertet werden können. Die aktuelle Literatur berichtet hier, dass 50% der Patienten mit dnDSA eine akute Abstoßung entwickeln [37]. Wiebe et al. zeigten, dass in ihrem Kollektiv die Frequenz klinischer oder subklinischer Abstoßungsreaktionen in den Protokollbiopsien der ersten 6 Monaten nach NTx bei den dnDSA Patienten doppelt so hoch war, wie bei den Patienten ohne dnDSA [59].

Sowohl die akute als auch die chronische ABMR haben einen nachteiligen Effekt auf das Transplantatüberleben und die klinischen Endpunkte [29], [34], [45], [49]. In unserem Kollektiv hatten die Patienten zum DSA-ED Zeitpunkt deutlich häufiger akute (2/3) als chronische Abstoßungsreaktionen (1/3).

In der aktuellen Literatur wird weiter beschrieben, dass eine chronische Exposition von DSA mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit zu einem irreversiblen Schaden des Transplantats führt [25]. Die durch DSA ausgelösten chronischen Veränderungen resultieren aus mikrovaskulären Läsionen auf Grund von ABMR und DSA Anhäufung [43]. Dieses erklärt den Schaden am Transplantat und führt zu einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion. Eine frühe und adäquate anti-humorale Intervention könnte laut aktueller Literatur die frühe Phase der AMBR umkehren und zu einem vollständigen Rückgang der DSA führen [25]. Diese Sicht deckt sich mit unseren Daten zur Nierenfunktion in der DSA(+)-Gruppe, die sich im ersten Jahr nach DSA-ED stabilisiert und mit unserem Ergebnis, das sich - anders als in Vorstudien [18], [35], [28], [59], [15]- kein signifikanter Unterschied im Langzeitüberleben unserer DSA(+)- und DSA(-)-Gruppen nach 8 Jahren zeigte. Dies unterstützt die Hypothese, dass durch ein frühes Erfassen der DSA mittels Screening die Langzeitschädigung der Transplantate zumindest reduziert werden kann.

### 5.2.3 Infekte im direkten zeitlichen Zusammenhang mit der DSA Diagnose

Infektionen sind ein häufiger Grund für die Letalität nach NTx. Dieses gilt insbesondere im ersten Jahr nach NTx [7], [9]. Außerdem muss auch beachtet werden, dass es sich bei den Transplantatempfängern um eine sehr heterogene Patientengruppe handelt und die Risiken

für Abstoßungsreaktionen und Infektionen sehr stark in den einzelnen Subgruppen variieren [9].

Der HWI zeigte sich, sowohl im Jahr vor DSA-ED als auch im Jahr nach DSA-ED, als häufigste Infektion der DSA(+)-Gruppe. Auch in der aktuellen Literatur wird der HWI als häufigste Infektion nach NTX beschrieben [7], [14]. Yun-Xia Chen et al. wiesen in ihrer Studie als häufigsten Verursacher der HWI *Pseudomonas aeruginosa* nach, gefolgt von *E. coli* [7]. In unserer Studie wurden die HWIs im Jahr vor und nach DSA-ED am häufigsten durch *E. coli* verursacht. Damit gehen wir mit Fiorentino et al. konform, bei denen sich auch *E. coli* als häufigster Auslöser der HWIs zeigte [14]. In der aktuellen Literatur wird darauf hingewiesen, dass die HWIs eher in der frühen Phase nach NTx auftreten. Im ersten Jahr nach NTx lag das Auftreten von HWIs in der Studie von Fiorentino et al. bei 74% [14]. Dabei wurde der HWI gerade in der frühen Periode nach NTx mit einem erhöhten Risiko für akute Abstoßungsreaktionen und einer Verschlechterung der Transplantatfunktion in Verbindung gebracht [14].

Wie auch bei Fiorentino et al. waren bei uns HWIs der häufigste Grund für eine Sepsis im Jahr nach DSA-ED. HWIs können vor allem in der frühen Periode nach NTx zu Pyelonephritiden führen und haben das Potential, eine Urosepsis auszulösen [14]. Bei Schachtner et al. entwickelten 11,7% der nierentransplantierten Patienten eine Sepsis. Die Urosepsis hatte laut ihren Daten die geringste Mortalitätsrate, wohingegen die Pneumonie mit der höchsten Mortalitätsrate assoziiert war [51].

Für das Risiko der transplantierten Patienten, eine Infektion zu erleiden, sind laut aktueller Literatur jedoch 2 Faktoren von besondere Bedeutung, zum einen eine möglicherweise kürzlich zurückliegende Exposition von Transplantatempfänger oder Spender mit nosokomialen Krankheitserregern und zum zweiten das immunsuppressive Regime, in dem sich der Patient befindet [7].

Auch berichten Roberto et al., dass neue Immunsuppressiva die Inzidenz von CMV- und EBV- Infektionen sowie die Reaktivierung von Polyomavirusinfektionen und Polyoma BK-Virus Nephropathien erhöhen [36]. Anders stellen es Davis et al. dar. Sie fanden heraus, dass eine Everolimustherapie das Risiko von CMV-Infektionen/Reaktivierungen und Polyoma-BK Virus Infektionen reduziert [24]. Außerdem zeigen Pascual et al., dass Patienten, die Everolimus und eine niedrige Gabe an CNIs erhielten, signifikant mehr CMV-Infektionen hatten, als die Patienten, die mit MPA und der vollen Gabe der CNIs behandelt wurden [47]. All diese Studien sprechen dafür, dass die vermehrten Infektionen nach NTx vor

allem der Immunsuppression geschuldet sind und weniger durch das Auftreten von DSA bedingt sind.

#### 5.2.4 Intensivierung der Immunsuppression

Zum Zeitpunkt der DSA-ED bekamen die meisten Patienten der DSA(+)-Gruppe eine Kombination aus Tacrolimus, MMF bzw. MPA und Steroiden (61/120; 50,8%). Auch die Standardimmunsuppression der DSA Kohorte von Wiebe et al. entsprach einem CNI, MMF und Methylprednisolon [58]. Dieses geht konform mit der Sicht der aktuellen Literatur, die besagt, dass MMF in Kombination mit CNIs und Kortikosteroiden einen Schutz vor akuten Abstoßungsreaktionen gewährt und langjähriger Transplantatfunktionsverschlechterung entgegen wirkt [36].

In unserer Studie konnte gezeigt werden, dass es nach der DSA-ED zu einer Intensivierung der Immunsuppression kam. Den höchsten Anstieg der Immunsuppression erzielte dabei Methylprednisolon (von  $5,8 \pm 3,8$  mg/d (n= 21) einen Monat vor DSA-ED auf  $8,3 \pm 5,0$  mg/d (n= 103) einen Monat nach DSA-ED). Bei insgesamt 18 Patienten kam es nachweislich zu einer Erhöhung der Mycophenolsäurepräparate (n= 7 Patienten mit MMF; n= 11 Patienten mit MPA). Außerdem konnte bei insgesamt 12 von 120 Patienten der DSA(+)-Gruppe ein Ausschleichen des Methylpredisolons im Jahr vor DSA-ED beobachtet werden. Bei 8 dieser Patienten ist die immunsuppressive Therapie mit Methylprednisolon nach DSA-ED wieder intensiviert worden. Auch ist in 17 Fällen die Mycophenolatdosis vor DSA-ED reduziert worden. Beides scheinen Risikofaktoren für die DSA-Bildung im Posttransplantatverlauf zu sein.

In der einzelnen Gegenüberstellung von Tacrolimus und Ciclosporin A Gaben konnten wir zeigen, dass nur 31,4% der Patienten der DSA(+)-Gruppe unseres Kollektives zum DSA-ED Zeitpunkt Ciclosporin A verabreicht wurde, wohingegen mit 71,6% deutlich mehr Patienten Tacrolimus erhielten. Dieses Ergebnis entspricht der Aussage der aktuellen Literatur, nach dem Tacrolimus häufiger als Ciclosporin A gegeben wird [5], [58]. Eine Ciclosporin A Therapie (im Vergleich zu der immunsuppressiven Therapie mit Tacrolimus) wird laut aktueller Literatur mit einem vermehrten Auftreten von Abstoßungsreaktionen in Verbindung gebracht [9]. Man sollte die Stärke der CNIs jedoch abwägen, da eine zu geringe Dosierung der CNIs zur dnDSA Bildung beitragen kann [17]. Bei Patienten, die sich im European Senior-Programm (ESP-Programm) befanden oder ein niedriges immunologisches Risiko aufwiesen, ist von uns vorwiegend Ciclosporin A in Kombination mit ATG gegeben worden.

Die mittleren CNI Spiegel lagen in unserem Kollektiv zum Zeitpunkt DSA-ED bei  $8\pm 3$  ng/ml für Tacrolimus (Zentrum Zielspiegel: 5-12 ng/ml, abhängig vom Zeitpunkt nach NTx, HPLC bzw. massenspektroskopische Messung) und bei  $102\pm 59$  ng/ml für Ciclosporin A (Zielspiegel in EDTA-Blut: abhängig vom Zeitpunkt nach NTx, 60-225 ng/ml, HPLC bzw. massenspektroskopische Messung) und somit im Durchschnitt nicht unter den vorgegebenen Zielspiegelwerten. Die Spiegel der CNIs variieren beträchtlich; dieses kann unter anderem darauf zurückgeführt werden, dass der DSA-ED häufig früh nach der Transplantation lag, was wiederum dafür spricht, dass die Patienten noch die initiale und damit teilweise sehr hohe Immunsuppression erhalten hatten und dem entsprechend zu Beginn der immunsuppressiven Therapie auch höhere Zielspiegel galten (s. Abb. 24; bezüglich der häufigen frühen Inzidenz von DSA nach NTx).

Ekberg et al. konnten 2008 zeigen, dass ein „low-dose“ Tacrolimus Regime (Tacrolimus: 3-7 ng/ml, Ciclosporin A: 50-100 ng/ml) hinsichtlich der renalen Funktion, der Anzahl der akuten Abstoßungsreaktionen und des Transplantatüberlebens nach einem Jahr allen anderen Regimen überlegen war [12]. In der durchgeführten 3-Jahres „Follow-up“ Studie ließ sich kein signifikanter Unterschied mehr hinsichtlich des Transplantatüberlebens zwischen dem Ciclosporin A Regime und dem Tacrolimus Regime feststellen. Tacrolimus blieb hingegen bezüglich der renalen Funktion und des Freiseins von akuten Abstoßungsreaktionen überlegen [11]. Dieses ist auch vereinbar mit den Resultaten des „ELITE-Symphony trial“ [12].

#### 5.2.5 Zusätzlich zur Standard Immunsuppression durchgeführten Abstoßungstherapien

Als Abstoßungstherapie sind in unserem Untersuchungskollektiv vor allem Cortisonstoßtherapien (n=31; 25,8%) durchgeführt worden. Die häufigsten Abstoßungen waren zelluläre Abstoßungen; in der DSA(+)-Gruppe ließen sich anteilig mehr akut humorale Abstoßungen nachweisen. ATG ist im Vergleich zu Rituximab und Eculizumab als Abstoßungstherapie in unserem Kollektiv gehäuft gegeben worden. Die Abstoßungstherapie stellte sich bei Malheiro et al. sehr ähnlich dar [35]. Loupy et al. nutzen, ähnlich wie wir, vor allem Cortisonstoßtherapien (500 mg/d für 3 Tage) aber auch IVIG (2 g/kg pro Woche für 3 Wochen) [33]. Außerdem stellten sie Patienten mit Ciclosporin A auf Tacrolimus um; auch erhielten ihre Patienten eine Plasmapherese und zweimal wöchentlich Rituximab [33]. In diesem Kollektiv waren die Abstoßungen anders als bei uns zumeist vom ABMR Typ. Auch Schachtner et al. nutzen zur Abstoßungstherapie vor allem Cortisonstoßtherapien [51].

Bei Orandi et al. hat der größte Teil der Patienten (53,2%) zur Abstoßungstherapie eine Plasmapherese erhalten [45]. Bei Wiebe et al. wurden Transplantatempfänger mit dnDSA und/oder akuten Abstoßungsreaktionen mit einer Optimierung der Tacrolimus- und MMF-Therapie behandelt. Ein Cortisonstoß ist angewandt worden, wenn sich klinische oder subklinische akute Abstoßungsreaktionen in der Biopsie gezeigt hatten. Patienten mit einer akuten ABMR erhielten IVIG, genauso erhielten Patienten mit subklinischer ABMR IVIG zum Zeitpunkt der DSA-ED [58], [60]. Auch bei uns sind zur Therapie der Abstoßungsreaktionen vor allem Cortisonstoßtherapien sowie IVIG und Plasmapheresen gemacht worden.

Die chronische ABMR lässt sich nicht mit der Standard Immunsuppression therapieren. Erfolg verspricht nach Jordan et al. eine Desensibilisierungstherapie mit IVIG, Rituximab und/oder Plasmapherese [23]. Redfield et al. berichten weiter, dass die Kombination von IVIG und Steroiden auch einen positiven Effekt auf die Prognose von chronischer ABMR hat [50]. In der Studien von Loupy et al. wurden hohe Transplantatverlusten bei DSA positiven Patienten beschrieben, die in der Protokollbiopsie im ersten Jahr Hinweise auf eine subakute humorale Abstoßung hatten [33]. Möglicherweise haben wir durch das HLA-AK Screening die Abstoßungen früh erfasst, bevor rein chronisch humorale Abstoßungen vorlagen, insgesamt zeigte sich bei uns in nur 4 Biopsien eine chronische humorale Abstoßung.

#### 5.2.6 Nierenfunktion der DSA(+) Patienten im Verlauf ein Jahr vor und ein Jahr nach DSA ED

Bei der eGFR CKD konnte in unserem Kollektiv keine Verschlechterung nach DSA-ED festgestellt werden. Dieses entspricht nicht den Daten von Wiebe et al., die eine signifikante Erhöhung der eGFR im Jahr vor DSA-ED und eine weiter Verschlechterung der eGFR im Jahr nach DSA-ED zeigten. Die eGFR, die bei Wiebe et al. zum Zeitpunkt der DSA-ED mit 34-55 ml/min/1.73m<sup>2</sup> durchschnittlich gemessen wurde [60], war vergleichbar mit dem Wert in unserem Kollektiv, der bei 41± 21,7 ml/min/1,73m<sup>2</sup> lag. Auch das Serum-Kreatinin war bei uns nur im Zeitraum von einem Monat vor bis einen Monat nach DSA-ED leicht erhöht. Im Durchschnitt zeigte sich aber auch für das Serum-Kreatinin kein Unterschied für die Zeit vor und nach DSA-ED. Auch dies entspricht nicht dem Ergebnis von Wiebe et al., die in ihrem Patientenkollektiv zeigten, dass es im Durchschnitt 9 Monate nach DSA-ED zu einer Erhöhung der Albuminurie und 12 Monaten nach DSA-ED zu einer Erhöhung des Serum-Kreatinins kommt [59].

Zum Großteil entsprach die Albuminurie der Patienten mit DSA Nachweis im Verlauf einer Mikroalbuminurie (30-300 mg/g Kreatinin). Bei Wiebe et al. zeigte sich eine Erhöhung der Albuminurie nach DSA-ED im Vergleich zu der Zeit vor DSA-ED [59]. Dieses lässt sich durch

unsere Daten nicht bestätigen. Das Verhältnis in unserem Kollektiv änderte sich sogar 2 Monate (Anteil CKD-Stadium A1 (< 30 mg/g Kreatinin) = 46,8%), 3 Monate (Anteil A1 = 43,9%) und 6 Monate (Anteil A1 = 40,6%) nach DSA-ED, zu einem höheren Anteil der DSA(+) Patienten ohne Albuminurie. Diese Daten sprechen für einen guten Verlauf unserer Therapie. Die Proteinurie stellte sich mit 0,7-0,9 g bei Matigon et al. zum DSA-ED dar [37]. In unserem Kollektiv stellte sich die Albuminurie in den meisten Fällen zum DSA-ED auch als nur mäßig erhöht dar und lag somit unter dem Wert von Matigon et al.

Legendre et al. berichten weiter, dass eine bessere Nierenfunktion mit einem längeren Transplantatüberleben einhergeht und einen wichtigen Vorhersagewert für das Transplantatüberleben darstellt. Diesen Befund können wir auf unsere Daten übertragen. Bei nierentransplantierten Patienten mit stabiler Nierenfunktion konnten sie einen Zusammenhang zwischen einer niedrigen eGFR und einem erhöhten Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis feststellen [31].

#### 5.2.7 Patientenüberleben insgesamt

In unserem Kollektiv sind im gesamten Untersuchungszeitraum insgesamt 83 Patienten gestorben (von n= 623 Patienten) was einem Anteil von 13,3% entspricht. In der Studie von Cippa et al. starben 37 Patienten im Untersuchungszeitraum von 2 Jahren, was einem Anteil von 3,1% am ihrem Studienkollektiv entsprach [9]. Bei uns waren deutlich mehr Patienten, die im Untersuchungszeitraum gestorben sind  $\geq 65$  Jahre (70,7%). Die aktuelle Literatur zeigt, dass das Alter zum Zeitpunkt der Transplantation mit dem Langzeit-Outcome korreliert.

Legendre et al. schreiben dazu, dass die 5-Jahres Überlebensrate bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Transplantation  $\geq 65$  Jahre waren, 67,2% betrug, wohingegen die 5-Jahres Überlebensrate von Patienten, die zum Zeitpunkt der Transplantation  $\leq 65$  Jahre alt waren 80,1% betrug [31]. Der Median des Alters bei Versterben lag in unserem Kollektiv bei 69,5 Jahren. Das erhöhte Alter zum Zeitpunkt des Todes könnte auch ein Indiz für kardiovaskuläre Todesursachen sein.

Unsere Ergebnisse zeigen deutlich, dass sowohl in der DSA(+)- als auch in der DSA(-)-Gruppe die meisten Patienten mit funktionierendem Transplantat gestorben sind (DSA(+)-Gruppe: 13 (81,3%) von 16 Patienten; DSA(-)-Gruppe: 60 (89,6%) von 67 Patienten;  $p=0,397$  von insgesamt n= 623). Damit liegen wir über dem Ergebnis von Legendre et al., bei denen 50% der transplantierten Patienten mit funktionierendem Transplantat gestorben sind [31].

Unser Patientenkollektiv war hinsichtlich der Transplantationszeitpunkte (zwischen 1986 und 2016) sehr heterogen. Da erst ab dem Jahr 2010 das regelmäßige HLA-AK Screening in

unserer Klinik implementiert wurde, haben wir uns dazu entschlossen das Transplantat- und Patientenüberleben in einer post-hoc Subgruppenanalyse unserer gesamten 623 Patienten zu betrachten, in der die Patienten einheitlich von 2010 bis 2016 transplantiert worden waren (n= 337). Diese Umstände erfordern die Anwendung der Kaplan-Meier-Statistik, um zu validen Schlussfolgerungen zu gelangen [61]. Weiterhin sollten dabei die zu vergleichenden Gruppen ähnliche Zeiträume für die Transplantation und die nachfolgende Beobachtung aufweisen.

Die aus der statistischen Analyse resultierenden Kaplan-Meier Kurven unserer Studie sprechen für eine erfolgreiche Therapie der DSA(+)-Gruppe, da sich, trotz vermehrter Abstoßungsreaktionen in der DSA(+)-Gruppe, kein signifikanter Unterschied im kumulierten Gesamtüberleben nach 8 Jahren zwischen den Gruppen zeigte (DSA(+)-Gruppe: 60%; DSA(-)-Gruppe: 60%; Log-Rank Test  $p=0,610$ ). Dieses Ergebnis entspricht nicht der aktuellen Literatur. Bei Guidicelli et al. zeigte sich im „death-censored graft survival“ ein signifikanter Unterschied zwischen der DSA(+)-Gruppe und der DSA(-)-Gruppe (Chi-square Test;  $p=0,0001$ ), wobei das Überleben der DSA(+)-Gruppe signifikant schlechter war [18]. Das kumulierte Gesamtüberleben in unseren DSA(+)- und DSA(-)-Gruppen nach 8 Jahren war durchaus vergleichbar zu dem von Legendre et al. für die Patienten  $\geq 65$  Jahre berichteten Werte [31].

#### 5.2.8 Transplantatüberleben

Die Kaplan-Meier-Statistik zeigte für die kumulierte Transplantatüberlebensrate nach 8 Jahren bei den Patienten, die von 2010-2016 transplantiert worden sind (n= 337), keinen signifikanten Unterschied zwischen der DSA(+)- und DSA(-)-Gruppe (83% versus 75%;  $p=0,524$ ). Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen zeigte sich in der Studie von Malheiro et al. ein signifikant längeres mittleres Transplantatüberleben in der DSA(-)-Gruppe [35]. Auch in der Studie von Lachmann et al. zeigte sich ein signifikant schlechteres Transplantatüberleben in der DSA(+)-Gruppe (DSA(+) 49% vs. DSA(-) 83%) [28]. Bei Wiebe et al. zeigte sich für das 10-Jahres-Transplantatüberleben ein ähnliches, signifikant schlechteres Ergebnis für die DSA(+)-Gruppe [59]. Auch Fujiyama et al. zeigen ein deutlich schlechteres Transplantatüberleben für Patienten der DSA(+)-Gruppe im Vergleich zur DSA(-)-Gruppe ein Jahr nach NTx [15]. Unsere Daten können die Ergebnisse der in diesem Abschnitt angeführten Studien hinsichtlich deutlicher nachteiliger Effekte von DSA auf das Transplantatüberleben nicht bestätigen.

Für die DSA(-)-Gruppe zeigte sich eine durchschnittliche Transplantatüberlebenszeit von 7,8 Jahren (95% Konfidenzintervall 7,5; 8,0), für die DSA(+)-Gruppe lag die durchschnittliche

Transplantatüberlebenszeit bei 7,6 Jahren (95% Konfidenzintervall 7,1; 8,2). In einer Studie von Kasimatis et al. entsprach die Zeit des funktionierenden Transplantates bei den Patienten mit dnDSA Nachweis im Durchschnitt 11 Jahre während die Zeit des funktionierenden Transplantates bei den Patienten ohne DSA Nachweis 14,4 Jahre betrug. Damit zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen [25]. Dieses könnte sich durch den mit 27 Jahren angegebenen deutlich längeren Beobachtungszeitraum von Kasimatis et al. erklären. Die Patienten in unserer Stichprobe waren zwischen 2010 und 2016 transplantiert und wurden bis 2019 nachbeobachtet. Aus der Länge dieses Zeitintervalls resultiert die jeweilige mittlere Transplantatüberlebenszeit der Untergruppen der Stichprobe, die somit nicht dem tatsächlichen Wert entspricht. Dieser liegt erwartungsgemäß höher und kann nur mit einem längeren Beobachtungszeitraum genauer bestimmt werden. Daher sollte die von uns begonnene Datenerhebung fortgesetzt und auch zukünftig gemäß der dann vorliegenden Datenlage weiter statistisch analysiert werden.

Die aktuelle Literatur macht auch den Einfluss einer verminderten Transplantatfunktion auf das Transplantatüberleben deutlich und zeigt, dass es bei dnDSA Nachweis und gleichzeitigem Vorliegen einer verringerten Transplantatfunktion ( $eGFR < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ) im Durchschnitt 614-734 Tage nach DSA-ED zum Transplantatversagen kommt. Bei einer  $eGFR > 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$  war die Geschwindigkeit des Transplantatversagens selbst unter dem Einfluss von dnDSA deutlich geringer [28]. In unserer Studie zeigten die DSA(+)-Patienten vor und nach DSA-ED durchweg durchschnittliche  $eGFR$ -Werte  $> 40 \text{ ml/min/1.73m}^2$ , was daher möglicherweise dazu beigetragen hat, den Unterschied im Transplantatfunktionsverlust zwischen der DSA(+)- und der DSA(-)-Gruppe gering zu halten. Auch beschreibt die aktuelle Literatur weiter, dass eine geringe  $eGFR$  und eine erhöhte Proteinurie als Prediktoren für den Transplantatverlust unabhängig vom DSA Nachweis dienen können [33], [50], genauso wie chronische tubulointerstitielle (ci+ct score) sowie arteriosklerotische histologische Veränderungen (ah-Score) [35].

#### 5.2.9 Vergleich der aktuellsten Nierenfunktion und CNI-Spiegel für Patienten mit funktionierendem NTx

Bei der aktuellen Nierenfunktion für Patienten mit funktionierendem Transplantat konnten wir für den Tac-Spiegel, bei der  $eGFR$  CKD und bei der Anzahl der Leukozyten keinen Unterschied zwischen der DSA(+)- und der DSA(-)-Gruppe feststellen. Auch dieses spricht für unsere DSA-Therapie, da die DSA(+)-Gruppe kein schlechteres Ergebnis in der Nierenfunktion aufweist. Ein anderes Ergebnis zeigte sich bei Wiebe et al. Hier zeigte sich eine bessere  $eGFR$  bei den Patienten ohne DSA Nachweis. Jedoch zeigte sich vom Zeitpunkt der DSA-ED zu den aktuellen Werten ihrer Auswertung eine signifikante Erhöhung

der eGFR, also eine Verbesserung der Nierenfunktion, der DSA(+)-Gruppe [60]. Dieses würde auch für ihre DSA-Therapie sprechen, da dadurch die Nierenfunktion der DSA(+)-Gruppe verbessert worden ist.

Obwohl sich das Transplantatüberleben und die Nierenfunktion in unseren Gruppen DSA(+) und DSA(-) nicht unterschieden, zeigten sich deskriptive Unterschiede in der Albuminurie. Patienten ohne DSA hatten weniger häufig und weniger schwere Albuminuriescores als Patienten mit DSA. Dies weist auf eine schwere Nierenschädigung hin, die durch die aktuellen Maßnahmen, insbesondere die Intensivierung der Basisimmunsuppression, nicht verhindert werden konnten. Die aktuelle Literatur nennt die Albuminurie als starken, sensitiven und unabhängiger Vorhersagefaktor für das Langzeit-Überleben von Transplantat und Patient. Sein negativer Einfluss erhöht sich mit Erhöhung der Albuminurie. Somit gilt die Albuminurie als bester Biomarker für einen Schaden im Transplantat bei nierentransplantierten Patienten [31]. Es bleibt zu befürchten, dass sich die Nierenfunktion im weiteren Langzeitverlauf doch weiter unterscheiden wird. Ob dies bei weiterer Nachbeobachtung der Patienten zu einem veränderten kumulierten Gesamt- oder Transplantatüberleben führt, sollte eine zukünftige statistische Analyse in einer entsprechend aktualisierten Datenbasis unserer Patienten adressieren. Erst im Jahr 2024 beenden auch die letzten von uns eingeschlossenen Patienten im Fall ihres (nach unseren Daten wahrscheinlichen) Überlebens den vollständigen 8-jährigen Nachbeobachtungszeitraum.

#### 5.2.10 Ausblick

Unsere Daten könnten dafür sprechen, dass durch das DSA-Screening das Risiko einer Nierenfunktionsstörung so früh erkannt wird, dass die frühzeitig eingeleitete Therapie (Intensivierung der Immunsuppression) die Verschlechterung der Nierenfunktion verlangsamen, wenn nicht sogar verhindern kann. Ein allgemeines DSA-Screening könnte das langfristige Outcome des Transplantatüberlebens verbessern und die individuelle Immunsuppression des Patienten optimieren. Von wissenschaftlichem Vorteil wäre es, den Effekt dieses Werkzeugs in einer prospektiven multizentrischen Studie zu spezifizieren. Dieses würde die statistische Analyse von weitaus größeren Stichproben ermöglichen und könnte somit genauere Kenntnisse über DSA und deren Einfluss auf die Transplantationsmedizin liefern.

Außerdem ist es für uns zukünftig von entscheidender Bedeutung, die Früherkennung von DSA zu verbessern, und die Patienten, die bereits DSA entwickelt haben, in ein engmaschiges Monitoring einzubeziehen, um die individuell angepasste Therapie zu optimieren.

## 6. Zusammenfassung

Da sich die Nierentransplantation immer noch als einzige kausale Therapie bei terminaler Niereninsuffizienz darstellt, nehmen die DSA als immunologische Risikofaktoren für das Transplantat- und Gesamtüberleben sowie im Zusammenhang mit Abstoßungsreaktionen eine zentrale Rolle ein. Ziel der durch uns durchgeführten retrospektiven Datenanalyse war es daher, den Einfluss von DSA und der durch sie ausgelösten Therapie auf den Krankheitsverlauf von nierentransplantierten Patienten zu untersuchen. Zu diesem Zweck erhoben wir Daten bei nierentransplantierten Patienten, bezüglich der durch DSA Diagnose ausgelösten Diagnostik und Therapie sowie bezüglich der Infektionen, die im direkten zeitlichen Zusammenhang mit der DSA-ED standen. Außerdem erhoben wir Daten zur Nierenfunktion bei unterschiedlichen Zeitpunkten (12, 9, 6, 3, 2, 1 Monate vor DSA-ED; zum DSA-ED Zeitpunkt und 1, 2, 3, 6, 9 und 12 Monate nach DSA-ED) und untersuchten das Transplantat- sowie das Gesamtüberleben der Patienten mit und ohne DSA Nachweis.

Hierfür wurden die Daten von 623 Patienten ausgewertet, die sich vom 01.01.2010 bis zum 31.07.2019 in der ambulanten Nachsorge der Nephrologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein Campus Lübeck befanden und nicht später als bis zum 31.12.2016 transplantiert worden waren. Wir teilten die Patienten in 2 Hauptgruppen ein, Patienten mit DSA (n= 120; 19,3%) und Patienten ohne DSA Nachweis (n= 503; 80,7%). Frauen sind in der DSA(+)-Gruppe überrepräsentiert. Die Patienten der DSA(+)-Gruppe mit Indikationsbiopsie hatten zum Zeitpunkt der DSA-ED am häufigsten eine akute Abstoßung (39,1%). Welche zu gleichen Teilen aus akuten zellulären Abstoßungen und ABMR bestanden. Der HWI zeigte sich, sowohl im Jahr vor DSA-ED als auch im Jahr nach DSA-ED, als häufigste Infektion der DSA(+)-Gruppe. Als Immunsuppression wurde zum Zeitpunkt der DSA-ED am häufigsten eine Kombination aus Tacrolimus, MMF bzw. MPA und Steroiden (61/120; 50,8%) gegeben. Die Immunsuppression ist nach DSA-ED immer intensiviert worden. Sowohl in der DSA(+)- als auch in der DSA(-)-Gruppe bekamen deutlich mehr Patienten Tacrolimus als Ciclosporin A. In unserem Kollektiv sind zur Abstoßungstherapie vor allem Cortisonstoßtherapien (25,8%) durchgeführt worden. Die Nierenfunktion verschlechterte sich zum Zeitpunkt der DSA-ED zunächst (eGFR CKD  $41 \pm 22$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> bei tendenziell vermehrter Albuminurie), verbessert sich aber im Jahr nach DSA-ED (durchschnittliche eGFR CKD  $45 \pm 20$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> bei geringerer Häufigkeit von Albuminurie). Für das kumulierte Gesamtüberleben nach 8 Jahren der zwischen 2010 und 2016 transplantierten Patienten ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Hauptgruppen (DSA(+)-Gruppe: 60%; DSA(-)-Gruppe: 60%; Log-Rank Test p=0,610). Auch für das kumulierte Transplantatüberleben nach 8 Jahren ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den

beiden Hauptgruppen (DSA(+)-Gruppe 83% versus DSA(-)-Gruppe 75%;  $p=0,524$ ). Außerdem konnten wir keinen signifikanten Unterschied im Überleben der Patienten mit Intensivierung der Immunsuppression feststellen (Chi-square Test,  $p=0,12$ ). Für die Gegenüberstellung der aktuellsten Nierenfunktion in den beiden Hauptgruppen zeigten sich keine Unterschiede bei der eGFR CKD und dem Serum-Kreatinin, während die Albuminurie in der DSA(+)-Gruppe häufiger und mit einem höheren Score nachweisbar war.

Insgesamt zeigte sich ein besseres Transplantatüberleben in der untersuchten Patientenkohorte, in der ein HLA-AK Screening zur Frühdetektion von Abstoßungsereignissen durchgeführt wurde, im Vergleich zu Kohorten aus der aktuellen Literatur. Das HLA Screening scheint demnach ein Werkzeug zu sein, um frühzeitig Warnsignale für eine Abstoßungsreaktion wahrnehmen zu können - und es erscheint möglich, dass bei einer rechtzeitigen Intervention das Transplantatüberleben verbessert werden kann.

## 7. Literaturverzeichnis

- [1] ÄRZTEBLATT, DEUTSCHER ÄRZTEVERLAG GMBH: *Praktische Therapie der chronischen Niereninsuffizienz durch Progressionshemmung*. URL <https://www.aerzteblatt.de/archiv/7998/Praktische-Therapie-der-chronischen-Niereninsuffizienz-durch-Progressionshemmung>. Zuletzt abgerufen am 30.07.2019
- [2] ÄRZTEBLATT, DEUTSCHER ÄRZTEVERLAG GMBH: *Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG*. URL <https://www.aerzteblatt.de/archiv/81697/Richtlinien-zur-Organtransplantation-gem-16-Abs-1-S-1-Nrn-2-u-5-TPG>. Zuletzt abgerufen am 28.07.2019
- [3] BOUQUEGNEAU, ANTOINE ; LOHEAC, CHARLOTTE ; AUBERT, OLIVIER ; BOUATOU, YASSINE ; VIGLIETTI, DENIS ; EMPANA, JEAN-PHILIPPE ; ULLOA, CAMILO ; MURAD, MOHAMMAD HASSAN ; U. A.: Complement-activating donor-specific anti-HLA antibodies and solid organ transplant survival: A systematic review and meta-analysis. In: *PLoS medicine* Bd. 15 (2018), Nr. 5, S. e1002572
- [4] CARDINAL, HÉLOISE ; DIEUDÉ, MÉLANIE ; HÉBERT, MARIE-JOSÉE: The Emerging Importance of Non-HLA Autoantibodies in Kidney Transplant Complications. In: *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* Bd. 28 (2017), Nr. 2, S. 400–406
- [5] CASEY, MICHAEL J. ; WEN, XUERONG ; KAYLER, LISE K. ; AIYER, RAVI ; SCORNIK, JUAN C. ; MEIER-KRIESCHE, HERWIG-ULF: Prolonged immunosuppression preserves nonsensitization status after kidney transplant failure. In: *Transplantation* Bd. 98 (2014), Nr. 3, S. 306–311
- [6] CASTRO, A. ; MALHEIRO, J. ; TAFULO, S. ; DIAS, L. ; MARTINS, L. S. ; FONSECA, I. ; BEIRÃO, I. ; CASTRO-HENRIQUES, A. ; U. A.: Role of de novo donor-specific anti-HLA antibodies in kidney graft failure: A case-control study. In: *HLA* Bd. 90 (2017), Nr. 5, S. 267–275
- [7] CHEN, YUN-XIA ; LI, RAN ; GU, LI ; XU, KAI-YI ; LIU, YONG-ZHE ; ZHANG, REN-WEN: Risk factors and etiology of repeat infection in kidney transplant recipients. In: *Medicine* Bd. 98 (2019), Nr. 38, S. e17312
- [8] CHOI, JOHN ; BANO, ALBANA ; AZZI, JAMIL: Biomarkers in Solid Organ Transplantation. In: *Clinics in Laboratory Medicine* Bd. 39 (2019), Nr. 1, S. 73–85
- [9] CIPPÀ, PIETRO E. ; SCHIESSER, MARC ; EKBERG, HENRIK ; VAN GELDER, TEUN ; MUELLER, NICOLAS J. ; CAO, CLAUDE A. ; FEHR, THOMAS ; BERNASCONI, CORRADO: Risk Stratification for Rejection and Infection after Kidney Transplantation. In: *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN* Bd. 10 (2015), Nr. 12, S. 2213–2220
- [10] *Deutsche Stiftung Organtransplantation; DSO Jahresbericht*. URL <https://www.dso.de/organspende/statistiken-berichte/jahresbericht>. Zuletzt abgerufen am 24.07.2019
- [11] EKBERG, H. ; BERNASCONI, C. ; TEDESCO-SILVA, H. ; VÍTKO, S. ; HUGO, C. ; DEMIRBAS, A. ; ACEVEDO, R. REYES ; GRINYÓ, J. ; U. A.: Calcineurin inhibitor minimization in the Symphony study: observational results 3 years after transplantation. In: *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* Bd. 9 (2009), Nr. 8, S. 1876–1885
- [12] EKBERG, HENRIK ; TEDESCO-SILVA, HELIO ; DEMIRBAS, ALPER ; VÍTKO, STEFAN ; NASHAN, BJÖRN ; GÜRKAN, ALP ; MARGREITER, RAIMUND ; HUGO, CHRISTIAN ; U. A.: Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. In: *The New England Journal of Medicine* Bd. 357 (2007), Nr. 25, S. 2562–2575
- [13] *Fact sheet; Eurotransplant*. URL <https://www.eurotransplant.org/cms/index.php?page=factsheet>. Zuletzt abgerufen am 20.07.2019
- [14] FIORENTINO, MARCO ; PESCE, FRANCESCO ; SCHENA, ANTONIO ; SIMONE, SIMONA ; CASTELLANO, GIUSEPPE ; GESUALDO, LORETO: Updates on urinary tract infections in kidney transplantation. In: *Journal of Nephrology* Bd. 32 (2019), Nr. 5, S. 751–761
- [15] FUJIYAMA, NOBUHIRO ; SATOH, SHIGERU ; SAITO, MITSURU ; NUMAKURA, KAZUYUKI ; INOUE, TAKAMITSU ; YAMAMOTO, RYUHEI ; SAITO, TAKURO ; KANDA, SOHEI ; U. A.: Impact of persistent preformed and de novo donor-specific antibodies detected at 1 year after kidney

- transplantation on long-term graft survival in Japan: a retrospective study. In: *Clinical and Experimental Nephrology* (2019), Nr. 12, S. 1398-1406
- [16] Genetik: Das HLA-System. URL <https://www.transfusionsmedizin-vorlesung.de/vorlesung-transfusionsmedizin/das-mhc-und-hla-system-human-leucozyte-antigen-system/struktur/genetik/>. Zuletzt abgerufen am 20.07.2019
- [17] GIRERD, S. ; SCHIKOWSKI, J. ; GIRERD, N. ; DUARTE, K. ; BUSBY, H. ; GAMBIER, N. ; LADRIÈRE, M. ; KESSLER, M. ; U. A.: Impact of reduced exposure to calcineurin inhibitors on the development of de novo DSA: a cohort of non-immunized first kidney graft recipients between 2007 and 2014. In: *BMC nephrology* Bd. 19 (2018), Nr. 1, S. 232
- [18] GUIDICELLI, GWENDALINE ; GUERVILLE, FLORENT ; LEPREUX, SÉBASTIEN ; WIEBE, CHRIS ; THAUNAT, OLIVIER ; DUBOIS, VALÉRIE ; VISENTIN, JONATHAN ; BACHELET, THOMAS ; U. A.: Non-Complement-Binding De Novo Donor-Specific Anti-HLA Antibodies and Kidney Allograft Survival. In: *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* Bd. 27 (2016), Nr. 2, S. 615–625
- [19] HAAS, M. ; LOUPY, A. ; LEFAUCHEUR, C. ; ROUFOSSE, C. ; GLOTZ, D. ; SERON, D. ; NANKIVELL, B. J. ; HALLORAN, P. F. ; U. A.: The Banff 2017 Kidney Meeting Report: Revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials. In: *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* Bd. 18 (2018), Nr. 2, S. 293–307
- [20] HALLORAN, PHILIP F. ; REEVE, JEFF P. ; PEREIRA, ANDRE B. ; HIDALGO, LUIS G. ; FAMULSKI, KONRAD S.: Antibody-mediated rejection, T cell-mediated rejection, and the injury-repair response: new insights from the Genome Canada studies of kidney transplant biopsies. In: *Kidney International* Bd. 85 (2014), Nr. 2, S. 258–264
- [21] HARDT, C. ; GROSSE-WILDE, H.: Grundlagen der Transplantationsimmunologie. In: KRUKEMEYER, M. G. ; LISON, A. E. (Hrsg.): *Transplantationsmedizin: ein Leitfadens für den Praktiker*. Berlin : de Gruyter, 2006 — ISBN 978-3-11-018927-8, S. 1–17
- [22] Chronische Niereninsuffizienz und Urämie. In: HEROLD, G. (Hrsg.): *Innere Medizin 2018: eine vorlesungsorientierte Darstellung: unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung: mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*. Köln : Gerd Herold, 2018 — ISBN 978-3-9814660-6-5, S. 637–646
- [23] JORDAN, STANLEY C. ; VO, ASHLEY A.: Donor-specific antibodies in allograft recipients: etiology, impact and therapeutic approaches. In: *Current Opinion in Organ Transplantation* Bd. 19 (2014), Nr. 6, S. 591–597
- [24] JOUVE, THOMAS ; NOBLE, JOHAN ; ROSTAING, LIONEL ; MALVEZZI, PAOLO: Tailoring tacrolimus therapy in kidney transplantation. In: *Expert Review of Clinical Pharmacology* Bd. 11 (2018), Nr. 6, S. 581–588
- [25] KASIMATIS, E. ; FYLAKTOU, A. ; KARAMPATAKIS, T. ; SCHOINA, M. ; ZARRAS, C. ; ANASTASIOU, A. ; PAPACHRISTOU, M. ; BOUKLA, A. ; U. A.: Human Leukocyte Antigen Compatibility and De Novo Donor-Specific Antibodies in Long-term Renal Transplant Patients With Stable Graft Function. In: *Transplantation Proceedings* Bd. 51 (2019), Nr. 2, S. 413–415
- [26] KOMER, J.: *Einfluss von HLA-Allelen auf Körpergeruch und Partnerschaft - 2.4 Funktion und Aufbau der HLA- Moleküle*, Med. Diss. Dresden, 2015
- [27] KONVALINKA, ANA ; TINCKAM, KATHRYN: Utility of HLA Antibody Testing in Kidney Transplantation. In: *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* Bd. 26 (2015), Nr. 7, S. 1489–1502
- [28] LACHMANN, NILS ; TERASAKI, PAUL I. ; BUDDE, KLEMENS ; LIEFELDT, LUTZ ; KAHL, ANDREAS ; REINKE, PETRA ; PRATSCHKE, JOHANN ; RUDOLPH, BIRGIT ; U. A.: Anti-human leukocyte antigen and donor-specific antibodies detected by luminex posttransplant serve as biomarkers for chronic rejection of renal allografts. In: *Transplantation* Bd. 87 (2009), Nr. 10, S. 1505–1513
- [29] LEFAUCHEUR, CARMEN ; GOSSET, CLÉMENT ; RABANT, MARION ; VIGLIETTI, DENIS ; VERINE, JÉRÔME ; AUBERT, OLIVIER ; LOUIS, KEVIN ; GLOTZ, DENIS ; U. A.: T cell-mediated rejection is a major determinant of inflammation in scarred areas in kidney allografts. In:

*American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* Bd. 18 (2018), Nr. 2, S. 377–390

[30] LEFAUCHEUR, CARMEN ; VIGLIETTI, DENIS ; BENTLEJEWSKI, CAROL ; DUONG VAN HUYEN, JEAN-PAUL ; VERNEREY, DEWI ; AUBERT, OLIVIER ; VERINE, JÉRÔME ; JOUVEN, XAVIER ; U. A.: IgG Donor-Specific Anti-Human HLA Antibody Subclasses and Kidney Allograft Antibody-Mediated Injury. In: *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* Bd. 27 (2016), Nr. 1, S. 293–304

[31] LEGENDRE, CHRISTOPHE ; CANAUD, GUILLAUME ; MARTINEZ, FRANK: Factors influencing long-term outcome after kidney transplantation. In: *Transplant International: Official Journal of the European Society for Organ Transplantation* Bd. 27 (2014), Nr. 1, S. 19–27

[32] LENTINE, KRISTA L. ; KASISKE, BERTRAM L. ; LEVEY, ANDREW S. ; ADAMS, PATRICIA L. ; ALBERÚ, JOSEFINA ; BAKR, MOHAMED A. ; GALLON, LORENZO ; GARVEY, CATHERINE A. ; U. A.: KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors. In: *Transplantation* Bd. 101 (2017), Nr. 8 Suppl 1, S. S7–S105

[33] LOUPY, ALEXANDRE ; LEFAUCHEUR, CARMEN ; VERNEREY, DEWI ; CHANG, JESSICA ; HIDALGO, LUIS G. ; BEUSCART, THIBAUT ; VERINE, JEROME ; AUBERT, OLIVIER ; U. A.: Molecular microscope strategy to improve risk stratification in early antibody-mediated kidney allograft rejection. In: *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* Bd. 25 (2014), Nr. 10, S. 2267–2277

[34] LOUPY, ALEXANDRE ; VERNEREY, DEWI ; TINEL, CLAIRE ; AUBERT, OLIVIER ; DUONG VAN HUYEN, JEAN-PAUL ; RABANT, MARION ; VERINE, JÉRÔME ; NOCHY, DOMINIQUE ; U. A.: Subclinical Rejection Phenotypes at 1 Year Post-Transplant and Outcome of Kidney Allografts. In: *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* Bd. 26 (2015), Nr. 7, S. 1721–1731

[35] MALHEIRO, JORGE ; SANTOS, SOFIA ; TAFULO, SANDRA ; DIAS, LEONÍDIO ; MARTINS, LA SALETE ; FONSECA, ISABEL ; ALMEIDA, MANUELA ; PEDROSO, SOFIA ; U. A.: Correlations between donor-specific antibodies and non-adherence with chronic active antibody-mediated rejection phenotypes and their impact on kidney graft survival. In: *Human Immunology* Bd. 79 (2018), Nr. 6, S. 413–423

[36] MARCÉN, ROBERTO: Immunosuppressive drugs in kidney transplantation: impact on patient survival, and incidence of cardiovascular disease, malignancy and infection. In: *Drugs* Bd. 69 (2009), Nr. 16, S. 2227–2243

[37] MATIGNON, MARIE ; PILON, CAROLINE ; COMMEREUC, MORGANE ; GRONDIN, CYNTHIA ; LEIBLER, CLAIRE ; KOFMAN, TOMEK ; AUDARD, VINCENT ; COHEN, JOSÉ ; U. A.: Intravenous immunoglobulin therapy in kidney transplant recipients with de novo DSA: Results of an observational study. In: *PLoS One* Bd. 12 (2017), Nr. 6, S. e0178572

[38] MÜHLFELD, ANJA: Nierentransplantation: Rejektion. In: LEHNERT, H. ; SCHELLONG, S. M. ; MÖSSNER, J. ; SIEBER, C. C. ; SWOBODA, W. ; NEUBAUER, A. ; KEMKES-MATTHES, B. ; MANNS, M. P. ; U. A. (Hrsg.): *DGIM Innere Medizin: herausgegeben von Hendrik Lehnert, Springer Reference Medizin*. Berlin, Heidelberg : Springer Berlin Heidelberg, 2015 — ISBN 978-3-642-54676-1, S. 1–7

[39] MURPHY, KENNETH M. ; WEAVER, CASEY ; JANEWAY, CHARLES ; SEIDLER, L. (Übers.): Werkzeuge der Immunologie. In: *Janeway Immunologie, Springer Lehrbuch*. 9. Auflage. Berlin : Springer Spektrum, 2018 — ISBN 978-3-662-56003-7, S. 985–987

[40] MURPHY, KENNETH M. ; WEAVER, CASEY ; JANEWAY, CHARLES ; SEIDLER, L. (Übers.): Reaktionen auf Alloantigene. In: *Janeway Immunologie, Springer Lehrbuch*. 9. Auflage. Berlin : Springer Spektrum, 2018 — ISBN 978-3-662-56003-7, S. 887–895

[41] MURPHY, KENNETH M. ; WEAVER, CASEY ; JANEWAY, CHARLES ; SEIDLER, L. (Übers.): Die Antigen Erkennung durch T-Zellen. In: *Janeway Immunologie, Springer Lehrbuch*. 9. Auflage. Berlin : Springer Spektrum, 2018 — ISBN 978-3-662-56003-7, S. 194–211

[42] MURPHY, KENNETH M. ; WEAVER, CASEY ; JANEWAY, CHARLES ; SEIDLER, L. (Übers.): Die gezielte Beeinflussung der Immunantwort. In: *Janeway Immunologie, Springer Lehrbuch*. 9. Auflage. Berlin : Springer Spektrum, 2018 — ISBN 978-3-662-56003-7, S. 914–925

- [43] NAKAMURA, TSUKASA ; YOSHIMURA, NORIO ; AKIOKA, KIYOKAZU ; SHIROUZU, TAKAYUKI ; KAWAI, SHINTARO ; IMANISHI, YUI ; MATSUYAMA, TAKEHISA ; HARADA, SHUMPEI ; U. A.: Clearance of Intra-graft Donor Specific Anti-HLA Antibodies in the Early Stage of Antibody-Mediated Rejection Following Rituximab and Apheresis Therapy in Renal Transplantation. In: *Transplantation Proceedings* Bd. 51 (2019), Nr. 5, S. 1365–1370
- [44] *Niere: GFR nach CKD-EPI-Formel (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) | Labor Dr. Wisplinghoff.* URL <https://www.wisplinghoff.de/fuer-aerzte/formelsammlung/niere-gfr-nach-ckd-epi-formel-chronic-kidney-disease-epidemiology-collaboration/>. Zuletzt abgerufen 30.07.2020
- [45] ORANDI, B. J. ; CHOW, E. H. K. ; HSU, A. ; GUPTA, N. ; VAN ARENDONK, K. J. ; GARONZIK-WANG, J. M. ; MONTGOMERY, J. R. ; WICKLIFFE, C. ; U. A.: Quantifying renal allograft loss following early antibody-mediated rejection. In: *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* Bd. 15 (2015), Nr. 2, S. 489–498
- [46] PALIEGE, A. ; BAMOULID, J. ; BACHMANN, F. ; STAECK, O. ; HALLECK, F. ; KHADZHYNOV, D. ; BRAKEMEIER, S. ; DÜRR, M. ; U. A.: Immunsuppression und Ergebnisse in der Nierentransplantation. In: *Der Urologe* Bd. 54 (2015), Nr. 10, S. 1376–1384
- [47] PASCUAL, JULIO ; BERGER, STEFAN P. ; CHADBAN, STEVEN J. ; CITTERIO, FRANCO ; KAMAR, NASSIM ; HESSELINK, DENNIS A. ; LEGENDRE, CHRISTOPHE ; EISENBERGER, UTE ; U. A.: Evidence-based practice: Guidance for using everolimus in combination with low-exposure calcineurin inhibitors as initial immunosuppression in kidney transplant patients. In: *Transplantation Reviews (Orlando, Fla.)* (2019), S. 191-199
- [48] PATEL, SAMIR J. ; KUTEN, SAMANTHA A. ; KNIGHT, RICHARD J. ; GRAVISS, EDWARD A. ; NGUYEN, DUC ; GABER, A. OSAMA: Incidence and Factors Associated with De Novo DSA After BK Viremia in Renal Transplant Recipients. In: *Clinical Transplants* Bd. 32 (2016), S. 103–109
- [49] PEDDI, V. RAM ; WISEMAN, ALEXANDER ; CHAVIN, KENNETH ; SLAKEY, DOUGLAS: Review of combination therapy with mTOR inhibitors and tacrolimus minimization after transplantation. In: *Transplantation Reviews (Orlando, Fla.)* Bd. 27 (2013), Nr. 4, S. 97–107
- [50] REDFIELD, ROBERT R. ; ELLIS, THOMAS M. ; ZHONG, WEIXIONG ; SCALEA, JOSEPH R. ; ZENS, TIFFANY J. ; MANDELBROT, DIDIER ; MUTH, BRENDA L. ; PANZER, SARAH ; U. A.: Current outcomes of chronic active antibody mediated rejection - A large single center retrospective review using the updated BANFF 2013 criteria. In: *Human Immunology* Bd. 77 (2016), Nr. 4, S. 346–352
- [51] SCHACHTNER, THOMAS ; STEIN, MAIK ; REINKE, PETRA: Sepsis after renal transplantation: Clinical, immunological, and microbiological risk factors. In: *Transplant Infectious Disease: An Official Journal of the Transplantation Society* Bd. 19 (2017), Nr. 3
- [52] SELLARÉS, J. ; DE FREITAS, D. G. ; MENGEL, M. ; REEVE, J. ; EINECKE, G. ; SIS, B. ; HIDALGO, L. G. ; FAMULSKI, K. ; U. A.: Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. In: *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* Bd. 12 (2012), Nr. 2, S. 388–399
- [53] SENEV, ALEKSANDAR ; LERUT, EVELYNE ; VAN SANDT, VICKY ; COEMANS, MAARTEN ; CALLEMEYN, JASPER ; SPRANGERS, BEN ; KUYPERS, DIRK ; EMONDS, MARIE-PAULE ; U. A.: Specificity, strength, and evolution of pretransplant donor-specific HLA antibodies determine outcome after kidney transplantation. In: *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* (2019)
- [54] TAIT, BRIAN D.: Detection of HLA Antibodies in Organ Transplant Recipients – Triumphs and Challenges of the Solid Phase Bead Assay. In: *Frontiers in Immunology* Bd. 7 (2016), S. 570
- [55] TÜRK, T.R. ; WITZKE, O. ; ZEIER, M.: KDIGO-Leitlinien zur Betreuung von Nierentransplantatempfängern. In: *Der Nephrologe* Bd. 5 (2010), Nr. 2, S. 94–107
- [56] *Universitätsklinikum Halle(Saale): Begriffsdefinitionen/ Erklärungen.* URL

<https://www.medizin.uni-halle.de/index.php?id=8219>. Zuletzt abgerufen 01.08.2019

- [57] VIGLIETTI, DENIS ; LOUPY, ALEXANDRE ; VERNEREY, DEWI ; BENTLEJEWSKI, CAROL ; GOSSET, CLÉMENT ; AUBERT, OLIVIER ; DUONG VAN HUYEN, JEAN-PAUL ; JOUVEN, XAVIER ; U. A.: Value of Donor-Specific Anti-HLA Antibody Monitoring and Characterization for Risk Stratification of Kidney Allograft Loss. In: *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* Bd. 28 (2017), Nr. 2, S. 702–715
- [58] WIEBE, C. ; GAREAU, A. J. ; POCHINCO, D. ; GIBSON, I. W. ; HO, J. ; BIRK, P. E. ; BLYDT-HANSEN, T. ; KARPINSKI, M. ; U. A.: Evaluation of C1q Status and Titer of De Novo Donor-Specific Antibodies as Predictors of Allograft Survival. In: *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* Bd. 17 (2017), Nr. 3, S. 703–711
- [59] WIEBE, C. ; GIBSON, I. W. ; BLYDT-HANSEN, T. D. ; KARPINSKI, M. ; HO, J. ; STORSLEY, L. J. ; GOLDBERG, A. ; BIRK, P. E. ; U. A.: Evolution and clinical pathologic correlations of de novo donor-specific HLA antibody post kidney transplant. In: *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* Bd. 12 (2012), Nr. 5, S. 1157–1167
- [60] WIEBE, C. ; GIBSON, I. W. ; BLYDT-HANSEN, T. D. ; POCHINCO, D. ; BIRK, P. E. ; HO, J. ; KARPINSKI, M. ; GOLDBERG, A. ; U. A.: Rates and determinants of progression to graft failure in kidney allograft recipients with de novo donor-specific antibody. In: *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* Bd. 15 (2015), Nr. 11, S. 2921–2930
- [61] ZWIENER, ISABELLA ; BLETTNER, MARIA ; HOMMEL, GERHARD: Survival analysis: part 15 of a series on evaluation of scientific publications. In: *Deutsches Arzteblatt International* Bd. 108 (2011), Nr. 10, S. 163–169

## 8. Anhang

### 8.1 Abkürzungsverzeichnis

- ABMR: engl.: antibody mediated rejection, durch Antikörper ausgelöste Abstoßungsreaktion
- AK: Antikörper
- AM-Programm: engl.: Acceptable Mismatch-Programm
- ATG: Antithymozytenglobulin
- BKV: humanes Polyomavirus 1
- CMV: Cytomegalievirus
- CNI: Calcineurininhibitoren
- CyA: Ciclosporin A
- dnDSA: „de novo“ Donor-spezifische HLA-Antikörper
- DSA: Donor-spezifische HLA-Antikörper
- EBV: Epstein-Barr-Virus
- ED-DSA: DSA Erstdiagnosedatum
- eGFR (eGFR CKD): engl.: estimated glomerula filtration rate, berechnete glomeruläre Filtrationsrate
- ELISA: enzymgekoppelte Immunadsorptionstest (Enzyme Linked Immunosorbent Assay)
- ESP-Programm: engl.: European Senior-Programm
- GFR: glomeruläre Filtrationsrate
- HLA: humanes Leukozytenantigen-System ( engl.: human leukocyte antigen)

- HWI: Harnwegsinfektion
- IL-2: Interleukin-2
- IMPDH: Inosinmonophosphat-Dehydrogenase
- INF- Gamma: Interferon-Gamma
- IVIG: intravenöse Immunglobuline
- KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes
- MDRD: engl.: „Modification of diet in renal disease“
- MHC: Haupthistokompatibilitätskomplex (engl.: major histo compatibility complex)
- MMF: Mycophenolat-Mofetil
- MPA: Mycophenolat-Natrium
- NFAT: nuclear factor of activated T-cells
- NTx: Nierentransplantation
- PRA: Panel-reaktiver Antikörper
- SAB: „Single antigen beads- Test“ auch Einzelantigentest genannt
- Tac: Tacrolimus
- TNF-Alpha: Tumornekrosefaktor-Alpha
- Tx: Transplantation

## 8.2 Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Tabellarische Auflistung der wichtigsten Wirkstoffe der Immunsuppression nach NTx und deren Wirkmechanismus in Kurzfassung (42)	12
Tabelle 2: Patientencharakteristika in tabellarischer Darstellung	25
Tabelle 3: Anzahl der zensierten Fälle für das Patientenüberleben insgesamt für die einzelnen Zeitpunkte	39
Tabelle 4: Anzahl der zensierten Fälle für das Transplantatüberleben für die einzelnen Zeitpunkte	40
Tabelle 5: Zusammenfassung der bearbeiteten Fälle für das Outcome mit Angabe der Ereignisse in den einzelnen Gruppen und Angabe der zensierte Fälle in den einzelnen Gruppen	41

## 8.3 Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Graduierung der verschiedenen Stadien der chronischen Niereninsuffizienz laut KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) anhand von Albuminurie und GFR (52)	5
Abbildung 2: Schematische Darstellung der membrangebundenen HLA-Moleküle (nach Kelly et al., 2003) (26)	7
Abbildung 3: Grafische Darstellung des Patientenkollektives Zusammensetzung der DSA(+)- und DSA(-)-Gruppe	22
Abbildung 4: Häufigkeit des DSA Nachweises nach HLA-Klassen sortiert	23
Abbildung 5: Häufigkeit des Auftretens einzelner DSA Spezifitäten	23
Abbildung 6: DSA Auftreten im zeitlichen Verlauf	24
Abbildung 7: Abstoßungsreaktionen zum Zeitpunkt der DSA Erstdiagnose	26

Abbildung 8:	Häufigkeit von Abstoßungsreaktionen 6 Monate nach DSA-ED	27
Abbildung 9:	Ergebnisse der 1. Indikationsbiopsie der DSA(-)-Gruppe nach NTx	27
Abbildung 10:	Anzahl der Infektionen im Jahr vor DSA-ED	28
Abbildung 11:	Anzahl der Infektionen im Jahr nach DSA-ED	29
Abbildung 12:	Immunsuppression mit Methylprednisolon (durchschnittliche Dosen in mg/d) im zeitlichen Verlauf 12 Monate vor bis zu 12 Monate nach DSA Erstdiagnose	30
Abbildung 13:	Immunsuppression mit MMF und MPA in zeitlichen Verlauf von 12 Monate vor DSA Erstdiagnose bis zu 12 Monate nach DSA Erstdiagnose	31
Abbildung 14:	Immunsuppression mit Ciclosporin A (durchschnittliche Dosen in mg/d) im zeitlichen Verlauf 12 Monate vor bis zu 12 Monate nach DSA Erstdiagnose	32
Abbildung 15:	Verlauf des Ciclosporin A Spiegels in ng/ml vom 12 Monaten vor DSA ED bis zu 12 Monaten nach DSA ED	32
Abbildung 16:	Immunsuppression mit Tacrolimus (durchschnittliche Dosen in mg/d) im zeitlichen Verlauf 12 Monate vor bis zu 12 Monate nach DSA Erstdiagnose	33
Abbildung 17:	Tacrolimus-Plasmaspiegel in ng/ml im zeitlichen Verlauf von 12 Monaten vor DSA Erstdiagnose bis zu 12 Monaten nach DSA Erstdiagnose	34
Abbildung 18:	Anzahl der zusätzlichen Abstoßungstherapien zum DSA-ED	35
Abbildung 19:	eGFR CKD (ml/min/1.73m <sup>2</sup> ) im zeitlichen Verlauf 12 Monate vor bis 12 Monate nach DSA Erstdiagnose	36
Abbildung 20:	Serum-Kreatinin Werte (in µmol/l) im zeitlichen Verlauf 12 Monate vor bis 12 Monate nach DSA- ED	37
Abbildung 21:	Prozentualer Anteil der Albuminurie der Patienten im Verlauf 1 Jahr vor bis ein 1 Jahr nach DSA-ED.	38
Abbildung 22:	Kaplan-Meier-Kurven zur Darstellung des Patientenüberlebens mit funktionierendem Transplantat (Gesamtüberleben) der NTx, die von 2010 – 2016 erfolgten	39
Abbildung 23:	Kaplan-Meier-Kurven zur Darstellung des Transplantatüberlebens der NTx, die von 2010 – 2016 durchgeführt wurden	40
Abbildung 24:	Anteil der aktuellen Albuminurie der DSA(+)-Gruppe und DSA(-)-Gruppen mit funktionierendem NTx in Prozent	42
Abbildung 25:	Kreatinin-Clearance (ml/min) im zeitlichen Verlauf 12 Monate vor bis 12 Monate nach DSA Erstdiagnose	65

#### 8.4 Variablenliste

Die im Anschluss aufgelisteten Variablen werden in dieser Arbeit berücksichtigt und sind entsprechend der zugeordneten Themenbereiche zusammengefasst aufgelistet.

Es wurden standardisiert folgende Parameter in der klinischen Routinediagnostik für die Patienten erfasst:

Im Rahmen der Beschreibung des Patientenkollektives:

- Geschlecht, Geburtsdatum, NTx Datum des Transplantatempfängers sowie sein Alter zum NTx Zeitpunkt.

- Anzahl und Formen der Vortransplantationen (Niere, Pankreas und sonstige).
- Teilnahme am European Senior – Programm (ESP- Programm) (Empfänger und Spender > 65 Jahre)
- Transplantatart: Lebend- oder Todspende.
- Spenderspezifische Daten: das Alter des Spenders, das Geschlecht
- DSA- Nachweis: präformierte DSA (ja/nein); Zeitpunkt der ED DSA und DSA Spezifitäten sowie das letztes Datum mit negativem DSA Nachweis

Zur Beschreibung der durch DSA-Diagnose ausgelösten Diagnostik:

- Durch Indikationsbiopsien bewiesene Abstoßungsdiagnosen aller Patienten nach NTx eingeteilt nach: akuter ABMR; chronischer ABMR; akuter zellulärer Abstoßung; chronischer zellulärer Abstoßung
- Durch Indikationsbiopsien erfasste Abstoßungen innerhalb der ersten 6 Monate nach DSA Erstdiagnose eingeteilt nach: akuter ABMR; chronischer ABMR; akuter zellulärer Abstoßung; chronisch zellulärer Abstoßung.
- Durch Indikationsbiopsien erfasste Abstoßungen vor DSA Erstdiagnose eingeteilt nach: akuter ABMR; chronischer ABMR; akuter zellulärer Abstoßung; chronisch zellulärer Abstoßung.

Zur Beschreibung der Infektionen im zeitlichen Zusammenhang mit DSA ED:

- CMV-Status: zum NTx Zeitpunkt, sowie im Verlauf aufgetretene CMV Infektionen.
- CMV-Status zum Zeitpunkt der DSA ED.
- Jeweils letzter Infekt ein Jahr vor DSA ED (post Tx): Jeweils mit dem entsprechendem Zeitpunkt letzter bakterieller Infekt mit und ohne Antibiose, letzte Sepsis (mit Keim, Infektionsort, Substanzklasse); letzter CMV Infekt, letzter EBV Infekt, Polyoma Infekt. Maximale Schwere der Polyomavirämie, Reaktivierung von EBV, CMV, Polyoma.
- Infekte im Jahr nach DSA Diagnose: Datum des ersten bakteriellen Infekts ohne Antibiose, Datum des ersten bakteriellen Infekts mit Antibiose, Datum der ersten Sepsis (Keim, Infektort, Substanzklasse); Datum des ersten CMV Infekts; Datum des ersten EBV Infekts, Polyoma Infekte; der maximale Schweregrad der Polyomavirämie; CMV, EBV und Polyoma Reaktivierung.
- Neuerkrankungen nach NTx: Harnwegsinfekt (ja/nein oder rezidivierend); Pyelonephritis; Urosepsis für alle Patienten.
- Polyoma BK Screening; hierbei handelt es sich um das erste Screening auf Polyoma BK nach NTx (positiv/ negativ) für alle Patienten.

Zur Beschreibung der durch DSA ausgelösten Therapie:

- 1. Ambulanzbesuch nach NTx: Datum; CNI Spiegel (12-Stunden-Talspiegeln Bestimmung Tac und CyA wie von KDIGO Vorgegeben (18) (ng/ml)); Serum-

Kreatinin ( $\mu\text{mol/l}$ ); Creatinin- Clearance ( $\text{ml/min}$ ); MDRD; eGFR CKD ( $\text{ml/min} \times 1,73 \text{ m}^2$ ); Proteinurie (A1 (<30 mg/g Krea = normal), A2 (30-300 mg/g Krea = mäßig erhöht), A3 (>300 mg/g Krea = stark erhöht)); Anzahl der Leukozyten im Blut; Dosis der Medikation in mg/d (für Prednisolon, CyA, Tac, MFF, MPA und sonstige).

- Immunsuppression zum Zeitpunkt DSA-ED: Steroide (mg/d), CyA Dosis (mg/d); Tac Dosis (mg/d); CyA Spiegel (ng/ml); Tac Spiegel (ng/ml); MMF Dosis (mg/d); MPA Dosis (mg/d); Everolimus ( $\mu\text{g/d}$ ); Leflunomid (Dosis und Spiegel); Belatacept (mg/4 Wochen); Antithymozytenglobulin (ATG) oder Azathioprin.
- Immunsuppression im Verlauf: Datum; CNI Spiegel (Tacrolimus oder CyA (ng/ml)); Dosis der Medikation in mg/d (für Methylprednisolon, CyA, Tac, MFF, MPA und sonstige) 12 Monate, 9 Monate, 6 Monate, 3 Monate, 2 Monate sowie 1 Monat vor DSA ED; zum Zeitpunkt der DSA ED und 1 Monat, 2 Monate, 3 Monate, 6 Monate, 9 Monate sowie 12 Monate nach DSA ED.
- Durch DSA ausgelöste Therapie: Cortisonstoßtherapie, IVIG (g); Plasmapherese, Immunadsorption; ATG (mg); Eculizumab (mg); Rituximab (mg). Es wurde notiert, ob eine Transplantatbiopsie innerhalb von sechs Monaten nach DSA-ED erfolgte.

Zur Beschreibung der Entwicklung der Nierenfunktion im Verlauf:

- Nierenparameter: Datum; Serum-Kreatinin ( $\mu\text{mol/l}$ ); Creatinin- Clearance ( $\text{ml/min}$ ); MDRD; eGFR CKD ( $\text{ml/min} \times 1,73 \text{ m}^2$ ); Proteinurie (A1, A2, A3); Leukozyten im Blut; 12 Monate, 9 Monate, 6 Monate, 3 Monate, 2 Monate sowie 1 Monat vor DSA ED; zum Zeitpunkt der DSA ED und 1 Monat, 2 Monate, 3 Monate, 6 Monate, 9 Monate sowie 12 Monate nach DSA ED.

Zur Beschreibung des Outcome bei Nachbeobachtung während der Nachsorge der Patienten in der Ambulanz bis zum 31.07.2019:

- Transplantatversagen: Datum der 1. Dialyse bei akutem Transplantatversagen; Zeitpunkt des chronisches Transplantatversagen (definiert als  $\geq 3$  Monate persistierende Dialyse).
- Zur Beschreibung des Patientenüberlebens: Todesdatum; Todesursache; Überleben mit funktionierendem Transplantat.

Zum Vergleich der aktuellsten Nierenfunktion von Patienten mit DSA und ohne DSA mit funktionierendem Transplantat bis zum 31.07.2019:

- Aktuellster Ambulanzbesuch (Definition: letzter (aktuellster) Ambulanzbesuch der Patienten während unseres Beobachtungszeitraums; Fehlten die Werte zur Organfunktion und Immunsuppression des ersten Ambulanzbesuchs, wurden stattdessen die Werte aus den Entlassbriefen des NTx-Aufenthaltes verwendet. Da die Wiedervorstellung der Patienten nach NTx gewöhnlich innerhalb der ersten 4

Wochen nach NTx stattfand): Datum; CNI Spiegel (12-Stunden-Talspiegel) Bestimmung Tac und CyA wie von KDIGO Vorgegeben (18) (ng/ml)); Serum-Kreatinin ( $\mu\text{mol/l}$ ); Creatinin- Clearance (ml/min); MDRD; eGFR CKD ( $\text{ml/min} \times 1,73 \text{ m}^2$ ); Proteinurie (A1 ( $<30 \text{ mg/g Krea} = \text{normal}$ ), A2 ( $30\text{-}300 \text{ mg/g Krea} = \text{mäßig erhöht}$ ), A3 ( $>300 \text{ mg/g Krea} = \text{stark erhöht}$ )); Anzahl der Leukozyten im Blut ( $/\mu\text{l Blut}$ ); Dosis der Medikation in mg/d (für Methylprednisolon, CyA, Tac, MFF, MPA und sonstige).

### 8.5 Verlauf der Kreatinin-Clearance 1 Jahr vor bis 1 Jahr nach DSA-ED

Die Kreatinin-Clearance hatte ihren höchsten Punkt mit  $60 \pm 31 \text{ ml/min}$  ( $n=26$ ) 12 Monate vor DSA-ED. Anschließend ist sie bis zu ihrem niedrigsten Punkt  $45 \pm 21 \text{ ml/min}$  ( $n=24$ ) einen Monat vor DSA-ED gesunken. Wir konnten keinen Anstieg der Kreatinin-Clearance vom Zeitpunkt DSA-ED zu einem Monat danach verzeichnen ( $50 \pm 25 \text{ ml/min}$  ( $n=58$ ) vs.  $50 \pm 20 \text{ ml/min}$  ( $n=34$ )). Im gesamten Jahr vor DSA-ED hatten wir im Durchschnitt eine Kreatinin-Clearance von  $54 \pm 5 \text{ ml/min}$  und im gesamten Jahr nach DSA-ED lag die Kreatinin-Clearance  $50 \pm 3 \text{ ml/min}$ . Auch hier lässt sich kein deutlicher Unterschied feststellen. Damit befand sich die Kreatinin-Clearance in unserem Verlauf immer im Normbereich für eine Niereninsuffizienz 3a (Normbereich: KDIGO KI 3a  $46\text{-}60 \text{ ml/min}$ ).

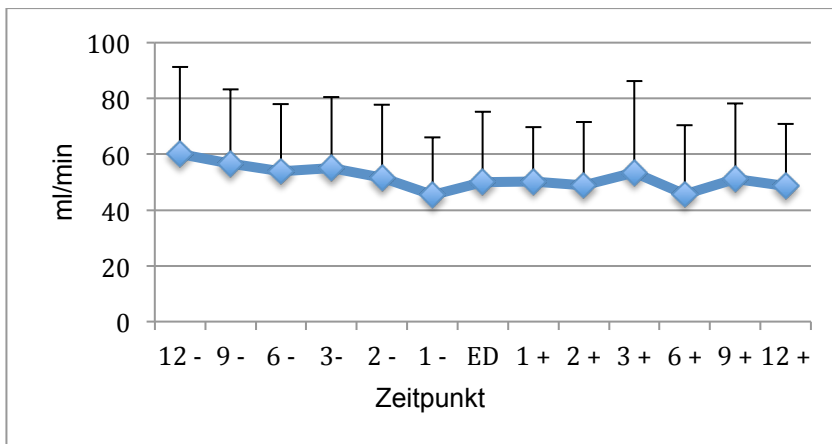


Abbildung 25: Kreatinin-Clearance (ml/min) im zeitlichen Verlauf 12 Monate vor bis 12 Monate nach DSA Erstdiagnose (DSA-ED). 12 Monate vor DSA-ED  $n=26$ ; 9 Monate vor DSA-ED  $n=24$ ; 6 Monate vor DSA-ED  $n=26$ ; 3 Monate vor DSA-ED  $n=24$ ; 2 Monate vor DSA-ED  $n=13$ ; 1 Monat vor DSA-ED  $n=11$ ; zum DSA Erstdiagnosezeitpunkt  $n=57$ ; 1 Monat nach DSA-ED  $n=34$ ; 2 Monate nach DSA-ED  $n=36$ ; 3 Monate nach DSA-ED  $n=40$ ; 6 Monate nach DSA-ED  $n=40$ ; 9 Monate nach DSA-ED  $n=41$ ; 12 Monate nach DSA-ED  $n=32$ . Die Fehlerbalken entsprechen der Standardabweichung.

## **9. Danksagung**

Allen Freunden, Verwandten, Kommilitonen und Tutoren, die mich in den letzten Jahren unterstützt und mich zur Promotion motiviert und ermutigt haben, gebührt mein Dank. Ausdrücklich danke ich in diesem Zusammenhang:

Prof. Dr. Jens Marquardt, der mir die Möglichkeit gegeben hat in seiner Abteilung zu promovieren.

Frau PD Dr. Inge Derad, die mir dieses interessante und herausfordernde Thema gestellt hat, mich in dieses Thema eingearbeitet hat und mit der ich stets alle Aspekte der Arbeit offen diskutieren konnte, danke ich für Ihre vielen hilfreichen Ratschläge bei dem Erstellen dieser Arbeit und für die Betreuung meiner Dissertation.

PD Dr. Malte Ziemann gilt mein Dank für die wertvollen Hilfestellungen bei den auf diese Arbeit bezogenen theoretischen und praktischen Problemen sowie für die Einarbeitung in die unterschiedlichen Datenbanksysteme und die Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Ein besonderer Dank gebührt meinen Eltern, meinem Bruder und meinem Freund für die kritische Durchsicht der Dissertationsschrift und die vielen hilfreichen Ratschläge. Außerdem danke ich für ihre liebevolle moralische Unterstützung.

Lisa Meyer danke ich für die gute Zusammenarbeit bei der Detektion der Daten.

## 10. Lebenslauf

### Persönliche Daten:

Vor- und Zuname: Johanna Katharina Busch  
Geburtsdatum: 28.03.1989  
Geburtsort: Melle  
Staatsangehörigkeit: deutsch  
Familienstand: ledig  
Mutter: Gudrun Busch; geb. Möntmann; Physiotherapeutin  
Vater: Dr. Thilo Busch; Wissenschaftlicher Mitarbeiter Universität Leipzig  
Geschwister: Hendrik Alexander Busch; Forstassessor Landesbetrieb Wald und Holz NRW

### Berufsausbildung:

08/2006 – 01/2009 Ausbildung zur Pharmazeutisch-kaufmännischen Angestellten in der Stadt-Apotheke Melle  
11/2012 – 03/2013 Ausbildung zur Rettungssanitäterin beim NAW Berlin

### Berufspraxis:

02/2009 – 08/2009 Beschäftigung als Pharmazeutisch-kaufmännische Angestellte

### Schulbildung:

08/1999 – 07/2005 Wilhelm Fredemann Realschule Neuenkirchen; Melle  
Abschluss: Sekundarabschluss 1  
08/2005 – 07/2006 Einjährige Berufsfachschule Wirtschaft  
Abschluss: erweiterter Sekundarabschluss 1  
08/2009 – 09/2012 Westfalen- Kolleg Bielefeld  
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife  
07/2012 – 09/2012 Pflegepraktikum; Gynäkologie; Universitätsklinikum Münster

### Hochschulausbildung:

SS 2013 – WS 14/15 Studium der Zahnmedizin; FAU Erlangen- Nürnberg  
WS 14/15 – WS 15/16 Studium der Humanmedizin; Universität Göttingen  
Physikum: WS 15/16  
Seit SS 2016 Studium Humanmedizin Universität Lübeck  
M2: 11.04.2019  
10.12.2020 Approbation als Humanmedizinerin  
Seit Mai 2017 Doktorandin in der Nephrologie, Medizinische Klinik 1, des Universitätsklinikums SH Campus Lübeck

### Veröffentlichungen im Zusammenhang mit dieser Dissertation:

Oktober 2019 „Prevalence and incidence of donorspecific HLA antibodies in a cohort of kidney transplant patients from a single center outpatient clinic from 2010 until 2016“  
ESOT Congress 2019; Copenhagen

Juni 2020	„Survival of kidney transplants might improve by screening donorspecific antibodies during posttransplant follow-up visits“ ERA-EDTA virtual Congress 2020
Oktober 2020	„Ein Screening von donorspezifischen HLA-AK scheint das Transplantatüberleben positiv zu beeinflussen“ 12. Jahrestagung der DGfN; Berlin
Oktober 2020	„Ein Screening der HLA-AK im Posttransplantationsverlauf beeinflusst das Transplantatüberleben“ 29. Jahrestagung DTG; Köln