Aus dem
CharitéCentrum für Innere Medizin mit Kardiologie, Gastroenterologie, Nephrologie
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie
Direktor: Prof. Dr. Hans-H. Neumayer

Habilitationsschrift

DETERMINANTEN DES TRANSPLANTATÜBERLEBENS NACH NIERENTRANSPLANTATION

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Innere Medizin

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Johannes Waiser

Eingereicht: August / 2008
Dekan: Professor Dr. med. Martin Paul
1. Gutachter: Prof. Dr. med. H. Geiger, Frankfurt / Main
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Ch. Hugo, Erlangen

INHALTSVERZEICHNIS

1 EINLEITUNG 6

1.1 Terminale Niereninsuffizienz 6
1.2 Nierentransplantation 12
1.2.1 Historie 12
1.2.2 Transplantat-Überleben 13
1.2.3 Transplantat-Verlust 17

2 FRAGESTELLUNG 19

3 SPENDERALTER UND ORGANQUALITÄT 20

4 HIRNTOD 23

5 ISCHÄMIE-REPERFUSIONS-SCHADEN 24

6 IMMUNOLOGISCH BEDINGTE TRANSPLANTAT-SCHÄDIGUNG – REJEKTION 28

6.1 Akute Transplantat-Abstoßung 28
6.1.1 Einteilung 28
6.1.2 Bedeutung für das Transplantat-Überleben 31
6.1.3 Diagnostik 33
6.1.4 Therapie 36
6.2 Chronische Transplantat-Abstoßung 39
6.2.1 Definition 39
6.2.2 Einteilung und Diagnose 41
6.2.3 Bedeutung für das Transplantat-Überleben und Therapie 43

7 POST-TRANSPLANTATIONS-STRESS 44

7.1 Immunsuppressive Erhaltungstherapie 46
7.1.1 Übersicht 46
7.1.2 Calcineurin-Inhibitor-Nephrotoxizität 46
7.1.3 Neue Lösungen 49

7.2 Arterielle Hypertonie..... 55
7.3 Diabetes mellitus..... 55
7.4 Infektionskrankheiten..... 56

8 DISKUSSION 57

9 ZUSAMMENFASSUNG 62

10 LITERATUR 65

11 DANKSAGUNG 77

12 ERKLÄRUNG 78

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ANZDATA	Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry
APC	Antigen Präsentierende Zelle
ATN	Akute Tubulusnekrose
AZA	Azathioprin
CAD	Chronic Allograft Dysfunction
CAI	Chronic Allograft Injury
CAN	Chronic Allograft Nephropathy
CMV	Cytomegalie-Virus
CNI	Calcineurin-Inhibitor
CTS	Collaborative Transplant Study
CyA	Cyclosporin A
DGF	Delayed Graft Function
DSO	Deutsche Stiftung Organtransplantation
EBV	Epstein-Barr-Virus
EGF	Epidermal Growth Factor
EPC	Endotheliale Vorläuferzelle
ESP	Eurotransplant Senior Program
ET	Eurotransplant International Foundation
ETKAS	Eurotransplant Kidney Allocation System
HD	Hämodialyse
HGF	Hepatocyte Growth Factor
HIF	Hypoxia-Inducible Factor
HLA	Human Leukocyte Antigen
HO-1	Häm-Oxygenase-1
HSP	Hitzeschock-Proteine
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule-1
IFN-γ	Interferon-gamma
IF/TA	Interstitielle Fibrose / Tubulusatrophie
IGF	Insulin-like Growth Factor
IL	Interleukin
MHC	Major Histocompatibility Complex

MICA	MHC class I-related Chain A
MMF	Mycophenolat-Mofetil
MPA	Mycophenolsäure
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
n.a.	nicht angegeben
OPTN	Organ Procurement and Transplantation Network
PBTs	Pathogenesis Based Transcript Set
PD	Peritonealdialyse
RI	Resistance Index
RR	Relatives Risiko
SRTR	Scientific Renal Transplant Registry
UNOS	United Network for Organ Sharing
USRDS	United States Renal Data System

1 Einleitung

1.1 Terminale Niereninsuffizienz

In der Bundesrepublik Deutschland wurden am 31.12.2005 (Stichtag) 87.151 Patienten mit einem Nierenersatzverfahren behandelt (QuaSi-Niere, Bericht 2005 I 2006). Dies entspricht einer Prävalenz von 1.057 Patienten / 10^6 Einwohner. Davon wurden 63.427 Patienten (≈ 73%) mit einem chronischen Dialyseverfahren versorgt, während sich 23.724 Patienten (≈ 27%) in der Nachsorge nach Nierentransplantation befanden. Die Anzahl der Patienten an chronischer Hämodialyse (HD) lag mit 60.411 Patienten um ein Vielfaches höher als die Anzahl der Patienten an Peritonealdialyse (PD) (n = 3.016) (Abbildung 1).

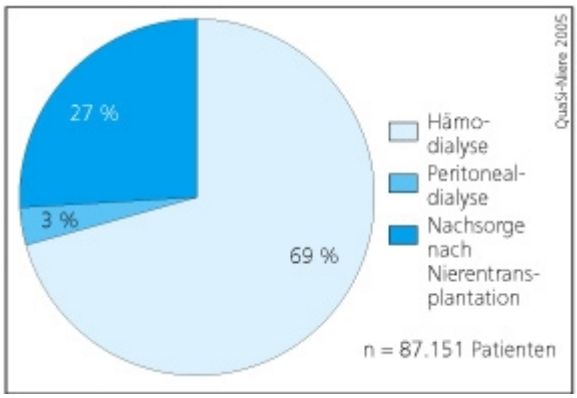

Abbildung 1: Verteilung der Patienten auf die drei möglichen Verfahren der Nierenersatztherapie in der BRD im Jahre 2005 (QuaSi-Niere, Bericht 2005 I 2006).

Im Jahre 2005 wurden 16.766 Patienten erstmalig in das chronische Nierenersatzprogramm aufgenommen, entsprechend einer Inzidenz von 203 Patienten / 10^6 Einwohner (Hämodialyse: 92,9%, Peritonealdialyse: 5,8%). Insgesamt 108 Kinder und Jugendliche wurden in diesem Jahr erstmalig mit einem Nierenersatzverfahren behandelt. Präemptiv, also vor Einleitung der Dialysetherapie wurde bei 107 Patienten eine Niere transplantiert. Prävalenz und Inzidenz von Dialysepatienten und transplantierten Patienten im Jahre 2005 sind in Abbildung 2 dargestellt.

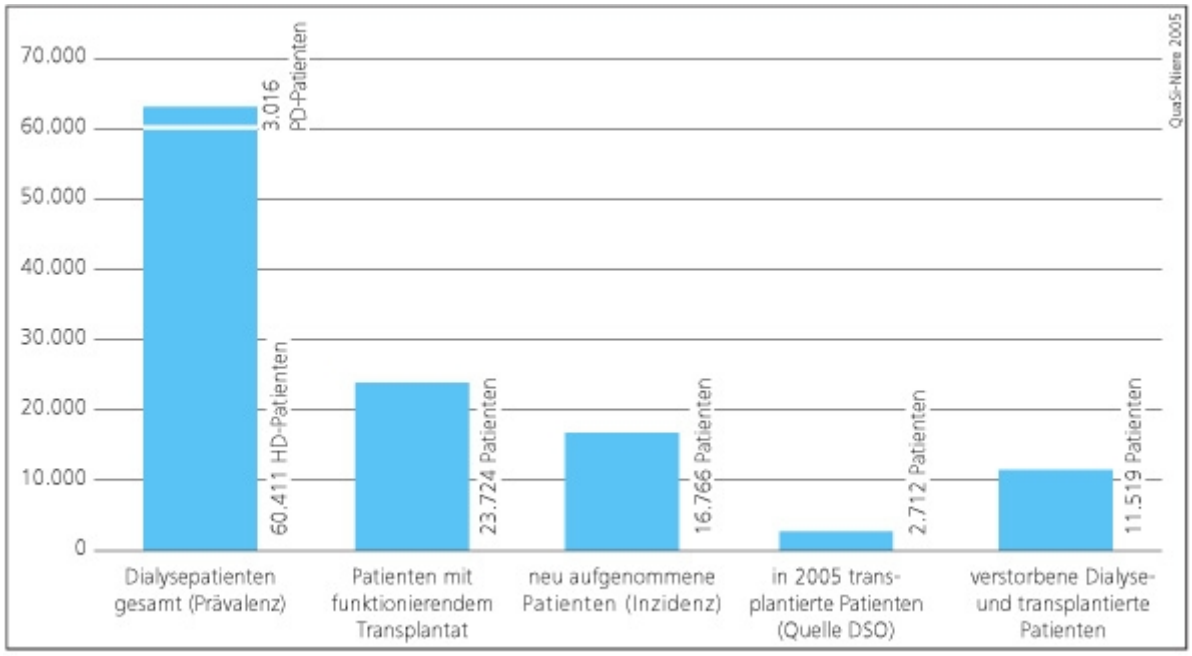

Abbildung 2: Prävalenz und Inzidenz von terminal niereninsuffizienten Patienten sowie Anzahl der im Jahre 2005 transplantierten und verstorbenen Dialysepatienten in der BRD (Quasi-Niere, Bericht 2005 I 2006).

In den letzten Jahren hat die Inzidenz und damit auch die Prävalenz der terminalen Niereninsuffizienz kontinuierlich zugenommen. Dementsprechend befindet sich eine zunehmende Anzahl von Patienten in chronischer Dialysebehandlung und in Nachsorge nach Nierentransplantation (Abbildung 3).

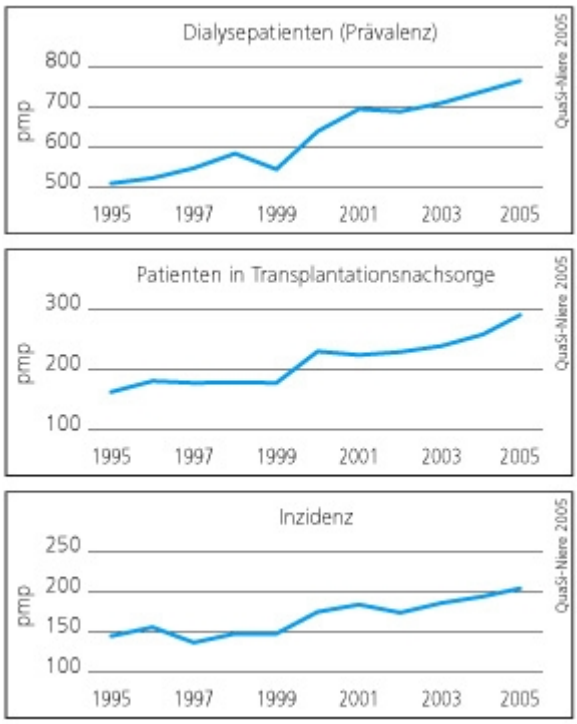

Abbildung 3: Prävalenz der Patienten an chronischer Dialyse und in Transplantationsnachsorge sowie Inzidenz der Patienten mit neu aufgetretener terminaler Niereninsuffizienz pro Million Einwohner von 1995 bis 2005 in der BRD (QuaSi-Niere, Bericht 2005 I 2006).

Inzwischen ist eindeutig belegt, dass die Nierentransplantation für Patienten mit terminaler, dialysepflichtiger Niereninsuffizienz in jeglicher Hinsicht die beste Therapieoption ist. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass die Lebenserwartung transplantierter Patienten gegenüber vergleichbaren Patienten an Dialyse um ca. 10 Jahre höher ist (1, 2, 3).

Zusätzlich zur verbesserten Lebenserwartung genießen transplantierte Patienten im Vergleich zu Dialysepatienten auch eine signifikant bessere Lebensqualität. Zu dieser Thematik haben wir bereits 1998 eine Untersuchung durchgeführt, in der wir die Lebensqualität von 612 terminal niereninsuffizienten Patienten mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens untersuchten (4). Dabei stellte sich heraus, dass Lebensqualität und Lebenszufriedenheit bei transplantierten Patienten deutlich besser sind als bei Dialysepatienten. Transplantierte Patienten fühlten sich zudem auch sozial besser integriert. Lediglich die Nebenwirkungen der Medikamente und das äußere Erscheinungsbild wurden von transplantierten Patienten negativer bewertet als von Dialysepatienten. Mit Beginn der Nierenersatztherapie ergaben sich

außerdem schwerwiegende Veränderungen in Bezug auf die Erwerbstätigkeit der Patienten. Während vor Beginn der Dialysebehandlung ca. 25% der untersuchten Patienten arbeitslos waren, stieg der Anteil nach Einleitung der Nierenersatztherapie auf ca. 58%. Trotz der signifikant besseren Lebensqualität nach erfolgreicher Nierentransplantation änderte sich der Prozentsatz der erwerbstätigen Patienten (42%) nach Transplantation nicht. Lediglich die wöchentliche Arbeitszeit derjenigen Patienten, die bereits während der Dialysebehandlung erwerbstätig waren, stieg nach der Transplantation an.

Aufgrund der verbesserten Lebenserwartung und der verbesserten Lebensqualität nach erfolgreicher Nierentransplantation wird heutzutage angestrebt, grundsätzlich jedem betroffenen Patienten die Therapieoption der Nierentransplantation in einem vertretbaren Zeitrahmen zu ermöglichen. Dementsprechend wurden in den vergangenen Jahren intensive Anstrengungen auf allen Ebenen unternommen, die Bereitschaft zur Organspende in der BRD zu verbessern. Nach Angaben der Deutschen Stiftung Organtransplantation (DSO) erhielten im Jahre 2005 insgesamt 2.712 Patienten eine Niere transplantiert. Im gleichen Jahr wurden 2730 Patienten zur Nierentransplantation angemeldet. Wie in den vergangenen Jahren überschritt damit die Anzahl von Neuanmeldungen die Anzahl der durchgeführten Transplantationen. Der leichte Rückgang der Patienten, die auf eine Spenderniere warten, in den vergangenen fünf Jahren (Abbildung 4) resultiert demzufolge nicht aus einem Übergewicht von Transplantationen gegenüber Neuanmeldungen sondern aus der Tatsache, dass ein Teil der Patienten während der Wartezeit auf eine Nierentransplantation verstirbt. Die Wartezeit auf eine postmortale Nierentransplantation im Jahre 2005 lag bei jüngeren Patienten (< 65 Jahre) im Median bei 52 Monaten, bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) bei 29 Monaten (QuaSi-Niere, Bericht 2005 I 2006).

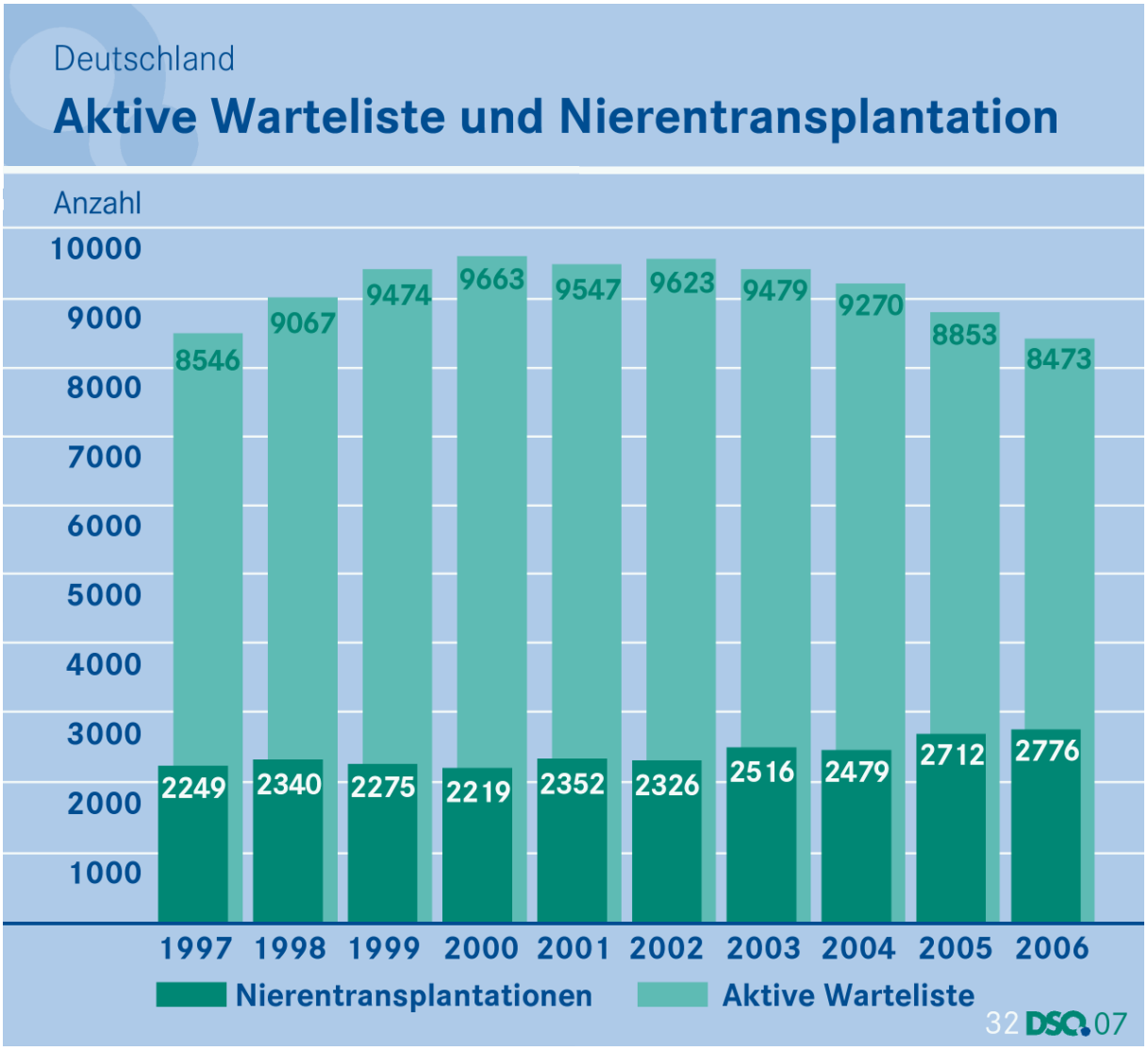

Abbildung 4: Verhältnis zwischen Warteliste und Nierentransplantationen in Deutschland in den Jahren 1997 bis 2006 (Deutsche Stiftung Organtransplantation, 2007).

Insgesamt 522 Patienten (18,8%) erhielten 2006 ein Transplantat von einem verwandten oder nicht-verwandten Lebendspender (Abbildung 5). Der Trend zur Lebendnierenspende war Ende der 90er Jahre bis zum Beginn dieses Jahrzehntes zunehmend, stagniert jedoch in den vergangenen fünf Jahren bei ca. 19%.

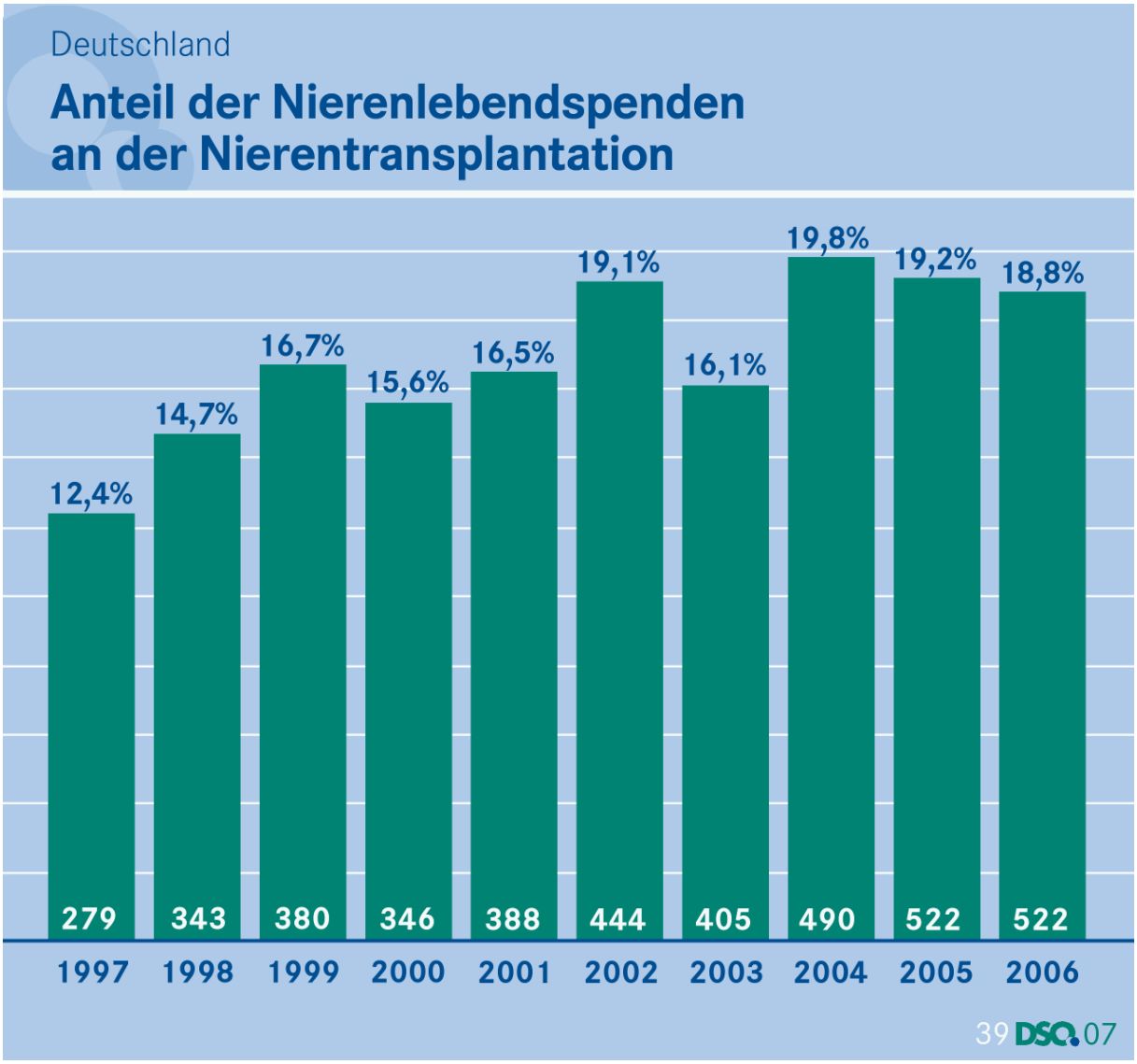

Abbildung 5: Prozentsatz und Anzahl der Lebendnierentransplantationen in Deutschland in den Jahren 1997 bis 2006 (Deutsche Stiftung Organtransplantation, 2007).

Neben denjenigen Patienten, die auf ihre erste Nierentransplantation warten, wird inzwischen auch der Anteil derjenigen Patienten, die auf ihre zweite oder dritte Nierentransplantation warten, zunehmend größer. Bezogen auf das Einzugsgebiet von “Eurotransplant“ (ET) lag der Prozentsatz von Wiederanmeldungen zur Nierentransplantation (n = 855) im Vergleich zur Gesamtzahl der Anmeldungen zur Nierentransplantation (n = 4359) im Jahre 2005 bei fast 20%.

Aus den vorstehend genannten Gründen muss das Bestreben der verantwortlichen Transplantationsmediziner darauf gerichtet sein, das Transplantatüberleben nach Nierentransplantation weiter zu verbessern.

1.2 Nierentransplantation

1.2.1 Historie

Die erste erfolgreiche Nierentransplantation weltweit wurde am 23. Dezember 1954 am “Peter Bent Brigham Hospital“ in Boston von J. Hartwell Harrison, John P. Merrill und Joseph E. Murray in Form einer Lebendnierenspende an eineiigen Zwillingen durchgeführt. Der Empfänger lebte nach der Transplantation acht Jahre und verstarb am Herzversagen. Sein Zwillingsbruder, der Spender, lebt heute noch und hat somit den Beweis erbracht, dass die Lebendnierenspende ethisch vertretbar ist.

In Deutschland führten die Urologen Wilhelm Brosig und Reinhold Nagel 1963 im Klinikum Steglitz, in Berlin, die erste allogene Nierentransplantation durch. Leider verstarb die Empfängerin am 6. postoperativen Tag im Rahmen einer Transplantatruptur. Im Mai 1964 erfolgte vom gleichen Team die erste, langfristig erfolgreiche, allogene Nierentransplantation. Nur wenige Jahre später, im Februar 1967 wurde in der damaligen DDR die erste erfolgreiche Nierentransplantation von Moritz Mebel am Städtischen Krankenhaus Berlin-Friedrichshain durchgeführt.

Waren in den 50er und 60er Jahren die chirurgisch-technischen Probleme weitgehend gelöst, so steht seitdem die Beherrschung der Abstoßungsreaktion im Vordergrund. In den 50er Jahren wurde die Methode der Ganzkörperbestrahlung entwickelt. Sie war zum damaligen Zeitpunkt die einzige Möglichkeit der Immunsuppression. In der 50er Jahren wurde der immunsuppressive Effekt der Kortikosteroide entdeckt. Anfang der 60er Jahre wurde die Substanz Azathioprin entwickelt. Durch die Kombination von Azathioprin und Kortikosteroiden konnten längerfristige Erfolge nach allogener Nierentransplantation erreicht werden. Anfang der 70er Jahre wurde ein Wirkstoff mit einem komplett neuartigen Wirkmechanismus entdeckt, Cyclosporin A (CyA). Klinische Studien Ende der 70er Jahre zeigten, dass unter Therapie mit CyA deutlich bessere Ergebnisse erzielt werden können als unter Therapie mit Azathioprin. Mit der Einführung von CyA war die Ära der modernen Immunsuppression eingeläutet. In den darauf folgenden Jahren wurden weitere Immunsuppressiva entwickelt und eingeführt, die heute eine zunehmend individuellere Immunsuppression erlauben.

1.2.2 Transplantat-Überleben

Das Transplantatüberleben in der Frühphase nach Nierentransplantation hat sich in den vergangenen Jahren verbessert (5, 6).

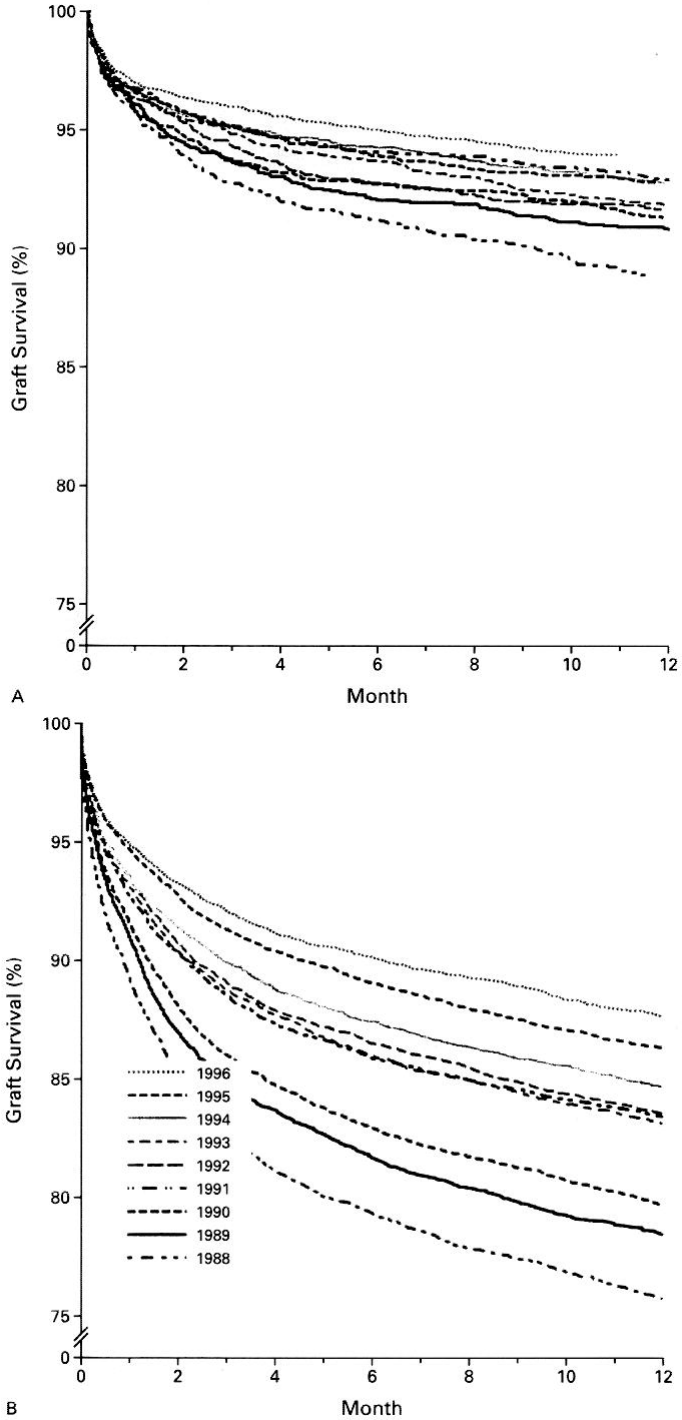

Abbildung 6: Transplantatüberleben im ersten Jahr nach Nierentransplantation in Abhängigkeit vom Jahr der Transplantation (1988 – 1996). A: Lebendnierenspende; B: Postmortale Nierenspende (5).

Ursache dieser Entwicklung ist vor allem die Einführung neuer Immunsuppressiva zur Prophylaxe von akuten Rejektionen. Insbesondere im Laufe der letzten Jahre hat sich das Spektrum der möglichen Therapieoptionen deutlich erweitert, so dass es inzwischen möglich ist, dem Patienten eine zunehmend individualisierte, immunsuppressive Therapie anzubieten (Tabelle 1).

GRUPPE	WIRKSTOFF	NAME
Glucocorticoide	Methyprednisolon	Urbason ®
	Prednisolon	Decortin H ®
Purin-Synthesehemmer	Azathioprin	Imurek ®
	Mycophenolat-Mofetil	CellCept ®
	Mycophenolat-Natrium	Myfortic ®
Calcineurin-Inhibitoren	Cyclosporin A	Sandimmun Optoral ®
	Tacrolimus / FK 506	Prograf ®
mTOR-Inhibitoren	Sirolimus	Rapamune ®
	Everolimus	Certican ®
Polyklonale Antikörper	Antihuman T-Zell-Immunserum (Kaninchen)	Thymoglobulin ®
	Antihuman-T-Zell-Immunserum (Pferd)	Lymphoglobulin ®
Monoklonale Antikörper	Anti-CD3 (Maus)	Orthoclone OKT3 ®
	Anti-IL-2-Rezeptor: Basiliximab (chimär Maus/Mensch)	Simulect ®
	Anti-CD20 (chimär Maus/Mensch)	MabThera ®

Tabelle 1: Übersicht über die wichtigsten, derzeit zugelassenen Immunsuppressiva zur Prophylaxe und Therapie von Abstoßungsreaktionen nach Nierentransplantation.

Zusätzlich wurden substantielle Fortschritte in der Diagnostik (z.B. HLA-Antikörper, Histopathologie, Duplex-Sonographie, Computer-Tomographie, Magnet-Resonanz-Tomographie) und Therapie (z.B. Tacrolimus, Mycophenolat, Sirolimus, Everolimus, Rituximab) der akuten Rejektion, der chronischen Transplantatschädigung sowie anderer Ursachen des vorzeitigen Transplantatverlustes (z.B. BK-Virus-Nephropathie) erzielt. Trotz dieser Fortschritte muss konstatiert werden, dass sich das Langzeit-Transplantatüberleben (> 1 Jahr nach Transplantation) vergleichsweise nur gering verbessert hat (Abbildung 7).

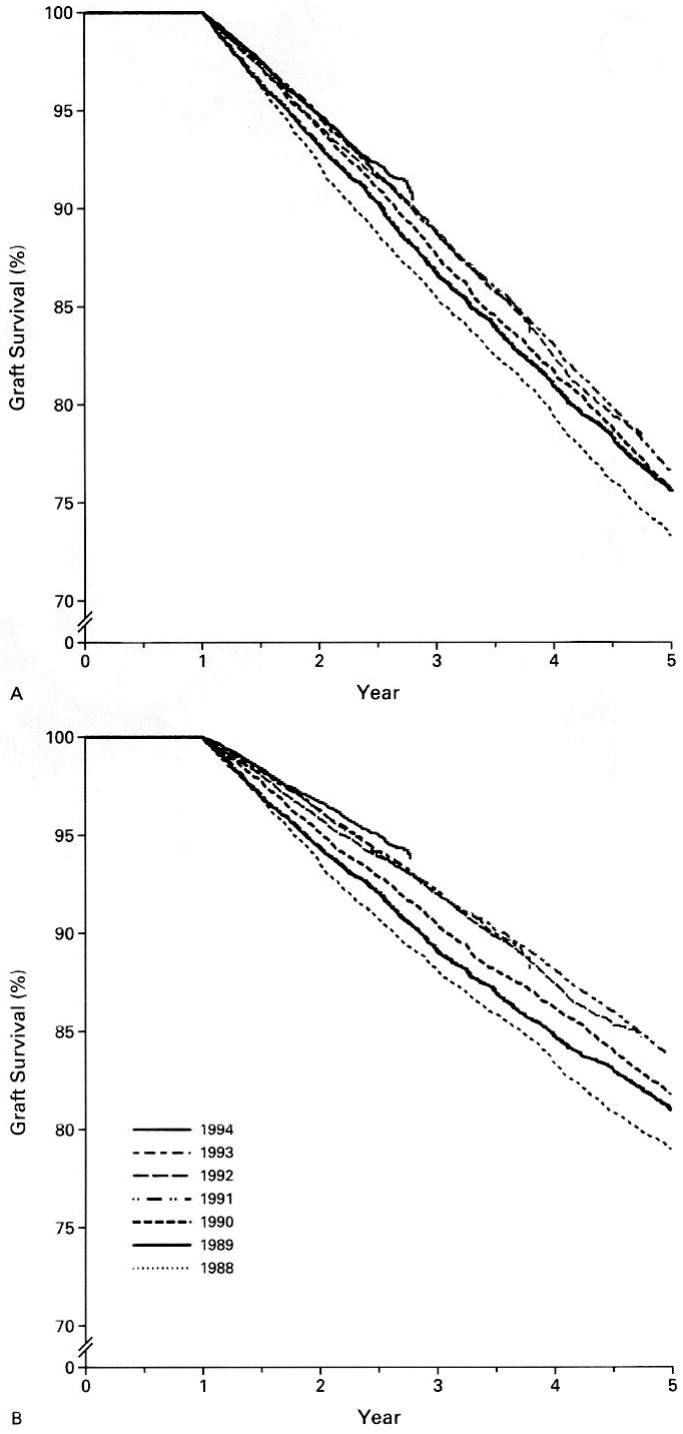

Abbildung 7: Transplantatüberleben nach dem ersten Jahr nach Nierentransplantation in Abhängigkeit vom Jahr der Transplantation (1988 – 1994). A: Postmortale Nierenspende; B: Postmortale Nierenspende nach Ausschluss von Patienten, die mit funktionierendem Transplantat verstarben (5).

Diese Einschätzung bestätigt der kritische Vergleich der Arbeiten von Hariharan et al. (5) und Meier-Kriesche et al. (6). Hariharan et al. analysierten das Transplantatüberleben von ca. 94.000 Patienten, die zwischen 1988 und 1996 in den USA trans-

plantiert wurden. Sie prognostizierten, dass die Halbwertszeit von postmortalen Spendernieren in diesem Zeitraum von 7,9 Jahren (1988) auf 13,8 Jahre (1995) steigen würde (Abbildung 8). Entsprechend würde die Halbwertszeit von Lebendspendernieren von 12,7 Jahren (1988) auf 21,6 Jahre (1995) ansteigen. Meier-Kriesche et al. überprüften diese Prognosen, indem sie die realen Kaplan-Meier-Überlebenskurven von ca. 68.000 Patienten, die zwischen 1988 und 1995 transplantiert wurden, berechneten. Dabei stellte sich heraus, dass das prognostizierte Transplantatüberleben (5) das reale Transplantatüberleben (6) stark überschätzte. Die berechnete Halbwertszeit von postmortalen Spendernieren stieg im Untersuchungszeitraum lediglich um zwei Jahre (Abbildung 8).

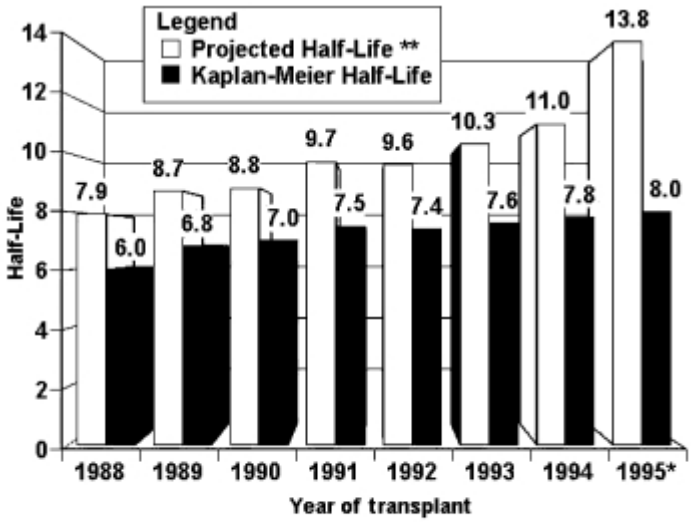

Abbildung 8: Projizierte vs. tatsächliche (Kaplan-Meier) Halbwertszeiten von Transplantatnieren postmortaler Nierenspender zwischen 1988 und 1995 (6).

Außerdem zeigte sich, dass das verbesserte Transplantatüberleben der Gesamtpopulation überwiegend auf das verbesserte Transplantatüberleben nach Re-Transplantation zurückzuführen ist. So hat sich das Transplantatüberleben nach Re-Transplantation zwischen 1988 und 1995 von 2,0 auf 7,5 Jahre verbessert. Dagegen hat sich das Transplantatüberleben nach der ersten postmortalen Nierentransplantation nur um ca. 5 Monate verbessert. Beide Studien kamen jedoch einheitlich

zu dem Ergebnis, dass die Verbesserungen im Transplantatüberleben insgesamt vor allem auf Verbesserungen in der Frühphase nach Transplantation (≤ 1 Jahr nach Transplantation) zurückzuführen sind. Dagegen hat sich das Transplantatüberleben in der Spätphase nach Transplantation nur unwesentlich verbessert (Abbildung 9).

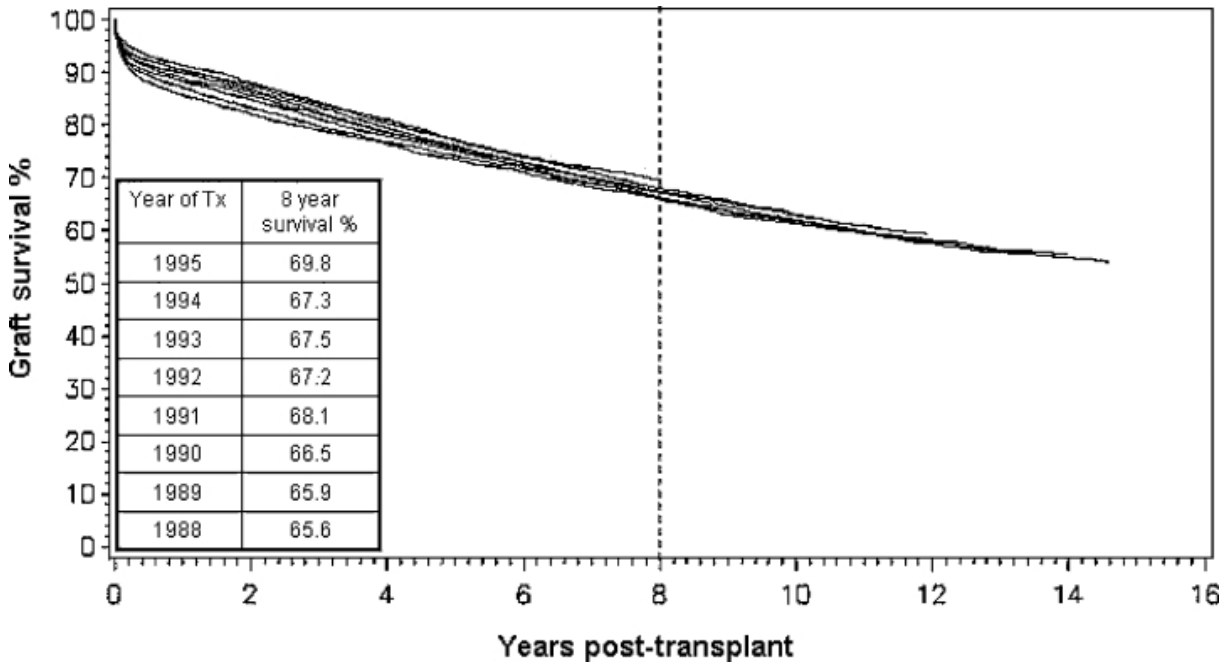

Abbildung 9: Funktionelles Überleben von Transplantatnieren postmortaler Nierenspender nach Kaplan-Meier zwischen 1988 und 1995 (nur Erst-Transplantationen) (6).

1.2.3 Transplantat-Verlust

Der Transplantatverlust nach Nierentransplantation kann nach unterschiedlichen Kriterien klassifiziert werden:

Zeitpunkt

- Frühzeitiger Transplantatverlust (≤ 1 Jahr nach Nierentransplantation)
- Später Transplantatverlust (> 1 Jahr nach Nierentransplantation)

Ätiologie

- Immunologisch bedingter Transplantatverlust
- Nicht immunologisch bedingter Transplantatverlust

Bei der Kalkulation des “functional graft survival“ wird der Tod mit funktionierendem Transplantat (“death with functioning graft“) ausgeschlossen, bei der Kalkulation des “actual graft survival“ dagegen werden diejenigen Transplantatverluste, die durch den Tod des Empfängers bedingt sind, eingerechnet. Die wichtigsten Ursachen für den Transplantatverlust sind in Tabelle 2 zusammengestellt (7, 8, 9, 10, 11).

	MATAS (7)	**PIRSCH (8)**	**HOWARD (9)**	**PROMMOOL (10)**	**ANZDATA (11)**
Tod mit funktionierendem Transplantat (%)	43.5	22.4	37.5	27.4	44.6
Chronische Rejektion (%)	21.5	20.1	44.6	28.5	35.0
Akute Rejektion (%)	2.5	30.3		16.7	7.3
Thrombose (%)	8.3	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Non-Compliance (%)	8.1	3.7	n.a.	n.a.	2.5
Primäre Non-Funktion (%)	n.a.	5.2	3.1	6.5	n.a.
Rekurrenz der Grunderkrankung (%)	3.2	2.3	2.6	7.0	4.1
Andere (%)	12.9	16	12.2	13.9	6.5

Tabelle 2: Ursachen des Transplantatverlustes nach Nierentransplantation.

Im ersten Jahr nach Transplantation sind vor allem akute Rejektionen Hauptursache des Transplantatverlustes, danach stehen chronische Veränderungen im Vordergrund (Tabelle 3).

	PROMMOOL (10)			ANZDATA (11)	
Zeitraum nach Transplantation (Monate)	**≤ 6**	**6 – 60**	**> 60**	**< 12**	**≥ 12**
Tod mit funktionierendem Transplantat (%)	10.2	29.1	48.8	28.9	46.6
Chronische Rejektion (%)	3.4	40.7	39.0	2.1	41.7
Akute Rejektion (%)	39.0	8.1	2.4	40.9	0.7
Thrombose (%)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Non-Compliance (%)	n.a.	n.a.	n.a.	0.4	3.0
Primäre Non-Funktion (%)	20.3	0	0	n.a.	n.a.
Rekurrenz der Grunderkrankung (%)	1.7	12.8	2.4	1.2	4.3
Andere (%)	25.4	9.3	7.4	26.5	3.7

Tabelle 3: Ursachen des Transplantatverlustes in Abhängigkeit vom Zeitpunkt nach Transplantation.

2 Fragestellung

Gegenstand der Arbeit ist es, einen Überblick zu der Frage zu geben, welche Faktoren das funktionelle Transplantatüberleben nach Nierentransplantation maßgeblich beeinflussen. Weitere, seltenere Ursachen des Transplantatverlustes sind in dem Buchbeitrag “Perioperatives Management bei Nierentransplantation“ dargestellt (12). In einem Editorial zu dieser Thematik hat Phil Halloran 2002 fünf Faktoren angeführt, die das “funktionelle Transplantatüberleben“ bestimmen (13):

- Spenderalter und Organqualität
- Hirntod
- Ischämie-Reperfusions-Schaden
- Immunologische bedingte Schädigung des Transplantates
- Post-Transplantations-Stress und Empfänger-Umgebung

3 Spenderalter und Organqualität

Lange wurde vermutet, dass das **Spenderalter** einen signifikanten Einfluss auf das Transplantatüberleben hat. Wir führten zu der Frage, ob das Verhältnis zwischen Spender- und Empfängeralter ("Age-Matching") einen Einfluss auf das Transplantatüberleben hat, eine der ersten größeren Untersuchungen durch (14). Daten von insgesamt 1269 erwachsenen Patienten wurden im Hinblick auf das Transplantatüberleben untersucht. Es zeigte sich, dass das Transplantatüberleben in älteren Empfängern (> 55 Jahre) generell besser war als in jüngeren Empfängern (≤ 55 Jahre). In Bezug auf das Age-Matching fiel auf, dass das Transplantatüberleben von Nieren älterer Spender in jüngeren Empfängern extrem schlecht war (ca. 21% nach 8 Jahren). Gründe für das vorzeitige Transplantatversagen waren vor allem akute (ca. 34%) und chronische Rejektionen (ca. 24%). Aufgrund dieser Ergebnisse war die Vergabe von Nieren älterer Spender an jüngere Empfänger nicht mehr zu empfehlen. Von Eurotransplant wurde in der Folgezeit das Eurotransplant Senior Programm (ESP) ins Leben gerufen ("old-for-old program") (15). Im Rahmen dieses Programms werden Nieren von Spendern, die mindestens 65 Jahre alt sind, vorzugsweise an Empfänger vergeben, die ebenfalls mindestens 65 Jahre alt sind. Dadurch wird vermieden, dass diese Nieren an junge Empfänger vergeben werden. Außerdem wird die Wartezeit älterer Patienten reduziert, da die Wartezeit innerhalb des Seniorenprogramms kürzer als im Normalprogramm ist (siehe Seite 9). Die Zuteilung erfolgt in Abhängigkeit von der individuellen Wartezeit auf lokaler Ebene. Zugunsten einer Verkürzung der kalten Ischämiezeit, die für die ältere Nieren besonders nachteilig ist (16), wird im ESP-Programm auf eine optimale Gewebeübereinstimmung (HLA-Matching) verzichtet.

Die **Qualität der Spendernieren**, insbesondere bei der postmortalen Nierenspende, ist einer der wichtigsten Parameter für das Transplantatüberleben. In den letzten Jahren ist dementsprechend eine Diskussion um die Anzahl der transplantierten Nephrone ("Nephron-Dosing") aufgekommen. Der gesunde Mensch hat ca. 1.2 bis 1.5 x 10^6 Nephrone pro Niere (17). Im Rahmen der Nierentransplantation wird nur eine Niere, also die Hälfte der normalerweise zur Verfügung stehenden Nephrone transplantiert. Weist die Niere zudem Vorschäden auf, so reduziert sich die Anzahl der transplantierten Nephrone weiter. Die Tatsache, dass sich die "Nierenmasse" auf

die Funktion der Niere und auf den Blutdruck auswirkt ist belegt (18). Darüber hinaus wurde gezeigt, dass die transplantiere “Nierenmasse“ Einfluss auf die Entwicklung einer chronischen Transplantatdysfunktion hat (19, 20). Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass eine reduzierte “Nierenmasse“ auch die Immunreaktion gegen das Transplantat verstärkt (21).

Schold et al. berechneten aus Daten des Scientific Renal Transplant Registry (SRTR) der USA von 45.850 Erst-Nierentransplantationen zwischen 1996 und 2002 einen Risiko-Index zur Abschätzung des Transplantatüberlebens postmortaler Spendernieren (22). In den Index flossen CMV-Match, Spender-Rasse, Spender-Alter, Todesursache, HLA-Match, kalte Ischämiezeit sowie die Spenderanamnese bezüglich Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie ein. Darauf basierend wurden fünf Risikogruppen gebildet, und berechnet, ob sich die Gruppen in Bezug auf relevante Parameter im Verlauf nach Transplantation unterscheiden (Tabelle 4).

GRUPPE	HÄUFIGKEIT (%)	DGF (%)	AKUTE REJEKTION (%)	S-CREATININ (mg/dl nach 1 Jahr)	NTX-ÜBERLEBEN (% nach 5 Jahren)
I	11.0	16.7	4.3	1.3	76.7
II	32.5	23.1	6.8	1.5	73.6
III	34.4	30.3	8.1	1.7	66.3
IV	17.0	39.2	8.7	2.0	54.8
V	5.1	46.3	11.5	2.2	47.6

Tabelle 4: Häufigkeit, Delayed Graft Function (DGF), akute Rejektionen, Serum-Creatinin und Transplantat-Überleben in Abhängigkeit von der Einstufung postmortaler Spendernieren in Risiko-gruppen (22).

Es zeigte sich, dass das Auftreten von Komplikationen (DGF, akute Rejektion) sowie die Transplantatfunktion und das Transplantatüberleben nach postmortaler Nieren-transplantation von den Variablen, die in den Risiko-Index eingehen, entscheidend beeinflusst werden. Bemerkenswert ist, dass afroamerikanische Empfänger und Patienten, die länger als 36 Monate an Dialyse waren, häufiger Organe geringerer Qualität (höherer Risiko-Index) erhielten. Zudem fiel auf, dass sich der Anteil von Nieren der Gruppen IV und V in den letzten Jahren erhöht hat. Diese Ergebnisse belegen, dass bezüglich der Qualität von Nieren postmortaler Nierenspender eine

erhebliche Variabilität besteht. Die Abschätzung des individuellen Risikos durch das dargestellte Bewertungssystem könnte dazu beitragen, die Organallokation weiter zu verbessern.

Eigene Arbeiten

WAISER J, SCHREIBER M, BUDDE K, FRITSCHE L, BÖHLER T, HAUSER I, NEUMAYER H-H. Age-matching in renal transplantation. Nephrol Dial Transplant 2000; 15: 696-700.

4 Hirntod

Das Transplantatüberleben von Nieren, die von postmortalen Nierenspendern stammen, ist schlechter als das Transplantatüberleben von Nieren, die von Lebendnierenspendern stammen (Tabelle 5). Ursachen dieses Phänomens sind der Hirntod (23) und der Ischämie-Reperfusions-Schaden (siehe Kapitel 5).

	UNOS (24) Transplantation 1997-2004		ANZDATA (11) Transplantation 1999-2000 (Australien / Neuseeland)	
Transplantatüberleben	**Lebendspender**	**Postmortale Spender**	**Lebendspender**	**Postmortale Spender**
1 Monat (%)	n.a.	n.a.	97 / 98	97 / 92
6 Monate (%)	n.a.	n.a.	95 / 97	94 / 89
1 Jahr (%)	95.1	89.0	94 / 97	93 / 86
3 Jahre (%)	87.9	77.8	n.a.	n.a.
5 Jahre (%)	79.7	66.5	86 / 84	80 / 75

Tabelle 5: Transplantatüberleben von Transplantatnieren von Lebendspendern und von postmortalen Nierenspendern im Vergleich.

Am Tiermodell wurde gezeigt, dass der Hirntod das Langzeit-Transplantatüberleben beeinflusst (25). Schwere Organschäden treten vor allem bei Nieren hämodynamisch instabiler Spender auf (26). Roodnat et al. bestätigten, dass das Kriterium Hirntod unabhängig von der kalten Ischämiezeit einen Einfluss auf das Risiko Transplantatverlust hat (27). Die Dauer des Hirntodes scheint unerheblich zu sein (28).
Hirntod und hämodynamische Instabilität sowie kalte Ischämie und Reperfusion verursachen bereits vor der Transplantation eine Inflammation im Transplantat (29). Durch den Hirntod werden “Danger-Signale“ induziert, die Kaskaden auslösen, welche die Immunogenität des Transplantates erhöhen (30). So findet man im Gewebe von Nieren postmortaler Spender bereits bei Organentnahme eine im Vergleich zu Lebendspendern erhöhte Expression von Adhäsionsmolekülen (E-Selectin) und Hitzeschock-Proteinen (Hsp70) sowie ein vermehrtes interstitielles Leukozyteninfiltrat (31). Eine Unterdrückung dieser “Danger-Signale“ könnte die Immunogenität der transplantierten Niere reduzieren und so die Allo-Immunantwort

abschwächen. Allerdings ist noch nicht ausreichend geklärt, wodurch “Danger-Signale“ vermittelt werden. In Frage kommen u.a. freie Radikale und IFN-γ. Im Tiermodell verbessert die Induktion der Häm-Oxygenase-1 (HO-1), eines wichtigen Systems gegen oxidativen Stress, das Transplantatüberleben von Nieren hirntoter Spendertiere (32). Der Nutzen einer IFN-γ-Blockade ist dagegen weniger klar, weil IFN-γ eine komplexe Rolle in der Immunantwort spielt, und weil die vorliegenden experimentellen Daten widersprüchlich sind. Auch Katecholamine können protektiv wirken. So kann Dopamin die Induktion der HO-1 stimulieren und das Transplantat vor einer Inflammation schützen. In retrospektiven Studien wurde gezeigt, dass die Behandlung hirntoter Spender mit Dopamin das Langzeit-Transplantatüberleben verbessert (33, 34). Im Tiermodell reduziert Dopamin die Monozyten-Infiltration sowie die Expression von MHC-Klasse II-Antigenen und Adhäsionsmolekülen (P-Selectin) im Transplantat. Zusätzlich wird die Aktivierung pro-inflammatorischer Zytokine (TNF-α) und Chemokine (MCP-1) inhibiert, und die Expression der HO-1 stimuliert (35).
Grundsätzlich ist die Optimierung der Spendervorbehandlung ein sinnvoller Ansatz, da mit vergleichsweise geringem Aufwand und ohne Nebenwirkungen für den Empfänger ein verbessertes Transplantatüberleben erzielt werden kann.

5 Ischämie-Reperfusions-Schaden

Daten aus dem United States Renal Data System (USDRS) (36) belegen, dass das Risiko eines Transplantatverlustes nach Transplantation einer Niere von einem post-mortalen Nierenspender von der Dauer der kalten Ischämiezeit abhängt (Tabelle 6).

ISCHÄMIEZEIT	**TRANSPLANTATÜBERLEBEN**					
Referenz: 0-12 h	**Actual graft survival**			**Functional graft survival**		
	RR	95% CI	P-Wert	RR	95% CI	P-Wert
13-24 h	1.03	0.97-1.09	0.3092	1.11	1.03-1.20	0.0069
25-36 h	1.08	1.01-1.15	0.0304	1.19	1.08-1.30	0.0003
≥ 37 h	1.20	1.06-1.36	0.0034	1.42	1.21-1.67	< 0.0001

Tabelle 6: Relatives Risiko (RR) für einen Transplantatverlust nach Transplantation einer Niere von einem postmortalen Spender in Abhängigkeit von der kalten Ischämiezeit (USRDS 2007) (36).

Opelz und Döhler haben mit Hilfe des europäischen Registers der Collaborative Transplant Study (CTS) den Effekt der kalten Ischämiezeit auf das Transplantatüberleben bei 91.674 Transplantaten postmortaler Nierenspender untersucht (37). Steigende Ischämiezeiten bis zu 18 Stunden nach Transplantation hatten demnach keinen negativen Effekt auf das Transplantatüberleben. Ischämiezeiten über 18 Stunden erhöhten dagegen das Risiko für einen Transplantatverlust. Bemerkenswert ist, dass Nieren mit sehr kurzen Ischämiezeiten (0-1h / 2-3h / 4-5h / 6-7h) nicht das Transplantatüberleben von Nieren nicht verwandter Lebendspender erreichten.

ISCHÄMIEZEIT	**TRANSPLANTATÜBERLEBEN**					
Referenz: 0-18 h	**Actual graft survival**			**Functional graft survival**		
	RR	95% CI	P-Wert	RR	95% CI	P-Wert
19-24 h	1.09	1.05-1.13	< 0.001	1.09	1.04-1.14	< 0.001
25-36 h	1.16	1.12.-1.21	< 0.001	1.21	1.15-1.26	< 0.001
≥ 37 h	1.30	1.21-1.40	< 0.001	1.35	1.24-1.47	< 0.001

Tabelle 7: Relatives Risiko (RR) für einen Transplantatverlust nach Transplantation einer Niere von einem postmortalen Nierenspender in Abhängigkeit von Dauer der kalten Ischämiezeit (37).

Der Ischämie-Reperfusions-Schaden ist ein wichtiger Risikofaktor für die verzögerte Funktionsaufnahme der Transplantatniere nach Nierentransplantation ("Delayed Graft Function" = DGF). Ojo et al. untersuchten mit Hilfe des USRDS-Registers Daten von 37.216 postmortalen Erstnierentransplantationen im Hinblick auf Risikofaktoren für die DGF (38). Sie fanden heraus, dass die Länge der kalten Ischämiezeit neben anderen Faktoren wie Spenderalter, Empfängeralter, Empfänger-Geschlecht, CMV-Match, Antikörper-Status und HLA-Match ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten einer DGF ist.

ISCHÄMIEZEIT (Referenz: ≤ 12 h)	DELAYED GRAFT FUNCTION		
	RR	95% CI	P-Wert
13-24 h	1.38	1.26-1.50	< 0.001
25-36 h	2.28	2.08-2.50	< 0.001
≥ 37 h	3.48	3.11-3.86	< 0.001

Tabelle 8: Relatives Risiko (RR) für eine verzögerte Aufnahme der Transplantatnierenfunktion (DGF) in Abhängigkeit von der Dauer der kalten Ischämiezeit (38).

Shoskes und Cecka untersuchten den Effekt der DGF auf das Transplantatüberleben bei 27.096 Ersttransplantationen von Nieren postmortaler Spender mit Hilfe der UNOS-Datenbank (39). Sie fanden, dass der Risikofaktor DGF die Inzidenz akuter Rejektionen vor Entlassung (8% ohne DGF vs. 25% mit DGF) und innerhalb der ersten 6 Monate nach Transplantation (25% ohne DGF vs. 42% mit DGF) erhöht. Dementsprechend waren auch 1-Jahres-Transplantatüberleben (91% vs. 75%) und Transplantat-Halbwertszeit (12.9 vs. 8.0 Jahre) bei Patienten mit DGF im Vergleich zu Patienten ohne DGF reduziert. Bei Patienten mit akuter Rejektion innerhalb der ersten 6 Monate nach Transplantation reduzierte der zusätzliche Risikofaktor DGF das 3-Jahres-Transplantat-Überleben von 77% auf 60% und die Transplantat-Halbwertszeit von 9.4 auf 6.2 Jahre. Daraus ergibt sich, dass die DGF ein unabhängiger Risikofaktor für akute Rejektionen und ein wichtiger Prädiktor für das Transplantatüberleben ist. Gjertson konnte anhand der Daten von 86.682 Patienten zeigen, dass die Inzidenz der DGF von 1991 bis 1998 stabil bei ca. 21% blieb (40). Die in den letzten Jahren entwickelten Strategien zur Reduktion des DGF-Risikos waren demzufolge nicht ausreichend.

Pathophysiologisch werden beim Ischämie-Reperfusions-Schaden drei Phasen unterschieden: die Ischämie (Hypoxie), der Reperfusionsschaden an der ischämisch vorgeschädigten Niere und die Reparatur. Im Verlauf werden komplexe Kaskaden ausgelöst, welche die Transplantatniere schädigen (41). Aus Tiermodellen zu Iso-Transplantaten weiß man, dass der Ischämie-Reperfusions-Schaden selbst, unabhängig von der Allo-Immunantwort eine erhöhte Immunogenität der Transplantatniere verursacht (42). Die Strategien zur Vermeidung des Ischämie-Reperfusions-Schadens fokussieren derzeit auf eine Optimierung des Spender-Managements, der

Entnahme und Konservierung des Organs, des Volumenhaushalts des Empfängers sowie auf pharmakologische Interventionen. Die Eignung neuer Substanzen wie Hypoxia-Inducible Factor- (HIF-) Induktoren, Hitzeschock-Proteinen (HSP), Adenosin-Rezeptor-Agonisten, Antikörpern gegen Adhäsionsmoleküle (ICAM-1), Glitazonen, Erythropoetinen, Endothelialen Vorläuferzellen (EPC), Mesenchymalen Stammzellen und Wachstumsfaktoren (HGF, IGF, EGF) muss jedoch im Rahmen klinischer Studien noch geprüft werden (43). Wir konnten am Tiermodell zeigen, dass die Behandlung von Empfängertieren mit dem Immunsuppressivum FTY720 (siehe auch Kapitel 7.1.3) 24 Stunden vor Transplantation zu morphologischen und funktionellen Verbesserungen in der Transplantatniere führt (44). In den FTY720-behandelten Tieren war das Ausmaß der akuten Tubulusnekrose 24 Stunden nach Transplantation deutlich geringer und die Serum-Kreatinin-Konzentration deutlich niedriger als in unbehandelten Tieren. Darüber hinaus verminderte FTY720 die Expression von Interleukin-1 (IL-1) im Transplantat und die Infiltration von neutrophilen Granulozyten in das Transplantat.

Eine relativ einfache Verbesserung könnte die pulsatile Perfusion des Transplantates während der kalten Ischämiezeit mit Hilfe einer Pumpe sein. Obwohl diese Idee im Grunde mehrere Jahrzehnte alt ist, hat sie, aus verschiedenen Gründen, bis heute keinen Eingang in die klinische Routine der postmortalen Nierenspende gefunden. Kwiatkowski et al. zeigten unlängst jedoch erneut, dass das 5-Jahres-Transplantat-überleben von Nieren (n = 227), die pulsatil perfundiert wurden, im Vergleich zu Nieren (n = 188), die in der üblichen Konservierungs-Lösung aufbewahrt wurden, trotz längerer Ischämiezeit und schlechterer hämodynamischer Spenderparameter besser war als in der Vergleichsgruppe (68.2% vs. 54.2%, P = 0.02) (45). Diese aktuellen Daten belegen, dass die pulsatile Perfusion der Spenderniere auch heute noch eine Verbesserung darstellt.

6 Immunologische bedingte Transplantat-Schädigung – Rejektion

Zu den immunologisch bedingten Schädigungen der Transplantatniere im engeren Sinne zählen die akute und die chronische Abstoßungsreaktion gegen das allogene Nierentransplantat.

6.1 Akute Transplantat-Abstoßung

6.1.1 Einteilung

Klinische Einteilung

Ursprünglich erfolgte die Einteilung der akuten Transplantatabstoßung anhand von klinischen Kriterien (46). Hierbei hat man sich vorwiegend am zeitlichen Auftreten der Abstoßungsreaktion orientiert.

	ZEITRAUM	PATHOGENESE
Hyperakute Abstoßung	≤ 24 h	Präformierte zytotoxische Antikörper Komplement-vermittelt
Akzelerierte akute Abstoßung	1 – 6 Tage	Sekundäre, kombiniert zelluläre / humorale Immunantwort bei prä-sensibilisierten Patienten
Akute Abstoßung	Tage – Monate	Primäre Immunantwort Meist (> 90%) T-Zell-vermittelt Selten (< 10%) Antikörper-vermittelt

Tabelle 9: Einteilung der akuten Abstoßungsreaktion nach klinischen Kriterien (46).

- Die **hyperakute Abstoßungsreaktion** beginnt innerhalb von 24 Stunden nach Transplantation, meist schon wenige Minuten nach Öffnung der Anastomose. Es handelt sich um eine humorale Immunreaktion durch präformierte, d.h., bereits zum Zeitpunkt der Transplantation vorhandene, zytotoxische Antikörper gegen das Transplantat, die im Rahmen von vorausgegangenen Transplantationen, Schwangerschaften oder Bluttransfusionen gebildet wurden. Histologisch finden sich fibrinoide Nekrosen im Bereich der Gefäßwände, Fibrin- und Plättchenthromben sowie ein entzündliches Infiltrat in den

Glomerula und im Interstitium. Hyperakute Rejektionen sind resistent gegen therapeutische Interventionen und münden im irreversiblen Transplantatverlust. Im Zeitalter der modernen HLA-Typisierung und HLA-Antikörper-Diagnostik sind hyperakute Rejektionen zu einer Rarität geworden.

- Die **akzelerierte akute Abstoßungsreaktion** tritt innerhalb von 1 bis 6 Tagen postoperativ auf. Es handelt sich um eine sekundäre Immunantwort, die durch präexistente T- oder B-Lymphozyten (Gedächtniszellen) ausgelöst wird. Sie tritt bei Empfängern auf, die durch Bluttransfusionen, Schwangerschaften oder vorausgegangene Transplantationen gegen HLA-Antigene des Spenders präsensibilisiert sind. Der immunologisch bedingte Verlust eines vorherigen Transplantates ist der größte Risikofaktor. Im Gegensatz zur hyperakuten Abstoßungsreaktion sind im aktuellen Cross-Match-Test keine Antikörper gegen das Transplantat nachweisbar. Es kann jedoch ein “historisch positives Cross-Match“ vorliegen, d.h., im Empfänger-Serum der zurückliegenden Monate / Jahre sind spezifisch gegen das Transplantat gerichtete Antikörper nachweisbar. Morphologisch ist die akzelerierte akute Rejektion durch die gleichen Veränderungen wie die akute Rejektion gekennzeichnet mit dem Unterschied, dass bei dieser Form der Rejektion häufiger vaskuläre Veränderungen in Verbindung mit Nierenrindennekrosen auftreten.

- Die **akute Abstoßungsreaktion** tritt typischerweise innerhalb von wenigen Tagen bis zu drei Monaten nach Transplantation auf. In einzelnen Fällen kann es jedoch auch zum späten Auftreten akuter Rejektionen kommen (“late acute rejection“), verursacht durch eine drastische Reduktion oder Nicht-Einnahme der immunsuppressiven Prophylaxe (47) oder Cytomegalie-Virus- (CMV-) / Epstein-Barr-Virus- (EBV-) Infektionen (48, 49). Immunologisch handelt es sich um eine primäre Immunantwort, die in erster Linie (> 90%) T-Zell-vermittelt ist. Weniger häufig (< 10%) kommt es nach Transplantation zur Neu-Bildung spezifischer Antikörper gegen das Transplantat im Sinne einer humoralen Immunreaktion. Morphologisch findet sich meist ein tubulo-interstitielles Infiltrat, teilweise sind jedoch auch die Gefäße in Form einer Vaskulitis von der Entzündungsreaktion betroffen.

Diese Nomenklatur ist auch heutzutage noch in zahlreichen Publikationen zu finden. Für therapeutische Entscheidungen ist sie jedoch nicht mehr maßgeblich.

Histopathologische Einteilung – Banff-Klassifikation

Um international gültige Standards etablieren zu können, war es dringend erforderlich, eine einheitliche histopathologische Klassifikation für Transplantatnierenbiopsien zu schaffen. Im Rahmen mehrerer Konsensus-Konferenzen, die in der Stadt Banff (Alberta, Kanada) stattfanden, wurde 1993 die sogenannte Banff-Klassifikation erarbeitet (50). Naturgemäß unterliegt diese relativ junge "Banff-Klassifikation" einem erheblichen Wandel. So sind seit der ersten Veröffentlichung mehrere Überarbeitungen erfolgt (51, 52, 53, 54, 55). Die Einteilung akuter Abstoßungsreaktionen nach der aktuell gültigen Banff-Klassifikation ist in Tabelle 10 dargestellt.

AKUTE ANTIKÖRPER-VERMITTELTE REJEKTION	
Nachweis von C4d, Nachweis zirkulierender anti-Donor Antikörper und folgende	
GRAD	**Histologische Merkmale**
I	Befund ähnlich akuter Tubulusnekrose, minimale Entzündung
II	Kapilläre und / oder glomeruläre Entzündung und / oder Thrombose
III	Transmurale Arteriitis und / oder fibrinoide Veränderungen in den Arterien und Nekrosen der glatten Muskelzellen der Media mit lymphozytärem Infiltrat im Gefäß
AKUTE T-ZELL-VERMITTELTE REJEKTION	
Grad	**Histologische Merkmale**
IA	Interstitielle Infiltration (> 25% des Parenchyms) und Foci mäßiger Tubulitis (> 4 mononukleäre Zellen pro Tubulusquerschnitt oder pro Gruppe von 10 Tubuluszellen)
IB	Interstitielle Infiltration (> 25% des Parenchyms) und Foci schwerer Tubulitis (> 10 mononukleäre Zellen pro Tubulusquerschnitt oder pro Gruppe von 10 Tubuluszellen)
IIA	Milde bis mäßige intimale Arteriitis
IIB	Schwere intimale Arteriitis (> 25% des Lumens)
III	Transmurale Arteriitis und / oder fibrinoide Veränderungen in den Arterien und Nekrosen der glatten Muskelzellen der Media mit lymphozytärem Infiltrat

Tabelle 10: Einteilung der akuten Rejektion nach der aktuellen Banff-Klassifikation (55).

6.1.2 Bedeutung für das Transplantat-Überleben

Nach Einführung der Banff-Klassifikation erhob sich die Frage, ob überhaupt und wenn ja welche prognostische Bedeutung die verschiedenen Kategorien der Banff-Klassifikation für das Transplantatüberleben haben. Um dieser Frage nachzugehen haben wir die in den Jahren 1980 bis 1994 am Transplantationszentrum Erlangen-Nürnberg durchgeführten Transplantatnierenbiopsien (n = 306) nachträglich anhand der damals gültigen Banff-Klassifikation klassifiziert und die daraus resultierenden Gruppen mit Kontrollpatienten, die keine Nierenbiopsie erhalten hatten (n = 835), im Hinblick auf das Transplantatüberleben verglichen (56). Es zeigte sich, dass das 5-Jahres-Transplantatüberleben der Patienten mit moderater akuter tubulärer Rejektion (Grad IIA: 21%), moderater akuter vaskulärer Rejektion (Grad IIB: 0%) und schwerer akuter Rejektion (Grad III: 24%) gegenüber der Kontrollgruppe (60%) deutlich reduziert war. Demgegenüber war das 5-Jahres-Transplantatüberleben von Patienten mit milder akuter Rejektion annähernd normal (Grad I: 52%). Somit war belegt, dass die Banff-Klassifikation ein objektivierbares diagnostisches Kriterium ist, mit dessen Hilfe es möglich ist, auch prognostische Aussagen zum Transplantatüberleben zu treffen.

Schweregrad und Häufigkeit entscheiden darüber, ob akute Rejektionen langfristig die Prognose einer Transplantatniere beeinträchtigen (57, 58, 59). Neben dem individuellen immunologischen Risikoprofil sind vor allem auch die Zusammenstellung und die Dosierung der immunsuppressiven Erhaltungstherapie von zentraler Bedeutung für Häufigkeit und Schweregrad akuter Rejektionen. Die Dosierung der Calcineurin-Inhibitoren Cyclosporin A und Tacrolimus, ebenso wie die Dosierung der mTOR-Inhibitoren Sirolimus und Everolimus erfolgt anhand von Konzentrationsmessungen im peripheren Blut. Ziel ist es, “Blutspiegel“ zu erreichen, die stabil im jeweiligen therapeutischen Bereich liegen. Durch eine Vielzahl von Faktoren kann es jedoch zu teilweise erheblichen Schwankungen der Blutspiegel kommen. Wir untersuchten den Einfluss der Variabilität der CyA-Talspiegel auf die Transplantatfunktion (60). Insgesamt 381 Patienten wurden in die Untersuchung eingeschlossen und über einen Zeitraum von 5 Jahren beobachtet. Die Inzidenz akuter Rejektionen bei Patienten mit stark schwankenden CyA-Talspiegeln war gegenüber der Vergleichsgruppe um ca. 11% erhöht. Ebenso war das 5-Jahres-Transplantatüberleben bei

Patienten mit stark schwankenden CyA-Spiegeln um ca. 12% schlechter als in der Vergleichsgruppe. Zusätzlich hatten auch Patienten mit durchgängig niedrigen CyA-Spiegeln gegenüber der Vergleichsgruppe ein ca. 19% höheres Risiko für akute Rejektionen und ein ca. 10% schlechteres 5-Jahres-Transplantatüberleben. Demzufolge sind bei der Verordnung der immunsuppressiven Medikation eine hohe Compliance bezüglich der Einnahme, eine adäquate Dosierung und mögliche Interaktionen mit der Co-Medikation zu beachten, um überdurchschnittliche Spiegelschwankungen zu vermeiden.

Eigene Arbeiten

WAISER J, SLOWINSKI T, BRINKER-PASCHKE A, BUDDE K, SCHREIBER M, BÖHLER T, HAUSER I, NEUMAYER H-H. Impact of the variability of cyclosporine A trough levels on long-term renal allograft function. Nephrol Dial Transplant 2002; 17: 1310-1317.

6.1.3 Diagnostik

Bis heute ist die histopathologische Diagnostik der “Goldstandard“ der Abstoßungsdiagnostik nach Nierentransplantation. In die früheren Versionen der Banff-Klassifikation (50, 51) gingen immunhistochemische Befunde nicht ein. Erst im Jahre 2001 wurde im Rahmen der 6. Banff-Konferenz der immunhistochemische Nachweis von Immunglobulinen und C4d, einer terminalen Komponente des Komplementsystems, die kovalent an Gefäßwände bindet und daher im Transplantatgewebe persistiert, zur Verbesserung der Diagnostik der humoralen, Antikörper-vermittelten Abstoßungsreaktion in die Banff-Klassifikation aufgenommen (52). Wir haben an Gefrierschnitten von Transplantatnierenbiopsien verschiedene Methoden zur immunhistochemischen Doppelfärbung evaluiert, mit dem Ziel, das lymphozytäre Infiltrat im Transplantat genauer zu charakterisieren. Im Ergebnis stellte sich heraus, dass die höchste Sensitivität und Spezifität durch die Verwendung von Primärantikörpern unterschiedlicher Spezies zu erzielen ist (61).

Die Nierenpunktion ist eine invasive Maßnahme deren Risiko nicht vernachlässigbar ist (perirenale Hämatome 57-85%, arteriovenöse Fisteln 15-18%, Makrohämaturie 5-9%, Aneurysmen > 1%, Notwendigkeit operativer Intervention 0,1-0,2%) (62). Daher wurde und wird bis heute nach Möglichkeiten gesucht, Abstoßungsreaktionen mit Hilfe von nicht-invasiven Instrumenten zu diagnostizieren. Sonographische Möglichkeiten der nicht-invasiven Rejektionsdiagnostik sind die sequentielle Bestimmung des Gefäßwiderstandes im Transplantat mittels Duplex-Sonographie (63) und die arterielle Flussmessung nach Applikation von Ultraschall-Kontrastmittel (64). Allerdings haben auch diese Methoden ihre natürlichen Grenzen, insofern als vor allem die wichtigste Differentialdiagnose der akuten Rejektion, die akute Tubulusnekrose (ATN), dopplersonographisch ebenfalls erhöhte Widerstandsindices (resistance index = RI-Wert) verursacht.

Neben der sonographischen Diagnostik wird versucht, im Blut und im Urin messbare Parameter zu finden, die Abstoßungsreaktionen mit hinreichender Sensitivität und Spezifität vorhersagen bzw. feststellen. Die ersten Studien zu dieser Fragestellung haben sich mit der Messung von löslichem Interleukin-2- (IL-2-) Rezeptor im Serum und im Urin beschäftigt (65, 66, 67). Wir haben an 165 Patienten untersucht, ob die sequentielle Bestimmung der pro-inflammatorischen Zytokine Interleukin-6 (IL-6) und Interleukin-8 (IL-8) in Serum oder Urin auf eine Abstoßungsreaktion hinweisen kann

(68, 69). Zusätzlich wurde die Expression dieser Zytokine mittels Immunhistochemie an Gefrierschnitten von Transplantatnierenbiopsien semiquantitativ untersucht, um zu prüfen, ob die im Serum / Urin gemessenen Konzentrationen mit der Expression des jeweiligen Zytokins in situ übereinstimmen. Wir fanden, dass insbesondere eine erhöhte IL-6-Konzentration im Urin ein sehr sensitiver Parameter (93%) für die Detektion von akuten Abstoßungsreaktionen nach Nierentransplantation ist. Allerdings waren auch bei Infektionen und ATN erhöhte IL-6-Konzentrationen im Urin messbar (Spezifität 60%). Parallel zeigte sich bei Patienten mit akuter Rejektion auch eine vermehrte Expression von IL-6 im Nierengewebe. Sensitivität und Spezifität der IL-6-Messungen im Serum lagen bei 54% bzw. 70%. Keine Korrelation bestand zwischen der Höhe der IL-6-Konzentration in Serum / Urin und der IL-6-Expression im Gewebe. Die Messung einer erhöhten IL-8-Konzentration im Urin war dagegen ein weniger sensitiver Parameter für die Diagnose von akuten Rejektionen (62%). Obwohl in den vergangenen Jahren viele Biomarker mit teilweise sehr aufwändigen Methoden hinsichtlich ihrer Eignung für die Diagnostik von Rejektionen untersucht wurden (70, 71, 72), konnten sich diese Tests bis heute in der klinischen Routine nicht durchsetzen. Die wesentliche Problematik besteht darin, dass die Messung von Biomarkern im Urin bei verzögerter Aufnahme der Transplantatfunktion (DGF) oder anurischem Nierenversagen nicht möglich ist, und zweitens, dass die Ergebnisse der Messungen Schweregrad (Banff-Klassifikation) und Pathogenese (T-Zell-vermittelte Rejektion oder Antikörper-vermittelte Rejektion) der Rejektion nicht abbilden.

Grundlegender Nachteil der Nierenbiopsie als derzeitigem Goldstandard der Diagnostik ist neben den oben erwähnten Nebenwirkungen die Tatsache, dass morphologische Veränderungen im Transplantat naturgemäß immer erst dann sichtbar sind, wenn die Schädigung bereits eingetreten ist. Im Falle von akuten Rejektionen mag dies noch vertretbar sein, da bei erfolgreicher Therapie die Hoffnung auf eine “restitutio ad integrum“ besteht. Im Falle von chronischen Veränderungen allerdings ist dies nicht der Fall. Bestenfalls kann hier die weitere Progression der Erkrankung aufgehalten oder verlangsamt werden. Ziel muss es daher sein, geeignete Frühwarnsysteme in Kombination mit entsprechenden Interventionsmöglichkeiten zu entwickeln, durch welche Risiken erkannt und behandelt werden bevor es zum Organschaden kommt. Die Kenntnis der immunologischen und nicht-immunologischen Mechanismen, die zur Schädigung der Transplantatniere führen ist unabdingbare Voraussetzung für derartige Strategien.

Ein erfolgversprechender Ansatz könnte in der Analyse des renalen “Transkriptoms“ mit Hilfe von Microarray-Studien liegen (73, 74). In einer aktuellen Studie zu dieser Thematik wurden humane Transplantatnieren-Biopsien mit Hilfe sogenannter “Pathogenese basierter Transkript-Sets“ (PBTs) untersucht (75). Um Veränderungen des “Transkriptoms“ im Rahmen von Abstoßungsreaktionen zu studieren, wurden PBTs mit Hilfe von Daten aus Tiermodellen und Zellkultur-Experimenten, welche die Mechanismen der Abstoßungsreaktion reflektieren, definiert. Humane Transplantat-nierenbiopsien wurden mit diesen PBTs quantitativ untersucht und Korrelationen mit immunologischen Mechanismen und histopathologischen Befunden berechnet. Es zeigte sich, dass die PBT-Scores mit histopathologischen Läsionen korrelieren und bei klinisch auffälliger Rejektion am höchsten sind. Umgekehrt fand sich bei “normalen“ PBT-Ergebnissen histologisch keine Rejektion. Die Analyse der Gen-Expression peripherer Lymphozyten mit Hilfe von Microarrays könnte ein weiterer Schritt zur Verbesserung der Rejektionsdiagnostik sein (76).

Eigene Arbeiten

WAISER J, BUDDE K., KATALINIC A, KUERZDÖRFER M, RIEß R, NEUMAYER HH. Interleukin-6 expression after renal transplantation. Nephrol Dial Transplant 1997; 12: 753-759.

6.1.4 Therapie

Die Therapie der akuten Abstoßungsreaktion ist abhängig vom Schweregrad und vom immunologischen Mechanismus. Der Schweregrad wird mit Hilfe der Banff-Klassifikation festgelegt (Tabelle 10). Mit Hilfe von Lichtmikroskopie und Immunhistochemie kann darüber hinaus beurteilt werden, ob eine Rejektion zellulär, d.h. durch T-Lymphozyten, oder humoral, d.h. durch Antikörper vermittelt ist. Die meisten Rejektionen (> 90%) sind durch T-Lymphozyten vermittelt. Die Diagnose einer humoralen Rejektion ist durch drei Kriterien definiert (52):

- **Lichtmikroskopie:** (a) akute tubuläre Schädigung; (b) Neutrophile und / oder mononukleäre Zellen in peritubulären Kapillaren und / oder Glomeruli, und / oder kapilläre Thrombose; (c) intimale Arteriitis / fibrinoide Nekrose / intramurale oder transmurale Entzündung in Arterien

- **Immunhistochemie:** (a) C4d und / oder Immunglobuline in peritubulären Kapillaren oder (b) Immunglobuline und Komplement in arteriellen fibrinoiden Nekrosen

- **Antikörper-Diagnostik im Serum:** Serologischer Nachweis von zirkulierenden Antikörpern gegen HLA-Antigene oder endotheliale Antigene (77, 78)

Ein mögliches, an unserem Zentrum eingesetztes Schema zur Behandlung von akuten T-Zell-vermittelten Rejektionen ist in Tabelle 11 dargestellt. Anzumerken ist, dass dieses Schema abhängig vom individuellen Verlauf, vom individuellen immunologischen Risiko, von der individuellen Ko-Morbidität, vom Alter und von der individuellen “Gesamtlast“ der bereits verabreichten immunsuppressiven Therapie individuell angepasst werden muss.

	THERAPIE DER AKUTEN T-ZELL-VERMITTELTEN REJEKTION
Banff IA	Steroidstoß (3 x 250 mg Metylprednisolon i.v.)
Banff IB	Steroidstoß (3 x 500 mg Metylprednisolon i.v.)
Banff IIA	Steroidstoß (3 x 500 mg Metylprednisolon i.v.) + ggfs. Umstellung Cyclosporin A → Tacrolimus ± Thymoglobulin®/ Lymphoglobulin®
Banff IIB	Steroidstoß (3 x 500 mg Metylprednisolon i.v.) + ggfs. Umstellung Cyclosporin A → Tacrolimus ± Thymoglobulin®/ Lymphoglobulin®
Banff III	Steroidstoß (3 x 500 mg Metylprednisolon i.v.) + ggfs. Umstellung Cyclosporin A → Tacrolimus ± Thymoglobulin®/ Lymphoglobulin®

Tabelle 11: Therapie der akuten T-Zell-vermittelten Transplantatabstoßung entsprechend dem Grad der Rejektion nach aktueller Banff-Klassifikation (55).

Liegt eine humoral vermittelte Rejektion vor, so erfolgt – unabhängig vom Schweregrad der Rejektion – eine Steroidstoß-Therapie (3 x 500 mg Methylprednisolon i.v.), ggfs. die Umstellung der Therapie von Cyclosporin A auf Tacrolimus sowie zusätzlich

- Plasmapherese-Behandlungen (täglich oder jeden 2. Tag) zur Eliminierung zirkulierender Antikörper gegen das Transplantat
- Gabe von polyvalenten humanen Immunglobulinen nach jeder Plasmapherese-Behandlung
- Gabe von Rituximab (MabThera®), einem depletierenden monoklonalen Antikörper gegen CD20, einem Molekül, das auf B-Lymphozyten exprimiert wird

Der immunsuppressive Effekt von polyvalenten, humanen Immunglobulinen beruht auf verschiedenen Mechanismen, die bis heute nicht vollständig geklärt sind (79, 80):

- Blockade von Auto- und Allo-Antikörpern durch anti-idiotypische Antikörper
- Hemmung der Aktivierung und Aktivität von Zytokinen
- Induktion der IL-10-Produktion in Dendritischen Zellen
- Stimulation von Zytokin-Rezeptor-Antagonisten
- Hemmung der T-Zell-Aktivierung

- Hemmung der IgG-Produktion und der Aktivität von Antigen-präsentierenden Zellen über Interaktionen mit dem FcγIIb-Rezeptor
- Hemmung der Reifung und Funktion von Dendritischen Zellen
- Induktion der Apoptose in B-Lymphozyten
- Hemmung der Komplement-Aktivität
- Hemmung der Expression von Adhäsionsmolekülen

Kommt es nach Therapie einer akuten, zellulär vermittelten Rejektion zu einer erneuten Rejektion oder persistiert die Rejektion trotz Steroidstoß-Therapie, so wird entweder ein zweiter Steroidstoß in erhöhter Dosierung (3 x 500 mg Methylprednisolon i.v.) oder, bei steroid-resistenter Rejektion, ein polyklonales Immunserum gegen humane T-Lymphozyten (Thymoglobulin® oder Lymphoglobulin®) verabreicht. Zusätzlich erfolgt ggfs. die Umstellung der immunsuppressiven Erhaltungstherapie von Cyclosporin A auf Tacrolimus. In einigen Zentren wird bei steroid-resistenten Rejektionen anstelle von polyklonalen Immunseren der murine monoklonale Antikörper Muromonab-CD3 (Orthoclone OKT3®) eingesetzt. Wir sind jedoch aufgrund eigener Erfahrungen im Umgang mit OKT3® zu dem Ergebnis gekommen, dass polyklonale, anti-humane T-Zell-Immunsera bei vergleichsweise niedrigerer Nebenwirkungsrate ebenso effektiv sind wie OKT3® (81). Zudem scheint die Inzidenz von Lymphomen nach Therapie mit OKT3® höher zu liegen als unter Therapie mit polyklonalen Immunsera (82, 83). Grundsätzlich ist bei jeder Eskalierung der immunsuppressiven Therapie immer abzuwägen, ob der erhoffte Nutzen das zu erwartende Risiko für den Patienten überwiegt. In diese Überlegungen fließen ein:

- Schweregrad (Banff-Klassifikation) der Rejektion
- Pathogenese (zellulär / humoral) der Rejektion
- Funktion und Morphologie der Transplantatniere
- Alter und Allgemeinzustand des Patienten
- Vorerkrankungen des Patienten
- “Kumulativdosis“ der bisherigen immunsuppressiven Therapie

Zur Beantwortung der Frage, welcher Patient welche “immunsuppressive Kumulativdosis“ langfristig ohne schwere Nebenwirkungen verträgt, gibt es keinen allgemein gültigen Algorithmus, weil der immunsuppressive Effekt der verschiedenen Wirkstoffe

nicht zu gewichten und das Immunsystem nicht messbar ist. Folglich muss die Frage, ob und wenn ja welche Eskalierung der immunsuppressiven Therapie einem Patienten “zugemutet“ werden kann, durch den erfahrenen Transplantations-mediziner individuell entschieden werden. Ein besonders umsichtiges Verhalten aufgrund der teilweise erheblichen, akuten und langfristigen Nebenwirkungen ist vor allem bei Einsatz depletierender Antikörper gegen T-Lymphozyten (Thymoglobulin®, Lymphoglobulin®, Orthoclone OKT3®) und B-Lymphozyten (MabThera®) geboten.

6.2 Chronische Transplantat-Abstoßung

Pathogenetisch verantwortlich für die im Laufe der Jahre zunehmende Fibrose der Transplantatniere sind immunologische und nicht-immunologische Faktoren. In aktuellen Studien zu Kontrollnierenbiopsien nach Nierentransplantation wurden histo-logische Zeichen der chronischen Transplantatnephropathie in 40% der Fälle bereits 4-6 Monate nach Transplantation gefunden (84, 85).

6.2.1 Definition

Die exakte Definition der chronischen Rejektion bereitet bis heute Schwierigkeiten. Ursprünglich wurden sämtliche chronischen Veränderungen in der Transplantatniere mit dem Begriff “Chronische Rejektion“ umschrieben, da man davon ausging, dass eine schleichende, chronische Immunreaktion Ursache des Geschehens ist. Anfang der 90er Jahre erkannte man jedoch, dass die chronischen Veränderungen in der Transplantatniere nicht nur durch immunologische sondern auch durch nicht-immunologische Vorgänge ausgelöst werden. Dementsprechend wurde in der ersten Banff-Klassifikation der Begriff “Chronic Allograft Nephropathy“ (CAN) eingeführt (50). Die chronische Rejektion im engeren Sinne wurde in dieser Klassifikation nicht erwähnt. Entsprechend der akuten Transplantatabstoßung wurde auch die chronische Transplantatnephropathie in Schweregrade eingeteilt.

	EINTEILUNG DER CHRONISCHEN TRANSPLANTATNEPHROPATHIE
Grad I	Milde interstitielle Fibrose und Tubulusatrophie ohne (a) oder mit (b) spezifischen Veränderungen, die auf eine chronische Rejektion hinweisen
Grad II	Moderate interstitielle Fibrose und Tubulusatrophie (a) oder (b)
Grad III	Schwere interstitielle Fibrose und Tubulusatrophie (a) oder (b)

Tabelle 12: Histologische Einteilung der chronischen Transplantatnephropathie (CAN) nach der Banff ´97-Klassifikation (51)

Der Begriff “Chronische Rejektion“ im engeren Sinne taucht erstmalig im Rahmen der 8. Banff-Konferenz vom Juli 2005 auf (54). Pathogenetisch wird zwischen “Chronisch aktiver, Antikörper-vermittelter Rejektion“ und “Chronisch aktiver, T-Zell-vermittelter Rejektion“ unterschieden (Tabelle 13). Gleichzeitig wurde der Begriff CAN durch den Begriff “Chronic Allograft Injury“ (CAI) ersetzt. Dies war notwendig, weil der Begriff CAN in zahlreichen Publikationen als eigene Entität im Sinne einer spezifischen Erkrankung benutzt wurde, obwohl er lediglich die aus verschiedenen Ursachen resultierende, gemeinsame Endstrecke der chronischen Vernarbung in der Transplantatniere beschreibt. Der unreflektierte Gebrauch des Begriffes CAN ohne Rücksicht auf die zugrundeliegende Kausalität stand somit einer exakten Diagnose und damit letztlich einer zielgerichteten Therapie im Wege.

	HISTOLOGIE DER CHRONISCHEN REJEKTION
Chronisch aktive Antikörper-vermittelte Rejektion	Glomeruläre Doppelkonturen und / oder Aufsplitterung der Basalmembran der peritubulären Kapillaren und / oder interstitielle Fibrose / Tubulusatrophie und / oder Intimafibrose der Arterien, C4d+
Chronisch aktive T-Zell-vermittelte Rejektion	Chronische Transplantat-Arteriopathie (arterielle Intimafibrose mit mononukleärem Zellinfiltrat in der Fibrose, Bildung von Neo-Intima)

Tabelle 13: Histologische Einteilung der chronischen Rejektion nach der Banff ´07-Klassifikation (54).

Neben den bereits erwähnten Begriffen wird auch der Begriff “Chronic Allograft Dysfunction” (CAD) häufig benutzt. CAD beschreibt jedoch keine histopathologische Entität sondern die klinisch diagnostizierte, chronische Funktionsverschlechterung der Transplantatniere unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache.

Die beschriebenen Definitions-Probleme und die daraus resultierenden Unschärfen veranlasste schließlich einige Autoren den Begriff “true chronic rejection“ zu benutzen, um deutlich zu machen, dass es sich um eine chronische immunologische Reaktion gegen das allogene Transplantat handelt.

6.2.2 Einteilung und Diagnose

Die **subklinische Rejektion** ist definiert als histologisch nachweisbare, akute Rejektion ohne klinisch erkennbare Verschlechterung der Transplantatnierenfunktion. Demzufolge kann die Diagnose subklinische Rejektion ausschließlich im Rahmen von “Protokollbiopsien“ gestellt werden. Der Begriff der subklinischen Rejektion wurde von der Arbeitsgruppe um David Rush entscheidend geprägt (86).

Löst sich das im Rahmen einer akuten oder subklinischen Rejektion auftretende, entzündliche Infiltrat nicht auf, so kommt es zur **chronischen Rejektion**. Leider ist der Begriff chronische Rejektion bis heute nicht eindeutig definiert (“The term late or chronic means a slow but active process extending over some time“) (54). Nankivell et al. definierten die chronische Rejektion als subklinische Rejektion, die nach dem ersten Jahr nach Transplantation auftritt und in mehr als 50% von sequenziellen Protokollbiopsien vorhanden ist oder mehr als zwei Jahre in sequenziellen Protokoll-biopsien persistiert (87). Sie fanden nur bei 5.8% der mittels Protokollbiopsien untersuchten Patienten eine echte chronische Rejektion. Dagegen fand sich bei 100% der Patienten nach 3 Jahren eine chronische Transplantatnephropathie und nach 10 Jahren eine chronische Calcineurin-Inhibitor- (CNI-) Nephrotoxizität. Durch diese Befunde wurde klar, dass die echte chronische Rejektion eher selten Ursache einer chronischen Transplantatnephropathie ist.

Pathogenetisch ist bei der chronischen Rejektion ebenso wie bei der akuten Rejektion zwischen Antikörper-vermittelter Rejektion und T-Zell-vermittelter Rejektion zu unterscheiden. Die **chronische T-Zell-vermittelte Rejektion** tritt unter zuverlässiger Einnahme der modernen Immunsuppressiva selten auf (87, 88). Die Frage, ob die chronische T-Zell-vermittelte Rejektion ein spezifischer Typ der Immun-

reaktion ist, ist derzeit noch umstritten (13). Es wird vermutet, dass es sich überwiegend um eine indirekte Immunantwort handelt (89, 90). Histologisch findet sich eine chronische Transplantatarteriopathie mit mononukleären Infitraten in Verbindung mit einem T-Zell-Infiltrat, welches “Borderline Veränderungen“ oder einer “akuten T-Zell-vermittelten Rejektion“ entspricht.

In der jüngeren Vergangenheit ist aufgrund neuer Erkenntnisse und verbesserter diagnostischer Möglichkeiten die **chronische Antikörper-vermittelte Rejektion** zunehmend in den Vordergrund getreten. Die chronische Antikörper-vermittelte Rejektion ist durch drei Kriterien definiert (54):

- **Lichtmikroskopie:** Verdopplung oder Doppelkonturen der glomerulären Basalmembranen und / oder Aufsplitterung der Basalmembran der peritubulären Kapillaren und / oder interstitielle Fibrose / Tubulusatrophie und / oder Intimafibrose der Arterien ohne Verdopplung der Elastica interna

- **Immunhistochemie:** Diffuse Ablagerung von C4d in den peritubulären Kapillaren

- **Antikörper-Diagnostik:** Nachweis donor-spezifischer Antikörper im Empfänger-Serum

Zwischen dem Nachweis klassischer HLA-Antikörper (91, 92) im peripheren Blut und chronischen, humoralen Rejektionen wurden Assoziationen gefunden (93, 94). Vor allem der Nachweis donor-spezifischer HLA-Antikörper der Klasse IgG korreliert sehr gut mit dem Auftreten humoraler Rejektionen (92). In den letzten Jahren wurden zunehmend auch non-HLA-Antikörper entdeckt, die humorale Rejektionen verursachen können. Zu erwähnen sind hier insbesondere aktivierende Antikörper gegen den Angiotensin II Typ 1-Rezeptor (77) und Antikörper gegen MHC class I-related chain A- (MICA-) Antigene (78). Die Frage, ob diese Antikörper auch bei der chronischen humoralen Rejektion eine relevante Rolle spielen, ist derzeit noch nicht geklärt.

Klinisch macht sich die chronische Rejektion meist erst mehrere Jahre nach erfolgter Nierentransplantation durch einen langsam progredienten Anstieg der Retentionswerte ("creeping creatinine"), eine zunehmende Proteinurie sowie das Auftreten bzw. die Verschlechterung einer bestehenden arteriellen Hypertonie bemerkbar.

6.2.3 Bedeutung für das Transplantat-Überleben und Therapie

Rush et al. zeigten im Rahmen einer prospektiven, randomisierten Studie, dass die Behandlung subklinischer Rejektionen günstige Effekte auf die Transplantatnierenfunktion, die Inzidenz akuter Rejektionen und die histologische Manifestation chronischer Veränderungen hat (95). Die Verlaufskontrolle nach fünf Jahren zeigte allerdings nur einen statistisch nicht signifikanten Trend zu einem besseren Transplantatüberleben (96). In einer aktuellen Studie an Patienten, die mit einem modernen, sehr potenten Regime behandelt wurden (Steroide + Tacrolimus + Mycophenolat-Mofetil), war die Prävalenz subklinischer Rejektionen relativ niedrig (4.6%). Die Durchführung von Kontrollbiopsien inklusive Steroidtherapie bei subklinischer Rejektion erbrachte dementsprechend – zumindest kurzfristig (6 Monate) – keinen Nutzen in Bezug auf Funktion und Morphologie der Transplantatniere (97).
Risikofaktoren für das Auftreten von subklinischen Rejektionen sind vorausgehende akute Rejektionen und die Zusammensetzung der immunsuppressiven Erhaltungstherapie (98). So haben Patienten, die Tacrolimus und / oder Mycophenolat-Mofetil (MMF) erhalten, ein relativ geringes Risiko für subklinische Rejektionen. Die Inzidenz subklinischer Rejektionen (1 Monat nach Transplantation: 61% → 12 Monate nach Transplantation: 26%) ebenso wie das Ausmaß des interstitiellen Infiltrates und der Tubulitis nehmen im Verlauf nach Transplantation ab. Persistierende subklinische Rejektionen (< 2 Jahre) führen zur chronischen Schädigung der Transplantatniere. Moreso et al. fanden in Protokollbiopsien 120 Tage nach Transplantation in 32% der Fälle eine subklinische Rejektion (84). Gegenüber Patienten mit normalen Biopsiebefunden war das Transplantatüberleben nur dann reduziert, wenn subklinische Rejektion und chronische Transplantatnephropathie gleichzeitig vorlagen. Interventionen wurden in beiden Studien (84, 98) nicht durchgeführt. Zusammenfassend ist festzuhalten, dass über die Vor- und Nachteile von Protokollbiopsien ebenso wie über die daraus zu ziehenden therapeutischen Konsequenzen derzeit keine

einheitliche Meinung vorherrscht, insbesondere, da keine Daten vorliegen, die den Nutzen eindeutig belegen. Aufgrund der unsicheren Nutzen-Risiko-Relation werden Protokoll-Biopsien daher nur an wenigen Zentren durchgeführt.

Aufgrund der Tatsache, dass exakte Definition und suffiziente Diagnostik der chronischen Antikörper-vermittelten Rejektion noch nicht lange etabliert sind, liegen nur wenige verwertbare, klinische Daten vor. Terasaki und Ozawa (91) fanden, dass bei Patienten unter Therapie mit CyA und Azathioprin (AZA) signifikant häufiger HLA-Antikörper zu finden sind als bei Patienten unter Therapie mit CyA und MMF (18.1% vs. 9.8%). Darüber hinaus zeigten sie in einer prospektiven Studie an 2.278 Patienten, dass es bei Patienten mit HLA-Antikörpern innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation signifikant häufiger zum Transplantatversagen kommt (6.6% vs. 3.3%). Dementsprechend fanden Zou et al. (78), dass das 1-Jahres-Transplantatüberleben von Patienten mit MICA-Antikörpern schlechter ist als das Transplantatüberleben von Patienten ohne MICA-Antikörper (88.3% vs. 93.0%). An vier Patienten mit chronischer Antikörper-vermittelter Rejektion demonstrierten Theruvath et al., dass eine Therapieumstellung auf Tacrolimus und MMF zu einer nachhaltigen Abnahme der Antikörper-Titer führt (99). Die Nierenfunktion erholte sich zunächst bei allen Patienten, und blieb im Verlauf bei drei Patienten stabil. Neben der Umstellung der immunsuppressiven Therapie sind bei der chronischen humoralen Rejektion ebenso wie bei der akuten humoralen Rejektion Plasmapheresebehandlungen sowie die Gabe von polyvalenten humanen Immunglobulinen und Rituximab (MabThera®) mögliche Therapieoptionen.

7 Post-Transplantations-Stress

Nicht-immunologische Faktoren wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie (100) und Infektionskrankheiten (CMV, Polyomavirus Typ I / BK-Virus) tragen zur Schädigung der Transplantatniere bei. Auch Bestandteile der immunsuppressiven Erhaltungstherapie, insbesondere Calcineurin-Inhibitoren (CyA und Tacrolimus) sind an der zunehmenden Fibrosierung der Transplantatniere beteiligt. Die charakteristischen histologischen Merkmale der wichtigsten nicht-

immunologischen Ursachen der chronischen Transplantatnierenschädigung wurden in die neue Banff-Klassifikation aufgenommen.

ÄTIOLOGIE	HISTOLOGISCHE MERKMALE
Arterielle Hypertonie	Arterielle / fibrointimale Verdickung mit Verdopplung der Elastica gewöhnlich mit hyalinen Veränderungen der kleinen Arterien und Arteriolen.
CNI-Nephrotoxizität	Arteriolohyalinose mit peripheren hyalinen Knötchen in Abwesenheit von Hypertonie und Diabetes mellitus. Tubuluszellschäden mit Tubulusepithel-Vakuolisierung.
Chronische Obstruktion	Tubulusdilatation. Große Tamm-Horsfall Protein-Zylinder mit Extravasation ins Interstitium und / oder in die lymphatischen Gefäße.
Bakterielle Pyelonephritis	Nachweis von neutrophilen Granulozyten intra- oder peritubulär. Bildung von Lymphfollikeln.
Virale Infektion	Virale Einschlusskörper in Histologie, Immunhistologie und / oder Elektronenmikroskopie.

Tabelle 14: Histopathologische Kriterien spezifischer chronischer Erkrankungen nach der Banff ´05-Klassifikation (54).

Die Summe aller nicht-immunologischen und immunologischen (Rejektion) Faktoren führt zur chronischen Schädigung der Transplantatniere. Gemeinsames histopathologisches Korrelat sind interstitielle Fibrose und Tubulusatrophie (IF/TA). Die IF/TA wird entsprechend der neuen Banff-Klassifikation in verschiedene Schweregrade eingeteilt (55).

INTERSTITIELLE FIBROSE UND TUBULUSATROPHIE	HISTOLOGISCHE MERKMALE
	Keine Evidenz für eine spezifische Ätiologie
Grad I	Milde IF/TA (< 25% des Cortex)
Grad II	Moderate IF/TA (26-50% des Cortex)
Grad III	Schwere IF/TA (> 50% des Cortex)

Tabelle 15: Schweregrade der interstitiellen Fibrose und Tubulusatrophie (IF/TA) nach der aktuell gültigen Banff-Klassifikation (55).

7.1 Immunsuppressive Erhaltungstherapie

7.1.1 Übersicht

Die moderne immunsuppressive Erhaltungstherapie basiert auf vier Säulen: Glucocorticoide, Calcineurin-Inhibitoren, Antimetabolite und mTOR-Inhibitoren (Tabelle 16).

	ANZDATA (NTx 2003)			UNOS (NTx 2004)	
	Initialtherapie (%)	**12 Monate (%)**	**24 Monate (%)**	**Initialtherapie (%)**	**12 Monate (%)**
Glucocorticoide	94	88	85	77.2	80.5
Calcineurin-Inhibitoren					
CyA	68	50	44	21.1	22.6
Tacrolimus	28	41	43	71.9	76.3
Antimetabolite					
MMF	69	64	67	80.7	82.4
MPA	19	18	17	1.6	2.3
Azathioprin	3	9	8	1.3	1.8
mTOR-Inhibitoren					
Sirolimus	4	6	8	12.4	18.1
Everolimus	0	0	0	0.2	0.2

Tabelle 16: Immunsuppressive Therapie im zeitlichen Verlauf nach Nierentransplantation (NTx) in den Jahren 2003 (Australien, ANZDATA) und 2004 (USA, UNOS) (11, 24).

7.1.2 Calcineurin-Inhibitor-Nephrotoxizität

Die Einführung der Calcineurin-Inhibitoren in die Transplantationsmedizin Anfang der 80er Jahre hat die Inzidenz akuter Rejektionen nach Nierentransplantation drastisch reduziert. Heutzutage erhalten ca. 90% aller Patienten im Rahmen der immunsuppressiven Erhaltungstherapie nach Nierentransplantation CNIs (Tabelle 16). Im Laufe der Jahre hat sich jedoch gezeigt, dass CNIs neben ihren herausragenden

immunsuppressiven Eigenschaften erhebliche Nebenwirkungen, insbesondere eine erhebliche Nephrotoxizität aufweisen. Grundsätzlich ist die akute CNI-Nephrotoxizität von der chronischen CNI-Nephrotoxizität zu unterscheiden. Die **akute Nephrotoxizität** beruht einerseits auf einer Vasokonstriktion am Vas afferens, zum anderen auf einem direkten toxischen Effekt auf die Tubulusepithelzellen, der sich histopathologisch in Form einer isometrischen Tubulusepithel-Vakuolisierung bemerkbar macht. Da die akute Nephrotoxizität funktionell, dosisabhängig und reversibel ist, spielt sie in Bezug auf das Transplantatüberleben keine Rolle.

Demgegenüber ist die **chronische CNI-Nephrotoxizität** in Bezug auf das Transplantatüberleben relevant. Das Problem wurde evident, als auffiel, dass es bei Patienten nach Herz- oder Lungentransplantation unter immunsuppressiver Erhaltungstherapie mit CyA zu einer progredienten, chronischen Niereninsuffizienz kommt (101). Im weiteren Verlauf wurde klar, dass die chronische CNI-Nephrotoxizität kein CyA-spezifisches Problem ist. So konnten Mihatsch et al. zeigen, dass unter Therapie mit Tacrolimus identische histopathologische Veränderungen auftreten (102). Die histologischen Zeichen der chronischen CNI-Nephrotoxizität sind Arteriolohyalinose in Abwesenheit von arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus, (streifige) interstitielle Fibrose mit Tubulusatrophie sowie Glomerulosklerose (103, 104, 105). Nankivell et al. konnten anhand von Protokoll-Biopsien zeigen, dass die Prävalenz der chronischen CNI-Nephrotoxizität fünf Jahre nach Transplantation mehr als 50%, und 10 Jahre nach Transplantation 100% beträgt (87).

CyA stimuliert die Expression von TGF-β in T-Lymphozyten (106, 107). TGF-ß ist ein immunsuppressiv wirkendes Zytokin. Man geht davon aus, dass der immunsuppressive Effekt von CyA teilweise über eine vermehrte Expression von TGF-β vermittelt wird. Darüber hinaus spielt TGF-β jedoch eine wichtige Rolle bei der Wundheilung und bei der Fibrose (108). Durch Gabe von Antikörpern gegen TGF-ß können die nephrotoxischen Effekte von CyA vermieden werden (109). Auch Mesangiumzellen sind in der Lage TGF-β zu produzieren (110). TGF-β ist ein starker Stimulus für die mesangiale Matrixsynthese (111). In vivo kommt es unter Therapie mit CyA zur Glomerulosklerose (105). Wir konnten in vitro zeigen, dass pharmakologisch relevante Konzentrationen von CyA die Expression von TGF-β1 und TGF-β-Rezeptoren in Mesangiumzellen zeit- und dosisabhängig stimulieren (112). Darüber hinaus kommt es zu einer vermehrten Expression von Fibronektin (FN) und

Plasminogen Aktivator Inhibitor Typ-1 (PAI-1). Einen vergleichbaren Effekt fanden wir auch bei Inkubation von Mesangiumzellen mit Tacrolimus (113). Die durch CyA verursachten profibrotischen Effekte an Mesangiumzellen waren durch Ko-Inkubation mit Prostaglandin E1 (PGE1) inhibierbar (114).
Aufgrund der Tatsache, dass CyA die TGF-ß1-Expression stimuliert und TGF-ß1 eine zentrale Rolle bei der chronischen Verschlechterung / Vernarbung der Transplantatniere spielt, haben wir untersucht, ob die Messung von TGF-ß1-Plasmakonzentrationen als Parameter der profibrotischen Aktivität geeignet ist (115). Der Vergleich von transplantierten Patienten, die CyA als Bestandteil der immunsuppressiven Therapie erhielten, mit Patienten, die eine identische Erhaltungstherapie ohne CyA erhielten (Methylprednisolon + Azathioprin), erbrachte jedoch keinen Unterschied in der TGF-ß1-Plasmakonzentration zwischen beiden Gruppen. Daher scheint die Messung der Plasmakonzentration profibrotischer Zytokine nicht geeignet, um die profibrotische Aktivität verschiedener Therapieprotokolle zu evaluieren.

Eigene Arbeiten

WAISER J, DELL K, BÖHLER T, DOGU E, GAEDEKE J, BUDDE K, NEUMAYER HH. Cyclosporine A up-regulates the expression of TGF-ß1 and its receptors type I and type II in rat mesangial cells. Nephrol Dial Transplant 2002; 17: 1568-1577.

WAISER J, SCHNEIDER M, ELJAZYFER S, SLOWINSKI T, GLANDER P, EINECKE G, BUDDE K, NEUMAYER H-H, BÖHLER T. Profibrotic cytokines and lymphocyte proliferation in stable renal allograft recipients treated with or without cyclosporine A. Clin Immunol 2006; 119: 59-66.

7.1.3 Neue Lösungen

CNI-Reduktion / CNI-Elimination

Da CNIs derzeit unverzichtbarer Bestandteil der immunsuppressiven Therapie nach Nierentransplantation sind, jedoch ein erhebliches Nebenwirkungspotential bergen, wird die CNI-Therapie als "Achillesferse" der modernen Immunsuppression bezeichnet (116). Ständig werden neue Versuche unternommen, die Therapie mit CNIs zu reduzieren bzw. zu verlassen (117). In der CAESAR- (Cyclosporine Avoidance Eliminates Serious Adverse Renal-toxicity-) Studie wurde gezeigt, dass eine Reduktion der CyA-Dosis in den ersten 12 Monaten nach Transplantation im Rahmen einer immunsuppressiven 4-fach Therapie mit Daclizumab, Steroiden, MMF und CyA möglich ist (118). Das Absetzen von CyA 6 Monate nach Transplantation verursachte allerdings eine erhöhte Rejektionsrate in den Monaten 6-12 nach Transplantation (38.0% vs. 27.5%). In der kürzlich publizierten ELITE- (Efficacy Limiting Toxicity Elimination-) Symphony-Studie wurden drei verschiedene Regime mit jeweils reduzierter Dosis von CyA, Tacrolimus und Sirolimus mit einem Standard-Regime bestehend aus Steroiden, CyA und MMF verglichen (Tabelle 17) (119).

	CYA (normal) STEROIDE MMF	**CYA (niedrig) STEROIDE MMF DACLIZUMAB**	**TACROLIMUS (niedrig) STEROIDE MMF DACLIZUMAB**	**SIROLIMUS (niedrig) STEROIDE MMF DACLIZUMAB**
Zielspiegel				
- Monat 1-3	150-300 ng/ml	50-100 ng/ml	3-7 ng/ml	4-8 ng/ml
- Monat 4-12	100-200 ng/ml	50-100 ng/ml	3-7 ng/ml	4-8 ng/ml
GFR (12 Monate, ml/min)	57.1	59.4	65.4	56.7
Akute Rejektion (12 Monate, %)	25.8	24.0	12.3	37.2
NTx-Überleben (12 Monate, %)	89.3	93.1	94.2	89.3

Tabelle 17: Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse der ELITE-Symphony-Studie (119).

Es zeigte sich, dass eine immunsuppressive Vierfach-Therapie bestehend aus niedrig dosiertem Tacrolimus (Ziel-Spiegel: 3-7 ng/ml), Steroiden, MMF und Daclizumab bezüglich Nierenfunktion, Inzidenz akuter Rejektionen und Transplantatüber-

leben im Vergleich zu den anderen Regimen am effektivsten ist. Insgesamt belegen die Ergebnisse beider Studien, dass eine reduzierte CNI-Dosierung von Beginn an möglich ist. Nicht belegt ist allerdings, ob sich die Reduktion der CNI-Dosis langfristig vorteilhaft auf Transplantatüberleben, Transplantatfunktion und chronische CNI-Nephrotoxizität auswirken wird.

Alternativen

Große Hoffnungen wurden in die beiden mTOR-Inhibitoren Sirolimus (Rapamycin) und Everolimus gesetzt, insbesondere weil sich klinisch und im Tiermodell gezeigt hat, dass diese Substanzen deutlich weniger nephrotoxisch sind als CNIs. In Kombination mit CyA und Glucocorticoiden reduziert **Sirolimus** die Inzidenz akuter Rejektionen im Vergleich zu Azathioprin (120) oder Placebo (121). In Kombination mit Tacrolimus und Glucocorticoiden ist Sirolimus ähnlich effektiv wie MMF (122). Larson et al. verglichen den Effekt von normal dosiertem Tacrolimus mit normal dosiertem Sirolimus im Rahmen einer immunsuppressiven 4-fach Therapie (123). Sie fanden, dass Transplantatüberleben, Inzidenz akuter Rejektionen und GFR im ersten Jahr nach Transplantation in beiden Gruppen nicht unterschiedlich waren. Nach einem Jahr fanden sie in Protokollbiopsien unter Therapie mit Sirolimus signifikant weniger chronische vaskuläre Veränderungen als unter Therapie mit Tacrolimus. Somit ist klar, dass bereits in der Frühphase nach Nierentransplantation eine CNI-freie Immunsuppression ohne erhöhtes Rejektionsrisiko möglich ist. Kritisch anzumerken ist allerdings, dass die Patienten beider Gruppen eine Induktiontherapie mit Thymoglobulin® erhielten.

	TACROLIMUS STEROIDE MMF THYMOGLOBULIN	SIROLIMUS STEROIDE MMF THYMOGLOBULIN
Zielspiegel (Tacrolimus / Sirolimus) **- Monat 1** **- Monat 2-4** **- Monat 5-12**	 10-12 ng/ml 8-10 ng/ml 6-8 ng/ml	 15-20 ng/ml 15-20 ng/ml 10-15 ng/ml
Transplantatüberleben (nach 1 Jahr)	92%	94%
Akute Rejektion (nach 1 Jahr	10%	13%
GFR (nach 1 Jahr)	61 ml/min	63 ml/min
Chronisch vaskuläre Veränderungen (Protokollbiopsie nach 1 Jahr)	43%	26%

Tabelle 18: Vergleich einer immunsuppressiven 4-fach-Therapie mit Tacrolimus oder Sirolimus (123).

Everolimus unterscheidet sich von Sirolimus durch die Einführung einer Hydroxy-Gruppe, die zu einer verbesserten Löslichkeit in organischen Lösungen und somit zu einer verbesserten Galenik führt. Everolimus wird nur geringfügig zu Sirolimus metabolisiert und ist daher kein Prodrug. Wirkmechanismus und immunologische Potenz von Sirolimus und Everolimus unterscheiden sich nicht wesentlich. In zwei prospektiven Studien konnte belegt werden, dass Everolimus in Kombination mit CyA und Steroiden hinsichtlich Transplantatüberleben und der Inzidenz akuter Rejektionen ähnlich effektiv ist wie MMF (124, 125). Klinische Daten zu der Frage, wie sich eine Therapie mit mTOR-Inhibitoren langfristig auf die Entwicklung einer chronischen Transplantatschädigung auswirkt, stehen noch aus. Als nachteilig hat sich erwiesen, dass es unter Therapie mit Sirolimus und Everolimus zu einer relevanten Proteinurie kommen kann (126, 127). Dementsprechend ist auch der Erfolg einer Umstellung der immunsuppressiven Therapie von CNIs auf mTOR-Inhibitoren vom Ausmaß einer vorbestehenden Proteinurie abhängig (128).

Anfang der 90er Jahre entdeckte ein japanisches Forscherteam die immunsuppressive Wirkung von Myriocin. Myriocin wurde chemisch zu **FTY720** (Fingolimod) verändert und in verschiedenen Transplantationsmodellen erfolgreich getestet (129, 130, 131). Der Wirkmechanismus von FTY720 unterscheidet sich grundlegend von

den bekannten Immunsuppressiva. In vitro induzieren hohe Konzentrationen die Apoptose von Lymphozyten (132). In vivo erzeugt FTY720 eine periphere Lymphopenie. Zunächst wurde vermutet, dass die periphere Lymphopenie durch Apoptose verursacht wird. Wir konnten jedoch zeigen, dass hierfür ein Apoptose-unabhängiger Mechanismus verantwortlich ist (133). FTY720 verändert die Expression von Proteinen, welche Zelladhäsion, Zytoskelett und Vesikeltransport regulieren (134). Am Tiermodell wurde nachgewiesen, dass der Abfall der peripheren Lymphozytenzahlen mit einem Anstieg der Lymphozytenzahlen im lymphatischen Gewebe einhergeht. Es kommt zu einem vermehrten "Homing" der Lymphozyten zu den Lymphknoten (135) und zu einem verringerten Auswandern aus dem Thymus (136). Zudem vermindert FTY720 die Durchlässigkeit der endothelialen Barriere und damit die Migration von Lymphozyten durch die Gefäßwand (137, 138). Durch das veränderte Rezirkulationsverhalten wird die Infiltration der Lymphozyten in das Transplantat und damit die Abstoßungsreaktion verhindert. Darüber hinaus hat FTY720 auch bei der Prävention des Ischämie-Reperfusions-Schadens günstige Effekte (44). Klinische Untersuchungen an nierentransplantierten Patienten ergaben, dass FTY720 nicht nur Gesamtzahl der Lymphozyten sondern auch deren Zusammensetzung ("Subsets") im peripheren Blut beeinflusst (139). So ist nach Einnahme von FTY720 die Anzahl der T-Lymphozyten stärker reduziert als die Anzahl der B-Lymphozyten, außerdem fällt die Anzahl der CD4+ T-Zellen stärker ab als die Anzahl der CD8+ T-Zellen.
Während der klinischen Phase-III-Prüfung fiel bei FTY720-behandelten Patienten ein vermehrtes Auftreten von Makula-Ödemen und eine reduzierte Nierenfunktion im Vergleich zu MMF-behandelten Patienten auf. Die Rejektionsrate war im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht verbessert. Die Entwicklung von FTY720 für die Transplantationsmedizin wurde daraufhin eingestellt. Gegenwärtig wird der Effekt von FTY720 bei Patienten mit Multipler Sklerose in klinischen Studien untersucht.

Eigene Arbeiten

Böhler T, **Waiser J**, Schütz M, Dragun D, Neumayer H-H, Budde K. FTY720 mediates apoptosis-independent lymphopenia in human renal allograft recipients: different effects on $CD62L^+$ and $CCR5^+$ T lymphocytes. Transplantation 2004; 77: 1424-1432.

Stimuliert durch eine Arbeit von Moran et al., die zeigte, dass die orale Gabe des Prostaglandin E1-Analogs **Misoprostol** die Inzidenz akuter Rejektionen nach Nierentransplantation signifikant reduziert (140), untersuchten wir die immunsuppressiven Eigenschaften von Misoprostol an 20 gesunden Probanden in vivo (141). Die Einnahme von Misoprostol führte zu einer zeit- und dosisabhängigen Inhibition der Lymphozytenproliferation, der Phagozytose-Aktivität und der Sekretion von Th1-Zytokinen. Diese Ergebnisse erklären die von Moran et al. beschriebenen Effekte und belegen, dass Prostaglandine über ausgeprägte immunsuppressive Eigenschaften verfügen. Trotz dieser vielversprechenden Ergebnisse hat die Therapie mit Prostaglandinen keinen Eingang in die Praxis der immunsuppressiven Therapie nach Nierentransplantation gefunden.

Eigene Arbeiten

WAISER J, BÖHLER T, STOLL J, SCHUMANN B, BUDDE K, NEUMAYER H-H. The immunosuppressive potential of misoprostol – efficacy and variability. Clin Immunol 2003; 109: 288-294.

Kostimulations-Hemmer: Zur Aktivierung von T-Lymphozyten sind neben der Stimulation des T-Zell-Rezeptors (Signal 1) weitere Signale (Signal 2) notwendig. Durch die Hemmung des zweiten Signals kann die Aktivierung von T-Lymphozyten verhindert werden.

Belatacept ist ein rekombinantes Protein mit einer CTLA4-Domäne und zwei konstanten Domänen des humanen IgG-Moleküls. Es verhindert durch Bindung an B7-1/-2 (CD80/CD86) auf der Antigen präsentierenden Zelle (APC) die Interaktion zwischen CD28 (T-Zelle) und B7-1/-2 (APC) und dadurch die T-Zell-Aktivierung (142). Gegenwärtig läuft die Phase III der klinischen Prüfung von Belatacept.

Efalizumab ist ein humanisierter Antikörper gegen CD11a, welches die α-Kette des Integrins LFA-1 bildet. LFA-1 wird u.a. auf T-Zellen exprimiert und hat verschiedene Funktionen im Rahmen der Immunantwort. Die Interaktion zwischen LFA-1 und ICAM-1 ist für die “immunologische Synapse“ zwischen T-Zelle und Antigen präsentierender Zelle sowie als kostimulatorisches Molekül für die T-Zell-Aktivierung (Signal 2) von Bedeutung (143). Durch die Applikation von Efalizumab kann die T-Zell-Aktivierung unterbunden werden (144). Die Phase III der klinischen Prüfung steht noch aus.

Proteinkinase C- (PKC-) Inhibitoren: Der oral zu verabreichende PKC-Inhibitor AEB071 inhibiert kompetitiv und reversibel mehrere PKC-Isoformen. Dadurch wird die Aktivierung der T-Zelle über den T-Zell-Rezeptor und das kostimulatorische Signal 2, welches durch die Interaktion zwischen CD28 (T-Zelle) und B7-1/-2 (APC) vermittelt wird, blockiert (145). Gegenwärtig läuft die Phase II der klinischen Prüfung von AEB071.

Janus 3 Kinase- (JAK3-) Inhibitoren: Die JAK3 interagiert sowohl mit dem T-Zell-Rezeptor-Komplex als auch mit dem IL-2-Rezeptor auf T-Zellen. Durch Hemmung der JAK3 können daher zwei Signale, welche für die T-Zell-Aktivierung erforderlich sind, gleichzeitig inhibiert werden. Da die Expression der JAK3 auf lympho-/hämato-petische Zellen beschränkt ist, erscheint das zu erwartende Nebenwirkungsprofil vertretbar. In Tiermodellen wurden verschiedene JAK3-Inhibitoren getestet (145). Gegenwärtig läuft die Phase II der klinischen Prüfung.

7.2 Arterielle Hypertonie

Opelz et al. konnten anhand einer Analyse der CTS-Studien-Daten von 29.751 Patienten zeigen, dass erhöhte systolische und diastolische Blutdruckwerte nach der Transplantation mit einem Transplantatverlust assoziiert sind (146). Die Regressionsanalyse bestätigte, dass die arterielle Hypertonie ein unabhängiger Risikofaktor für das Transplantatüberleben ist. Frei et al. untersuchten an einem Kollektiv von 639 transplantierten Patienten ebenfalls den Zusammenhang zwischen Blutdruck und Transplantatfunktion (147). Sie konnten anhand von sequentiellen Blutdruckmessungen zeigen, dass die arterielle Hypertonie nicht nur sekundär zur Verschlechterung der Transplantatnierenfunktion auftritt, sondern selbst eine progressive Verschlechterung der Transplantatnierenfunktion verursacht. Demzufolge ist die optimale Blutdruckeinstellung bei transplantierten Patienten ebenso wie bei der chronischen Nierenerkrankung der Eigennieren unabdingbare Voraussetzung für die Vermeidung chronischer Schäden in der Transplantatniere.

7.3 Diabetes mellitus

Der Diabetes mellitus ist weltweit die häufigste Ursache der terminalen Niereninsuffizienz der Eigennieren. In Deutschland liegt die Prävalenz von Patienten, die aufgrund einer diabetischen Nephropathie dialysepflichtig wurden, bei 28% (Typ I 4%, Typ II 24%) (QuaSi-Niere, Bericht 2005 I 2006) mit steigender Tendenz (Inzidenz im gleichen Zeitraum: Typ I 3%, Typ II 32%). Obwohl transplantierte Patienten bei guter Stoffwechseleinstellung die Entwicklung einer diabetischen Nephropathie in der Transplantatniere eher selten erleben (148), ist davon auszugehen, dass dieses Szenario mit zunehmend besserem Transplantatüberleben zukünftig zunehmend häufiger eintreten wird. Nicht zuletzt deswegen ist es wichtig, zukünftig bei der immunsuppressiven Erhaltungstherapie diabetogene Substanzen soweit wie möglich zu vermeiden.

7.4 Infektionskrankheiten

Zum Thema **Cytomegalie-Virus- (CMV-)** Infektionen und Erkrankungen nach Nierentransplantation existiert eine Vielzahl an Publikationen. Eine CMV-Infektion oder -Erkrankung nach Nierentransplantation kann einerseits den Patienten selbst gefährden, andererseits akute Abstoßungsreaktionen (48) oder ein hämolytisch urämisches Syndrom (149) auslösen. Aufgrund der modernen anti-viralen Prophylaxe, die in den ersten 90 Tagen nach Transplantation inzwischen routinemäßig in allen Transplantationszentren eingesetzt wird, ist das Thema CMV-Infektion nach Organtransplantation in den letzten Jahren in den Hintergrund getreten. Aktuelle Zahlen aus der USRDS-Datenbank bestätigen, dass der CMV-Status nur noch einen geringen Einfluss auf das Transplantatüberleben hat (Tabelle 19).

CMV-STATUS	**TRANSPLANTATVERSAGEN**					
Referenz: D-/R-	**Postmortale Nierenspende**			**Lebendnierenspende**		
	RR	95% CI	P-Wert	RR	95% CI	P-Wert
D-/R+	1.08	0.98-1.19	0.1218	1.10	0.97-1.24	0.1495
D+/R+	1.10	1.01-1.21	0.0282	1.11	0.99-1.24	0.0870
D+/R-	1.06	0.96-1.16	0.2409	1.12	0.99-1.27	0.0761

Tabelle 19: Einfluss des CMV-Status (D, Donor; R, Recipient) auf das Transplantatüberleben (USRDS, Annual Data Report, 2007) (36).

Die zunehmende Inzidenz der **Polyomavirus Typ I- (BK-Virus-)** assoziierten Nephropathie scheint zum einen ein Tribut an die moderne, zunehmend potente immunsuppressive Therapie zu sein, zum anderen den Erfolg einer verbesserten Virus-Diagnostik (PCR, Immunhistochemie) widerzuspiegeln. Bis Ende der 90er Jahre war die BKV-Nephropathie für die Transplantationsmedizin kein relevantes Problem (150, 151). Mit einer Prävalenz von 1-9% ist die BKV-Nephropathie inzwischen diejenige Virusinfektion, die das Transplantat am häufigsten und am schwerwiegendsten in Mitleidenschaft zieht (152). Sie tritt durchschnittlich ca. 8-13 Monate nach Transplantation auf. Aus einer Übersichtsarbeit von Hirsch et al. wird deutlich, dass insbesondere unter einer Therapie mit den modernen und sehr potenten Immunsuppressiva Tacrolimus und Mycophenolat Mofetil (MMF) ein

vergleichsweise erhöhtes Risiko für eine BKV-Nephropathie besteht (153). Die BKV-Nephropathie kann am Biopsiematerial mittels Lichtmikroskopie (intranukleäre Einschlusskörperchen in Epithelzellen mit Tubulusepithel-Schädigung und interstitieller Nephritis), Immunhistochemie (SV40-Antigen) und Molekularbiologie (PCR oder in situ-Hybridisierung) nachgewiesen werden. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit Virus-DNA im Serum und im Urin nachzuweisen. Der Verlauf der BKV-Nephropathie ist sehr problematisch. Es ist derzeit davon auszugehen, dass ca. 50% Fälle einer BKV-Nephropathie zum Transplantatverlust führen. Therapeutisch ist vor allem eine Reduktion der immunsuppressiven Therapie, insbesondere dann wenn Tacrolimus und / oder MMF Bestandteil der immunsuppressiven Erhaltungstherapie sind, anzustreben. Als spezifische anti-virale Therapie steht das Nukleotid-Analogon Cidofovir zur Verfügung. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass die Gabe von Cidofovir bei einer GFR ≤ 55 ml/min kontraindiziert ist und dass Cidofovir selbst ein erhebliches Nebenwirkungspotential inklusive Nephrotoxizität aufweist.

8 Diskussion

Die Nierentransplantation ist hinsichtlich Lebenserwartung und Lebensqualität für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz die Therapie der Wahl. Obwohl alles unternommen wird, um die Bereitschaft zur Organspende zu erhöhen, beträgt die Wartezeit auf eine Nierentransplantation in der BRD unverändert vier bis fünf Jahre. Da auch die Anzahl der Patienten, die nach einem Transplantatverlust für eine zweite oder dritte Nierentransplantation angemeldet werden, zunimmt, muss das Bestreben der Transplantationsmedizin darauf gerichtet sein, das Transplantatüberleben weiter zu verbessern. Inzwischen ist klar, dass der Schlüssel für dieses Ziel nicht alleine in der Reduktion von Häufigkeit und Schweregrad akuter Abstoßungsreaktionen liegt. Der wichtigste limitierende Faktor für das Transplantatüberleben ist der Tod mit funktionierendem Transplantat. Die Lebenserwartung von transplantierten Patienten ist gegenüber der Normalbevölkerung reduziert. Hauptursachen sind das erhöhte kardiovaskuläre Risiko sowie das erhöhte Risiko für Malignome und schwere Infektionen. In der vorliegenden Arbeit wurde ausschließlich auf das funktionelle Transplantatüberleben eingegangen, welches per definitionem den Tod mit funktionierendem Transplantat ausschließt.

Die **Qualität einer Spenderniere** ist abhängig von Spender-Alter, Vorerkrankungen des Spenders, insbesondere Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie, Todesursache und kalter Ischämiezeit. Diese Parameter beeinflussen die Inzidenz von akutem Nierenversagen und akuten Rejektionen sowie das Transplantatüberleben. In das “normale“ Eurotransplant-Nieren-Allokations-System (ETKAS) geht lediglich die HLA-Übereinstimmung ein. Seit Einführung des Eurotransplant Senior-Programms wird auch das Spenderalter berücksichtigt. Im ESP-Programm erfolgt die Organallokation regional und unabhängig von der HLA-Typisierung. Dadurch wird die kalte Ischämiezeit, die auf die Nieren älterer Spender einen besonders ungünstigen Einfluss hat, verkürzt. Über diese Allokationskriterien hinaus muss die Entscheidung, welche Niere für welchen Empfänger geeignet ist, individuell getroffen werden.

Der **Hirntod** und die längere kalte Ischämiezeit sind die Hauptursachen für das schlechtere Transplantatüberleben von Nieren von postmortalen Spendern im Vergleich zu Nieren von Lebendspendern. Durch den Hirntod werden “Danger-Signale“ induziert, die immunologische Kaskaden auslösen, welche die Immunogenität des Transplantates erhöhen. Eine Optimierung der Spendervorbereitung sollte daher helfen, das Transplantatüberleben weiter zu verbessern. Dieser Ansatz ist insofern besonders attraktiv, als die Behandlung des Organspenders für den Empfänger nahezu vollkommen nebenwirkungsfrei ist.

Das Transplantatüberleben ist auch abhängig von der Dauer der **kalten Ischämiezeit**. Insbesondere kalte Ischämiezeiten von mehr als 18 Stunden Dauer haben einen negativen Einfluss auf das Transplantatüberleben. Durchschnittlich beträgt die kalte Ischämiezeit deutlich weniger als 18 Stunden. Nieren mit einer kalten Ischämiezeit von mehr als 24 Stunden werden als “marginale Nieren“ eingestuft. In Abwägung aller Risikofaktoren des Spenders und der Dringlichkeit der Transplantation beim Empfänger muss individuell entschieden werden, ob überhaupt und wenn ja für welche Empfänger diese Nieren geeignet sind. Die Transplantation von Nieren mit einer kalten Ischämiezeit von mehr als 48 Stunden ist obsolet. Der Kausalzusammenhang zwischen kalter Ischämiezeit und Transplantatüberleben besteht darin, dass die kalte Ischämiezeit ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten einer verzögerten Transplantatfunktion (Delayed Graft Function = DGF) ist. Die DGF wiederum ist ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten akuter

Rejektionen, und akute Rejektionen haben einen unmittelbaren Einfluss auf das Transplantatüberleben. Diese Kausalkette wird auch als “response to injury“ bezeichnet. Pathophysiologisch kann der Ischämie-Reperfusions-Schaden in verschiedene Stadien eingeteilt werden: Hypoxie – Reperfusion – Reparatur. Im Rahmen dieser Vorgänge werden Kaskaden aktiviert, die – wie der Hirntod – die Immunogenität der Transplantatniere erhöhen. Verschiedene pharmakologische Interventionen aber auch die pulsatile Perfusion der Transplantatniere mit Hilfe eines Pumpensystems können zukünftig dazu beitragen, den Ischämie-Reperfusions-Schaden zu minimieren und dadurch die Immunogenität der Transplantatniere zu reduzieren.

Häufigkeit und Schweregrad akuter **Rejektionen** beeinflussen das Transplantatüberleben entscheidend. Die Definition chronischer Rejektionen war bis in die jüngste Vergangenheit unzureichend. Echte chronische Rejektionen sind eher selten. Goldstandard der Diagnostik von Rejektionen ist die Nierenbiopsie. Die Einführung einer international einheitlichen Klassifikation für Rejektionen (Banff-Klassifikation) war ein Meilenstein in der Transplantationsmedizin. Die Banff-Klassifikation ermöglicht auch prognostische Aussagen zum Transplantatüberleben. Seit vielen Jahren werden Versuche unternommen, Rejektionen mit Hilfe verschiedener Parameter in Serum oder Urin zu diagnostizieren bzw. vorherzusagen. Bis heute haben diese Methoden jedoch keinen Eingang in die klinische Routinediagnostik gefunden.
In der jüngeren Vergangenheit hat man erkannt, dass die Inzidenz von Rejektionen nicht nur von der Gewebs-Übereinstimmung zwischen Spender und Empfänger und von der immunsuppressiven Therapie abhängt. Hirntod, hämodynamische Instabilität des Spenders und Ischämie-Reperfusions-Schaden sind Faktoren, welche die Inzidenz von Rejektionen ebenfalls beeinflussen. Pathophysiologisch werden Rejektionen in Antikörper-vermittelte und T-Zell-vermittelte Rejektionen unterteilt. Die derzeit zur Verfügung stehenden Immunsuppressiva sind vorwiegend gegen die T-Zell-vermittelte Immunantwort gerichtet. Antikörper-vermittelte Rejektionen sind seltener, ziehen aber häufig schwerwiegende Konsequenzen nach sich. Die Diagnostik Antikörper-vermittelter Rejektionen ist schwierig und die Anzahl der zur Verfügung stehenden Therapieoptionen begrenzt. Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie akuter und chronischer Antikörper-vermittelter Rejektionen sind daher in den letzten Jahren zu Recht in den Focus gerückt. Dabei konnten erkennbare

Fortschritte erzielt werden. Pathophysiologisch ist nun klar, dass auch non-HLA-Antikörper humorale Rejektionen auslösen können. Durch verbesserte immunhistochemische Methoden, insbesondere den Nachweis des Komplement-Produktes C4d und durch eine verbesserte Antikörper-Diagnostik im peripheren Blut ist die humorale Rejektion heute besser definiert und leichter zu diagnostizieren. Die therapeutischen Optionen wurden durch den monoklonalen Antikörper MabThera® gegen das auf B-Zellen exprimierte CD20-Antigen erweitert. Dennoch sind humorale Rejektionen weiterhin ein schwerwiegendes Problem, insbesondere weil die Schädigung der Transplantatniere rasch fortschreitet. Prophylaktische Maßnahmen bei Risikopatienten, die Früherkennung von humoralen Rejektionen und die Erweiterung der therapeutischen Optionen gegen die humorale Immunantwort sind daher Ziele, die in den kommenden Jahren mit Nachdruck weiter verfolgt werden müssen.

In den vergangenen Jahren hat sich gezeigt, dass auch **nicht-immunologische Faktoren** auf das Langzeit-Transplantatüberleben einen entscheidenden Einfluss haben. Zu diesen Faktoren zählen vor allem die immunsuppressive Therapie selbst, die arterielle Hypertonie, der Diabetes mellitus und virale Erkrankungen wie die CMV-Infektion und die BK Virus-Nephropathie.
Seit inzwischen mehr als 20 Jahren haben Calcineurin-Inhibitoren einen festen Platz in der immunsuppressiven Therapie nach Organtransplantation ungeachtet des erheblichen nephrotoxischen Potentials dieser Substanzklasse. Der nephrotoxische Effekt der Calcineurin-Inhibitoren beruht u.a. auf der Tatsache, dass sie die Synthese pro-fibrotischer Zytokine wie TGF-β und damit die pathologische Synthese von extrazellulären Matrixproteinen stimulieren. Eine Vielzahl von Versuchen wurde unternommen, um die nephrotoxischen Effekte von Calcineurin-Inhibitoren zu reduzieren. Ob eine Dosisreduktion langfristig erfolgreich sein wird, muss angezweifelt werden. Letztendlich scheint die einzig sinnvolle Lösung im kompletten Verzicht auf Calcineurin-Inhibitoren zu liegen. Bislang existieren jedoch kaum große Studien, die belegen, dass ein kompletter Verzicht auf Calcineurin-Inhibitoren ohne Erhöhung des Rejektionsrisikos möglich ist. Die Hoffnung ruht auf neuen Substanzen wie mTOR-Inhibitoren (Sirolimus, Everolimus), Kostimulations-Hemmern (Belatacept, Efalizumab), Proteinkinase C-Inhibitoren (AEB071) und Janus 3 Kinase-Inhibitoren. Die endgültige Bewertung dieser Substanzen durch klinische Studien steht jedoch noch aus.

Häufige Begleiterkrankungen wie arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus haben naturgemäß einen erheblichen Einfluss auf das Langzeit-Transplantatüberleben. In Bezug auf die arterielle Hypertonie ist nun belegt, dass sie nicht nur Folge der chronischen Niereninsuffizienz der Transplantatniere ist, sondern selbst ein wichtiger Progressionsfaktor der chronischen Niereninsuffizienz nach Nierentransplantation. Der Diabetes mellitus manifestiert sich nur selten in der Transplantatniere. Bedingt durch die zu erwartende, weitere Verbesserung des Transplantatüberlebens und den zunehmenden Anteil von Diabetikern an der Population terminal niereninsuffizienter Patienten ist aber absehbar, dass die diabetische Nephropathie der Transplantatniere eine zunehmende Bedeutung erlangen wird. Demzufolge sind die Vermeidung von Substanzen, welche das Auftreten von arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus fördern, sowie die optimale Blutdruck- und Stoffwechsel-Einstellung nach Nierentransplantation für den langfristigen Erfolg einer Nierentransplantation zunehmend wichtig.

Die CMV-Infektion nach Nierentransplantation hat durch die inzwischen sehr effektive anti-virale Prophylaxe in den letzten Jahren an Bedeutung verloren. Dennoch können, vor allem nach Beendigung der anti-viralen Prophylaxe, CMV-Infektionen und CMV-Erkrankungen in Einzelfällen auch heute noch eine ernsthafte Bedrohung für das Transplantat und für den Patienten selbst darstellen. Bei Verdacht auf CMV-Infektion / -Erkrankung ist daher eine rasche und adäquate Diagnostik und Therapie weiterhin erforderlich.

In dem Maße, in dem die CMV-Infektion an Bedeutung verloren hat, hat die Polyomavirus Typ 1- (BK Virus-) Infektion an Bedeutung gewonnen. Die steigende Inzidenz der BK Virus-Nephropathie ist als Folge der zunehmend potenteren immunsuppressiven Therapie zu sehen. Die Angaben zum Effekt der BK Virus-Nephropathie auf das Transplantatüberleben sind schwankend. Man geht derzeit davon aus, dass die BK Virus-Nephropathie in ca. 50% zum terminalen Transplantatversagen führt. Abgesehen von der Reduktion der immunsuppressiven Therapie gibt es keine wirklich erfolgversprechenden Therapieoptionen. Die zur Verfügung stehenden anti-viralen Substanzen sind aufgrund unzureichender Effektivität oder erheblicher Nebenwirkungen mit großer Vorsicht einzusetzen.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass sich das Transplantatüberleben im vergangenen halben Jahrhundert dramatisch verbessert hat. Verantwortlich für diese positive Entwicklung sind in erster Linie Verbesserungen in der Prophylaxe, Diagnostik und Therapie von akuten Rejektionen. Die Suche nach neuen immunsuppressiven Wirkstoffen war insbesondere im letzten Jahrzehnt sehr erfolgreich. Durch den Einsatz potenterer Wirkstoffe und durch die Kombination von Wirkstoffen mit unterschiedlichen Wirkprinzipien ist es gelungen, die Inzidenz akuter Rejektionen entscheidend zu reduzieren. Bestand die Therapie während der 80er Jahre noch aus einer Kombination aus zwei bis drei Wirkstoffen, so sind heute Vierfach-Kombinationen, die bei Bedarf erweitert werden können, Standard. Dadurch gelingt es, Rejektionsraten von weniger als 20% zu erzielen. Die Inzidenz schwerer Nebenwirkungen in der Frühphase nach Transplantation ist unter diesen modernen Regimen akzeptabel. Dennoch ist klar, dass die steigende “Kumulativdosis“ der verabreichten Immunsuppressiva das Risiko für Infektionen und Malignome erhöht. Die Polyomavirus Typ I- (BK Virus-) assoziierte Nephropathie sowie das Auftreten einzelner Fälle von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie sind erste Vorboten dieser Entwicklung. Das Hauptaugenmerk muss daher weiterhin auf das Wohlbefinden des ganzen Patienten gerichtet bleiben.

9 Zusammenfassung

Die kontinuierliche Verbesserung des Transplantatüberlebens ist eines der wichtigsten Ziele in der Transplantationsmedizin. Das funktionelle Transplantatüberleben wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst.

Anhand einer retrospektiven Analyse an 1269 Patienten konnten wir zeigen, dass das Verhältnis zwischen Spender- und Empfängeralter großen Einfluss auf das Transplantatüberleben hat. Vor allem das Transplantatüberleben von Nieren älterer Spender (> 55 Jahre) in jüngeren Empfängern (≤ 55 Jahre) war sehr unbefriedigend (21% nach 8 Jahren). Ursachen für das vorzeitige Transplantatversagen waren vor allem akute (34%) und chronische Rejektionen (24%). Auch aufgrund dieser Ergebnisse wurde das Eurotransplant Senior Programm (ESP) ins Leben gerufen, in dem Nieren von Spendern, die älter als 64 Jahre sind, vorzugsweise an Empfänger vergeben werden, die ebenfalls älter als 64 Jahre sind.

Schweregrad und Häufigkeit akuter Rejektionen sind entscheidende Faktoren für das Transplantatüberleben. Neben dem immunologischen Risikoprofil ist die immunsuppressive Therapie von zentraler Bedeutung für das Auftreten von Rejektionen. Die Dosierung von Calcineurin-Inhibitoren und mTOR-Inhibitoren erfolgt anhand von Konzentrationsmessungen im Blut. Wir haben den Einfluss der Variabilität der CyA-Talspiegel auf die Transplantatfunktion an 381 Patienten untersucht. Die Inzidenz akuter Rejektionen war bei Patienten mit stark schwankenden Talspiegeln gegenüber der Kontrollgruppe erhöht (11%). Dementsprechend war das 5-Jahres-Transplantatüberleben reduziert (12%). Auch bei Patienten mit durchgängig niedrigen CyA-Spiegeln war eine höhere Inzidenz von akuten Rejektionen (19%) und ein schlechteres 5-Jahres-Transplantatüberleben (10%) festzustellen. Bei Verordnung dieser Wirkstoffe ist daher auf eine adäquate Dosierung, eine hohe Compliance und auf Interaktionen mit der Co-Medikation besonders zu achten.

Goldstandard für die Diagnostik akuter Rejektionen ist die Nierenpunktion. Seit Jahren werden Laborparameter gesucht mit deren Hilfe Rejektionen nicht-invasiv diagnostiziert werden können. Wir haben an 165 Patienten mit Hilfe von sequentiellen Untersuchungen überprüft, ob die IL-6-Konzentration in Serum oder Urin auf eine Abstoßungsreaktion hinweist. Parallel wurde die IL-6-Expression im Nierengewebe untersucht. Bei akuten Rejektionen fand sich eine erhöhte IL-6-Expression im Nierengewebe. Im Urin war die IL-6-Konzentration bei akuten Rejektionen erhöht (Sensitivität 93%). Allerdings traten auch bei ATN und Infektionen erhöhte IL-6-Konzentrationen auf (Spezifität 60%). Sensitivität und Spezifität der IL-6-Messungen im Serum lagen bei 54% bzw. 70%. Bis heute konnten sich diese und andere Tests in der klinischen Routine nicht durchsetzen, weil die Messung von Biomarkern im Urin bei anurischem Nierenversagen nicht möglich ist, und weil die Ergebnisse Schweregrad und Pathogenese (humoral vs. zellulär) der Rejektion nicht reflektieren.

Die Therapie mit Calcineurin-Inhibitoren trägt zur Verschlechterung der Transplantatnierenfunktion bei. Histologische Zeichen der chronischen CNI-Nephrotoxizität sind Arteriolohyalinose, interstitielle Fibrose mit Tubulusatrophie und Glomerulosklerose. TGF-ß ist ein immunsuppressiv wirkendes Zytokin, das eine zentrale Rolle bei der Fibrose spielt. So stimuliert TGF-ß u.a. die mesangiale Matrixsynthese. Wir konnten in vitro zeigen, dass CyA die Expression von TGF-ß1 und TGF-ß-Rezeptoren in Mesangiumzellen stimuliert. Zudem kommt es zu einer vermehrten Expression von Fibronektin und Plasminogen Aktivator Inhibitor Typ-1. Einen vergleichbaren Effekt

fanden wir auch bei Inkubation von Mesangiumzellen mit Tacrolimus. Dadurch wurde klar, dass die durch Calcineurin-Inhibitoren induzierte Glomerulosklerose auch durch einen direkten profibrotischen Effekt auf die Mesangiumzelle vermittelt wird.
Aufgrund der Tatsache, dass CyA die TGF-ß1-Expression stimuliert und TGF-ß1 eine zentrale Rolle bei der chronischen Verschlechterung / Vernarbung der Transplantatniere spielt, haben wir untersucht, ob die Messung von TGF-ß1-Plasmakonzentrationen bei transplantierten Patienten als Parameter der profibrotischen Aktivität geeignet ist. Wir fanden jedoch keinen Unterschied in der TGF-ß1-Plasmakonzentration zwischen Patienten, die CyA als Bestandteil der immunsuppressiven Therapie erhielten im Vergleich zu Patienten, die eine identische immunsuppressive Therapie ohne CyA erhielten. Demzufolge ist die Messung der Plasmakonzentration profibrotischer Zytokine nicht geeignet, um die profibrotische Aktivität verschiedener Therapieprotokolle zu evaluieren.
Auf der Suche nach effektiveren und besser verträglichen Immunsuppressiva wurde Anfang der 90er Jahre FTY720 (Fingolimod) entdeckt. FTY720 induziert in vitro die Apoptose von Lymphozyten und in vivo eine periphere Lymphopenie. Dadurch wird die Infiltration von Lymphozyten in das Transplantat verhindert. Wir konnten zeigen, dass für den in vivo wirksamen Effekt ein Apoptose-unabhängiger Mechanismus verantwortlich ist. Darüber hinaus fanden wir, dass FTY720 die Zusammensetzung der Lymphozyten im peripheren Blut verändert. So wird die Anzahl der T-Lymphozyten stärker reduziert als die Anzahl der B-Lymphozyten, die Anzahl der CD4+ T-Zellen stärker als die Anzahl der CD8+ T-Zellen. Aufgrund unerwünschter Nebenwirkungen und einer unzureichenden Effektivität wurde die weitere Entwicklung dieser vielversprechenden Substanz für die Transplantationsmedizin eingestellt.
Eine alte, immunologisch aber interessante Substanzklasse sind Prostaglandine. Wir untersuchten die immunsuppressiven Eigenschaften des Prostaglandin E1-Analogs Misoprostol an 20 gesunden Probanden. Die Einnahme von Misoprostol führte zu einer zeit- und dosisabhängigen Hemmung der Lymphozytenproliferation, der Phagozytose-Aktivität und der Sekretion von Th1-Zytokinen. Es zeigte sich aber auch, dass die beobachteten Effekte einer erheblichen inter-individuellen Variabilität unterliegen. Diese Ergebnisse erklären zumindest teilweise die positiven Effekte von Misoprostol, die in klinischen Studien bei transplantierten Patienten beschrieben wurden.

10 Literatur

1. SCHNUELLE P, LORENZ D, TREDE M, VAN DER WOUDE FJ. Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up. J Am Soc Nephrol 1998; 9: 2135-2141.
2. GILL JS, TONELLI M, JOHNSON N, KIBERD B, LANDSBERG D, PEREIRA BJ. The impact of waiting time and comorbid conditions on the survival benefit of kidney transplantation. Kidney Int 2005; 68: 2345-2351.
3. ONISCU GC, BROWN H, FORSYTHE JL. Impact of cadaveric renal transplantation on survival in patients listed for transplantation. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 1859-1865.
4. WAISER J, BUDDE K, SCHREIBER M, PEIBST O, KOCH U, BÖHLER T, HÖFFKEN B, HAUSER I, NEUMAYER H-H. The quality of life in end stage renal disease care. Transplant Int 1998; 11, Suppl 1: S42-S45.
5. HARIHARAN S, JOHNSON CP, BRESNAHAN BA, TARANTO SE, MCINTOSH MJ, STABLEIN D. The improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1998 to 1996. N Engl J Med 2000; 342: 605-612.
6. MEIER-KRIESCHE H-U, SCHOLD JD, KAPLAN B. Long-term renal allograft survival: have we made significant progress or is it time to rethink our analytic and therapeutic strategies? Am J Transplant 2004; 4: 1289-1295.
7. MATAS AJ, HUMAR A, GILLINGHAM J, PAYNE WD, GRUESSNER RWG, KANDASWAMY R, DUNN DL, NAJARIAN JS, SUTHERLAND DER. Five preventable causes of kidney graft loss in the 1990s: a single center analysis. Kidney Int 2002; 62: 704-714.
8. PIRSCH J, PLOEG R, GANGE S, D'ALESSANDRO AM, KNECHTLE SJ, SOLLINGER HW, KALAYOGLU M, BELZER F. Determinations of graft survival after renal transplantation. Transplantation 1996; 61: 1581-1586.
9. HOWARD RJ, PATTON PR, REED AI, HEMMING AW, VAN DER WERF WJ, PFAFF WW, SRINIVAS TR, SCORNIK JC. The changing causes of graft loss and death after kidney transplantation. Transplantation 2002; 73: 1923-1928.
10. PROMMOOL S, JHANGRI GS, COCKFIELD SM, HALLORAN PF. Time dependency of factors affecting renal allograft survival. J Am Soc Nephrol 2000; 11: 565-573.
11. ANZDATA Registry Report 2006 (www.anzdata.org).
12. WAISER J, BUDDE K, NEUMAYER H-H. Perioperatives Management bei Nierentransplantation. In: Dialyseverfahren in Klinik und Praxis, 6. Auflage. Hörl WH, Wanner C (Hrsg.). Thieme Verlag, Stuttgart, 2003: 595-613.
13. HALLORAN PF. Call for revolution: A new approach to describing allograft deterioration. Am J Transplant 2002; 2: 195-200.
14. WAISER J, SCHREIBER M, BUDDE K, FRITSCHE L, BÖHLER T, HAUSER I, NEUMAYER H-H. Age-matching in renal transplantation. Nephrol Dial Transplant 2000; 15: 696-700.
15. SMITS JMA, PERSIJN GG, VAN HOUWELINGEN HC, CLAAS FHJ, FREI U. Evaluation of the Eurotransplant Senior Program. The results of the first year. Am J Transplant 2002; 2: 664-670.

16. KRÜGER B, ZÜLKE C, FISCHEREDER M, LEINGÄRTNER T, KAMMERL M, FÜRST A, GRAEB C, ANTHUBER M, JAUCH KW, KRÄMER BK. Early experience with the ET Senior Program “Old For Old”; better to be number one? Transplant Int 2002; 15: 541-545.
17. KELLER G, ZIMMER G, MALL G, RITZ E, AMANN K. Nephron number in patients with primary hypertension. N Engl J Med 2003; 348: 101-108.
18. OTS M, TROY JL, RENNKE HG, MACKENZIE HS, BRENNER BM. Impact of the supplementation of kidney mass on blood pressure and progression of kidney disease. Nephrol Dial Transplant 2004; 19: 337-341.
19. HEEMANN UW, AZUMA H, TULLIUS SG, MACKENZIE H, BRENNER BM, TILNEY NL. The contribution of reduced functioning mass to chronic kidney allograft dysfunction in rats. Transplantation 1994; 58: 1317-1322.
20. MACKENZIE HS, TULLIUS SG, HEEMANN UW, AZUMA H, RENNKE HG, BRENNER BM, TILNEY NL. Nephron supply is a major determinant of long-term renal allograft outcome in rats. J Clin Invest 1994; 94: 2148-2152.
21. AZUMA H, NADEAU K, MACKENZIE HS, BRENNER BM, TILNEY NL. Nephron mass modulates the hemodynamic, cellular, and molecular response of the rat renal allograft. Transplantation 1997; 63: 519-528.
22. SCHOLD JD, KAPLAN B, BALIGA RS, MEIER-KRIESCHE HU. The broad spectrum of quality in deceased donor kidneys. Am J Transplant 2005; 5: 757-765.
23. BOS EM, LEUVENINK HG, VAN GOOR H, PLOEG RJ. Kidney grafts from brain dead donors: Inferior quality or opportunity for improvement? Kidney Int 2007; 72: 797-805.
24. UNITED NETWORK FOR ORGAN SHARING. The Organ Procurement and Transplantation Network 2008 (www.unos.org).
25. PRATSCHKE J, WILHELM MJ, LASKOWSKI I, KUSAKA M, BEATO F, TULLIUS SG, NEUHAUS P, HANCOCK WW, TILNEY NL. Influence of donor brain death on chronic rejection of renal transplants in rats. J Am Soc Nephrol 2001; 12: 2474-2481.
26. VAN DER HOEVEN JA, MOLEMA G, TER HORST GJ, FREUND RL, WIERSEMA J, VAN SCHILFGAARDE R, LEUVENINK HG, PLOEG RJ. Relationship between duration of brain death and hemodynamic (in)stability on progressive dysfunction and increased immunologic activation of donor kidneys. Kidney Int 2003; 64: 1874-1882.
27. ROODNAT JI, VAN RIEMSDIJK IC, MULDER PG, DOXIADIS I, CLAAS FH, IJZERMANS JN, VAN GELDER T, WEIMAR W. The superior results of living-donor renal transplantation are not completely caused by selection or short cold ischemia time: a single-center, multivariate analysis. Transplantation 2003; 75: 2014-2018.
28. KUNZENDORF U, HOHENSTEIN B, OBERBARNSCHEID M, MÜLLER E, RENDERS L, SCHOTT GE, OFFERMANN G. Duration of donor brain death and its influence on kidney graft function. Am J Transplant 2002; 2: 292-294.
29. VAN DER WOUDE FJ, SCHNUELLE P, YARD BA. Preconditioning strategies to limit graft immunogenicity and cold ischemic organ injury. J Investig Med 2004; 52: 323-329.

30. GALLUCCI S, MATZINGER P. Danger signals: SOS to the immune system. Curr Opin Immunol 2001; 13: 114-119.
31. NIJBOER WN, SCHUURS TA, VAN DER HOEVEN JA, FEKKEN S, WIERSEMA-BUIST J, LEUVENINK HG, HOFKER S, HOMAN VAN DER HEIDE JJ, VAN SON WJ, PLOEG RJ. Effect of brain death on gene expression and tissue activation in human donor kidneys. Transplantation 2004; 78: 978-986.
32. KOTSCH K, FRANCUSKI M, PASCHER A, KLEMZ R, SEIFERT M, MITTLER J, SCHUMACHER G, BUELOW R, VOLK HD, TULLIUS SG, NEUHAUS P, PRATSCHKE J. Improved long-term graft survival after HO-1 induction in brain-dead donors. Am J Transplant 2006; 6: 477-486.
33. SCHNÜLLE P, LORENZ D, MUELLER A, TREDE M, VAN DER WOUDE FJ. Donor catecholamine use reduces acute allograft rejection and improves graft survival after cadaveric renal transplantation. Kidney Int 1999; 56: 738-746.
34. SCHNÜLLE P, BERGER S, DE BOER J, PERSIJN G, VAN DER WOUDE FJ. Effects of catecholamine application to brain-dead donors on graft survival in solid organ transplantation. Transplantation 2001; 72: 455-463.
35. SCHAUB M, PLOETZ CJ, GERBAULET D, FANG L, KRANICH P, STADLBAUER TH, GOETTMANN U, YARD BA, BRAUN C, SCHNUELLE P, VAN DER WOUDE FJ. Effect of dopamine on inflammatory status in kidneys of brain-dead rats. Transplantation 2004; 15: 1333-1340.
36. UNITED STATES RENAL DATA SYSTEM. Annual Report 2007 (www.usrds.org).
37. OPELZ G, DÖHLER B. Multicenter analysis of kidney preservation. Transplantation 2007; 83: 247-253.
38. OJO AO, WOLFE RA, HELD PJ, PORT FK, SCHMOUDER RL. Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival. Transplantation 1997; 63: 968-974.
39. SHOSKES DA, CECKA JM. Deleterious effects of delayed graft function in cadaveric renal transplant recipients independent of acute rejection. Transplantation 1998; 66: 1697-1701.
40. GJERTSON DW. Impact of delayed graft function and acute rejection on kidney graft survival. Clin Transpl 2000: 467-480
41. PERICO N, CATTANEO D, SAYEGH MH, REMUZZI G. Delayed graft function in kidney transplantation. Lancet 2004; 364: 1814-1827.
42. DRAGUN D, HOFF U, PARK JK, QUN Y, SCHNEIDER W, LUFT FC, HALLER H. Ischemia-reperfusion injury in renal transplantation is independent of the immunologic background. Kidney Int 2000; 58: 2166-2177.
43. AYDIN Z, VAN ZONNEVELD AJ, DE FIJTER JW, RABELINK TJ. New horizons in prevention and treatment of ischaemic injury to kidney transplants. Nephrol Dial Transplant 2007; 22: 342-346.
44. DRAGUN D, BÖHLER T, NIEMINEN-KELHÄ M, WAISER J, SCHNEIDER W, HALLER H, LUFT FC, BUDDE K, NEUMAYER H-H. FTY720-induced lymphocyte homing modulates post-transplant preservation/ reperfusion injury. Kidney Int 2004; 65: 1076-1083.
45. KWIATKOWSKI A, WSZOLA M, KOSIERADZKI M, DANIELEWICZ R, OSTROWSKI K, DOMAGALA P, LISIK W, NOSEK R, FESOLOWICZ S, TRZEBICKI J, DURLIK M, PACZEK L, CHMURA A, ROWINSKI W. Machine perfusion preservation improves renal allograft survival. Am J Transplant 2007; 7: 1942–1947.

46. MILFORD EL, HANCOCK W, CARPENTER CB. Immunopathogenetic mechanisms of allograft rejection. In: Renal Pathology, 2nd edition. Tisher CC, Brenner BM (Hrsg.). JB Lippincott Company, Philadelphia, USA 1994: 1581-1590.
47. VLAMINCK H, MAES B, EVERS G, VERBEKE G, LERUT E, VAN DAMME B, VANRENTERGHEM Y. Prospective study on late consequences of subclinical non-compliance with immunosuppressive therapy in renal transplant patients. Am J Transplant 2004; 4: 1509-1513.
48. REINKE P, FIETZE E, ODE-HAKIM S, PROSCH S, LIPPERT J, EWERT R, VOLK HD. Late-acute renal allograft rejection and symptomless cytomegalovirus infection. Lancet 1994; 344: 1737-1738.
49. BABEL N, SCHWARZMANN F, PRANG N, JAEGER M, WOLF H, KERN F, VOLK HD, REINKE P. Association between Epstein-Barr virus infection and late acute transplant rejection in long-term transplant patients. Transplantation 2001; 72: 736-739.
50. SOLEZ K, AXELSEN RA, BENEDIKTSSON H, BURDICK JF, COHEN AH, COLVIN RB, CROKER BP, DROZ D, DUNNILL MS, HALLORAN PF, HAYRY P, JENNETTE JC, KEOWN PA, MARCUSSEN N, MIHATSCH MJ, MOROZUMI K, MYERS BD, NAST CC, OLSEN S, RACUSEN LC, RAMOS EL, ROSEN S, SACHS DH, SALOMON DR, SANFILIPPO F, VERANI R, VON WILLEBRAND E, YAMAGUCHI Y. International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: the Banff working classification of kidney transplant pathology. Kidney Int 1993; 44: 411-422.
51. RACUSEN LC, SOLEZ K, COLVIN RB, BONSIB SM , CASTRO MC, CAVALLO T, CROKER BP, DEMETRIS AJ, DRACHENBERG CB, FOGO AB, FURNESS P, GABER LW, GIBSON IW, GLOTZ D, GOLDBERG JC, GRANDE J, HALLORAN PF, HANSEN HE, HARTLEY B, HAYRY PJ, HILL CM, HOFFMAN EO, HUNSICKER LG, LINDBLAD AS, MARCUSSEN N, MIHATSCH MJ, NADASDY T, NICKERSON P, OLSEN TS, PAPADIMITRIOU JC, RANDHAWA PS, RAYNER DC, ROBERTS I, ROSE S, RUSH D, SALINAS-MADRIGAL L, SALOMON DR, SUND S, TASKINEN E, TRPKOV K, YAMAGUCHI Y. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. Kidney Int 1999; 55: 713-723.
52. RACUSEN LC, COLVIN RB, SOLEZ K, MIHATSCH MJ, HALLORAN PF, CAMPBELL PM, CECKA MJ, COSYNS JP, DEMETRIS AJ, FISHBEIN MC, FOGO A, FURNESS P, GIBSON IW, GLOTZ D, HAYRY P, HUNSICKERN L, KASHGARIAN M, KERMAN R, MAGIL AJ, MONTGOMERY R, MOROZUMI K, NICKELEIT V, RANDHAWA P, REGELE H, SERON D, SESHAN S, SUND S, TRPKOV K. Antibody-mediated rejection criteria - an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection. Am J Transplant. 2003; 3: 708-714.
53. RACUSEN LC, HALLORAN PF, SOLEZ K. Banff 2003 meeting report: new diagnostic insights and standards. Am J Transplant 2004; 4: 1562-1566.
54. SOLEZ K, COLVIN RB, RACUSEN LC, SIS B, HALLORAN PF, BIRK PE, CAMPBELL PM, CASCALHO M, COLLINS AB, DEMETRIS AJ, DRACHENBERG CB, GIBSON IW, GRIMM PC, HAAS M, LERUT E, LIAPIS H, MANNON RB, MARCUS PB, MENGEL M, MIHATSCH MJ, NANKIVELL BJ, NICKELEIT V, PAPADIMITRIOU JC, PLATT JL, RANDHAWA P, ROBERTS I, SALINAS-MADRIGA L, SALOMON DR, SERON D, SHEAFF M, WEENING JJ. Banff '05 Meeting Report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy ('CAN'). Am J Transplant 2007; 7: 518-526.

55. SOLEZ K, COLVIN RB , RACUSEN LC, HAAS M, SIS B, MENGEL M, HALLORAN PF, BALDWIN W, BANFI G, COLLINS AB, COSIO F, DAVID DSR, DRACHENBERG C, EINECKE G, FOGO AB, GIBSON IW, GLOTZ D, ISKANDAR SS, KRAUS E, LERUT E, MANNON RB, MIHATSCH M, NANKIVELL BJ, NICKELEIT V, PAPADIMITRIOU JC, RANDHAWA P, REGELE H, RENAUDIN K, ROBERTS I, SERON D, SMITH RN, VALENTE M. Banff 07 Classification of Renal Allograft Pathology: Updates and Future Directions. Am J Transplant 2008; 8: 753-760.

56. WAISER J, SCHREIBER M, BUDDE K, BÖHLER T, KRAUS W, HAUSER I, RIESS R, NEUMAYER H-H. Prognostic value of the Banff classification. Transplant Int 2000; 13, Suppl 1: S106-S111.

57. VAN SAASE JL, VAN DER WOUDE FJ, THOROGOOD J, HOLLANDER AA, VAN ES LA, WEENING JJ, VAN BOCKEL JH, BRUIJN JA. The relation between acute vascular and interstitial renal allograft rejection and subsequent chronic rejection. Transplantation 1995; 59: 1280-1285.

58. MADDEN RL, MULHERN JG, BENEDETTO BJ, O´SHEA MH, GERMAIN MJ, BRADEN GL, O´SHAUGHNESSY J, LIPKOWITZ GS. Completely reversed acute rejection is not a significant risk factor for the development of chronic rejection in renal allograft recipients. Transplant Int 2000; 13: 344-350.

59. HUMAR A, PAYNE WD, SUTHERLAND DE, MATAS AJ. Clinical determinants of multiple acute rejection episodes in kidney transplant recipients. Transplantation 2000; 69: 2357-2360.

60. WAISER J, SLOWINSKI T, BRINKER-PASCHKE A, BUDDE K, SCHREIBER M, BÖHLER T, HAUSER I, NEUMAYER H-H. Impact of the variability of cyclosporine A trough levels on long-term renal allograft function. Nephrol Dial Transplant 2002; 17: 1310-1317.

61. WAISER J, SCHWAAR S, BÖHLER T, RUDOLPH B, DELL K, BUDDE K, DIETEL M, NEUMAYER H-H. Immunohistochemical double-staining of renal allograft tissue: critical assessment of three different protocols. Virch Arch 2002; 440: 648-654.

62. WALB D, KRUMME B. Diagnostische Maßnahmen bei Nierenerkrankungen und Beurteilung der Nierenfunktion. In: Nephrologie. Pathophysiologie – Klinik – Nierenersatzverfahren, 4. Auflage. Kuhlmann U, Walb D, Luft FC (Hrsg.). Thieme Verlag, Stuttgart, 2003: 1-33.

63. RADERMACHER J, MENGEL M, ELLIS S, STUHT S, HISS M, SCHWARZ A, EISENBERGER U, BURG M, LUFT FC, GWINNER W, HALLER H. The renal arterial resistance index and renal allograft survival. N Engl J Med 2003; 349:115-124.

64. FISCHER T, FILIMONOW S, DIECKHÖFER J, SLOWINSKI T, MÜHLER M, LEMBCKE A, BUDDE K, NEUMAYER H-H, EBELING V, GIESSING M, THOMAS A, MORGERA S. Improved diagnosis of early kidney allograft dysfunction by ultrasound with echo enhancer – a new method for the diagnosis

65. NORONHA IL, DANIEL V, RAMBAUSEK M, WALDHERR R, OPELZ G. Soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) and tumor necrosis factor plasma levels in renal allograft recipients. Transplant Proc 1990; 22: 1859-1860.

66. BOCK GH, NEU L, LONG C, PATTERSON LT, KORB S, GELPI J, NELSON DL. An assessment of serum and urine soluble interleukin-2 receptor concentrations during renal transplant rejection. Am J Kidney Dis 1994; 23: 421-426

67. PICKERAL JJ, MARCUS RJ, HSIA S, MILLER LL, NGHIEM DD. Elevated soluble interleukin-2 receptor levels found among kidney transplant recipients. Transplantation 1997; 64: 1202-1205.

68. WAISER J, BUDDE K., KATALINIC A, KUERZDÖRFER M, RIEß R, NEUMAYER HH. Interleukin-6 expression after renal transplantation. Nephrol Dial Transplant 1997; 12: 753-759.
69. BUDDE K, WAISER J, CESKA M, KATALINIC A, KUERZDÖRFER M, NEUMAYER H-H. Interleukin-8 expression in patients after renal transplantation. Am J Kidney Dis 1997; 29: 871-880.
70. VASCONCELLOS LM, SCHACHTER AD, ZHENG XX, VASCONCELLOS LH, SHAPIRO M, HARMON WE, STROM TB. Cytotoxic lymphocyte gene expression in peripheral blood leukocytes correlates with rejecting renal allografts. Transplantation 1998; 66: 562-266.
71. BURKHARDT K, RADESPIEL-TROGER M, RUPPRECHT HD, GOPPELT-STRUEBE M, RIESS R, RENDERS L, HAUSER IA, KUNZENDORF U. An increase in myeloid-related protein serum levels precedes acute renal allograft rejection. J Am Soc Nephrol 2001; 12: 1947-1957.
72. HAUSER IA, SPIEGLER S, KISS E, GAUER S, SICHLER O, SCHEUERMANN EH, ACKERMANN H, PFEILSCHIFTER JM, GEIGER H, GRONE HJ, RADEKE HH. Prediction of acute renal allograft rejection by urinary monokine induced by IFN-gamma (MIG). J Am Soc Nephrol 2005; 16:1849-1858.
73. EINECKE G, MELK A, RAMASSAR V, ZHU L-F, BLEACKLEY RC, FAMULSKI KS, HALLORAN PH. Expression of CTL associated transcripts precedes the development of tubulitits in T-cell mediated kidney graft rejection. Am J Transplant 2005; 5: 1827-1836.
74. HALLORAN PF, EINECKE G. Microarrays and transcriptome analysis in renal transplantation. Nat Clin Pract Nephrol 2006; 2: 2-3.
75. MUELLER TF, EINECKE G, REEVE J, SIS B, MENGEL M, JHANGRI GS, BUNNAG S, CRUZ J, WISHART D, MENG C, BRODERICK G, KAPLAN B, HALLORAN PF. Microarray analysis of rejection in human kidney transplants using pathogenesis-based transcript sets. Am J Transplant 2007; 7: 2712-2722.
76. FLECHNER SM, KURIAN SM, HEAD SR, SHARP SM, WHISENANT TC, ZHANG J, CHISMAR JD, HORVATH S, MONDALA T, GILMARTIN T, COOK DJ, KAY SA, WALKER JR, SALOMON DR. Kidney transplant rejection and tissue injury by gene profiling of biopsies and peripheral blood lymphocytes. Am J Transplant 2004; 4: 1475-1489.
77. DRAGUN D, MÜLLER DN, BRASEN JH, NIEMINEN-KELHÄ M, DECHEND R, KINTSCHER U, RUDOLPH B, HOEBEKE J, ECKERT D, MAZAK I, PLEHM R, SCHÖNEMANN C, UNGER T, BUDDE K, NEUMAYER HH, WALLUKAT G. Angiotensin II type 1-receptor activating antibodies in renal-allograft rejection. N Engl J Med 2005; 352: 558-569.
78. ZOU Y, STASTNY P, CANER S, DOHLER B, OPELZ G. Antibodies against MICA antigens and kidney transplant rejection. N Engl J Med 2007; 357: 1293-1300.
79. KAZATCHKINE MD, KAVERI SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. N Engl J Med 2001; 345: 747-755.
80. JORDAN SC, VO AA, PENG A, TOYODA M, TYAN D. Intravenous gammaglobulin (IVIG): a novel approach to improve transplant rates and outcomes in highly HLA-sensitized patients. Am J Transplant 2006; 6: 459-466.
81. WAISER J, BUDDE K, SCHREIBER M, BÖHLER T, LÖBERMANN L-A, NEUMAYER H-H. Antibody therapy in steroid-resistant rejection. Transplant Proc 1998; 30: 1778-1779.

82. SWINNEN LJ, CONSTANZO-NORDIN MR, FISHER SG, O'SULLIVAN EJ, JOHNSON MR, HEROUX AL, DIZIKES GJ, PIFARRE R, FISHER RI. Increased incidence of lymphoproliferative disorder after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac transplant recipients. N Engl J Med 1990; 323: 1723-1728.

83. OPELZ G, DÖHLER B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. Am J Transplant 2003; 4: 222-230.

84. MORESO F, IBERNON M, GOMÀ M, CARRERA M, FULLADOSA X, HUESO M, GIL-VERNET S, CRUZADO JM, TORRAS J, GRINYÓ JM, SERÒN D. Subclinical rejection associated with chronic allograft nephropathy in protocol biopsies as a risk factor for late graft loss. Am J Transplant 2006; 6: 747-752.

85. SCHWARZ A, MENGEL M, GWINNER W, RADERMACHER J, HISS M, KREIPE H, HALLER H. Risk factors for chronic allograft nephropathy after renal transplantation: a protocol biopsy study. Kidney Int 2005; 67: 341-348.

86. RUSH D, JEFFREY J, TRPKOV K, SOLEZ K, GOUGH J. Effect of subclinical rejection on renal allograft histology and function at 6 months. Transplant Proc 1996; 28: 494-495.

87. NANKIVELL BJ, BORROWS RJ, FUNG CL-S, O'CONNELL PJ, ALLEN RDM, CHAPMAN JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. N Engl J Med 2003; 349: 2326-2333.

88. SOLEZ K, VINCENTI F, FILO RS. Histopathologic findings from 2-year protocol biopsies from a U.S. multicenter kidney transplant trial comparing tacrolimus versus cyclosporine: a report of the FK506 Kidney Transplant Study Group. Transplantation 1998; 66: 1736-1740.

89. BAKER RJ, HERNANDEZ-FUENTES MP, BROOKES PA, CHAUDHRY AN, COOK HT, LECHLER RI. Loss of direct and maintenance of indirect alloresponses in renal allograft recipients: implications for the pathogenesis of chronic allograft nephropathy. J Immunol 2001; 167: 7199-7206.

90. VELLA JP, SPADAFORA-FERREIRA M, MURPHY B, ALEXANDER SI, HARMON W, CARPENTER CB, SAYEGH MH. Indirect allorecognition of major histocompatibility complex allopeptides in human renal transplant recipients with chronic graft dysfunction. Transplantation 1997; 64: 795-800.

91. TERASAKI PI, OZAWA M. Predicting kidney graft failure by HLA antibodies: a prospective trial. Am J Transplant 2004; 4: 438-443.

92. SCORNIK JC, GUERRA G, SCHOLD JD, SRINIVAS TR, DRAGUN D, MEIER-KRIESCHE H-H. Value of posttransplant antibody tests in the evaluation of patients with renal graft dysfunction. Am J Transplant 2007; 7: 1808-1814.

93. MAUIYYEDI S, PELLE PD, SAIDMAN S, COLLINS AB, PASCUAL M, TOLKOFF-RUBIN NE, WILLIAMS WW, COSIMI AA, SCHNEEBERGER EE, COLVIN RB. Chronic humoral rejection: Identification of antibody-mediated chronic renal allograft rejection by C4d deposits in peritubular capillaries. J Am Soc Nephrol 2001; 12: 574-582.

94. LEE PC, TERASAKI PI, TAKEMOTO SK, LEE PH, HUNG CJ, CHEN YL, TSAI A, LEI HY. All chronic rejection failures of kidney transplants were preceded by the development of HLA-antibodies. Transplantation 2002; 74: 1192-1194.

95. RUSH D, NICKERSON P, GOUGH J, MCKENNA R, GRIMM P, CHEANG M, TRPKOV K, SOLEZ K, JEFFERY J. Beneficial effects of treatment of early subclinical rejection: A randomized study. J Am Soc Nephrol 1998; 9: 2129-2134.

96. RUSH D, JEFFERY J, NICKERSON P. Subclinical acute rejection: is it a cause of chronic rejection in renal transplantation? Transplantation Rev 2000; 14: 131-137.

97. RUSH D, ARLEN B, BOUCHER A, BUSQUE S, COCKFIELD SM, GIRARDIN C, KNOLL G, LACHANCE J-G, LANDSBERG D, SHAPIRO J, SHOKER A, YILMAZ S. Lack of benefit of early protocol biopsies in renal transplant patients receiving TAC and MMF: a randomized study. Am J Transplant 2007; 7: 2538-2545.

98. NANKIVELL BJ, BORROWS RJ, FUNG CL-S, O'CONNELL PJ, ALLEN RDM, CHAPMAN JR. Natural history, risk factors, and impact of subclinical rejection in kidney transplantation. Transplantation 2004; 78: 242- 249.

99. THERUVATH TP, SAIDMAN SL, MAUIYYEDI S, DELMONICO FL, WILLIAMS WW, TOLKOFF-RUBIN N, COLLINS AB, COLVIN RB, COSIMI AB, PASCUAL M. Control of anti-donor antibody production with tacrolimus and mycophenolate mofetil in renal allograft recipients with chronic rejection. Transplantation 2001; 72: 77-83.

100. MASSY ZA, GUIJARRO C, WIEDERKEHR MR, MA JZ, KASISKE BL. Chronic renal allograft rejection: Immunologic and nonimmunologic risk factors. Kidney Int 1996; 49: 518-524.

101. GRIFFITHS MH, CROWE AV, PAPADAKI L, BANNER NR, YACOUB MH, THOMPSON FD, NEILD GH. Cyclosporin nephrotoxicity in heart and lung transplant recipients. QJM 1996; 89: 751-763.

102. MIHATSCH MJ, KYO M, MOROZUMI K, YAMAGUCHI Y, NICKELEIT V, RYFFEL B. The side-effects of ciclosporine-A and tacrolimus. Clin Nephrol 1998; 49: 356-363.

103. MIHATSCH MJ, RYFFEL B, GUDAT F. The differential diagnosis between rejection and cyclosporine toxicity. Kidney Int 1995; 48, Suppl 52: S63-S69.

104. MIHATSCH MJ, STEINER K, ABEYWICKRAMA KH, LANDMANN J, THIEL G. Risk factors for the development of chronic cyclosporine-nephrotoxicity. Clin Nephrol 1998; 29: 165-175.

105. PERICO N, DETCHEVA A, KHALIL EI, REMUZZI G. Cyclosporine induces glomerulosclerosis: Three dimensional definition of the lesions in a rat model of renal transplant. Kidney Int 1996; 49: 1283-1288.

106. AHUJA SS, SHRIVASTAV S, DANIELPOUR D, BALOW JE, BOUMPAS DT. Regulation of transforming growth-factor beta 1 and its receptor by cyclosporine in human T lymphocytes. Transplantation 1995; 60: 718-723.

107. PRASHAR Y, KHANNA A, SEHAJPAL P, SHARMA VK, SUNTHANTHIRAN M. Stimulation of transforming growth factor-beta 1 transcription by cyclosporine. FEBS Lett 1995; 358: 109-112.

108. BORDER WA, NOBLE NA. Transforming growth factor β in tissue fibrosis. New Engl J Med 1994; 331: 1286-1292.

109. KHANNA AK, CAIRNS VR, BECKER CG, HOSENPUD JD. Transforming growth factor (TGF)-beta mimics and anti-TGF-beta antibody abrogates the in vivo effects of cyclosporine: demonstration of a direct role of TGF-beta in immunosuppression and nephrotoxicity of cyclosporine. Transplantation 1999; 67: 882-889.

110. KANAME S, UCHIDA S, OGATA E, KUROKAWA K. Autocrine secretion of transforming growth factor-β in cultured rat mesangial cells. Kidney Int 1992; 42: 1319-1327.

111. BORDER WA, OKUDA S, LANGUINO LR, RUOSHLAHTI E. Transforming growth factor-β regulates production of proteoglycans by mesangial cells. Kidney Int 1990; 37: 689-695.

112. WAISER J, DELL K, BÖHLER T, DOGU E, GAEDEKE J, BUDDE K, NEUMAYER HH. Cyclosporine A up-regulates the expression of TGF-ß1 and its receptors type I and type II in rat mesangial cells. Nephrol Dial Transplant 2002; 17: 1568-1577.

113. WAISER J, DELL K, KREUTZKAMP J, BÖHLER T, BUDDE K, PETERS H, NEUMAYER H-H. FK506, transforming growth factor-ß1 and mesangial matrix synthesis: parallels and differences compared with cyclosporine A. Cytokine 2006; 33: 59-65.

114. DELL K, BÖHLER T, GAEDEKE J, BUDDE K, NEUMAYER H-H, WAISER J. Impact of PGE1 on cyclosporine A induced up-regulation of TGF-ß1, its receptors, and related matrix production in cultured mesangial cells. Cytokine 2003; 22: 189-193.

115. WAISER J, SCHNEIDER M, BÖHLER T, ELJAZYFER S, SLOWINSKI T, GLANDER P, NEUMAYER H-H, BUDDE K. Profibrotic cytokines and lymphocyte proliferation in stable renal allograft recipients treated with or without cyclosporine A. Clin Immunol 2006; 119: 59-66.

116. BENNETT WM, DEMATTOS A, MEYER MM, ANDOH T, BARRY JM. Chronic cyclosporine nephropathy: the Achilles' heel of immunosuppressive therapy. Kidney Int 1996; 50: 1089-1000.

117. MEIER-KRIESCHE H-U, HRICIK DE. Are we ready to give up on calcineurin inhibitors? Am J Transplant 2006; 6: 445-446.

118. EKBERG H, GRINYÓ J, NASHAN B, VANRENTERGHEM Y, VINCENTI F, VOULGARI A, TRUMAN M, NASMYTH-MILLER C AND RASHFORD M ON BEHALF OF THE CAESAR STUDY GROUP. Cyclosporine sparing with mycophenolate mofetil, daclizumab and corticosteroids in renal allograft recipients: The CAESAR study. Am J Transplant 2007; 7: 560-570.

119. EKBERG H, TEDESCO-SILVA H, DEMIRBAS A, VITKO S, NASHAN B, GURKAN A, MARGREITER R, HUGO C, GRINYO J, FREI U, VANRENTERGHEM Y, DALOZE P, HALLORAN PF. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. N Engl J Med 2007; 357: 2562-2575.

120. KAHAN BD FOR THE RAPAMUNE US STUDY GROUP. Efficacy of sirolimus compared with azathioprine for reduction of acute renal allograft rejection: a randomized multicentre study. Lancet 2000; 356: 194-202.

121. MACDONALD AS FOR THE RAPAMUNE GLOBAL STUDY GROUP. A worldwide, phase III, randomized, controlled, safety and efficacy study of a sirolimus/cyclosporine regimen for prevention of acute rejection in recipients of primary mismatched renal allografts. Transplantation 2001; 71: 271-280.

122. GONWA T, MENDEZ R, YANG HC, WEINSTEIN S, JENSIK S, STEINBERG S FOR THE PROGRAF STUDY GROUP. Randomized trial of tacrolimus in combination with sirolimus or mycophenolate mofetil in kidney transplantation: results at 6 months. Transplantation 2003; 75: 1213-1220.

123. LARSON TS, DEAN PG, STEGALL MD, GRIFFIN MD, TEXTOR SC, SCHWAB TR, GLOOR JM, COSIO FG, LUND WJ, KREMERS WK, NYBERG SL, ISHITANI MB, PRIETO M, VELOSA JA. Complete avoidance of calcineurin inhibitors in renal transplantation: a randomized trial comparing sirolimus and tacrolimus. Am J Transplant 2006; 6: 514-522.

124. VÍTKO S, MARGREITER R, WEIMAR W, DANTAL J, KUYPERS D, WINKLER M, ØYEN O, VILJOEN HG, FILIPTSEV P, SADEK S, LI Y, CRETIN N, BUDDE K FOR THE RAD B201 STUDY GROUP. Three-year efficacy and safety results from a study of everolimus versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. Am J Transplant 2005; 5: 2521–2530.

125. LORBER MI, MULGAONKAR S, BUTT KMH, ELKHAMMAS E, MENDEZ R, RAJAGOPALAN PR, KAHAN B, SOLLINGER H, LI Y, CRETIN N, TEDESCO H AND THE B251 STUDY GROUP. Everolimus versus mycophenolate mofetil in the prevention of rejection in de novo renal transplant recipients: a 3-year randomized, multicenter, phase III study. Transplantation 2005; 80: 244-252.

126. SENIOR PA, PATY BW, COCKFIELD SM, RYAN EA, SHAPIRO AM. Proteinuria developing after clinical islet transplantation resolves with sirolimus withdrawal and increased tacrolimus dosing. Am J Transplant 2005; 5: 2318-2323.

127. VOGELBACHER R, WITTMANN S, BRAUN A, DANIEL C, HUGO C. The mTOR inhibitor everolimus induces proteinuria and renal deterioration in the remnant kidney model in the rat. Transplantation 2007; 84: 1492-1499.

128. DIEKMANN F, BUDDE K, OPPENHEIMER F, FRITSCHE L, NEUMAYER HH, CAMPISTOL JM. Sequential quadruple immunosuppression including sirolimus in extended criteria and nonheartbeating donor kidney transplantation. Transplantation 2007; 84: 429-432.

129. YANAGAWA Y, SUGAHARA K, KATAOKA H, KAWAGUCHI T, MASABUCHI Y, CHIBA K. FTY720, a novel immunosuppressant, induces sequestration of circulating mature lymphocytes by acceleration of lymphocyte homing in rats. II. FTY720 prolongs skin allograft survival by decreasing T cell infiltration into grafts but not cytokine production in vivo. J Immunol 1998; 160: 5493-5499.

130. KUNIKATA S, NAGANO T, NISHIOKA T, AKIYAMA T, KURITA T. Immunosuppressive action of FTY720 for renal allograft a rat model. Transplant Proc 1999; 31: 1157-1159.

131. NIKOLOVA Z, HOF A, BAUMLIN Y, HOF RP. Combined FTY720/cyclosporine treatment promotes graft survival and lowers the peripheral lymphocyte count in a murine cardiac allotransplantation model. Transplantation 2001; 72: 168-171.

132. SUZUKI S, ENOSAWA S, KAKEFUDA T, SHINOMIYA T, AMARI M, NAOE S, HOSHINO Y, CHIBA K. A novel immunosuppressant, FTY720, with a unique mechanism of action, induces long-term graft acceptance in rat and dog allotransplantation. Transplantation 1996; 61: 200-205.

133. BÖHLER T, WAISER J, SCHÜTZ M, FRIEDRICH M, SCHÖTSCHEL R, REINHOLD S, SCHMOUDER R, BUDDE K, NEUMAYER H-H. FTY 720A mediates reduction of lymphocyte counts in human renal allograft recipients by an apoptosis-independent mechanism. Transplant Int 2000; 13, Suppl 1, S311-S313.

134. BÖHLER T, BUDDE K, NEUMAYER H-H, WAISER J. Novel mediators of FTY in human lymphocytes. Transplantation 2005; 79: 492-495.

135. CHIBA K, YANAGAWA Y, MASUBUCHI Y, KATAOKA H, KAWAGUCHI T, OHTSUKI M, HOSHINO Y. FTY720, a novel immunosuppressant, induces sequestration of circulating mature lymphocytes by acceleration of lymphocyte homing in rats. I. FTY720 selectively decreases the number of circulating mature lymphocytes by acceleration of lymphocyte homing. J Immunol 1998; 160: 5037-5044.

136. YAGI H, KAMBA R, CHIBA K, SOGA H, YAGUCHI K, NAKAMURA M, ITOH T. Immunosuppressant FTY720 inhibits thymocyte emigration. Eur J Immunol 2000; 30: 1435-1444.

137. SANCHEZ T, ESTRADA-HERNANDEZ T, PAIK J-H, WU M-T, VENKATARAMAN K, BRINKMANN V, CLAFFEY K, HLA T. Phosphorylation and action of the immunomodulator FTY720 inhibits vascular endothelial cell growth factor-induced vascular permeability. J Biol Chem 2003; 278: 47281-47290.

138. SCHAPHORST KL, CHIANG E, JACOBS KN, ZAIMAN A, NATARAJAN V, WIGLEY F, GARCIA JGN. Role of sphingosine-1 phosphate in the enhancement of endothelial barrier integrity by platelet-released products. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2003; 285: L258-L267.

139. Böhler T, Waiser J, Schütz M, Dragun D, Neumayer H-H, Budde K. FTY720 mediates apoptosis-independent lymphopenia in human renal allograft recipients: different effects on $CD62L^+$ and $CCR5^+$ T lymphocytes. Transplantation 2004; 77: 1424-1432.

140. MORAN M, MOZES MF, MADDUX MS, VEREMIS S, BARTKUS C, KETEL B, POLLAK R, WALLEMARK C, JONASSON O. Prevention of acute graft rejection by the prostaglandin E1 analogue misoprostol in renal-transplant recipients treated with cyclosporine and prednisone. N Engl J Med 1990; 322: 1183-1188.

141. WAISER J, BÖHLER T, STOLL J, SCHUMANN B, BUDDE K, NEUMAYER H-H. The immunosuppressive potential of misoprostol – efficacy and variability. Clin Immunol 2003; 109: 288-294.

142. VINCENTI F, LARSEN C, DURRBACH A, WEKERLE T, NASHAN B, BLANCHO G, LANG P, GRINYO J, HALLORAN PF, SOLEZ K, HAGERTY D, LEVY E, ZHOU W, NATARAJAN K, CHARPENTIER B. Costimulation blockade with Belatacept in renal transplantation. N Engl J Med 2005; 353: 770-781.

143. NICOLLS MR, GILL RG. LFA-1 (CD11a) as a therapeutic target. Am J Transplant 2006; 6: 27-36.

144. VINCENTI F, MENDEZ R, PESCOVITZ M, RAJAGOPALAN PR, WILKINSON AH, BUTT K, LASKOW D, SLAKEY DP, LORBER MI, GARG JP, GAROVOY M. A phase I/II randomized open-label multicenter trial of efalizumab, a humanized anti-CD11a, anti-LFA-1 in renal transplantation. Am J Transplant 2007; 7: 1770-1777.

145. YABU JM, VINCENTI F. Novel immunosuppression: small molecules and biologics. Semin Nephrol 2007; 27: 479-486.

146. OPELZ G, WUJCIAK T, RITZ E, FOR THE COLLABORATIVE TRANSPLANT STUDY. Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. Kidney Int 1998; 53: 217-222.

147. FREI U, SCHINDLER R, WIETERS D, GROUVEN U, BRUNKHORST R, KOCH KM. Pre-transplant hypertension: a major risk factor for chronic progressive renal allograft dysfunction? Nephrol Dial Transplant 1995; 10: 1206-1211.

148. DOGU E, WAISER J, BÖHLER T, BUDDE K, RUDOLPH B, NEUMAYER H-H. Renal failure from diabetic glomerulosclerosis three decades after allograft transplantation. Nephrol Dial Transplant 1999; 14: 974-976.

149. WAISER J, BUDDE K, RUDOLPH B, ORTNER M-A, NEUMAYER H-H. De novo hemolytic uremic syndrome post-renal transplant after cytomegalovirus infection. Am J Kidney Dis 1999; 34: 556-559.

150. BINET I, NICKELEIT V, HIRSCH HH, PRINCE O, DALQUEN P, GUDAT F, MIHATSCH MJ, TIEL G. Polyomavirus disease under new immunosuppressive drugs: a cause of renal graft dysfunction and graft loss. Transplantation 1999; 67: 918-922.

151. HIRSCH HH, KNOWLES W, DICKENMANN M, PASSWEG J, KLIMKAIT T, MIHATSCH MJ, STEIGER J. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients. N Engl J Med 2002; 347: 488-496.

152. NICKELEIT V, MIHATSCH MJ. Polyomavirus nephropathy in native kidneys and renal allografts: an update on an escalating threat. Transplant Int 2006; 19: 960-973.

153. HIRSCH HH, BRENNAN DC, DRACHENBERG CB, GINEVRI F, GORDON J, LIMAYE AP, MIHATSCH MJ, NICKELEIT V, RAMOS E, RANDHAWA P, SHAPIRO R, STEIGER J, SUTHANTHIRAN M, TROFE J. Polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation: interdisciplinary analyses and recommendations. Transplantation 2005; 79: 1277-1286.

11 Danksagung

Herrn Prof. Dr. Hans-H. Neumayer und Herrn Prof. Dr. Klemens Budde danke ich für die jahrelange Zusammenarbeit und Hilfe. Herr Prof. Neumayer hat mein Interesse für die Nierentransplantation geweckt. Er hat mich motiviert und kontinuierlich unterstützt. Herr Prof. Dr. Klemens Budde hat mich über meine gesamte ärztliche und wissenschaftliche Tätigkeit hinweg freundschaftlich begleitet. Er war stets ein kompetenter und hilfsbereiter Ratgeber.

Dr. Torsten Böhler und Dr. Kerstin Dell danke ich für die langjährige, freundschaftliche Zusammenarbeit. Sie bildeten das Rückgrat meiner Arbeitsgruppe.

Dr. Ertan Dogu, Prof. Dr. Duska Dragun, Dr. Gunilla Einecke, PD Dr. Lutz Fritsche, Dr. Jens Gaedeke, Dr. Petra Glander, Pia Hambach, Dr. Alexander Katalinic, Matthias Kuerzdörfer, Christine Lorkowski, Dr. Birgit Rudolph, Dr. Matthias Schreiber und Dr. Torsten Slowinski danke ich für die gute Zusammenarbeit bei vielen Projekten.

Den Doktorandinnen und Doktoranden Andrea Brinker-Paschke, Jan Drenckhahn, Sara Elijazyfer, Helen Hepburn, Wolfgang Kraus, Jan Kreutzkamp, Lara Löbermann, Oliver Peibst, Michael Schneider, Manuela Schütz, Brit Schumann, Stefan Schwaar und Juliane Stoll danke ich für ihre tatkräftige Mitarbeit.

Abschließend gilt mein besonderer Dank meiner Frau Silvia für ihre Unterstützung in allen Lebensbereichen. Ohne ihre Hilfe wäre es nicht möglich gewesen, Familie und Beruf erfolgreich zu vereinigen.

12 Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern / Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.