

Aus der Klinik für Innere Medizin m. S. Nephrologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Eine retrospektive Langzeit-Analyse von Patienten nach
Nierentransplantatversagen unter besonderer Berücksichtigung
des Immunisierungsstatus als Einflussfaktor für eine
erfolgreiche Re-Transplantation

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Marina Merkel
aus Bobrujsk

Datum der Promotion: 18.12.2020

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in dem Paper **„*Epitope matching predicts immunization in kidney transplant recipients with allograft failure leading to worse outcomes*“** bei dem American Transplant Congress (Boston, Massachusetts)“ am 01.-05. Juni 2019.

Autoren: Fabian Halleck¹, Marina Merkel¹, Paul Bach², Danilo Schmidt¹, Matthias Niemann³, Nils Lachmann⁴, Klemens Budde¹

¹Department of Nephrology, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

²Institute of Biometry and Clinical Epidemiology, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

³PIRCHE AG, Berlin, Germany

⁴Institute for Transfusion Medicine, H&I Laboratory, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	I
Abbildungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis	X
Abkürzungsverzeichnis	XI
Abstract Deutsch	XII
Abstract English	XIII
1 EINLEITUNG	1
1.1 Nierentransplantation	2
1.1.1 Geschichte der Nierentransplantation	2
1.1.2 Aktuelle Statistik	3
1.2 Eurotransplant als Vermittlungsstelle	5
1.2.1 Wartelistenführung und Re-Transplantation	6
1.2.2 Besondere Regelungen	7
1.3 Immunologische Komponenten	8
1.3.1 Humane Leukozyten-Antigene (HLA)	8
1.3.2 HLA-Matching	9
1.3.3 HLA-Epitop-Matching	10
1.3.4 Crossmatch	12
1.4 Donor-spezifische Antikörper	13

1.5 Immunsuppressive Therapie	14
1.5.1 Induktionstherapie	15
1.5.1.1 Monoklonale Antikörper	15
1.5.2 Erhaltungstherapie	15
1.5.2.1 Glukokortikoide	16
1.5.2.2 Calcineurininhibitoren	16
1.5.2.3 Proliferationshemmer	17
1.5.3 Alternative Medikation	17
1.5.3.1 mTOR-Inhibitoren	17
1.5.3.2 Belatacept	18
1.6 Nierentransplantatversagen.....	18
1.6.1 Ursachen	19
1.6.2 Transplantat-Rejektion	19
1.6.2.1 Hyperakute Rejektion.....	20
1.6.2.2 Akute Rejektion.....	21
1.6.2.3 Chronische Allograft-Dysfunktion.....	21
1.6.3 Pathophysiologie	22
1.6.4 Therapie bei Nierentransplantatversagen.....	23
1.6.4.1 Transplantatektomie	24
2 FRAGESTELLUNG	25
3 METHODIK.....	28
3.1 Patientenkollektiv und Parameter.....	28
3.2 Datenerhebung.....	28
3.3 Definition ausgewählter Parameter	30

3.4 Testverfahren zur Detektion von dnDSA	31
3.4.1 Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA).....	32
3.4.2 Luminex.....	33
3.5 Epitop matching mittels PIRCHE-Algorithmus.....	34
3.6 Statistische Auswertung	37
4 ERGEBNISSE.....	39
4.1 Allgemeine deskriptive Statistik	39
4.2 Outcome der Patienten.....	46
4.3 PIRCHE-Score	52
4.4 Struktureller Gruppenvergleich	58
4.4.1 NTx-Versagen	58
4.4.2 Patientenüberleben	62
4.4.3 Re-Listung bei Eurotransplant.....	65
4.4.4 Wartezeit bis zur Re-Transplantation	66
4.5 Auswirkungen unterschiedlicher Immunsuppressions-Konzepte und TPE nach NTx-Versagen.....	71
4.5.1 Transplantatektomie	73
4.5.2 Immunsuppression	77
5 DISKUSSION.....	81
5.1 Charakteristika des Patientenkollektivs.....	81
5.2 Outcome nach dem NTx-Versagen.....	83
5.3 Assoziationen des PIRCHE-Scores	85

5.4 Bedeutung des dnDSA-Auftretens	88
5.4.1 NTx-Versagen	89
5.4.2 Mortalität.....	91
5.4.3 Re-Transplantation	92
5.5 Patientenmanagement nach dem NTx-Versagen	93
5.5.1 TPE und dnDSA	94
5.5.2 Immunsuppression und dnDSA.....	96
5.6 Limitation der vorliegenden Arbeit.....	97
6 ZUSAMMENFASSUNG	99
LITERATURVERZEICHNIS	XIV
Eidesstattliche Versicherung	XXI
Lebenslauf	XXIII
Komplette Publikationsliste	XXV
Danksagung	XXVI

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Transplantierte Nieren einschließlich Lebendspende-Transplantationen in Deutschland 2012-2017; adaptiert nach dem Jahresbericht der DSO 2017, P. Waage et al. [19].....	3
Abbildung 2: Warteliste Nierentransplantation; laut Jahresbericht der DSO 2017 [16]..	4
Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurven zum NTx-Überleben bei Patienten mit und ohne dnDSA; adaptiert nach „Evolution and Clinical Pathologic Correlations of De Novo Donor-Specific HLA Antibody Post Kidney Transplant“, Wiebe et. al. [42].....	13
Abbildung 4: Die Wirkung von Immunsuppressiva auf verschiedene Phasen der alloreaktiven T-Zellen; nach Janeway Immunologie, Kenneth Murphy et al. [40]	14
Abbildung 5: Direkte und indirekte Allogenerkennung; nach Janeway Immunologie, Kenneth Murphy et al. [38].....	22
Abbildung 6: Sandwich-ELISA; nach Medical an Biological Laboratories Co., LTD. [73].....	32
Abbildung 7: Grundprinzip der Luminex Technik nach:„Luminex and antibody detection in kidney transplantation“; Picascia, A. et al. [74].....	33
Abbildung 8: Entstehung eines Peptid-HLA-Komplexes und seine Bindung an eine T-Zelle; Unterpunkte siehe Text; adaptiert nach: PIRCHE AG, https://www.pirche.com/pirche/#/ [75].....	35
Abbildung 9: Alle NTx und NTx-Versagen der Charité (Campus Mitte) vom 01.01.1997 bis zum 31.12.2017	39
Abbildung 10: Flowchart des analysierten Patientenkollektivs; 254 NTx-Versagen wurden ausführlich in dieser Arbeit untersucht.....	40
Abbildung 11: Geschlechterverteilung der untersuchten Patientenkohorte mit NTx-Versagen.....	41
Abbildung 12: Altersverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der NTx-Versagen.....	41
Abbildung 13: Altersverteilung zum Zeitpunkt des NTx-Versagens, geordnet nach der Anzahl des jeweiligen NTx-Versagens der Patienten.....	42

Abbildung 14: Verteilung des dnDSA-Auftretens beim untersuchten Patientenkollektiv zum Ende des Beobachtungszeitraums; dnDSA-Testung bei ET-Registrierung und mindestens ein Mal jährlich, wenn positiv vierteljährlich; Testung ohne ET-Registrierung bei Verdachtsdiagnosen oder positiven Befunden.....	43
Abbildung 15: Auftreten von dnDSA in der Kohorte in Abhängigkeit der Zeitpunkte: NTx-Versagen, TPE und Absetzen der Immunsuppression, Patienten mit unbekanntem Status selektiert	44
Abbildung 16: Verteilung der DSA-Klassen bei der ersten positiven Testung von dnDSA.....	45
Abbildung 17: Prozentuale Verteilung ausgewählter Patientenergebnisse nach dem NTx-Versagen im Verlauf des Beobachtungszeitraums.....	46
Abbildung 18: Outcome der Patienten mit erstem NTx-Versagen sowie Status der Patienten mit und ohne erfolgte Re-Listung zum Ende des Beobachtungszeitraums	48
Abbildung 19: Outcome der Patienten mit zweitem NTx-Versagen sowie Status der Patienten mit und ohne erfolgte Re-Listung zum Ende des Beobachtungszeitraums	50
Abbildung 20: Verteilung der PIRCHE-Scores innerhalb der untersuchten Patientenkohorte.....	52
Abbildung 21: Balkendiagramm zu den Häufigkeiten der PIRCHE-Scores innerhalb unserer untersuchten Patientenkohorte.....	53
Abbildung 22: Überlebenszeitanalyse: Das Auftreten von dnDSA bei Patienten in Abhängigkeit des PIRCHE-Scores ≤ 70 versus > 70 im Beobachtungszeitraum; leicht verändert nach dem paper [83].....	54
Abbildung 23: Verteilung der NTx-Überlebenszeit in Abhängigkeit des PIRCHE-Scores; PIRCHE-Score sortiert nach Gruppen.....	55
Abbildung 24: Verteilung des Patientenalters zum Zeitpunkt der NTx in Abhängigkeit des PIRCHE-Scores; PIRCHE-Score sortiert nach Gruppen.....	56
Abbildung 25: Verteilung des Patientenalters zum Zeitpunkt der NTx in Abhängigkeit des Patientenalters; Patienten ab 65 Jahre wurden im ESP transplantiert	57

Abbildung 26: Zeitpunkte des Auftretens der untersuchten NTx-Versagen nach der NTx; verändert nach dem paper [83].....	58
Abbildung 27: Überlebenszeitanalyse: NTx-Überleben in Abhängigkeit des Auftretens von dnDSA versus ohne dnDSA mit einer Landmark = 1 Jahr; leicht verändert nach dem paper [83].....	59
Abbildung 28: Überlebenszeitanalyse: NTx-Überleben in Abhängigkeit des Auftretens von dnDSA versus ohne dnDSA mit einer Landmark = 3 Jahre; leicht verändert nach dem paper [83].....	61
Abbildung 29: Überlebenszeitanalyse: Patientenüberleben in Abhängigkeit des nach Auftretens von dnDSA versus ohne dnDSA vor dem NTx-Versagen; leicht verändert nach dem paper [83].....	62
Abbildung 30: Cox-Regression: Analyse des Patientenüberlebens auf Confounding, getestet wurden Alter und Geschlecht.....	63
Abbildung 31: Überlebenszeitanalyse: Patientenüberleben in Abhängigkeit des Auftretens einer erfolgten Re-Listung versus ohne Re-Listung nach dem NTx-Versagen mit einer Landmark = 1 Jahr.....	64
Abbildung 32: Re-Listung mit dnDSA vs. Ohne dnDSA vor dem NTx-Versagen.....	65
Abbildung 33: Überlebenszeitanalyse: Wartezeit der Patienten mit einer Re-Listung in Abhängigkeit des Auftretens von dnDSA versus ohne dnDSA vor der Re-Listung; leicht verändert nach dem paper [83].....	67
Abbildung 34: Überlebenszeitanalyse: Wartezeit der Patienten mit einer Re-Listung in Abhängigkeit des Auftretens von dnDSA versus ohne dnDSA vor der Re-Listung versus hoch immunisierte Patienten des AM-Programms..	69
Abbildung 35: Vergleich der Gruppen aus der Überlebenszeitanalyse der Abbildung 34 paarweise über Schichten als Log-rank-Test, sowie Darstellung deren Hazard Ratios und der 95 %-Konfidenzintervalle.....	70
Abbildung 36: Patientenanteile der untersuchten Kohorte ohne dnDSA, mit dnDSA vor und mit dnDSA nach dem NTx-Versagen.....	72
Abbildung 37: Zeitpunkte des Auftretens der erfolgten Transplantatektomien nach den NTx-Versagen.....	73
Abbildung 38: Zeitpunkte des Auftretens der dnDSA bei Patienten mit versus ohne Transplantatektomie versus Patienten ohne dnDSA.....	74

Abbildung 39: Überlebenszeitanalyse: Auftreten von dnDSA in Abhängigkeit von einer erfolgten Transplantatektomie versus ohne Transplantatektomie mit einer Landmark = 1 Jahr versus Patienten ohne dnDSA.....	76
Abbildung 40: Auftreten von dnDSA in Bezug zur immunsuppressiven Therapie 1 Jahr post NTx-Versagen bei Patienten, die bis dato keine dnDSA aufwiesen	77
Abbildung 41: Veränderung der immunsuppressiven Therapie der Patienten mit im Transplantatektomie zu den Zeitpunkten: nach einem NTx-Versagen, aber vor der TPE; Anschluss an die TPE sowie 1 Jahr post TPE.....	78
Abbildung 42: Auftreten von dnDSA in Bezug zur immunsuppressiven Therapie nach dem NTx-Versagen, aber vor der Transplantatektomie bei Patienten mit erfolgter Transplantatektomie.....	79
Abbildung 43: Auftreten von dnDSA in Bezug zur immunsuppressiven Therapie im Anschluss an die Transplantatektomie bei Patienten mit Transplantatektomie	80

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: BANFF-Klassifikation; adaptiert nach "A 2018 Reference Guide to the Banff Classification of Renal Allograft Pathology" [63].....</i>	<i>20</i>
--	-----------

Abkürzungsverzeichnis

AM	Acceptable Mismatch
CCM	Campus Charité Mitte
CNI	Calcineurininhibitoren
DSA	donor-spezifische Antikörper
dnDSA	de novo donor-spezifische Antikörper
DSO	Deutsche Stiftung Organtransplantation
ELISA	Enzymgekoppelter Immunadsorptionstest (Enzyme-linked Immunosorbent Assay)
ESP	Eurotransplant Senior-Programm
ET	Stiftung Eurotransplant
ETKAS	Eurotransplant Kidney Allocation System
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
HR	Hazard Ratio
IFTA	Interstitielle Fibrose und Tubulusatrophie
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
KI	Konfidenzintervall
MFI	mittlere Fluoreszenz-Intensität
MHC	Major Histocompatibility Complex (Haupthistokompatibilitätskomplex)
MiHA	Minor Histocompatibility Complex
mTOR	mammalian/mechanistic Target of Rapamycin
N	Fallzahl
NTx	Nierentransplantat, Nierentransplantation
HR	Hazard Ratio
p	Wahrscheinlichkeit
PIRCHE	Predicted Indirectly Recognizable HLA Epitopes
PRA	Panel-reaktive Antikörper
TPE	Transplantatektomie
WHO	Weltgesundheitsorganisation

Abstract Deutsch

Einleitung:

Zurzeit ist unklar, ob die Entstehung von de novo donor-spezifischen Antikörpern (dnDSA) eine signifikante Auswirkung auf das langfristige Patientenoutcome hat. In Bezug auf den Immunisierungsstatus als Einflussfaktor für eine erfolgreiche Re-Transplantation fehlen Daten und Richtlinien. Das Ziel dieser Arbeit war, die Folgen einer Immunisierung mit dnDSA nach einem Nierentransplantatversagen zu untersuchen und Ansätze zur Vermeidung dieser zu finden.

Methodik:

Es wurden alle 267 Nierentransplantatversagen Erwachsener von 1997 bis 2017 der Charité Universitätsklinik Berlin, des Campus Charité Mitte, retrospektiv in die Studie eingeschlossen. Das Langzeit-Outcome der Patienten wurde deskriptiv erfasst. DnDSA wurden mittels Elisa- und Luminex-Verfahren detektiert. Der PIRCHE-Algorithmus als Epitopmatching wurde zur Vorhersage von dnDSA verwendet. Weiterhin wurden die Wartezeit zwischen der Re-Listung bei Eurotransplant und der Re-Transplantation sowie das Transplantatüberleben und die Mortalität in Abhängigkeit zur Immunisierung mittels Cox-Regression analysiert. Eine durchgeführte Landmark-Analyse diente der Vermeidung eines Immortal time bias bei der Beurteilung der Immunisierung. Zuletzt wurden Therapiemaßnahmen wie die Transplantatektomie und die Anpassung der Immunsuppression untersucht. Die Gruppen wurden hier mittels Chi-Quadrat-Test verglichen.

Ergebnis:

Das Risiko für ein Transplantatversagen ist in den ersten Jahren nach der Transplantation am größten und nimmt dann moderat ab. Eine Immunisierung wurde bei 130 von 254 Transplantatversagen diagnostiziert (51 %). Das Auftreten von dnDSA war mit einem höheren PIRCHE-Score assoziiert. Wenn die Immunisierung innerhalb eines Jahres oder drei Jahren nach der Transplantation festgestellt wurde, hatten die Patienten ein signifikant höheres Risiko eines Transplantatversagens. Die Wartezeit für eine Re-Transplantation war tendenziell länger, wenn die Patienten vor ihrer Re-Listung bei Eurotransplant dnDSA aufwiesen. Die Auswertung des Einflusses der Transplantatektomie ebenso wie die Reduktion oder das Absetzen der Medikation zeigten keine Bedeutung bezüglich der Entstehung von dnDSA.

Schlussfolgerung:

Die Entwicklung von dnDSA nach Nierentransplantation hat einen großen Einfluss auf das Nierentransplantatüberleben und die Wartezeit im Fall einer Listung zur Re-Transplantation. Der PIRCHE-Algorithmus kann dazu beitragen, das Risiko für die Entstehung von dnDSA zu senken. Die Auswirkung einer neu aufgetretenen Immunisierung auf die Mortalität bedarf weiterer Untersuchungen. Das in situ Belassen eines Transplantats nach Transplantatversagen und das Fortführen der Immunsuppression konnten die Patienten nicht vor der Entwicklung von dnDSA bewahren.

Abstract English

Introduction:

After receiving a kidney graft, patients are at risk for immunization. In this study we focus on the time after kidney allograft failure. Yet it is still unclear if the occurrence of de novo donor specific antibodies (dnDSA) has a significant effect on the long-term outcome. There is a lack of data and guidelines for the therapy to make a successful re-transplantation possible. Therefore, the aim of this study was to examine the effect of immunization with dnDSA on graft failure after kidney transplantation and to find approaches to avoid them.

Methods:

All 267 adult kidney transplant failures from 1997 to 2017 of the Charité University Hospital Berlin, Campus Charité Mitte, were retrospectively included in the study. Long-term outcome of patients was analyzed descriptively. DnDSA were detected by Elisa and Luminex assays. The PIRCHE algorithm as epitope matching was used to predict the development of dnDSA. An analysis of waiting time between re-listing at Eurotransplant and re-transplantation as well as graft survival and patient mortality depending on immunization was performed by means of Cox proportional hazards regression. A Landmark analysis was carried out to avoid an immortal time bias when assessing the immunization.

Finally, transplantectomy and alteration of immunosuppressions after allograft were examined with regards of the development of dnDSA. The groups were tested by chi-square test.

Results:

In total the risk for graft failure is highest in the first years after transplantation and then moderately decreased. An immunization was detected by 130 (of 254) allograft failures (51 %). The occurrence of dnDSA was associated with a higher PIRCHE score. When immunization was diagnosed within one year or within three years after transplantation, the patients had a significantly higher risk of graft loss. The waiting time for re-transplantation tended to be longer when patients were immunized before relisting at Eurotransplant. Neither transplantectomy nor reduction or discontinuation of immunosuppression showed a significant effect on the development of dnDSA.

Conclusions:

The development of dnDSA after kidney transplantation has a great impact on kidney allograft survival and on the waiting time for re-transplantation. The PIRCHE algorithm may help to reduce the risk of developing dnDSA. The impact of a new immunization on mortality requires further evaluation. Transplant ectomy or alteration of immunosuppression had no significant impact on the development of dnDSA.

1 EINLEITUNG

In den letzten Jahren appellierte die Deutsche Stiftung Organtransplantation mit verschiedenen Informationskampagnen, wie zuletzt mit „*Egal, wie Sie ihn tragen, Hauptsache Sie haben ihn: Den Organspendeausweis!*“ [1], an die deutsche Bevölkerung, sich mit der Thematik einer Organspende auseinanderzusetzen und einen Organspendeausweis auszufüllen. Dabei stehen aktuell 84% der Deutschen einer Organspende grundsätzlich positiv gegenüber, allerdings besitzen nur 36% einen Organspendeausweis [2]. Ängste und Unklarheiten oder gar Misstrauen nicht zuletzt in Folge des Organspendeskandals im Jahr 2012 lassen sich bei solch einem intimen Thema nicht einfach beseitigen. Insgesamt ist die Spendenbereitschaft ernüchternd. Im Jahr 2017 warteten in Deutschland 7.620 Patienten auf eine Spenderniere. Zugleich wurden so wenige Organe gespendet wie zuletzt vor 20 Jahren — nur 1.364 postmortale Spendernieren wurden in Deutschland transplantiert [3]–[5]. Neben den Kampagnen zur Spendenbereitschaft erfolgte unter Bundesgesundheitsminister *Jens Spahn* im April 2019 der Vorschlag einer Änderung des Transplantationsgesetzes, welche die Organspende optimieren sollte. Die Debatte zur Widerspruchslösung ist aktuell gescheitert [6], demnach wird die erweiterte Zustimmungslösung weiterhin die Möglichkeiten der Organspenden einschränken .

Mit dem Hintergrund des knappen Angebots an Spenderorganen ist es eminent, das jeweilige Organ möglichst sinnvoll einem Empfänger zuzuordnen und die Überlebensrate zu erhöhen. Das bedeutet, der zu erwartende Transplantationserfolg sollte unter anderem mit Hilfe eines guten immunologischen Matchings von Spender und Empfänger optimiert werden [7]. Gleichzeitig steigt die Zahl der Patienten für eine Re-Transplantation [8]. Um Re-Transplantationen zu vermeiden muss das Transplantatüberleben optimiert werden. Gleichzeitig müssen im Fall eines Transplantatversagen möglichst gute Chancen für eine Re-Transplantation geschaffen werden.

Derzeit liegt die Überlebensrate einer transplantierten Niere nach einem Jahr bei 92% und nach 5 und 10 Jahren bei 78% bzw. 47% [9], [10]. Beim Nieren-Transplantatversagen (NTx-Versagen) spielt das Auftreten von de novo donor-spezifischen Antikörpern (dnDSA) eine zentrale Rolle [11]. Immunisierte Patienten haben

aufgrund des höheren Risikos von Rejektionen und vorzeitigem Transplantatverlust Nachteile bei der Organvermittlung. Die Zusammenhänge zwischen dem Transplantat-Versagen und der Entstehung von dnDSA werfen viele Probleme in Bezug auf eine erfolgreiche Re-Transplantation auf. Dies impliziert u. a. die Wartezeit auf ein immunologisch „passendes“ Organ, die Auswahl der Immunsuppressiva und letztlich möglicherweise somit auch das Patientenüberleben. Die kritische Auseinandersetzung mit diesen Zusammenhängen soll in der vorliegenden Arbeit erfolgen.

1.1 Nierentransplantation

Eine terminale Niereninsuffizienz mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von <15 ml/min erfordert eine Nierenersatztherapie mittels Hämo- oder Peritonealdialyse bzw., als Therapie der Wahl für geeignete Patienten, eine Nierentransplantation (NTx). Eine erfolgreiche NTx erhöht dabei die Lebensqualität und senkt die Mortalität dieser Patienten im Vergleich zum Verbleib im chronischen Dialyseprogramm. Die NTx stellt darüber hinaus auch das kostengünstigere Nierenersatzverfahren dar [11], [12].

1.1.1 Geschichte der Nierentransplantation

Vor der ersten erfolgreichen Nierentransplantation (NTx) fanden zahlreiche missglückte Versuche statt. Angefangen hat die Geschichte 1902 mit der Transplantation einer Hundeniere durch den Österreicher *Ullmann*. Das Organ produzierte fünf Tage lang Urin, dann verstarb der Hund [13]. Nach vielen erfolglosen Versuchen transplantierte der Ukrainer *Voronoy* im Jahre 1933 die erste Leichenniere, jedoch setzte deren Funktion nicht ein. Die Blutgruppeninkompatibilität und Ischämie der Niere werden als Ursachen angenommen [14]. 1945 konnte *Hume* in Boston eine Patientin retten, indem er ihr eine Niere in die Ellenbeuge transplantierte. Die ihr transplantierte Kadaverniere funktionierte vier Tage lang und überbrückte somit eine drohende Niereninsuffizienz. Die erste langfristig erfolgreiche NTx erfolgte 1954 durch den Chirurgen *Joseph E. Murray* in Boston zwischen monozygotischen Zwillingen, für welche er 1990 den Nobelpreis für Medizin erhielt. Der Patient lebte neun Jahre mit intaktem Transplantat und verstarb dann an einem Herzinfarkt. Darauf folgte 1962 die erste erfolgreiche NTx nicht verwandter

Patienten durch den Franzosen *Küss* und schließlich die erste NTx in Deutschland durch *Nagel* und *Brosig* im Jahre 1963 [15], [16].

1.1.2 Aktuelle Statistik

In Deutschland stehen 10.107 schwer kranke Patienten im Jahr 2018 auf der Warteliste für ein Organ, nachdem sich im Vorjahr 5.462 Patienten registrieren ließen. Es gab 2017 nur 769 postmortale Spender bzw. 2.594 von ihnen gespendete Organe. Im zuletzt veröffentlichten Jahresbericht der Deutschen Stiftung Organtransplantation (DSO) wird die missliche Konstellation deutlich: *„Mit 9,7 Spendern pro Million Einwohner im Jahr 2017 sind die bundesweiten Organspendezahlen [...] stark gesunken“* [17]. Die Abnahme der Spendenbereitschaft betrug 9,5% im Vergleich zum Vorjahr und betraf alle Organe.

Der Rückgang zeigt sich auch bei den Nierentransplantationen deutlich. Er ist für die Jahre 2012 bis 2017 in der Abb. 1 dargestellt. Sowohl die Lebendspende als auch die postmortale Spende waren betroffen, sodass 2017 nur insgesamt 1.921 Transplantationen erfolgten. Postmortal sind dies ca. 25% weniger als vor fünf Jahren im Jahr 2012, nämlich 1.364 Nieren.

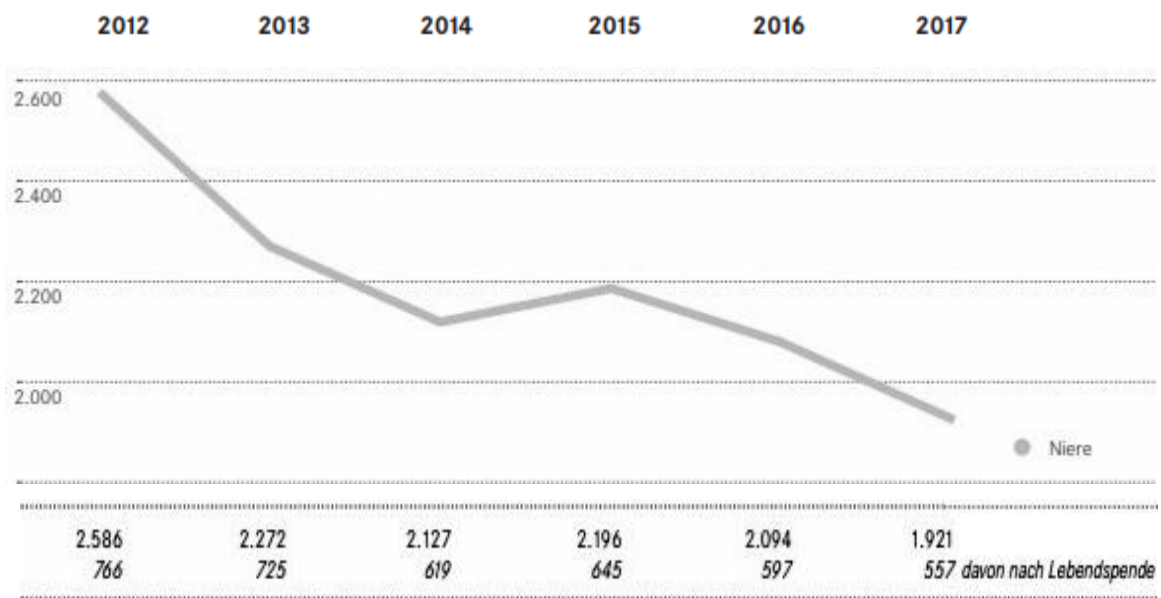


Abbildung 1: Transplantierte Nieren einschließlich Lebendspende-Transplantationen in Deutschland 2012-2017; adaptiert nach dem Jahresbericht der DSO 2017, P. Waage et al. [17]

Der relativ geringen Anzahl gespendeter Nieren standen 3.054 Anmeldungen auf die Warteliste für eine Transplantation gegenüber, wie die Abb. 2 zeigt. Dabei beinhaltete die aktive Warteliste 7.620 Patienten.

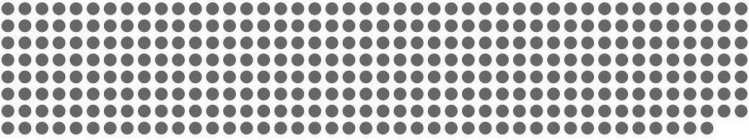
421 Registrierungen erfolgten für eine Re-Transplantation. Auf eine mögliche Re-Transplantation warten Patienten, bei denen ein bereits transplantiertes Organ versagt hat. 406 Patienten verstarben während sie auf eine Niere warteten [17], [18].

Warteliste Nierentransplantation inkl. Anmeldungen und Abgängen

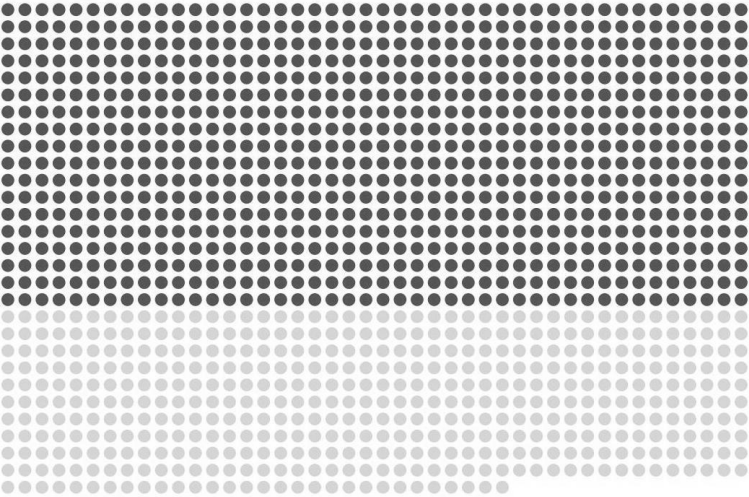
Deutschland 2017 | Anzahl

DSO 350

3.054 Anmeldungen

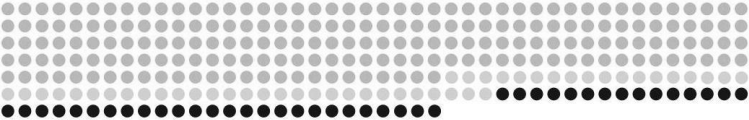


12.620 Warteliste 31.12.2017



● TRANSPLANTABEL 7.924 ● NICHT TRANSPLANTABEL 4.696

2.828 Abgänge



● TRANSPLANTIERT 1.921 ● SONSTIGES 501 ● VERSTORBEN 406

Abbildung 2: Warteliste Nierentransplantation; laut Jahresbericht der DSO 2017 [16]

1.2 Eurotransplant als Vermittlungsstelle

Die Stiftung Eurotransplant (ET) wurde 1967 von *van Rood* in den Niederlanden gegründet. ET ist die zentrale Vergabestelle für Spenderorgane in Deutschland, Belgien, Luxemburg, Niederlande, Österreich, Kroatien, Ungarn und Slowenien und vermittelt jedes Jahr über 7.000 Spenderorgane [19].

Um die Vermittlung eines Organs möglichst gerecht zu gestalten, basiert diese auf dem „Eurotransplant Kidney Allocation System“ (ETKAS). Dabei wird der Empfänger nach medizinischen und ethischen Faktoren ermittelt. Neben der Blutgruppenkompatibilität gehören der zu erwartende Erfolg, die Dringlichkeit, die Wartezeit, die Distanz zwischen Spende- und Empfängerzentrum und die nationale Organaustauschbilanz zu den Kriterien der Organvermittlung.

Der Erfolg wird dabei über die Übereinstimmung der Gewebemerkmale (HLA-Merkmale) zwischen Spender und Empfänger ermittelt. Herangezogen wird hier die Summe der Mismatches (siehe 1.3.2) der Antigene zwischen Spender und Empfänger. Patienten mit vollständiger Übereinstimmung erhalten ein Angebot vor allen anderen [20], hiervon ausgenommen werden Patienten des Acceptable Mismatch (AM)-Programms (siehe 1.2.2) [21].

Darüber hinaus wird die Mismatch-Wahrscheinlichkeit, also ein Organ mit maximal einem Mismatch angeboten zu bekommen, berücksichtigt. Diese Mismatch probability ist eine Berechnung der Wahrscheinlichkeit, mit der ein Angebot eingeht. Als Grundlage dient die Verteilung der HLA-Merkmale (HLA=Humanen Leukozyten-Antigene) in der Bevölkerung. Die Distanz ist wichtig, um die Ischämiezeit bis zur Anastomosierung im Empfänger möglichst gering zu halten. Angestrebt werden maximal 12 bis 24 Stunden, um eine adäquate Funktionsaufnahme zu ermöglichen.

Die Wartezeit hingegen berechnet sich ab dem ersten Tag der Dialyse, dem Startdatum im chronischen Dialyseprogramm.

Analog beginnt nach einem NTx-Versagen die Wiederaufnahme im chronischen Dialyseprogramm. Zudem regelt ein Korrekturfaktor die Bilanz und verhindert, dass ein Land mit wenig Spendern mehr Organe erhält als es vermittelt. Ein spezielles Computerprogramm erstellt eine Matchliste mit den wartenden Patienten [20], [21].

Dem ersten Patienten auf der Matchliste bzw. dessen Transplantationszentrum wird das

Spenderorgan als erstes angeboten. In Deutschland ist die Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO) als Koordinierungsstelle für die Weiterleitung verantwortlich. Wird das Organ vom Arzt angenommen, erfolgen Entnahme und Transport bis hin zur Transplantation [17], [21].

1.2.1 Wartelistenführung und Re-Transplantation

Das terminale Nierenversagen oder analog das Nierentransplantatversagen ergeben die Indikation zur NTx und die Möglichkeit zur Registrierung auf die Warteliste bei ET sofern die Nierenfunktion unter einer GFR von 15ml/min liegt. Über die Aufnahme eines Patienten auf die Warteliste entscheidet eine Transplantationskonferenz anhand der Richtlinien der Bundesärztekammer unter besonderer Einbeziehung der Notwendigkeit und Erfolgsaussicht. Auf die Warteliste aufgenommen werden Patienten, wenn eine längerfristig ausreichende NTx-Funktion mit einer Lebensverlängerung oder eine verbesserte Lebensqualität zu erwarten sind. Dazu müssen der medizinische und psychische Gesamtzustand des Patienten sowie die individuelle Erfolgsaussicht herangezogen werden. Dem gegenüber stehen die Kontraindikationen zur NTx und damit auch zur Aufnahme auf die Warteliste. Diese ergeben sich bei hohem Operationsrisiko oder wenn der längerfristige Erfolg in Frage gestellt wird. Dazu gehören z. B. schwerwiegende Erkrankungen anderer Organe wie schwerwiegende kardiovaskuläre Erkrankungen oder bestimmte Tumoren, durch Immunsuppression potenziell aggravierende Infektionskrankheiten und/oder schwerwiegende vorhersehbare operative Probleme. Auch eine unzureichende Compliance (Mitarbeit des Patienten) kann gegen eine NTx sprechen. Die genannten Kontraindikationen können nicht nur zur Ablehnung einer Aufnahme auf die Warteliste, sondern auch zur Abmeldung von der Warteliste führen [21].

Es verstarben 461 Patienten (3,8 %) im Jahr 2018 auf der Warteliste bei ET. Darüber hinaus erfolgten 518 Abmeldungen (4,3%) von der Warteliste aufgrund von unzureichender Transplantabilität oder sonstiger Gründe der Patienten [22]. Bei einer Listung zur Re-Transplantation kommen zudem noch kumulative Risiken wie Krebs oder kardiovaskuläre Erkrankungen hinzu. Verlängert sich die Wartezeit auf eine Re-

Transplantation, so ist dies mit einem erhöhten Risiko für eine akute Transplantatabstoßung — auch akute Rejektion genannt — innerhalb der ersten sechs Monate nach Re-Transplantation verbunden. Insgesamt impliziert eine längere Wartezeit auf eine Re-Transplantation schlechtere Ergebnisse bei Patienten und Transplantaten [8], [23]. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich u. a. mit Einflussfaktoren, die zu einer erfolgreichen Re-Listung und somit zu einer Re-Transplantation mit möglichst positivem Langzeiterfolg führen.

1.2.2 Besondere Regelungen

Um Chancengleichheit zu gewähren, aber zur gleichen Zeit auch schicksalhafte Nachteile auszugleichen, wurde neben der Wartezeit auch die relative Bevorzugung von Patienten mit bestimmten Merkmalen festgelegt.

Hohe Dringlichkeit

Patienten können vorrangig ein Organangebot erhalten, wenn eine lebensbedrohliche Situation ohne NTx vorliegt. Dies liegt vor, wenn keine Möglichkeit zur Shuntlegung oder Bauchfelldialyse gegeben ist oder eine Suizidalität attestiert wird [21].

AM-Programm

Im Acceptable Mismatch Program (AM-Programm) können hoch immunisierte nierenkranke Patienten (PRA > 85 %) ohne sehr lange Wartezeiten ein passendes Organ erhalten [24] [25]. Im normalen ET-Vergabesystem hätten diese Patienten sehr lange Wartezeiten. Im AM-Programm erhalten sie ein Organangebot vor allen anderen, es gelten auch andere Blutgruppenregelungen [21].

Senior-Programm

Im Eurotransplant Senior-Programm (ESP) können über 65-jährige Patienten eine Niere aus der gleichen Altersgruppe erhalten. Auch hier verkürzt sich die Wartezeit [26]. Die Übereinstimmung der HLA-Merkmale wird nicht berücksichtigt, da ihre Bedeutung aufgrund kürzerer Lebenserwartung geringer ausfällt, stattdessen wird Wert auf kurze Ischämiezeiten durch regionale Allokation gelegt [21].

1.3 Immunologische Komponenten

Bei einer NTx handelt es sich um eine allogene Transplantation, ausgenommen wenn Spender und Empfänger monozygote Zwillinge sind. Die allogene Transplantation bezeichnet eine Übertragung von Gewebe oder einem Organ, hier einer Niere, zwischen genomisch nicht identischen Personen und ist die häufigste Form bei der Transplantation von Organen. Es können also dizygote Zwillinge, Familienmitglieder oder fremde Menschen Spender bzw. Empfänger sein. Im Gegensatz zur genomischen Identität müssen bei der allogenen Transplantation immunologische Faktoren berücksichtigt werden, um eine Transplantation erfolgreich zu gestalten. Dabei ist die Blutgruppenverträglichkeit wichtig für eine Transplantation, während die Gewebeverträglichkeit bzw. Histokompatibilität die Überlebensdauer der transplantierten Niere erhöht. [25]

1.3.1 Humane Leukozyten-Antigene (HLA)

Die Rolle des Major Histocompatibility Complex (MHC) bezüglich einer Abstoßungsreaktion wurde zunächst von *Bover* vorgeschlagen und anschließend wurden die beteiligten Gene in Mäusen von *Gorer* entdeckt. Sind Spender und Empfänger inkompatibel in Bezug auf die Antigene des MHC, werden ausgeprägte Immunantworten hervorgerufen. Daneben gibt es die Antigene des Minor Histocompatibility Complex (MiHA), welche geringere Reaktionen hervorrufen. Beim Menschen wurden die Antigene des MHC in den frühen 1950er Jahren als erstes auf Leukozyten identifiziert und werden daher als Humane Leukozyten-Antigene (HLA) bezeichnet. Sie sind auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6 kodiert und lassen sich in zwei Klassen einteilen [25], [27].

Die Moleküle der HLA-Klasse-I (HLA-A, -B und -C) finden sich auf fast allen kernhaltigen Zellen außer den Erythrozyten, insbesondere auf Antigen präsentierenden Zellen, Makrophagen, B-Lymphozyten und Endothelzellen [28]. Wird ein fremdes Peptid erkannt, werden zytotoxische Substanzen ausgesondert oder das Apoptoseprogramm der Zelle aktiviert. Sie präsentieren beim Abbau von Proteinen im Zytosol entstehende Peptide und stimulieren T-Lymphozyten, die das CD8⁺ Merkmal tragen.

Die Moleküle der HLA-Klasse-II (HLA-DP, -DQ, -DR) sind primär auf immunkompetenten Zellen wie den Antigen präsentierenden Zellen, B-Lymphozyten, Makrophagen und

dendritischen Zellen zu finden. Sie nehmen fremde Peptide über Endozytose auf und spalten sie in intrazellulären Vesikeln zu Peptiden. Nach Bindung an den HLA-II-Komplex, werden sie den T-Helferzellen mit CD4⁺ Merkmal präsentiert.

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat eine Nomenklatur für das HLA-System erstellt. Dabei wird ein zweistelliger oder vierstelliger Code für das molekulargenetische Ergebnis einer low-resolution (z. B. HLA-A1*01) oder high-resolution (z. B. HLA-A1*0101) HLA-Testung aufgeführt. Die ersten beiden Ziffern bezeichnen die Antigen- und die letzten beiden die Alleldifferenz [25], [28]. Die Typisierung erfolgt häufig bis zu einer bestimmten Auflösung, da die Anzahl an HLA-Allelen stetig wächst und die einzigartige Bestimmung langwierig ist.

Die HLA-Moleküle präsentieren Antigene und erzeugen auf verschiedene Reize eine Immunantwort [29]. Die Antigene haben verschiedene Epitope als Bindungsstellen für Antikörper [30]. Bilden dabei nicht etwa Bakterien oder Viren den Stimulus, sondern ein allogenes Transplantat mit seinen vom Empfänger als fremd erkannten Oberflächenmolekülen, so sind die Abwehrmechanismen bis zu dessen Abstoßung tätig.

Die Zellen des Nierentransplantats präsentieren nicht nur für den Empfänger fremde Peptide, sondern besitzen zudem auch fremde HLA-Moleküle. Zum einen können es Zellen im Transplantat sein, welche von den Lymphozyten des Empfängers angegriffen werden. Zum anderen treffen immunkompetente Zellen aus der transplantierten Niere auf die Lymphozyten des Empfängers. Etwa 0,1 bis 10 % der Empfänger-Leukozyten reagieren auf die fremden HLA-Moleküle, wenn Spender und Empfänger keine gute Kompatibilität aufweisen, was eine starke Immunreaktion erklärt. Die Transplantationsantigene können direkt über Empfänger-T-Lymphozyten mit spezifischem Rezeptor für die HLA-Moleküle des Spenders erkannt werden. Die indirekte Erkennung läuft über die Aufnahme fremder Proteine mittels Antigen präsentierender Zellen und deren gemeinsame Präsentation mit den eigenen HLA-Molekülen [25], [28].

1.3.2 HLA-Matching

Die HLA-Moleküle spielen über die Aktivierung der T-Lymphozyten eine zentrale Rolle in der Erkennung nicht körpereigenen Gewebes. Um eine Abstoßung des Nierentransplantats zu vermeiden ist deren Abgleichung zwischen Spender und

Empfänger sinnvoll, ein so genanntes HLA-Matching [31]. Das heißt, bevor ein Patient auf die Warteliste für eine NTx aufgenommen wird, erfolgt eine Typisierung seiner Gewebemerkmale (HLA-Merkmale) und der HLA-Antikörper. Die Erfassung der HLA-Merkmale hat eine große Bedeutung für die bevorstehende Transplantation, denn möglichst wenige Mismatches, also Nichtübereinstimmungen, erhöhen den Transplantationserfolg. Für die Kompatibilität der Merkmale HLA-A, -B und DR-Antigene konnte ein hochsignifikanter Effekt ($p < 0,0001$) nachgewiesen werden [32]. Daher werden v. a. diese Merkmale bestimmt. Sie haben jeweils zwei mögliche Antigene, sodass sich null bis sechs Mismatches zwischen Spender und Empfänger ergeben können. Null Mismatches wären ideal, denn es läge eine optimale immunologische Übereinstimmung vor [33]. Diese sogenannten „Full House Nieren“, also Nieren mit kompletter Kompatibilität, haben den besten langfristigen Transplantationserfolg.

Die Bestimmung der HLA-Antikörper wird quartalsweise oder bei zwischenzeitiger Schwangerschaft, Transfusion oder Transplantation wiederholt. Zum Nachweis dieser wird das Serum des Patienten gegen 50-60 HLA-typisierte Zellen untersucht. Dabei gibt der Wert der Panel-reaktiven Antikörper (PRA) den Zellanteil in Prozent an, bei dem eine Bindung zum Serum des Patienten erfolgte. Dieser Wert zeigt also, mit wie viel Prozent der Bevölkerung der getestete Patient ein positives Crossmatch aufweisen würde. Das so bestimmte Antigen kann als „nicht akzeptables Antigen“ bei ET registriert werden. Hat ein Patient einen PRA $> 5\%$, gilt er als immunisiert [25], [33].

Eine vollständige Verträglichkeit kann trotz Übereinstimmung des HLA-Systems bei einer allogenen Transplantation nicht erreicht werden, da auch die MiHA immunologisch erkannt werden und zu einer Abstoßungsreaktion führen können [25].

1.3.3 HLA-Epitop-Matching

HLA-Antikörper können als spezifisch für Epitope gesehen werden [34]. Das bedeutet, dass sie ein HLA-Epitop anstelle eines gesamten HLA-Antigens erkennen. Dies wurde zwar bereits in den frühen Zeiten der Histokompatibilitätstests erkannt, tatsächlich laufen aber erst derzeit Diskussionen über die klinische Umsetzung und Anwendung entsprechender Algorithmen bei der Organverteilung [35].

Ein HLA-Antigen wird als eine Sammlung von Epitopen mit Aminosäuresequenz-

unterschieden betrachtet. Bestimmt werden die einzelnen Epitope nach dem Bindungsverhalten der Proteinepitope zu den Paratopen der Antikörper [34].

Die Epitope haben zwei unterschiedliche Eigenschaften. Zum einen ist es die Antigenität, also die Reaktivität mit einem Antikörper und zum anderen die Immunogenität, also die Fähigkeit eine Antikörperreaktion auszulösen [34].

Das Verständnis dieses Konzeptes ist für die Beurteilung des Matchings klinisch relevant. Als wichtige Risikofaktoren für die Abstoßung und das NTx-Versagen sollte die Spender-Empfänger-Kompatibilität eher anhand der Epitope statt der Antigene beurteilt werden [34]. Dabei ist nicht nur ein Matching über einen Abgleich relevant, sondern vielmehr das Verständnis der Epitop-Kompatibilität [35]. In einer Studie von *Lachmann et al.* [36] ergab die experimentelle Analyse der Epitopspezifitäten, dass 64 % der Klasse-I-Antikörper, die klassisch als Nicht-DSA bezeichnet werden, donor-epitop-spezifische Antikörper waren.

Darüber hinaus wurde gezeigt, dass sowohl das Absetzen von Immunsuppressiva als auch die Transplantatektomie (TPE) auf unterschiedliche Art zur Entstehung von dnDSA beitragen. Während Erstgenanntes zur Zunahme von Klasse-II-Antikörpern führte, fanden sich nach einer Transplantatektomie vermehrt Klasse-I-Antikörper. Interessanterweise war der Anstieg der Klasse-II-Antikörper nach Absetzen der Immunsuppression aber Belassen des Transplantates höher als der Anstieg von Klasse-I-Antikörpern. Es wird angenommen, dass letztere nicht nachweisbar sind, da sie an HLA-Klasse-I-Moleküle binden, die anders als Klasse-II-Moleküle in der Spenderniere exprimiert werden. Aus diesem Grund können Antikörper der Klasse-I im Serum unentdeckt bleiben, solange das Transplantat in situ bleibt. Passend dazu wurde festgestellt, dass eine Transplantatektomie allein zu vermehrtem Auftreten von HLA-Antikörpern führte, wobei die der Klasse-I, jedoch nicht die Klasse-II signifikant zunahmen [36].

1.3.4 Crossmatch

Sobald die DSO einen Spender an das regionale Labor meldet, werden bei diesem eine Gewebetypisierung und eine lymphozytäre Kreuzprobe (Crossmatch) zur Bestimmung der Spender-Empfänger-Kompatibilität durchgeführt. Die HLA-Testung erfolgt analog der Typisierung beim Empfänger. Das Crossmatch wird mit dem Serum des potenziellen Empfängers und den mononukleären Zellen des peripheren Blutes des Spenders durchgeführt. Es wird das Serum der letzten Quartalstestung oder im Falle einer neu aufgetreten Immunisierung ein frisches verwendet. Liegt beim möglichen Empfänger eine Immunisierung vor, d. h. der PRA-Wert ist größer als 5%, wird ein zusätzliches Crossmatch mit B- und T-Lymphozyten des Spenders notwendig [25].

Ein positives Crossmatch stellt eine Kontraindikation für die NTx dar, da es sowohl mit einer geringeren Transplantatüberlebenszeit als auch mit einer akuten Rejektion assoziiert ist [37]. Bei einem hoch immunisierten Patienten (PRA > 85%) ist das Crossmatch mit dem potenziellen Spender fast immer positiv, da sich aufgrund früherer Schwangerschaften, Transfusionen oder Transplantationen Antikörper gegen viele HLA-Antigene gebildet haben [25], [38]. Wie erwähnt, kann der Patient im AM-Programm transplantiert werden, um die sonst geringe Transplantationswahrscheinlichkeit zu umgehen. Dabei werden die Antigene identifiziert, gegen die der potenzielle Empfänger noch keine Antikörper gebildet hat. Sind seine HLA-Antigene und die akzeptablen Mismatches mit denen des Spenders kompatibel, kann eine Transplantation erfolgen [38].

1.4 Donor-spezifische Antikörper

Bei der allogenen Transplantation finden sich auf der Spenderniere spezifische Gewebemerkmale, die HLA-Antigene, die vom Immunsystem des Empfängers als fremd erkannt werden. Das Immunsystem versucht daraufhin sie mit Antikörpern zu eliminieren, was zu einer akuten oder chronischen Abstoßung führen kann. Diese donor-spezifischen Antikörper (DSA) richten sich also gegen die Spenderniere und werden als de novo DSA (dnDSA) bezeichnet, wenn sie nach einer Transplantation neu auftreten [39], [40]. Die Abb. 3 zeigt einen deutlichen Überlebensnachteil für das Transplantat beim Auftreten von dnDSA, somit gilt deren Auftreten als Risikofaktor für ein NTx-Versagen [41].

Die dnDSA stellen eine große Herausforderung dar, insbesondere im Zusammenhang mit der antikörpervermittelten Rejektion eines NTx. Die Bedeutung und Therapie sind derzeit ungeklärt und bedürfen weiterer Forschung [42].

Diese Arbeit beschäftigt sich mit den Zusammenhängen, die das Entstehen von dnDSA begünstigen und deren Auswirkungen. Es soll in diesem Zuge untersucht werden, ob das Auftreten der dnDSA mit dem so genannten PIRCHE-Algorithmus vorhergesagt werden kann. In einer aktuellen Untersuchung konnte bereits gezeigt werden, dass dieser dabei helfen könnte, Mismatches zu identifizieren und das Risiko für dnDSA zu reduzieren [43].

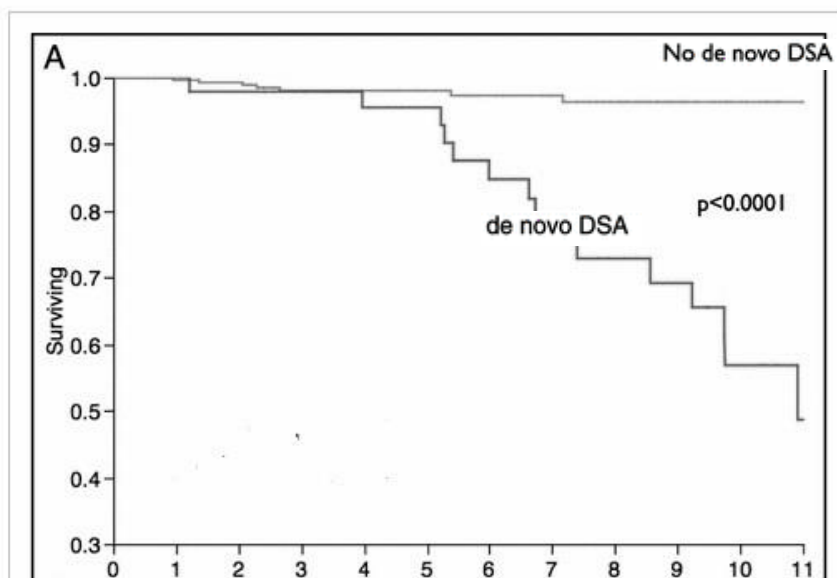


Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurven zum NTx-Überleben bei Patienten mit und ohne dnDSA; adaptiert nach „Evolution and Clinical Pathologic Correlations of De Novo Donor-Specific HLA Antibody Post Kidney Transplant“, Wiebe et. al. [41]

1.5 Immunsuppressive Therapie

Nach einer allogenen Nierentransplantation erhalten die Patienten eine immunsuppressive Therapie zur Vermeidung einer Schädigung oder Abstoßung des NTx. Die Immunsuppressiva hemmen jedoch nicht nur die Immunantwort auf das Spenderorgan, sie vermindern auch die körpereigene Infektabwehr und können eine Reihe an möglichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen zur Folge haben [39]. Ziel ist es, ein Tolerieren der Spenderniere zu erreichen und gleichzeitig genügend Abwehrkraft zu erhalten.

Die Abb. 4 dient dem besseren Verständnis der im Folgenden beschriebenen Immunsuppressiva. Dargestellt wird ihre Wirkung auf verschiedene Phasen der Aktivierung von alloreaktiven T-Zellen.

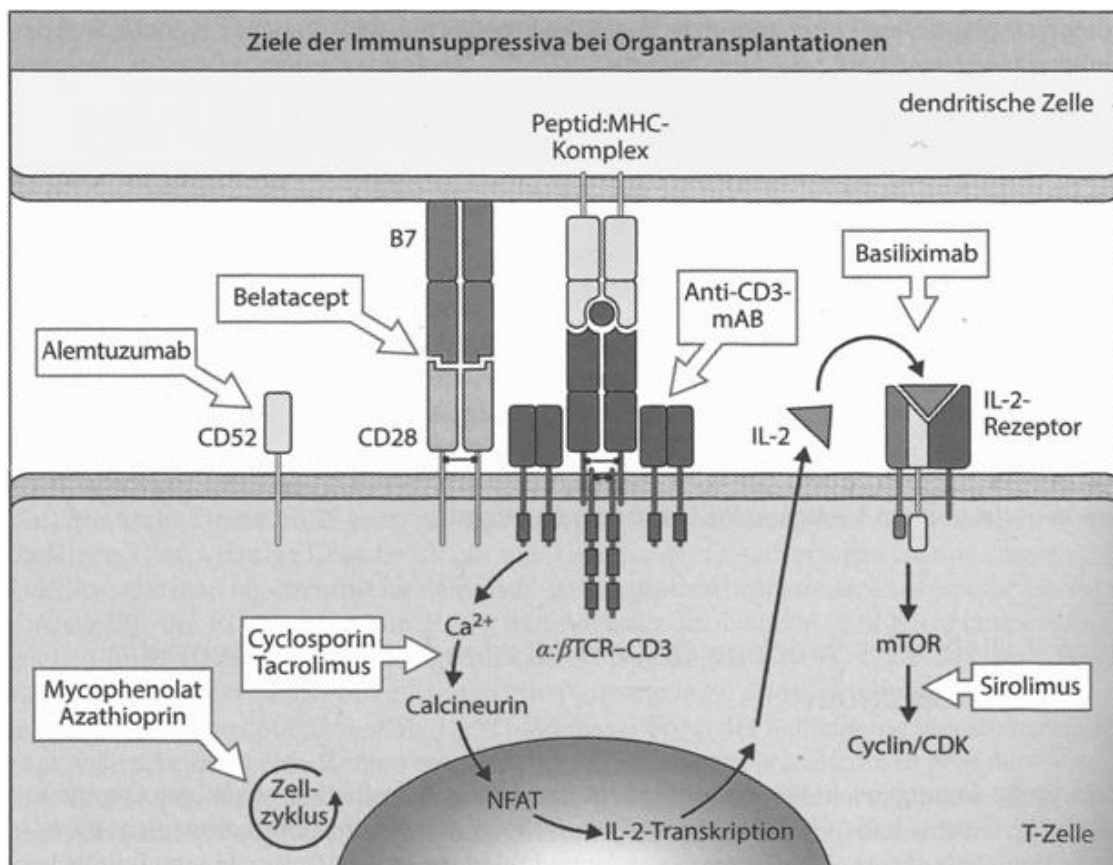


Abbildung 4: Die Wirkung von Immunsuppressiva auf verschiedene Phasen der alloreaktiven T-Zellen; nach Janeway Immunologie, Kenneth Murphy et al. [39]

1.5.1 Induktionstherapie

Die KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) empfiehlt eine immunsuppressive Therapie, bestehend aus einer Kombination mehrerer Medikamente, vor oder während der NTx zu beginnen [44].

1.5.1.1 Monoklonale Antikörper

Gegen verschiedene physiologische Zielstrukturen werden Antikörper eingesetzt, um einer Abstoßung oder entzündlichen oder cytotoxischen Reaktionen vorzubeugen [39]. Antithymozytenglobulin bezeichnet eine Mischung verschiedener Antikörperspezifitäten. Dabei wird das Thymoglobulin (Thymoglobulin®) in Kaninchen produziert. Es baut T-Zellen ab, moduliert verschiedene Oberflächenantigene von Lymphozyten und beeinträchtigt die Funktion verschiedener Immuneffektorzellen [45].

Der CD25-Antikörper Basiliximab (Simulect®) blockiert den IL-2-Rezeptor und verhindert somit die T-Zell Aktivierung. Es wird in der Induktionstherapie nach NTx eingesetzt und reduziert die Gefahr einer akuten Abstoßung in den ersten zwölf Monaten. Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Übelkeit und Harnwegsinfekte werden auf die gesamte immunsuppressive Therapie zurückgeführt [46].

1.5.2 Erhaltungstherapie

Die Standard-Erhaltungstherapie ist eine dreifache Kombinationstherapie aus Glukokortikoid, Calcineurininhibitor und Proliferationshemmer.

Die KDIGO Leitlinien empfehlen als Immunsuppression einen Calcineurininhibitor, dabei Tacrolimus als erste Wahl, ein Glukokortikoid und Mycophenolat [39], [44].

1.5.2.1 Glukokortikoide

Die Glukokortikoide wie Prednisolon (Decortin H®) oder Methylprednisolon (Urbason®) gehören mit Ihrer Reduktion der Autoimmun- und Entzündungsreaktion zur Standardtherapie. Über die Regulierung der Expression vieler Gene wirken sie stark antiinflammatorisch. Sie können proinflammatorische Gene wie IL-1 β oder TNF- α unterdrücken, aber auch die Expression entzündungshemmender Gene wie Anxa1 fördern. Dabei reduzieren sie zum einen die Produktion von Entzündungsmediatoren wie Cytokinen und Prostaglandinen. Zum anderen verhindern sie die Einwanderung der Entzündungszellen über das Blockieren der Expression der Adhäsionsmoleküle. Weiterhin fördern sie die über Endonucleasen die Apoptose in Eosinophilen und Lymphozyten. Therapeutisch wirken sie über deutlich höhere Dosen als die natürliche Dosis der Kortikosteroidhormone stark immunsuppressiv. Nebenwirkungen sind u. a. Wasseransammlungen im Gewebe, Zunahme des Körpergewichts, Diabetes, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Osteoporose über die Hemmung der Osteoblastenfunktion. Um diese möglichst gering zu halten, werden Glukokortikoide mit anderen Medikamenten kombiniert [39], [47], [48].

1.5.2.2 Calcineurininhibitoren

Wie der Name erahnen lässt, hemmen die Calcineurininhibitoren (CNI) Tacrolimus (Prograf®, Advagraf®) und Ciclosporin (Cyclosporin A®, Sandimmun®) die Phosphataseaktivität des calciumabhängigen Enzyms Calcineurin. Dazu bilden sie Komplexe mit Immophilinen, Ciclosporine mit Cyclophilinen und Tacrolimus mit FK-bindenden Proteinen (FKBP). Die Inhibierung verhindert die Aktivierung des Transkriptionsfaktors NFAT und die Proliferation der T-Zellen. Bei der Dosierung der CNI muss ein Gleichgewicht zwischen schützenden Immunreaktionen und der Suppression erreicht werden [39]. Als Nebenwirkungen werden Nephro- und Neurotoxizität, Diabetes mellitus und Hypertonie beschrieben [49], letztere ist bei Tacrolimus etwas geringer ausgeprägt [50]. Die Nutzen-Risiko-Relation erscheint bei Tacrolimus besser, weshalb es als CNI der ersten Wahl Anwendung findet [44], [49]. Eine Reduktion von CNI scheint mit einem erhöhten Risiko für dnDSA einherzugehen[51].

1.5.2.3 Proliferationshemmer

Die Hauptvertreter der Proliferationshemmer sind Mycophenolat-Mofetil (CellCept®) und Mycophenolat-Natrium (Myfortic®). Über das Inhibieren der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase (IMPDH) wird die de-novo Synthese von Guanosintriphosphat blockiert. Dieses beeinflusst die Proliferation von B- und T-Lymphozyten und führt u. a. zu deren Apoptose und supprimiert die Zytokinsynthese [39], [52]. Die Wirkungen dieser Medikamente betreffen alle Gewebe, deren Zellen sich teilen, z. B. Haut, Magen-Darm-Trakt und Knochenmark. Somit können Haarverlust, Epithelschädigungen oder eine erhöhte Infektanfälligkeit auftreten. Um die häufigen gastrointestinalen Nebenwirkungen zu reduzieren, wurde das magensaftresistente Myfortic entwickelt. Bei diesem ist die Absorption verlangsamt und das Zeitfenster bis zur höchsten Konzentration kann variabel gestaltet werden [39], [53], [54].

1.5.3 Alternative Medikation

Neben der Standardmedikation können weitere Medikamente die Therapie ergänzen bzw. bei bestimmten Indikationen die o. g. Präparate ersetzen.

1.5.3.1 mTOR-Inhibitoren

Sirolimus (Rapamune®) und Everolimus (Certican®) binden wie Tacrolimus an Immunophiline der FKBP-Gruppe. Everolimus weist eine kürzere Halbwertszeit auf, bei ansonsten nahezu identischem Nebenwirkungsprofil [55]. Dieser Komplex hemmt allerdings nicht Calcineurin, sondern die Kinase mammalian bzw. mechanistic Target of Rapamycin (mTOR). mTOR geht über die Wirkung verschiedener Wachstumsfaktoren eine Bindung mit den Proteinen Raptor oder Rictor, ein. Der Komplex mit Raptor, mTORC1, wird von Rapamycin inhibiert und verringert somit das Zellwachstum und die Proliferation der T-Zellen und spricht Tumorzellen an [56]. Unerwünschte Wirkungen sind Wundheilungsstörungen, Anämie, Stoffwechselstörungen bis hin zu erhöhtem Krebsrisiko [57].

1.5.3.2 Belatacept

Belatacept (Nulojix®) ist ein Fusionsprotein und verhindert über die Bindung von B7 die Costimulation von CD28. Damit wird die T-Zellaktivierung gestört [32]. Belatacept gehört zu den neueren Immunsuppressiva, im Vergleich zu Ciclosporin A konnten nach sieben Jahren signifikant höhere Patienten- und Transplantatüberleben sowie eine bessere Nierenfunktion gezeigt werden [58]. Allerdings birgt es innerhalb des ersten Jahres ein höheres Risiko für eine akute Abstoßungsreaktion des NTx und ein Risiko für lymphoproliferative Erkrankungen mit oft tödlicher Malignität [59].

1.6 Nierentransplantatversagen

Ein langfristiges Überleben des NTx stellt die Medizin fortwährend vor eine Herausforderung. Während die Ein-Jahres-Überlebensrate bei >90% liegt, beträgt die Halbwertszeit für die Funktionsfähigkeit bei Leichennierentransplantaten 8,6 und bei Lebendspenden 12,1 Jahre [9], [39], [60].

Zu den Risiken für eine kürzere Überlebenszeit des NTx zählen u. a. eine verzögerte Funktionsaufnahme, die Häufigkeit vorausgegangener Abstoßungen, hohes Spenderalter, Hypertonie, ein hochgradiges Mismatching und eine vorbestehende immunologische Sensibilisierung mit einem PRA-Wert >50%. Die besseren Ergebnisse bei Lebendspenden verdeutlichen die Unterschiede der Organqualität und die Bedeutung des Einhaltens kurzer Ischämiezeiten [60].

Trotz besserer Kenntnisse über die Mechanismen einer Rejektion und neuer immunsuppressiver Therapiemöglichkeiten sind dnDSA ein wesentlicher Risikofaktor für die akute und chronische Antikörper-vermittelte Abstoßung und das vorzeitige Transplantatversagen [61].

1.6.1 Ursachen

Ein NTx-Versagen kann aufgrund von frühen oder späten Fehlfunktionen bzw. einer Abstoßungsreaktion erfolgen. Das spät einsetzende NTx-Versagen resultiert meist aus einer antikörpervermittelten Rejektion, die durch komplexe Immunreaktionen zwischen dem Spenderorgan und dem Immunsystem des Empfängers im Rahmen der Entwicklung von dnDSA verursacht wird. Dabei werden die Alloantigene der Spenderniere als fremd erkannt und die gegen die HLA-Moleküle gerichteten Antworten der T-Lymphozyten des Empfängers bewirken die Abstoßung. Die Übereinstimmung der HLA-Moleküle zwischen Spender und Empfänger erhöht die Wahrscheinlichkeit auf Erfolg. Aber auch bei HLA-identischen Geschwistern kann es zur Abstoßung kommen, da die Unterschiede der MiHA bei einer allogenen NTx immer Potenzial für Immunreaktionen beinhalten [28], [33], [39].

Die chronische Allograftvaskulopathie ist eine häufige Ursache für ein NTx-Versagen. Dabei führen arteriosklerotische Ablagerungen in den Blutgefäßen des NTx zu Ischämie und Atrophie bis hin zum Funktionsverlust. Ursächlich scheinen insbesondere akute Rejektionen zu sein, in denen sowohl Antikörper als auch alloreaktive T-Effektorzellen mit dem Nierenendothel reagieren [39].

Obwohl ein spätes NTx-Versagen als Folge einer Rejektion gesehen wird, kann in Wirklichkeit meist nur schwer festgestellt werden, ob die Ursache tatsächlich in der Immunreaktion zu finden ist. Alternativ kommen auch Schädigungen in Betracht, die nicht durch das Immunsystem hervorgerufen werden oder eine Kombination beider Ursachen [39].

Auch die verminderte Patientencompliance und inkorrekte Medikamenteneinstellung können zum NTx-Versagen beitragen.

1.6.2 Transplantat-Rejektion

Die Rejektion des NTx erfolgt durch immunologische Abwehrreaktionen des Empfängers. Die BANFF-Klassifikation ermöglicht die diagnostische Einteilung histologischer Biopsie-Befunde und somit die Diagnose einer Transplantat-Rejektion. Dabei wird der histologische Befund in eine von sechs Kategorien eingeteilt. Die Kategorien der akuten Abstoßungen (2-4) sind klinisch gesehen die relevantesten [62].

Kategorie	Befund
1. Normal oder unspezifische Veränderungen	
2. Antikörpervermittelte Veränderungen	dokumentierte zirkulierende donorspezifische Antikörper oder: bei Transplantatglomerulopathie und/oder peritubulärer mehrschichtiger Kapillar-Basalmembran genügt bei Abwesenheit aktueller Antikörper eine zuvor diagnostizierte AMR oder früherer Nachweis von DSA aktiv, chronisch oder chronisch-aktiv
3. Borderline-Veränderungen	Tubulitis und/oder interstitielle Entzündung „verdächtig“ auf akute T-Zell-vermittelte Abstoßung
4. T-Zell-vermittelte Abstoßung	akut oder chronisch-aktiv
5. Interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie	kein Nachweis einer spezifischen Ätiologie, 3 Schweregrade
6. Sonstige Veränderungen	nicht auf chronische oder akute Abstoßungen zurückzuführen, z. B. BK-Virus

Tabelle 1: BANFF-Klassifikation; adaptiert nach "A 2018 Reference Guide to the Banff Classification of Renal Allograft Pathology" [62]

1.6.2.1 Hyperakute Rejektion

Bei der hyperakuten Rejektion kommt es innerhalb weniger Minuten nach Transplantation, nach dem Öffnen der Gefäßklemmen, zur Mikroembolisation und damit zur Nekrose des Spenderorgans. Die Rejektion erfolgt durch Aktivierung des Komplementsystems, induziert von präformierten zytotoxischen Antikörpern gegen Klasse-I-Antigene oder durch eine Blutgruppeninkompatibilität. Die Antikörper können dabei durch vorausgegangene Schwangerschaften, Bluttransfusionen oder Transplantationen entstanden sein. Die Zielantigene befinden sich auf dem Endothel der Spenderniere und demnach kommt es bei Aktivierung zum thrombotischen Verschluss. Eine Therapie ist nicht möglich. Durch Tests auf Sensibilisierung gegen Spenderantigene vor der Transplantation, das Crossmatching, ist diese Rejektion sehr selten [25], [60].

1.6.2.2 Akute Rejektion

Zeichen für eine akute Rejektion sind der Rückgang der Urinausscheidung, steigendes Serumkreatinin und Blutdruckanstieg. Die akute Funktionsverschlechterung geht mit typischen pathohistologischen Veränderungen einher. Über 50% der Transplantierten erleidet mindestens eine akute Abstoßungsreaktion [60].

Die akute Abstoßung wird hauptsächlich durch die Infiltration von T-Zellen in das NTx verursacht, was inflammatorische und zytotoxische Wirkungen auslöst.

Es wird zwischen zellulärer und humoraler (antikörper-vermittelter) Abstoßung unterschieden. Bei der erstgenannten finden sich interstitielle Infiltrationen mit mononuklearen Zellen und eine Ruptur der Basalmembran. Im Gegensatz dazu finden sich bei der humoralen eine Schwellung des Endothels, fibrinoide Nekrosen der Arteriolen und evtl. Fibrinthromben in den peritubulären Kapillaren. In besonders ungünstigen Rejektionen kann eine Nierenrindennekrose diagnostiziert werden. Die Abstoßung kann auch gemischt, zellulär und humoral, sein [60], [63].

1.6.2.3 Chronische Allograft-Dysfunktion

Die chronische Allograft-Dysfunktion ist die häufigste Ursache für ein NTx-Versagen nach einem Jahr nach NTx. Eine genaue Inzidenz ist nicht beschrieben, da keine universellen Kriterien vorhanden sind [60]. Es ist ein multifaktorieller Prozess, an dem sowohl Immun- als auch Nicht-Immunmechanismen beteiligt sind [64]. Steigende Serumkreatinin- und Proteinurie-Werte sowie Hypertonie sind Anzeichen einer langsam aber stetig zunehmenden Funktionsverschlechterung der transplantierten Niere. Pathohistologisch finden sich Gefäßläsionen, verdickte Gefäßwände ähnlich einer thrombotischen Mikroangiopathie, sowie eine Transplantatglomerulopathie, d. h. große sklerotische Glomeruli mit gedoppelten Gefäßwänden. Typisch sind ebenfalls eine interstitielle Fibrose und Tubulusatrophie (IFTA). Dabei ist u. a. die peritubuläre Basalmembran gesplittet und interstitiell lässt sich eine diffuse Fibrose erkennen. Zur differentialdiagnostischen Abgrenzung werden Ablagerungen von Kollagen IVa3 und Laminin-β2 diagnostiziert [27], [64], [60]. Die genannten Merkmale tragen zur Progression des Verlustes der Nierenfunktion bei.

1.6.3 Pathophysiologie

Die klassische Rejektion ist T-Zell-vermittelt. Ein NTx trägt antigenpräsentierende Zellen des Spenders mit Komplexen aus HLA-Molekülen und Peptiden an ihrer Oberfläche. Diese verlassen das NTx und gelangen über das Blut in die T-Zone der sekundären lymphatischen Organe wie Lymphknoten und Milz. Hier aktivieren sie speziell die T-Lymphozyten des Empfängers, deren T-Zell-Rezeptoren zusammen mit den Spenderpeptiden spezifisch an die Spender-HLA-Moleküle binden können. Es handelt sich dabei um CD4- und CD8-T-Zellen. Letztlich wandern diese als aktivierte T-Effektorzellen ins NTx und greifen es an. Dieser Mechanismus wird als **direkte Allogenerkennung** bezeichnet und ist in der Abb. 5 links dargestellt. Dabei ist die Interaktion zwischen der antigenpräsentierenden Zelle (hier dendritische Zelle des Spenders als sogenannte Spender-DC) mit ihren HLA-Klasse-I- und -Klasse-II-Molekülen und den CD4- und CD8-T-Zellen des Empfängers dargestellt.

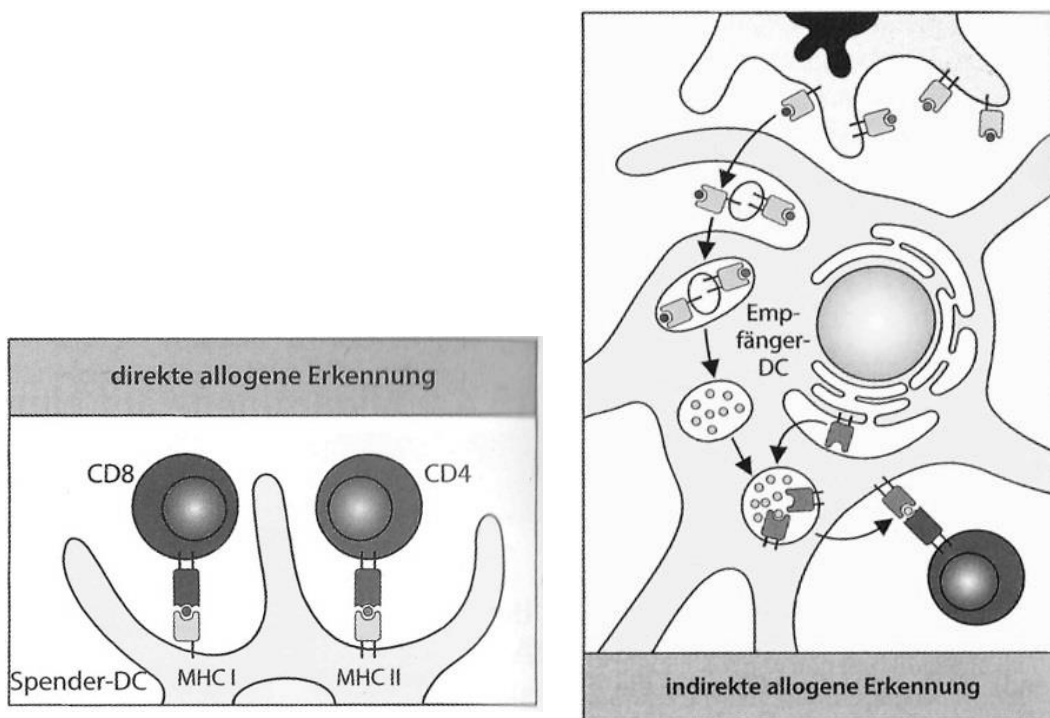


Abbildung 5: Direkte und indirekte Allogenerkennung; nach Janeway Immunologie, Kenneth Murphy et al. [38]

Bei der **indirekten Allogenerkennung** (Abb. 5 rechts) nehmen antigenpräsentierende Zellen des Empfängers allogene Proteine durch Endozytose auf. Die Proteine entstehen z. B. in Form von Membranvesikeln beim Zerfall der antigenpräsentierenden Zellen und enthalten HLA-Klasse-I- und -II-Moleküle. Diese werden dann mithilfe der HLA-Moleküle des Empfängers den spezifischen T-Zellen präsentiert [39], [65], [66].

Die indirekte Allogenerkennung ist besonders im Zusammenhang mit dem PIRCHE-Algorithmus (siehe 3.5) interessant. Der neue Algorithmus soll sie beim Matching einbeziehen. Überprüft wird in dieser Arbeit, ob dieser mit dem Auftreten von dnDSA korreliert. Daneben können, wie oben beschrieben, auch präformierte oder de novo entstandene Antikörper gegen HLA-Antigene eine Abstoßung auslösen. Insbesondere für ein spätes Transplantatversagen wird die chronisch aktive Antikörper-vermittelte Rejektion als Ursache gesehen [65]

1.6.4 Therapie bei Nierentransplantatversagen

Die KDIGO hat in ihren Leitlinien Empfehlungen zur Therapie der akuten und chronischen Rejektion herausgegeben. Grundsätzlich wird eine Biopsie vor Therapiebeginn bzw. bei Verschlechterung der Nierenfunktion und zur Feststellung potenziell reversibler Ursachen empfohlen.

Die akute zelluläre Rejektion sollte mit Kortikosteroiden behandelt werden und ebenso sollten sie anschließend als Langzeittherapie Anwendung finden. Bei Rekurrenz oder Steroidresistenz werden Lymphozyten-depletierende Antikörper empfohlen, bei antikörpervermittelten Abstoßungen hingegen Kortikosteroide, Plasmaaustausch, Immunglobuline, Anti-CD20-Antikörper und/oder Lymphozyten-depletierende Antikörper. Zusätzlich wird Mycophenolat zur Dauertherapie empfohlen.

Bei chronischer Transplantatschädigung mit einer GFR < 40 ml/min/1,73 m² und einer Gesamtproteinurie von < 500 mg/g Kreatinin wird die Ursachenabklärung mittels einer Biopsie empfohlen. Sollte eine CNI-Toxizität neben der Schädigung vorliegen, so sollte der CNI reduziert, abgesetzt oder ersetzt werden.

Alle diese Empfehlungen und Vorschläge der KDIGO zur Therapie weisen leider nur eine geringe oder sehr geringe Evidenz auf [44]. Leider liegen nur wenige kontrollierte randomisierte Fallstudien zur Therapie einer Abstoßung vor.

Bei irreversiblen Funktionsverlust des NTx muss über den weiteren immunsuppressiven Therapieverlauf entschieden werden. Einerseits kann durch die Fortführung der Immunsuppression das Transplantat in situ verbleiben (mit geringem Risiko einer akuten Abstoßung und folglich nötigen Transplantatektomie), andererseits ist eine Immunsuppression während der Nierenersatztherapie mit kardiovaskulären, infektiologischen und malignen Risiken für den Patienten verbunden. Damit stellt sich die Frage, wie die immunsuppressive Therapie nach einem NTx-Versagen gestaltet und optimiert werden sollte [67], auch in Hinblick auf die Vermeidung von dnDSA. Wie bereits erwähnt, stellt es eine große Herausforderung dar, die immunsuppressive Therapie zu optimieren, die Patienten zu desensibilisieren bzw. dnDSA zu vermeiden [42]. In dieser Arbeit werden solche Zusammenhänge analysiert.

1.6.4.1 Transplantatektomie

Eine Abstoßungsreaktion nach dem Funktionsverlust der Niere, einhergehend mit dem Absetzen der Immunsuppression, kann die TPE notwendig machen. Indikation für eine TPE ist ein Graft Intoleranz Syndrom. Mitunter wird eine TPE aufgrund der Gefahr einer Ruptur des NTx ebenfalls unvermeidlich [60]. Weitere Indikationen können z. B. frühes NTx-Versagen, eine chronische Entzündung, Harnwegsinfektionen oder maligne Erkrankungen sein [68].

Die Zahl der Patienten, die auf eine Re-Transplantation warten, steigt. Zum Umgang mit dem nicht mehr funktionsfähigen NTx fehlt jedoch die Evidenz [69]. Es herrscht eine Diskussion in Bezug auf die Notwendigkeit bzw. den Nutzen einer TPE. Während in der Schweiz bei fast jedem Patienten eine TPE vorgenommen wird [70], erfolgt diese in den USA bei nur 31,5 % [71]. In der letztgenannten Untersuchung konnte eine relativ gute Verträglichkeit gezeigt werden. Die Sterberate im Zusammenhang mit der TPE lag bei nur 1,5 % [71]. Allerdings scheint die TPE insgesamt mit keinen Vorteilen verbunden zu sein, sodass Risiko und Nutzen individuell bestimmt werden müssen.

Interessant ist hierbei, ob die Entstehung der dnDSA im Zusammenhang mit der TPE steht.

2 FRAGESTELLUNG

Das Transplantatversagen stellt eine zentrale Herausforderung nach einer Nierentransplantation dar. Zunächst sind die Prognose und der Verlauf der Patienten nach Diagnose eines NTx-Versagens interessant. Derzeit bestehen unzureichende Informationen über das Outcome dieser Patienten, d. h. wie viele Patienten es schaffen, sich erneut für die Warteliste zu qualifizieren und schließlich auch eine erneute Transplantation erhalten.

Das Hauptaugenmerk soll auf die Immunisierung, also das Auftreten von dnDSA, gelegt werden. Die dnDSA sind mit Schwierigkeiten bzw. erheblichen Folgen für den Transplantatempfänger verbunden, insbesondere im Hinblick auf eine Re-Transplantation, da eine Immunisierung die Auswahl eines „passenden“ Organs gegenüber einem immunologisch naiven Patienten, der nicht vortransplantiert ist, erschwert. Die Fragen, die sich angesichts der Zusammenhänge zwischen einem NTx-Versagen und den dnDSA ergeben, sollen eine kritische Auseinandersetzung in der vorliegenden Arbeit erfahren. Es soll untersucht werden, ob die Wahrscheinlichkeit der Entstehung der dnDSA durch ein gutes Matching mittels neuem PIRCHE-Algorithmus reduziert werden kann. Weiterhin soll die Korrelation der dnDSA mit Faktoren wie Patientenüberleben, NTx-Überleben, der Abhängigkeit einer TPE, der Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Re-Listung und Re-Transplantation betrachtet werden. Abschließend wird geprüft, ob sich durch bestimmte Therapiemaßnahmen wie eine Ektomie des Transplantates die Inzidenz für dnDSA verändert. Aufgrund fehlender Evidenz gibt es bisher keinen Konsens, wie die immunsuppressive Behandlung nach einem NTx-Versagen gestaltet werden sollte. Dabei besteht gegenwärtig Unklarheit, ob die Fortführung einer reduzierten Immunsuppression nach NTx-Versagen die Entstehung von dnDSA vermeiden kann.

Ziel ist es, dass Patienten nach NTx-Versagen möglichst keine dnDSA entwickeln und somit eine gute Chance auf eine Re-Transplantation bei ET haben. Somit liegt der Schwerpunkt dieser Arbeit darin, die Zusammenhänge der Entstehung von dnDSA zu analysieren, ihre Wahrscheinlichkeit zu reduzieren, Einflussfaktoren für eine erfolgreiche

Re-Listung zu identifizieren und die Behandlung der Patienten bei Vorliegen eines NTx-Versagens zu optimieren.

In diesem Kontext sollen folgende Fragen beantwortet werden:

1) Allgemeine deskriptive Statistik

Wie viele Transplantatversagen finden sich in der betrachteten Kohorte? Wie viele dieser Transplantatversagen zeigen dnDSA? Sind die dnDSA vor oder nach dem NTx-Versagen aufgetreten?

Gibt es alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede unter den Patienten mit NTx-Versagen und wie viele Transplantationen wurden bereits durchgeführt?

2) Outcome der Patienten nach dem NTx-Versagen

Wie viele Patienten konnten nach dem NTx-Versagen erneut auf die Warteliste bei ET gemeldet werden? Wie viele verstarben dabei wartend auf eine neue Spender-
niere? Wie viele wurden re-transplantiert? Wie viele Patienten konnten nicht neu
gelistet werden?

3) PIRCHE-Score

Ist ein erweitertes Epitop Matching mittels PIRCHE-Algorithmus mit einer geringeren
Inzidenz für das Auftreten von dnDSA verbunden?

4) Entstehung von dnDSA

Korreliert das Auftreten von dnDSA mit den folgenden Faktoren?

a) NTx-Überleben

Traten NTx-Versagen bei Vorliegen von dnDSA häufiger auf?

b) Mortalität

Ist die Mortalität höher, wenn bei den Patienten dnDSA diagnostiziert werden?
Wie ist das Überleben von Patienten, die erneut auf die Warteliste bei ET
kommen vs. Patienten, die nicht neu gelistet werden?

e) Re-Listung

Schaffen es Patienten ohne dnDSA häufiger erneut auf die Warteliste von ET zu kommen?

d) Wartezeit bis zur Re-Transplantation

Müssen Patienten mit dnDSA länger bis zur Re-Transplantation warten?

Wie sieht die Wartezeit der hochimmunisierten Patienten im AM Programm aus?

5) Transplantatektomie

Wie hoch ist der Anteil der TPE und zu welchem Zeitpunkt erfolgen diese?

Ist die Wahrscheinlichkeit größer dnDSA nach TPE zu bekommen? Sollte also das NTx lieber belassen oder ektomiert werden?

6) Immunsuppression

a) Sind Patienten mit weiter geführter Immunsuppression nach NTx-Versagen eher vor dem Auftreten von dnDSA geschützt?

b) Welche Immunsuppressiva oder welche Kombination von IS zeigt hier einen Vorteil?

3 METHODIK

3.1 Patientenkollektiv und Parameter

Für die Untersuchung wurden die NTx-Patienten der Charité Universitätsklinik Berlin, des Campus Charité Mitte (CCM), erfasst. Einbezogen wurden alle über 18 Jahre alten Patienten mit NTx und NTx-Versagen in der Zeit vom 01.01.1997 bis einschließlich 31.12.2017. Insgesamt wurden so 254 Patienten und 267 NTx-Versagen in die Studie eingeschlossen. Eine tiefer gehende Analyse erfolgte ausschließlich von Patienten mit dem ersten NTx-Versagen innerhalb dieses Zeitraums.

Die erhobenen Parameter des Patientenkollektivs waren:

- Geburtsdatum
- Geschlecht
- Datum der ersten Dialyse im Leben
- Todesdatum
- Verbleib nach NTx-Versagen in Bezug auf die Re-Listung bei ET
- NTx-Datum
- Datum des NTx-Versagens
- Lebend- oder Postmortalspende
- Datum der Registrierung bei ET nach NTx-Versagen
- Datum der TPE
- Datum der Re-Transplantation
- Datum des erstmaligen Auftretens der dnDSA
- Datum des Absetzens der einzelnen Immunsuppressiva, nachträglich in Gruppen zusammengefasst
- PIRCHE-Score

3.2 Datenerhebung

Für die retrospektive Langzeit-Analyse wurden klinische und labordiagnostische Befunde bzw. Daten erhoben. Zunächst mussten mit dem Programm Microsoft Access über Abfragen der internen Transplantationsdatenbank TBase [72] alle Patienten des Beobachtungszeitraums 1997 — 2017 inklusive ihrer spezifischen

Transplantationsdaten erfasst werden. Es wurden weitere personenbezogene Daten, Transplantations- und Rejektionsdaten sowie Informationen zum Verbleib, zur Medikation und zu Immun- und Labordaten für jeden Patienten erfasst. TBase ist eine elektronische Patientenakte. Der stetig wachsende Datensatz ermöglicht die Dokumentation zum Zwecke der klinischen Behandlung und gleichzeitig der Forschung [72]. Insbesondere für klinische Beobachtungsstudien sind die Daten gut extrahier- und analysierbar. So konnten Patienten- und NTx-Überleben, aber auch weitere Outcome-Parameter ausgewertet werden. Dazugehörige Daten zu dnDSA und zum PIRCHE-Score wurden über das Institut für Transfusionsmedizin aus dem Funktionsbereich der Gewebetypisierung, dem HLA-Labor, Leiter Dr. Nils Lachmann, bezogen. Teilweise waren Daten, insbesondere die Medikationsverläufe, inhomogen erfasst, sodass zusätzlich die digitale Akte und Arztbriefe hinzugezogen wurden. Letztere konnten über das charité-interne Klinik-Informationssystem SAP abgefragt werden. Die dort vermerkten Medikamentenangaben wurden mit dem Therapieverlauf und dem Medikationsplan im TBase abgeglichen. Auch nach dieser Erfassung blieben noch Informationen aus, so dass Telefonate mit den behandelnden Nephrologen der Dialysepraxen oder Kliniken zur Abklärung geführt und an 51 Praxen Fragebögen verschickt wurden.

So konnte der Anteil fehlender Medikations-Daten auf ein Minimum begrenzt werden. Am Ende fehlten Angaben von acht Patienten, die in der Analyse zur Immunsuppression ausgeschlossen werden mussten. Zu einer Person konnten keine Daten registriert werden, da sie verzogen und nicht zu ermitteln war. Zu einer weiteren Person fehlten Angaben zum Outcome und bei sechs Patienten konnte das genaue Registrierungsdatum bei ET für eine Re-Transplantation nicht ermittelt werden.

Datenschutz: Für sämtliche in dieser Auswertung erfassten personenbezogenen Daten und deren retrospektive Analyse liegt die Zustimmung der jeweiligen Pat. vor. Es handelt sich hierbei um eine rein retrospektive Betrachtung von bestehenden Datensätzen.

3.3 Definition ausgewählter Parameter

NTx-Versagen

Als Datum des Transplantatversagens wurde jeweils das Datum der Aufnahme einer erneuten Nierenersatztherapie genommen.

Verbleib nach NTx-Versagen in Bezug auf die Re-Listung bei ET

Nach einem NTx-Versagen steht ein Patient bei ausreichendem Allgemeinzustand erneut vor der Möglichkeit einer NTx. Interessant ist hierbei, wie viele Patienten sich tatsächlich erneut für die Warteliste bei ET qualifizieren. Wird ein Patient neu gelistet, kann es in der Folge zu einer Re-Transplantation kommen. Allerdings kann der Patient auch von der Warteliste abgemeldet werden. Gründe hierfür sind meist ein schlechter Gesundheitszustand, inkl. Tod des Patienten. In diese Untersuchung einbezogen wurde dabei die dauerhafte Abmeldung von der Warteliste, nicht jedoch die Information, ein Patient sei zeitweise „nicht transplantabel“ z. B. während eines Urlaubs oder aus sonstigen privaten Gründen. Andererseits kann es vorkommen, dass Patienten nach einem NTx-Versagen bei schlechtem Gesundheitszustand oder aus persönlicher Entscheidung heraus, nicht erneut auf die ET-Warteliste kommen.

Zusammenfassend wurden folgende Status bzw. Möglichkeiten nach Eintritt eines NTx-Versagens unterschieden (innerhalb bzw. zum Ende des Beobachtungszeitraums):

NTx-Status: ▪ T: transplantabel ▪ NT: nicht transplantabel

▪ I: immunized ▪ HI: high immunized

▪ R: removed, abgemeldet von ET

▪ D: verstorben

▪ FU: follow up nach NTx

- Registrierung bei ET
- Registrierung bei ET und Re-Transplantation
- Registrierung bei ET und anschließend Abmeldung von der Warteliste
- Registrierung bei ET und verstorben
- keine Registrierung bei ET erfolgt
- keine Registrierung bei ET und verstorben

Wartezeit

Die Wartezeit bezeichnet die Dauer von der Re-Listung bei ET nach dem NTx-Versagen bis zu einer Re-Transplantation.

Datum des Absetzens der einzelnen Immunsuppressiva

Wie beschrieben müssen Patienten nach der Allotransplantation einer Niere zur Prävention einer Rejektion Immunsuppressiva einnehmen. Untersucht werden sollte, ob das vollständige Absetzen der Immunsuppression nach NTx-Versagen oder die Reduktion auf einzelne immunsuppressive Medikamente einen Einfluss auf die Entstehung der dnDSA hat. Ein Medikament galt als abgesetzt, sobald es länger als sechs Monate aus dem Medikationsplan ausgeschlossen wurde. Der Zeitpunkt „im Anschluss an die TPE“ beinhaltet die Anpassung der Medikation bis zwei Monate nach der TPE.

3.4 Testverfahren zur Detektion von dnDSA

Die Patienten erhielten einmal jährlich ein Screening auf dnDSA sowie bei klinischen Zeichen einer Rejektion wie der Verschlechterung der Kreatininwerte, einer zunehmenden Proteinurie oder Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Routinemäßig fand auch ein Screening vor der Aufnahme auf die ET-Warteliste statt. Wurden dnDSA diagnostiziert, so erfolgten quartalsweise Kontrollmessungen. Wurden die Patienten nicht auf die Warteliste von ET gesetzt, so erfolgten die Testungen auf dnDSA bei o. g. Befunden oder Verdachtsdiagnosen.

Die dnDSA-Diagnostik erfolgte im Institut für Transfusionsmedizin aus dem Funktionsbereich der Gewebetypisierung/HLA (ZTB) - Charité Campus Virchow-Klinikum - durch Dr. Nils Lachmann. Bis zum Jahr 2007 wurden ausschließlich ELISA-Tests im Labor durchgeführt, 2007 — 2009 erfolgten parallel Luminex-Tests und ab 2009 wurde komplett auf letztere umgestellt. Die Ergebnisse beider genannten Tests wurden

zusammengetragen und jeweils das Datum mit der ersten dnDSA-positiven Messung als Immunisierungsdatum identifiziert.

3.4.1 Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA)

Die ELISA-Technik wurde in den 1990er Jahren entwickelt und dient dem quantitativen und qualitativen Nachweis von Antigenen und Antikörpern [73], [74]. Der Test verwendet gereinigte HLA-Antigene als Bindungsstellen für mögliche Antikörper, wenn sie im Serum des Patienten vorhanden sind. Die HLA-Antigene werden solubilisiert und anschließend in einer Festphasen-Matrix fixiert. Dazu werden Mikrotiterplatten mit Vertiefungen verwendet, sogenannte ELISA-Platten. Die spezifische Bindung der Antikörper aus der Testserumprobe mit einem der Antigene wird durch anschließende Inkubation mit einem alkalischen Phosphatase-konjugierten Antikörper, der IgG-Antikörper erkennt, nachgewiesen. Nach dieser Zugabe eines geeigneten Enzymsubstrates kann mittels einer Spektrophotometrie ein quantitatives Maß der Reaktion ermittelt werden [73], [75].

Es sind verschiedene Testansätze möglich. Es wurde ein ELISA von One Lambda Inc. (Canoga Park, CA, USA) mit dem Namen Lambda Antigen Tray (LAT) verwendet. Das Testprinzip ist ein Sandwich-ELISA. Nachfolgend ist diese Methode in der Abb. 6 dargestellt. Der gebundene Antigen-Antikörper-Komplex führt nach mehreren Waschvorgängen und nach der Zugabe des Enzymsubstrats zu einem Farbumschlag [76]. Somit können die Antikörper sowohl qualitativ als auch quantitativ bestimmt werden [74].

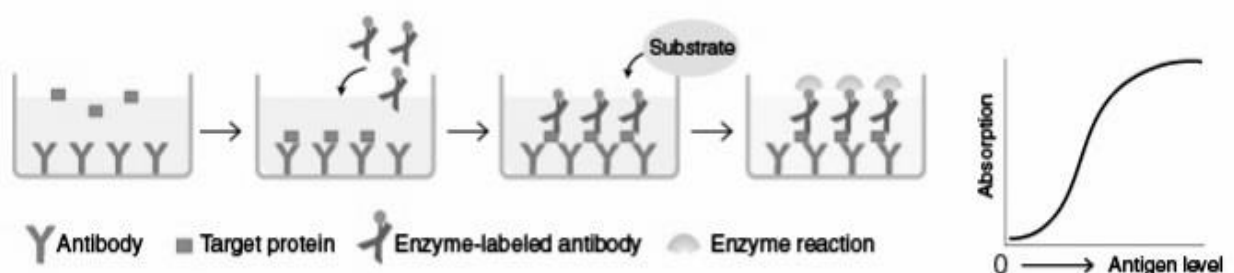


Abbildung 6: Sandwich-ELISA; nach Medical an Biological Laboratories Co., LTD. [76]

3.4.2 Luminex

Die Einführung der Luminex-Technik revolutionierte die DSA-Überwachung nierentransplantierte Patienten. Bis heute gilt sie als Technik höchster Sensitivität für die DSA-Messung [73]. Patientenserum werden per Panel aus rekombinanten löslichen HLA-Antigenen, die jeweils an spezifische Mikropartikel, sogenannte Beads oder Kügelchen, gebunden sind, getestet. Jedes Mikrokügelchen ist farbkodiert und mit einer bestimmten Menge an Fluorophoren beladen, sodass die Bindungsspezifität der Antikörper direkt bewertet werden kann. Die Bindung der Anti-HLA-Antikörper wird durch eine Markierung mit IgG nachgewiesen und schließlich mittels der Durchflusszytometrie gemessen. Positive Reaktionen werden als mittlere Fluoreszenzintensität (MFI) positiver Kügelchen definiert [75]. Ein MFI > 1000 gilt als DSA-positiv [73].

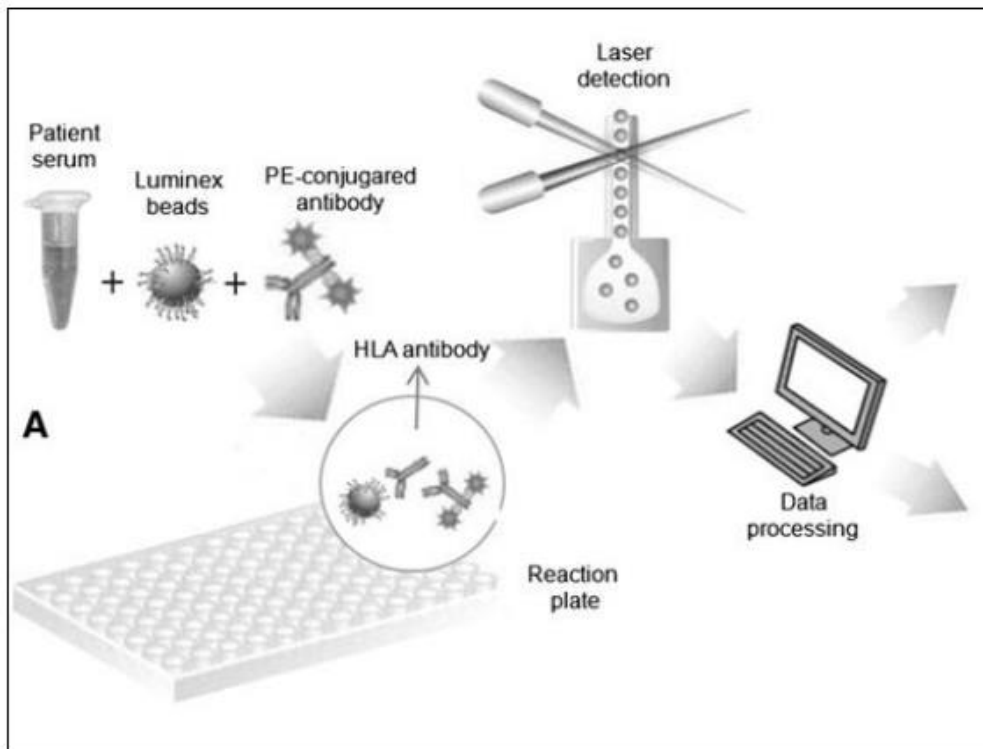


Abbildung 7: Grundprinzip der Luminex Technik nach: „Luminex and antibody detection in kidney transplantation“; Picascia, A. et al. [77]

Dargestellt ist das Verfahren in der Abb. 7. Die Fluorophorbeads sind mit HLA-Antigenen gebunden und binden mögliche Antikörper des Patientenserums. Die Analyse erfolgt mit einem roten und einem grünen Laser, welche die entsprechenden farbkodierten Beads bzw. die gebundenen Antikörper erkennen. Ein spezielles Luminex-Programm analysiert die Ergebnisse. Ein sogenanntes single-antigen-bead-system ermöglicht sehr genaue Differenzierungen, indem für jedes Antigen einzeln getestet wird [77].

Der Nachweis von HLA-Antikörpern vom Isotyp IgG erfolgte mittels LABScreen Mixed (One Lambda). Die Spezifität der HLA-Antikörper wurde mittels Single-Antigen-Test (LABScreen Single Antigen beads assay, One Lambda) bestimmt.

3.5 Epitop matching mittels PIRCHE-Algorithmus

Es soll die Korrelation zwischen dem neu entwickelten PIRCHE-Algorithmus (PIRCHE=Predicted Indirectly Recognizable HLA Epitopes) und dem Auftreten von dnDSA analysiert werden. Möglicherweise sind ein besseres Matching und ein größerer Erfolg einer NTx mit ihm erreichbar. Ebenso könnte er als Einflussfaktor durch Vermeidung von DSA zu einer erfolgreichen Re-Transplantation nach NTx-Versagen beitragen. Dazu ermittelte der o.g. Funktionsbereich der Gewebetypisierung unter Dr. Nils Lachmann den PIRCHE-Score für alle Patienten.

Der PIRCHE-Algorithmus ist eine neue Technologie zur Abschätzung des Risikos von Immunreaktionen nach einer Transplantation [78]. Es ist der erste Algorithmus, der neben dem HLA-Matching auch die indirekte Alloererkennung auf Epitopebene berücksichtigt. Auf Computeralgorithmen basierend, werden Peptide, die vom Immunsystem als fremd erkannt werden und zu Mismatches führen können, identifiziert. Der Grad der Alloererkennung gegen Fremdgewebe wird präzise berechnet. In der Konsequenz sagt PIRCHE die Toleranz oder Abstoßung einer Niere mit hoher Relevanz voraus. Die komplexe Berechnung erfolgt zum Zeitpunkt der Spenderauswahl und verändert sich nicht mehr im weiteren Verlauf [78], [79].

Im Gegensatz zu bisherigen Algorithmen konzentriert sich PIRCHE als HLA-Epitop-Matching auf die wichtigen Peptidbindungseigenschaften von HLA-Molekülen, den Weg der indirekten Allogenerkennung. Nach einer erfolgten NTx befinden sich fremde HLA-Proteine im Körper des Empfängers [79]. Antigenpräsentierende Zellen nehmen diese durch Endozytose auf [39]. Der weitere Verlauf ist in der Abb. 8 dargestellt. 1) In bestimmten Aminosäurepositionen liegt zwischen Spender und Empfänger ein Mismatch vor. 2) Lysosomen verarbeiten die fremden Proteine mit Hilfe von Proteasen zu kleineren Peptiden. 3) Infolge der Fusion von Vesikeln werden die Peptide auf HLA-Klasse-II-Moleküle geladen. 4) Anschließend erfolgt der Transport zur Zelloberfläche der Antigenpräsentierenden Zelle (in der Abbildung: Patient APC) und die Präsentation gegenüber anderen Zellen. 5) Der Peptid-HLA-Komplex ist in seiner Kombination für die Zellen unbekannt. CD4⁺-T-Zellen binden diesen, erkennen also die unbekanntenen Peptide des Spenders, und können eine Immunreaktion auslösen [78], [79].

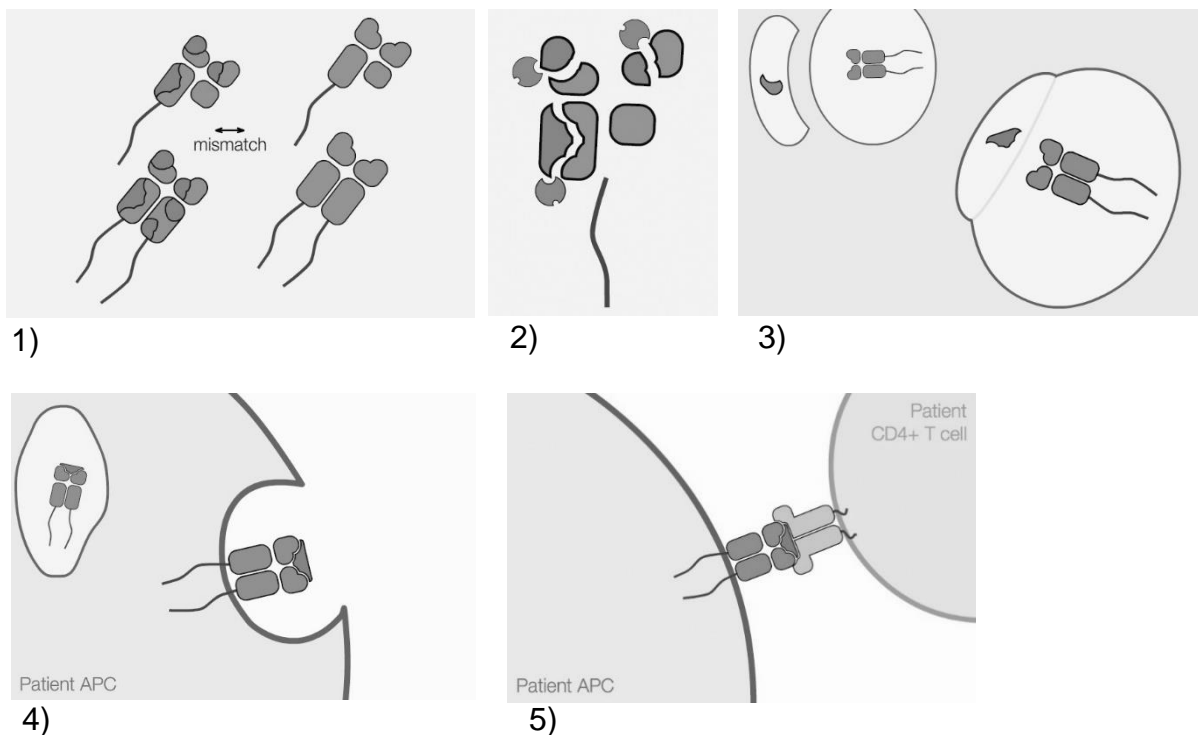


Abbildung 8: Entstehung eines Peptid-HLA-Komplexes und seine Bindung an eine T-Zelle; Erläuterungen 1) – 4) siehe Text; APC: Antigen-präsentierende Zelle; adaptiert nach: PIRCHE AG, <https://www.pirche.com/pirche/#/> [78]

Mit PIRCHE lassen sich die indirekt erkennbaren HLA-Epitope berechnen. Somit versucht die neue Technologie T-Zell-bezogene Immunreaktionen gegen HLA-Peptide nach einer NTx vorauszusagen. In der Schlussfolgerung reduziert sich die Wahrscheinlichkeit einer Immunantwort, wenn die Anzahl der präsentierten Peptide gering ist [78], [79].

Vorausgesagt werden die zwischen Spender und Empfänger nicht übereinstimmenden Peptidepitope der HLA-Klasse-I und Klasse-II, dabei handelt es sich um HLA-A, B, C, DRB und DQB. Als Allopeptide werden nur die Peptide betrachtet, die im Peptidpool des Patienten fehlen, angelehnt an die natürliche Thymusselektion. Sie unterscheiden sich in mindestens einer Aminosäuresequenz von der HLA des Empfängers. Alle Peptide mit wahrscheinlicher Bindungsaffinität für HLA-Klasse-II-Moleküle werden als PIRCHE-II eingestuft. Es sind vollständige Aminosäuresequenzen der HLA-Moleküle von Spender und Empfänger notwendig, allerdings fehlen diese für die meisten identifizierten HLA-Allele, insbesondere für die intrazellulären Domänen. Ein Computerprogramm berechnet die Bildungswahrscheinlichkeit dieser Peptide, unvollständige HLA-Sequenzen werden nach dem Nearest-Neighbour-Prinzip, auf Protein-Alignment-Algorithmen basierend, extrapoliert. Die erforderliche hochauflösende HLA-Typisierung des Spenders ist meistens aufgrund zeitlicher Einschränkungen nicht verfügbar, sodass die serologische HLA-Typisierung und die Haplotyp-Häufigkeitstabellen des National Marrow Donor Program verwendet werden. Anschließend erfolgt eine Gewichtung mit der Haplotypfrequenz einer hochauflösenden HLA-Typisierung der Allgemeinbevölkerung. Dabei wird ein in der allgemeinen ethnischen Gruppe häufiger vorkommende HLA-Genotyp mehr gewichtet als einer, der selten auftritt. Das immunologische Gewicht bleibt stets gleich, d. h. auch Epitope mit möglicherweise geringer biologischer Wirkung bzw. Immunogenität auf die T-Zellen werden gleichrangig behandelt [80]–[82].

3.6 Statistische Auswertung

Zunächst wurden alle Rohdaten in einer Excel-Tabelle im Microsoft Office Excel 2016 erfasst. Neben diesem erfolgte anschließend die statistische Datenanalyse und die grafische Darstellung mit dem Programm IBM SPSS 25. Bearbeitet wurden einige Grafiken zudem mit MS Excel 2016.

Für den ersten Teil der Arbeit wurden Parameter und Verteilungen innerhalb der untersuchten Kohorte mithilfe deskriptiver Darstellungen erarbeitet, ebenso die darauffolgenden Grafiken zum Patientenoutcome.

Anschließend wurde der PIRCHE-Algorithmus näher untersucht. Ein Teil der Ergebnisse konnte anhand von Boxplots präsentiert werden, u. a. das NTx-Überleben und die Altersverteilung gegenüber dem PIRCHE-Score. Um zu überprüfen, ob die untersuchten Merkmale einer Normalverteilung folgen, wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test durchgeführt. Da der entsprechende p-Wert unter 5% lag, wurde die Annahme einer Normalverteilung verworfen und der Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben zum Vergleich des Alters bzw. NTx-Überlebens bei unterschiedlichen PIRCHE-Score-Gruppen, durchgeführt. Auch um zu untersuchen, ob das Alter mit der Anzahl der NTx-Versagen assoziiert ist, wurde dieser durchgeführt.

Die Zeit bis zum Auftreten von dnDSA in Abhängigkeit vom PIRCHE-Score wurde mittels Log-rank-Test untersucht und mithilfe von Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

Des Weiteren wurde für die Fragestellung des Einflusses einer Immunisierung das Kaplan-Meier-Verfahren als Analyse von Überlebenszeiten herangezogen. Es war somit möglich, den Einfluss verschiedener Faktoren auf die Überlebenszeit bzw. Dauer bis zum Eintritt des bestimmten Ereignisses zu analysieren. Das Hazard Ratio diente hier zur Darstellung der Unterschiede zweier Gruppen. Dabei wurden die Patientengruppen mit bzw. ohne entstandene dnDSA in Bezug auf NTx-Überleben, Mortalität, Wartezeit bis zur Re-Transplantation oder Re-Listung betrachtet. Da das Ergebnis zum Patientenüberleben mit bzw. ohne Immunisierung überraschte, wurde multifaktoriell mittels Cox-Regression getestet. Dabei wurden Kovariaten auf einen adjustierten Effekt

hin geprüft. Anschließend wurden die Transplantatektomien analysiert, deren Zeitpunkt sowie Assoziation mit der Immunsuppression und einer Immunisierung.

Zu berücksichtigen war in einigen Fällen auch eine zeitabhängige Gruppeneinteilung, die einen Immortal time bias induziert. Dieser tritt auf, wenn die Einteilung der Gruppen nicht zum Beginn der Untersuchung feststeht, sondern die Gruppen sich in der Zukunft verändern könnten. Um diesen bias zu umgehen, wurde mittels Landmarks analysiert [69].

In den Landmark-Analysen dieser Arbeit wurden die Gruppen so gebildet, dass ein definiertes Ereignis, zum Beispiel das Auftreten von dnDSA, in einem bestimmten Zeitraum bzw. vor der Landmark erfolgt sein musste, um diese Gruppen anschließend gegeneinander vergleichen zu können. Somit konnte die zeitabhängige Gruppeneinteilung und damit der bias vermieden werden.

Zur Auswertung der Unterschiede in den o. g. Gruppen der Überlebenszeitanalysen wurde der Log-rank-Test verwendet. Bei der Untersuchung der Wartezeit und dem Auftreten von dnDSA wurde die Log-rank-Testung für drei Gruppen in Form von drei paarweisen Vergleichen vorgenommen.

Im letzten Teil wurde das Auftreten von dnDSA im Zusammenhang mit der Immunsuppression untersucht. Die Gruppen wurden hier mittels Chi-Quadrat-Test verglichen. Das Kaplan-Meier-Verfahren wurde an dieser Stelle nicht angewendet, da die definierten Gruppen geringere Patientenzahlen einschlossen. Die Patienten mussten für die Auswertung zum jeweiligen Analysezeitpunkt keine dnDSA aufweisen.

Bei der Auswertung der Vergleiche zwischen den verschiedenen Gruppen wurde ein Signifikanzniveau mit einer möglichen Irrtumswahrscheinlichkeit von 5%, also ein Test mit $p \leq 0,05$ als statistisch signifikant angesehen. Dabei sind alle p-Werte explorativ zu verstehen und nicht konfirmatorisch.

4 ERGEBNISSE

In diesem Kapitel sind Teilergebnisse enthalten, die in einem Paper für den American Transplant Congress 2019 (Boston, Massachusetts) herausgegeben wurden. Es handelt sich um folgendes Paper: *Epitope matching predicts immunization in kidney transplant recipients with allograft failure leading to worse outcomes* [83].

4.1 Allgemeine deskriptive Statistik

In dem Zeitraum 1997 bis 2017 wurden an der Charité, innerhalb des Campus Mitte, 1.491 NTx bei über 18-Jährigen durchgeführt. Dabei wurden 720 NTx-Versagen bei 697 Patienten festgestellt. Die Abb. 9 zeigt eine jährliche Gegenüberstellung erfolgter NTx zu diagnostizierten NTx-Versagen von 1997 bis 2017. Bis 2010 ist ein Anstieg durchgeführter NTx mit einem Maximum von 104 NTx im Jahr 2010 zu vernehmen. Anschließend erfolgt ein leichter Rückgang, der Median liegt bei 78 NTx. Die Zahl der NTx-Versagen ist insgesamt schwankend und hat ihr Maximum 2003 mit 47 Versagen. Auch hier scheint sich die Zahl nach 2010 zu verringern.

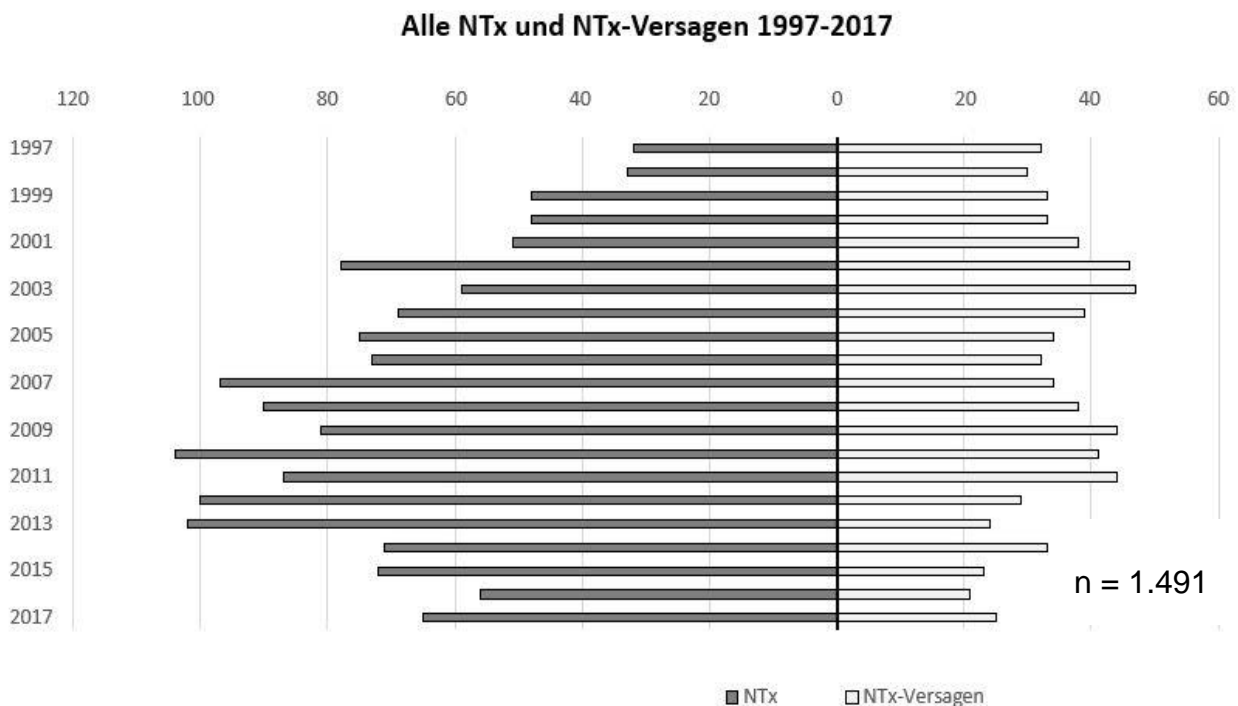


Abbildung 9: Alle NTx und NTx-Versagen der Charité (Campus Mitte) vom 01.01.1997 bis zum 31.12.2017

Es sollen die NTx-Versagen des 20-jährigen Zeitraums mit o. g. Kriterien untersucht werden. Demnach wurden die Patienten, die vor 1997 transplantiert wurden, ausgeschlossen. Ebenso ausgeschlossen wurden die Patienten mit zum Ende des Beobachtungszeitraums funktionierendem NTx, also die ohne ein NTx-Versagen. Der Fokus dieser Arbeit lag auf den NTx-Versagen, somit waren *267 NTx-Versagen von 254 Patienten*, die zum Zeitpunkt des NTx über 18 Jahre alt waren, auszuwerten. 13 Patienten erlitten zweimal ein NTx-Versagen im genannten Beobachtungszeitraum.

Für eine klare statistische Analyse wird das jeweils erste NTx-Versagen der Patienten im Zeitraum 1997 — 2017 betrachtet. Lediglich im Kapitel 4.2 wird das Outcome der Patienten mit erstem und zweitem NTx-Versagen gegenübergestellt, für das dritte und vierte NTx-Versagen waren die Patientengruppen zu klein. D. h. die zweiten der 13 doppelten Fälle entfallen. Somit werden **254 NTx-Versagen** in den folgenden Untersuchungen berücksichtigt, von denen 211 Patienten ihr erstes NTx-Versagen, 39 ihr zweites, 3 ihr drittes und ein Patient das vierte erlebt haben.

Die Abb. 10 stellt das untersuchte Patientenkollektiv in einem Flowchart dar.

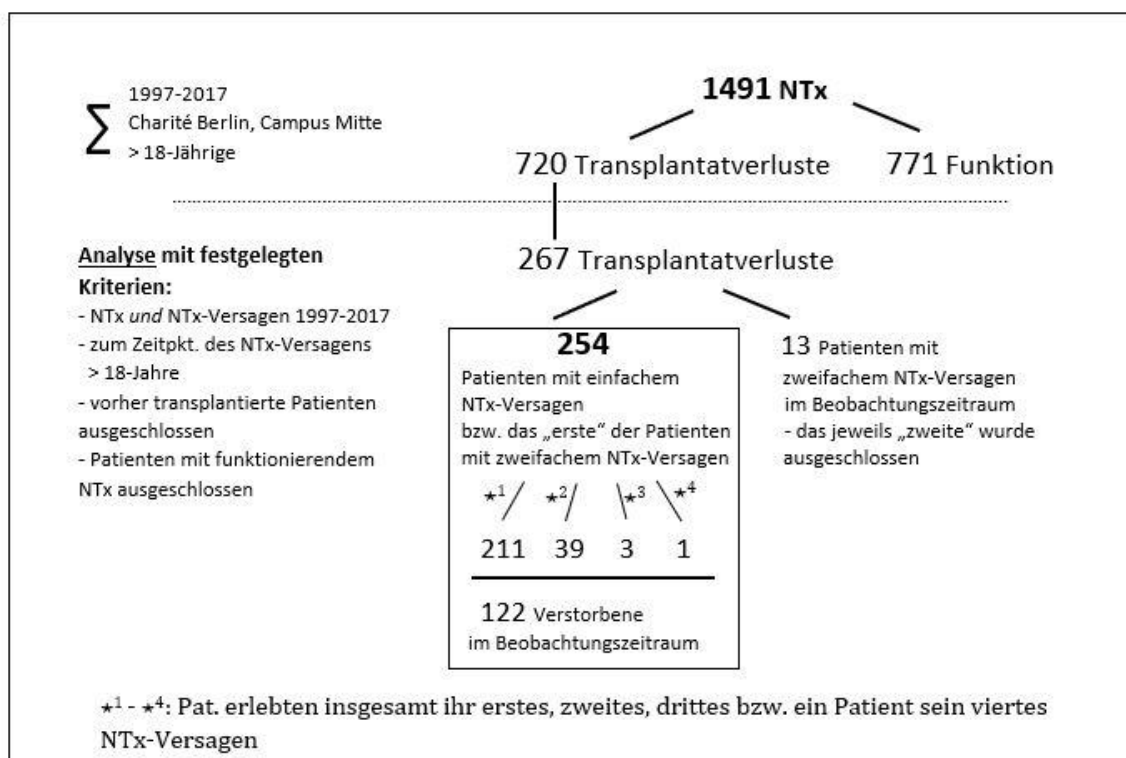


Abbildung 10: Flowchart des analysierten Patientenkollektivs; 254 NTx-Versagen wurden ausführlich in dieser Arbeit untersucht

Von den 254 Patienten mit einem NTx-Versagen waren knapp 59% Männer und 41% Frauen, siehe Abb. 11.

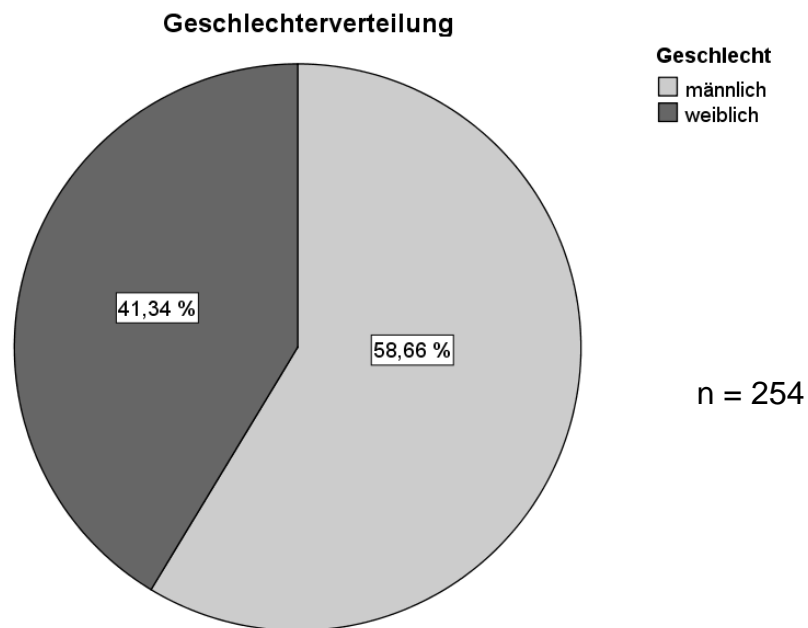


Abbildung 11: Geschlechterverteilung der untersuchten Patientenkohorte mit NTx- Versagen

In der Abb. 12 ist das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der betrachteten NTx-Versagen dargestellt. Dabei war ungefähr ein Drittel der Patienten über 65 Jahre alt. Mit Ausnahme der jüngsten Patienten, waren die Patienten der mittleren Altersgruppen, also von 26 bis 65 Jahre zu ähnlichen Anteilen betroffen.

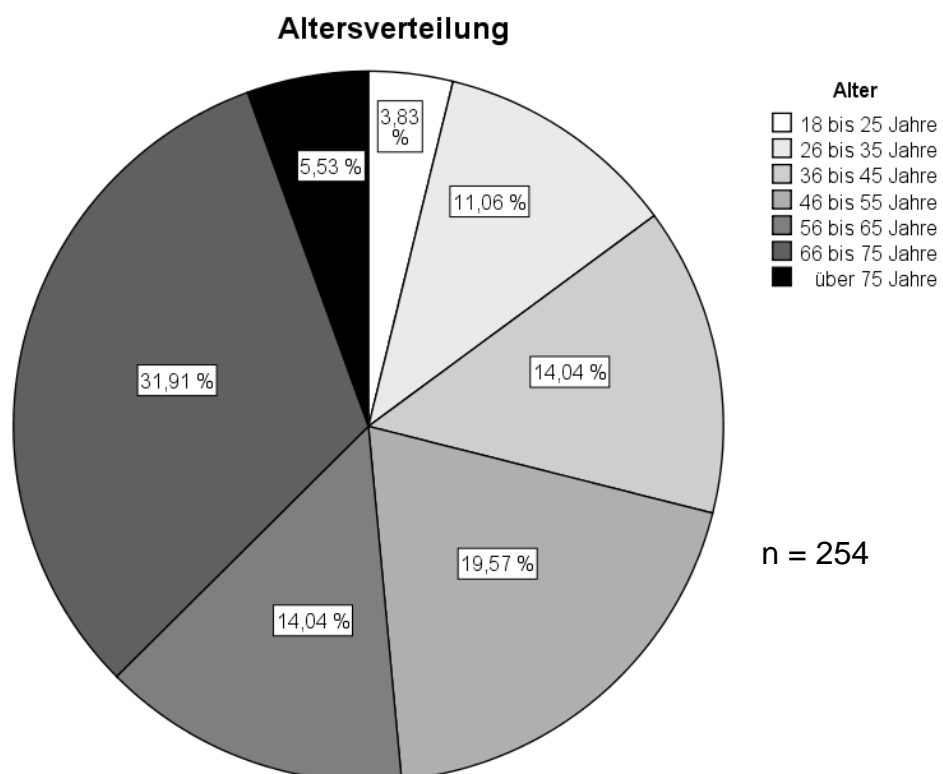


Abbildung 12: Altersverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der NTx-Versagen

Des Weiteren wird in der Abb. 13 das Alter korrelierend zu der Anzahl an NTx-Versagen abgebildet. Auffällig ist das hohe mediane Alter in der Gruppe der ersten NTx-Versagen. Es liegt bei 61 Jahren. Während ca. 25 % der Patienten zwischen 19 und 42 Jahre alt und weitere ca. 25 % bis zu 60 Jahre alt waren, wurde die gesamte zweite Hälfte aus 60 bis über 80 Jahre alten Patienten gebildet. In der zweiten Gruppe lag das mediane Alter mit knapp 41 Jahren deutlich niedriger. Die Verteilung ist hier gleichmäßig von 20 bis 78 Jahre, die Whisker überlagern damit die erste Gruppe nahezu vollständig. Die dritte und vierte Gruppe bestanden aus zu kleinen Fallzahlen, sodass deren Beurteilung statistisch nicht gerechtfertigt ist. Beim dritten NTx-Versagen stieg das Alter auf knapp 49 Jahre median. Ein Patient, der sein viertes NTx-Versagen hatte, war dabei 50 Jahre alt.

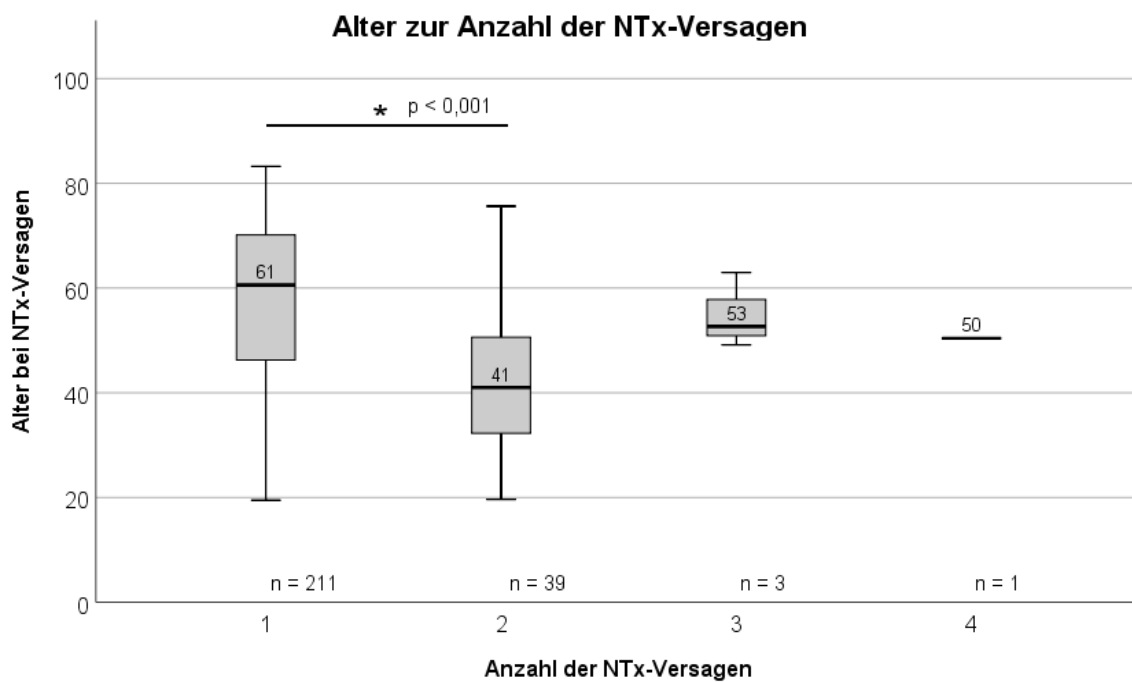


Abbildung 13: Altersverteilung zum Zeitpunkt des NTx-Versagens, geordnet nach der Anzahl des jeweiligen NTx-Versagens der Patienten

Aus dem Kreisdiagramm (Abb. 14) lässt sich das Auftreten von dnDSA bei der untersuchten Kohorte entnehmen. Bei ca. 46 % der Patienten wurden keine dnDSA während des Beobachtungszeitraumes diagnostiziert. Von den Patienten mit einem dnDSA-Nachweis (51 %), lag dieser bei über der Hälfte bereits vor dem NTx-Versagen vor. Knapp 18 % der Patienten wiesen dnDSA erst nach dem NTx-Versagen auf. Die Anteile mit und ohne dnDSA nach einer TPE sind ebenfalls der Graphik zu entnehmen, darauf wird später noch genauer eingegangen.

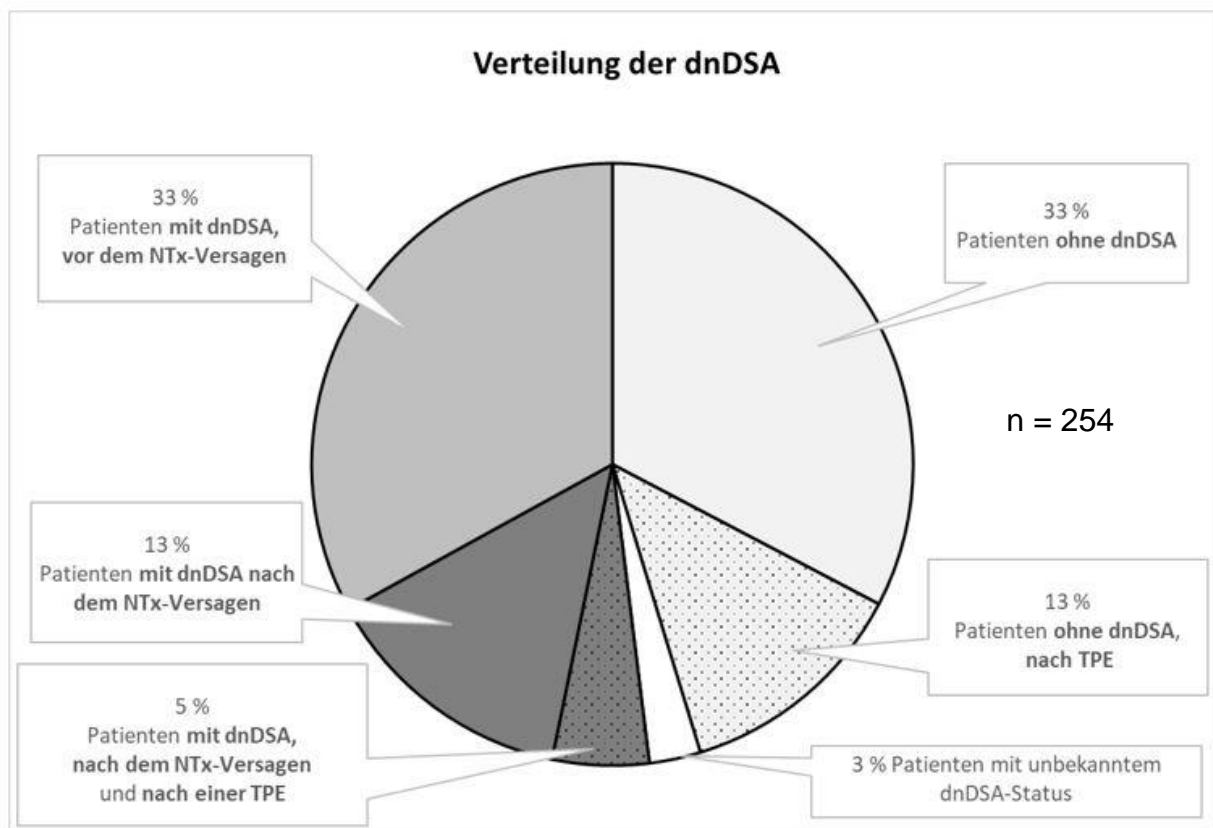


Abbildung 14: Verteilung des dnDSA-Auftretens beim untersuchten Patientenkollektiv zum Ende des Beobachtungszeitraums; dnDSA-Testung bei ET-Registrierung und mind. ein Mal jährlich, wenn positiv vierteljährlich; Testung ohne ET-Registrierung bei Verdachtsdiagnosen oder positiven Befunden

DnDSA positive Patienten wurden separat nach ausgewählten Ereignissen betrachtet (Abb. 15). So wurden jeweils etwas mehr als zwei Drittel der Patienten bereits *vor* dem NTx-Versagen, *vor* einer TPE oder *vor* dem Absetzen aller Immunsuppressiva positiv getestet. *Nach* dem jeweiligen Ereignis bekam ein Drittel noch dnDSA innerhalb des Beobachtungszeitraumes.

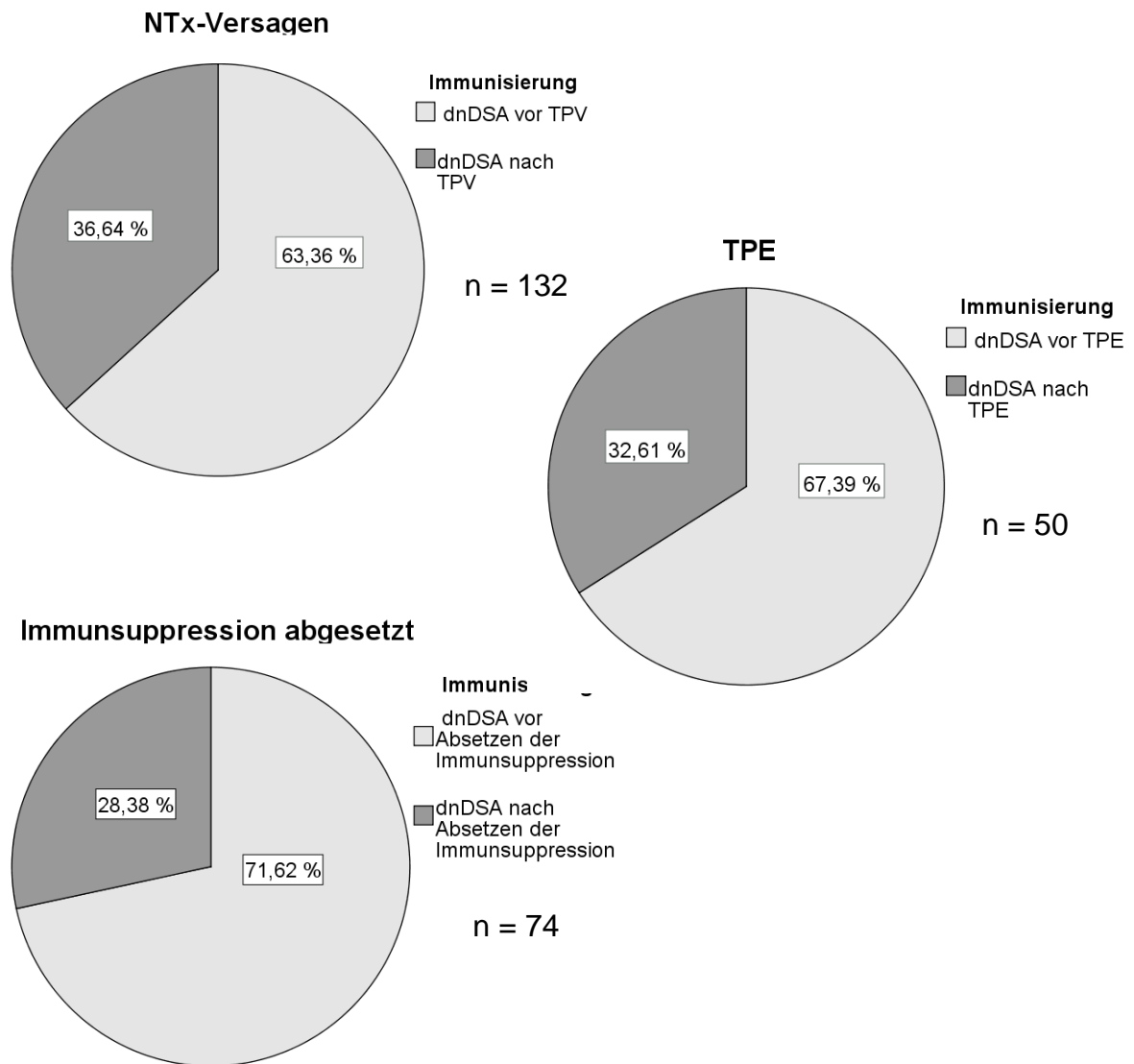


Abbildung 15: Auftreten von dnDSA in der Kohorte in Abhängigkeit der Zeitpunkte: NTx-Versagen, TPE und Absetzen der Immunsuppression, Patienten mit unbekanntem Status selektiert

Bei den 51 % Patienten mit diagnostizierten dnDSA traten folgende Klassen bei der Ersttestung auf: bei 29 Patienten die Klasse I (22,5 %) und bei knapp der Hälfte der Patienten (68 Patienten, 52,7%) die Klasse II. Außerdem wurden bei 32 Patienten (24,8 %) beide Klassen gleichzeitig festgestellt (Abb. 16). Im weiteren Verlauf konnten bei fast allen Patienten, dnDSA beider Klassen ermittelt werden.

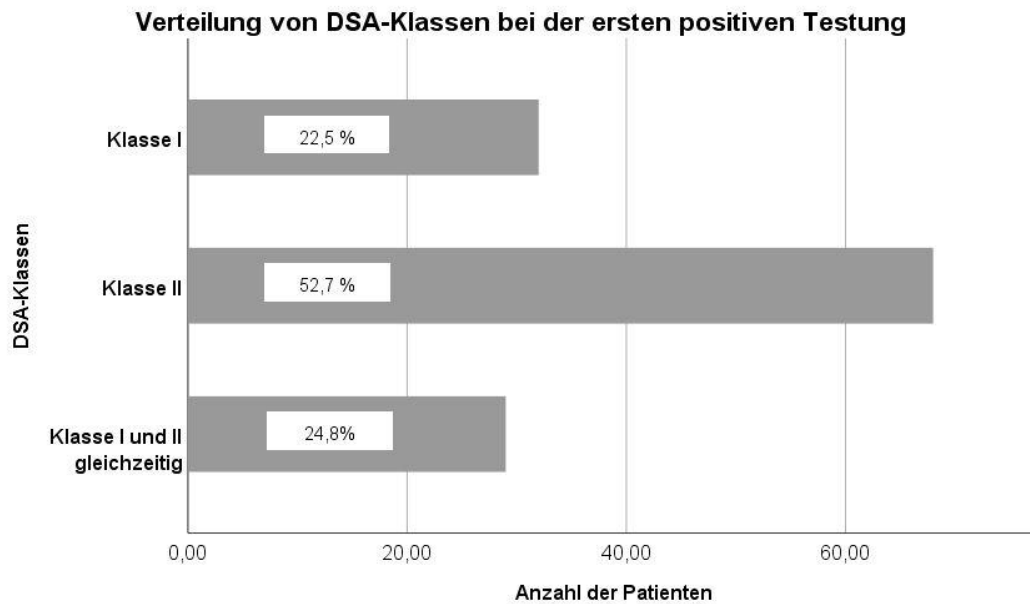


Abbildung 16: Verteilung der DSA-Klassen bei der ersten positiven Testung von dnDSA

4.2 Outcome der Patienten

Zunächst ist in der Abbildung 17 die prozentuale Verteilung ausgewählter Patientenergebnisse wie Tod, Re-Transplantation und Dialyse mit und ohne TPE im Verlauf des Beobachtungszeitraums dargestellt. Für eine korrekte Beobachtung wurden nur Patienten mit vollständiger 10-jähriger Beobachtungszeit eingeschlossen. Beinahe die Hälfte der Patienten verstarb zum Ende der 10-jährigen Beobachtungszeit mit insgesamt steigender Tendenz. Die Re-Transplantation als weiteres Ereignis beginnt langsam nach dem NTx-Versagen, steigt nach ca. 5 Jahren deutlich und liegt am Ende bei 25%. Der Anteil der Patienten, der sich an der Dialyse mit oder ohne TPE befand, verringerte sich zum Ende auf ca. ein Drittel. Die TPE erfolgte zum größten Teil innerhalb der ersten zwei Jahre. Beide Dialyse-Gruppen zeigten eine ähnliche abnehmende Tendenz im Verlauf.

Prozentuale Verteilung ausgewählter Patientenergebnisse nach dem NTx-Versagen

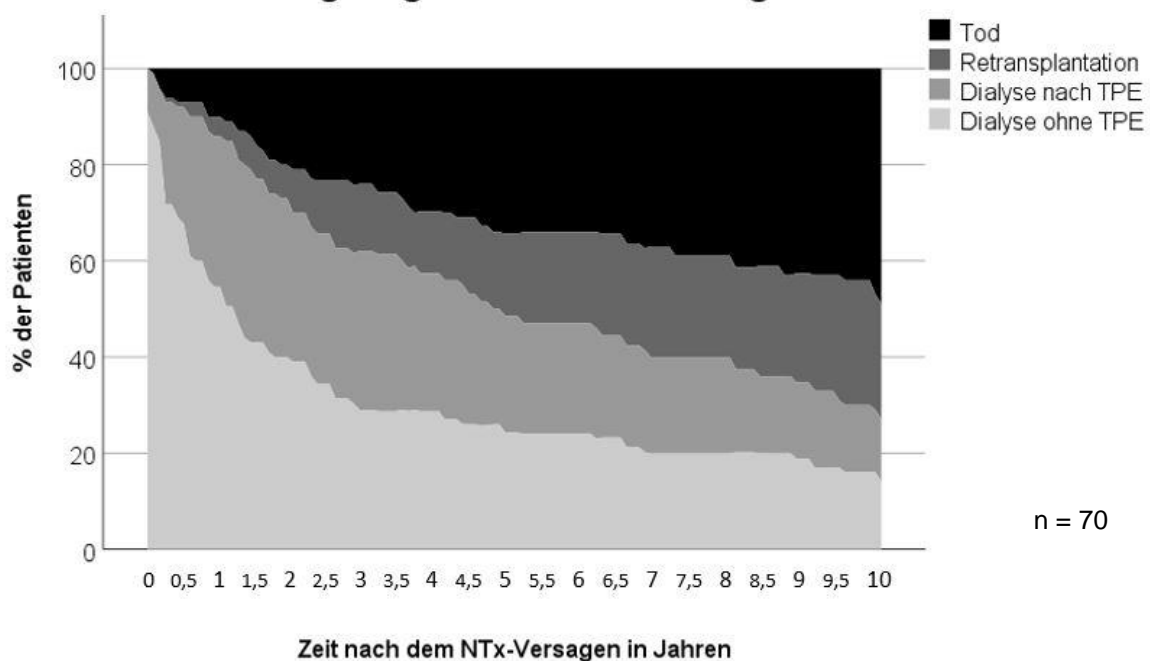


Abbildung 17: Prozentuale Verteilung ausgewählter Patientenergebnisse nach dem NTx-Versagen im zeitlichen Verlauf von 10 Jahren des Beobachtungszeitraums; Patienten mit weniger Beobachtungszeit ausgeschlossen

Das Outcome wurde in zwei Patientengruppen näher analysiert. Die eine Gruppe besteht aus Patienten, die ihr erstes NTx-Versagen erlitten und die andere aus Patienten, die ihr zweites NTx-Versagen hatten. Für Gruppen mit drittem oder viertem NTx-Versagen war die Patientenzahl zu niedrig.

Die Abb. 18 zeigt das Outcome der ersten Gruppe und beinhaltet 211 Patienten. Das mediane Alter dieser Gruppe betrug 60,57 Jahre.

Die Patienten wurden nach ihrem ersten NTx-Versagen zu 39,3% (83 Patienten) erneut auf der Warteliste bei ET für eine Re-Transplantation gelistet. 59,2% (125 Patienten) erfuhren jedoch keine Re-Listung. Von ihnen lehnten 8,1% (17 Patienten) eine Listung aus persönlichen Gründen ab. Insgesamt verstarben 51,2% (108 Patienten), davon 43,6% ohne und 7,6% mit erfolgter Re-Listung bei ET.

Schauen wir uns nun das Kreisdiagramm mit dem Anteil der Patienten, deren Registrierung bei ET erfolgte, genauer an. Es erhielten 36,1% (30 Patienten) eine neue Niere, davon 6% (5 Patienten) über eine Lebendspende. Allerdings sind von den auf der Warteliste geführten Patienten 30,1% (25 Patienten) dauerhaft nicht transplantabel geworden, wurden also von der Warteliste genommen und 19,3% (16 Patienten) sind sogar im Beobachtungszeitraum auf der Warteliste verstorben. Zum Ende befanden sich 14,5% (12 Patienten) aktiv wartend auf der Warteliste.

Das untere Kreisdiagramm zeigt alle Patienten, die nach dem NTx-Versagen nicht auf die Warteliste zur Re-Transplantation registriert werden konnten, da sie als nicht transplantabel erschienen. Von ihnen sind 85,2% (92 Patienten) im Beobachtungszeitraum verstorben. Allerdings waren auch bei 12% (15 Patienten) von ihnen die notwendigen Untersuchungen nicht vollständig erfolgt, um für oder gegen eine Re-Listung abschließend zu entscheiden. Diese Patienten unterzogen sich Operationen oder waren krank, sodass nach ihrer Genesung eine Möglichkeit zur Re-Listung nach dem Beobachtungszeitraum nicht ausgeschlossen ist.

Outcome nach dem ersten NTx-Versagen

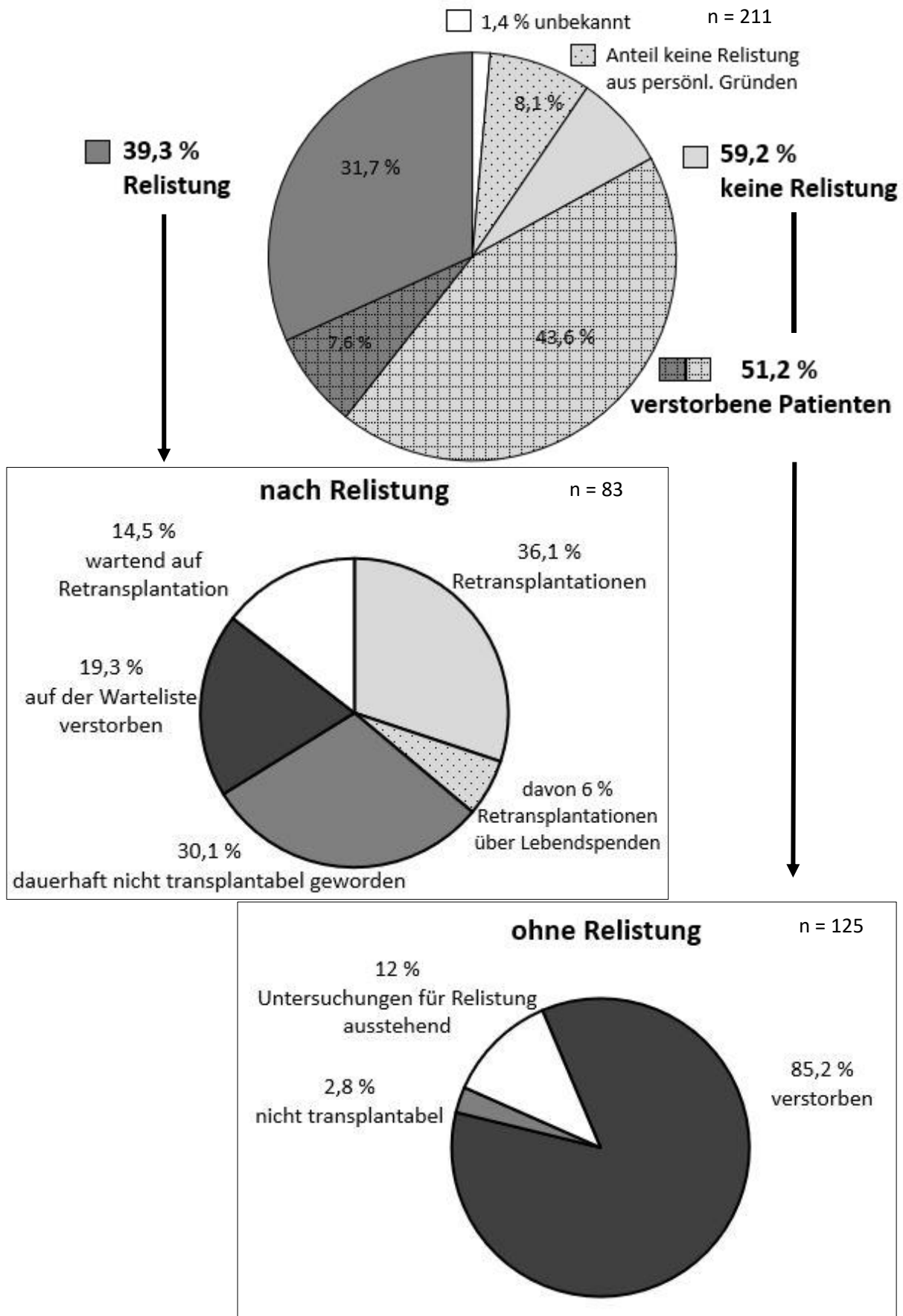


Abbildung 18: Outcome der Patienten mit erstem NTx-Versagen sowie Status der Patienten mit und ohne erfolgte Re-Listung zum Ende des Beobachtungszeitraums

Die Gruppe der Patienten mit zweitem NTx-Versagen ist in der Abb. 19 dargestellt. Sie schließt 39 Patienten ein. Das mediane Alter lag bei 41 Jahren und damit deutlich unter dem der ersten Gruppe.

Patienten mit zweitem NTx-Versagen wurden zu 64,1 % (25 Patienten) erneut auf der Warteliste bei ET für eine Re-Transplantation gelistet. 35,9 % (14 Patienten) konnten jedoch nicht aufgenommen werden. Von den letztgenannten Patienten lehnten 15,4 % (39 Patienten) eine Listung aus persönlichen Gründen ab. Insgesamt verstarb die Hälfte dieser Patientengruppe, zu gleichen Anteilen Patienten ohne Re-Listung und Patienten während ihrer Wartezeit auf eine weitere Re-Transplantation.

Im Vergleich zur ersten Patientengruppe ist hier die Re-Listung um über 50 % höher als in der ersten Gruppe. Demnach halbierte sich auch fast der Anteil derjenigen ohne Re-Listung. Der Anteil der Patienten, die aus persönlichen Gründen eine Re-Listung ablehnten, verdoppelte sich allerdings nahezu nach dem zweiten NTx-Versagen.

Das mittlere Kreisdiagramm zeigt, dass von allen Patienten, die auf die Warteliste bei ET erneut aufgenommen wurden, 44 % re-transplantiert werden konnten (11 Patienten), davon 2 Patienten über eine Lebendspende. 32 % (8 Patienten) der Patienten wurden wieder dauerhaft von der Warteliste genommen und 20 % (5 Patienten) sind auf der Warteliste verstorben.

Das untere Kreisdiagramm zeigt, dass von den Patienten ohne Re-Listung 42,9 % (6 Patienten) verstorben sind.

Outcome nach dem zweiten NTx-Versagen

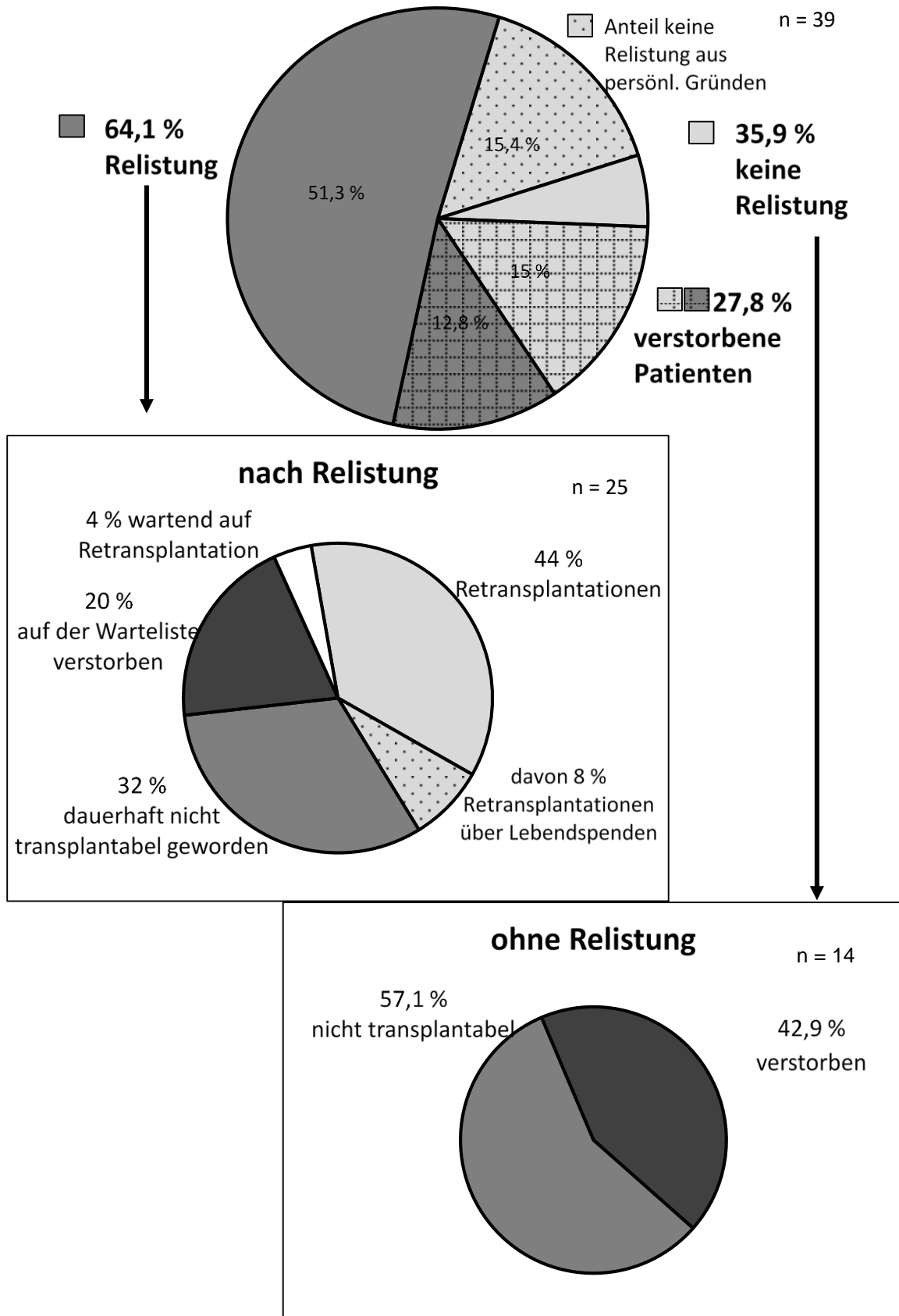


Abbildung 19: Outcome der Patienten mit zweitem NTx-Versagen sowie Status der Patienten mit und ohne erfolgte Re-Listung zum Ende des Beobachtungszeitraums

4.3 PIRCHE-Score

Es sollte die Korrelation zwischen dem neuen PIRCHE-Score und dem Auftreten von dnDSA analysiert werden.

Zunächst zeigt der Boxplot in Abb. 20 die Verteilung der PIRCHE-Scores unserer Patienten. Diese ist leicht rechtsschief, der Median liegt bei 69,51. Bei ca. einem Viertel wurde ein Score von 0,0 bis 43,9 und bei ca. einem weiteren Viertel bis 69,51 errechnet. Die zweite Hälfte der Patienten wies eine leicht größere Spannweite der Scores auf, nämlich bis 183,7. Die fünf Ausreißer sind der Grafik zu entnehmen.

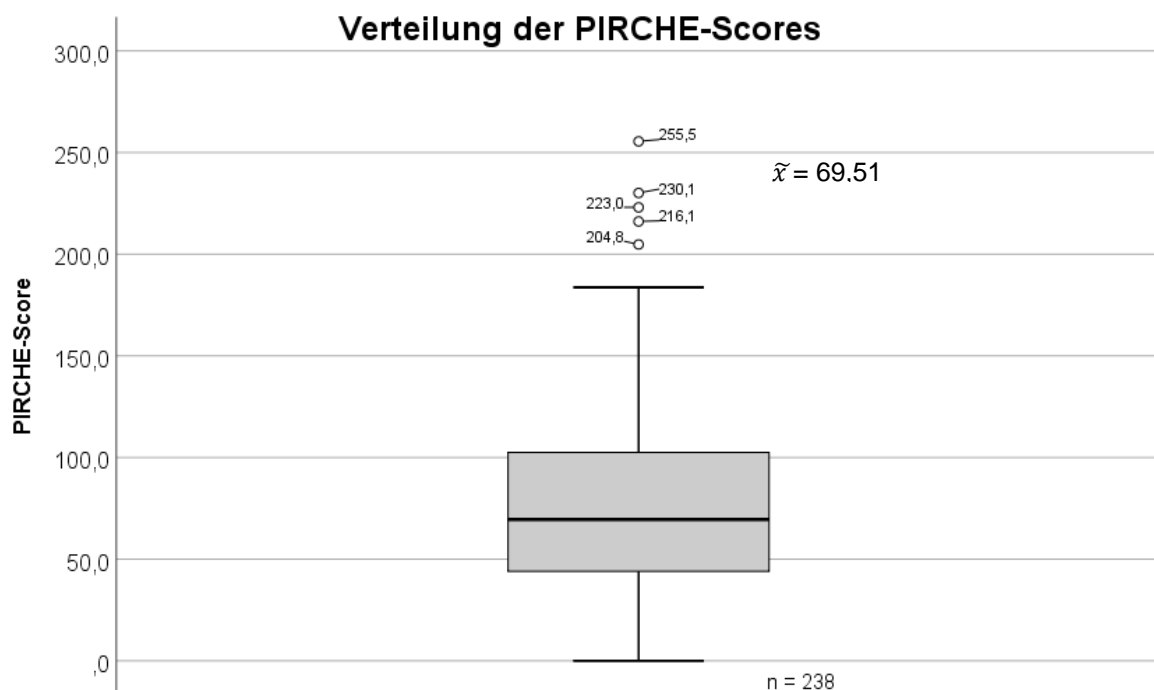


Abbildung 20: Verteilung der PIRCHE-Scores innerhalb der untersuchten Patientenkohorte

Das Balkendiagramm (Abb. 21) stellt die Häufigkeitsverteilung des PIRCHE-Scores dar. Der Großteil, ca. die Hälfte der Patienten lässt sich einem Score von 50 bis 100 zuordnen. Die andere Hälfte der Patienten ist gleichermaßen auf die Scores 0 bis 50 und 100 bis 150 verteilt. Es sind nur einige Ausnahmen mit einem Score von größer als 150 zu finden.

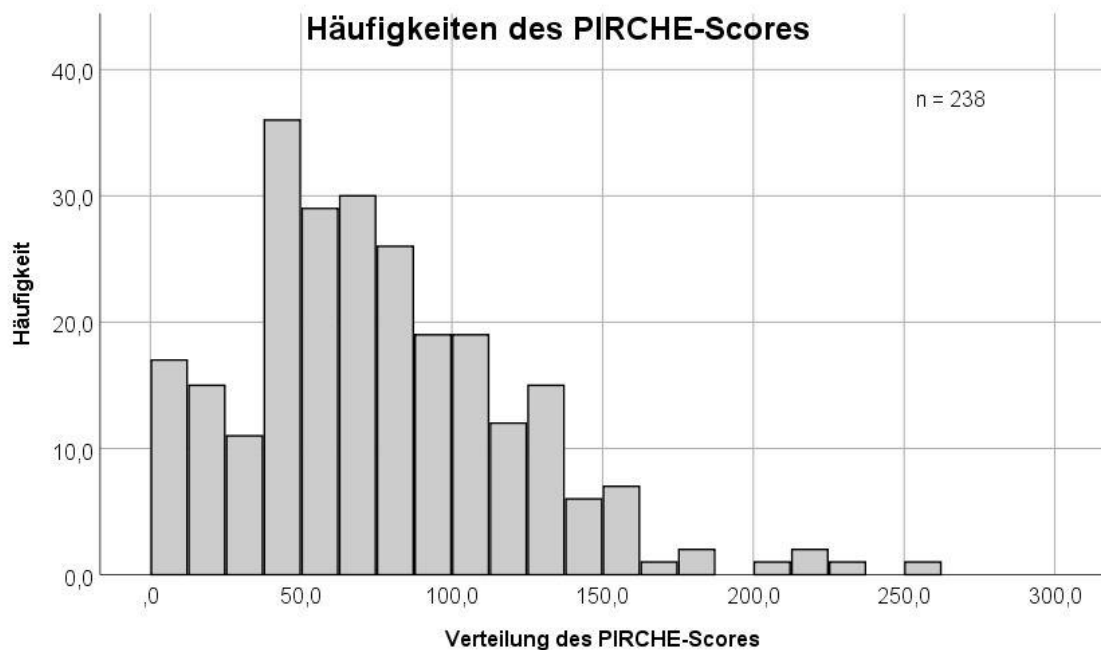


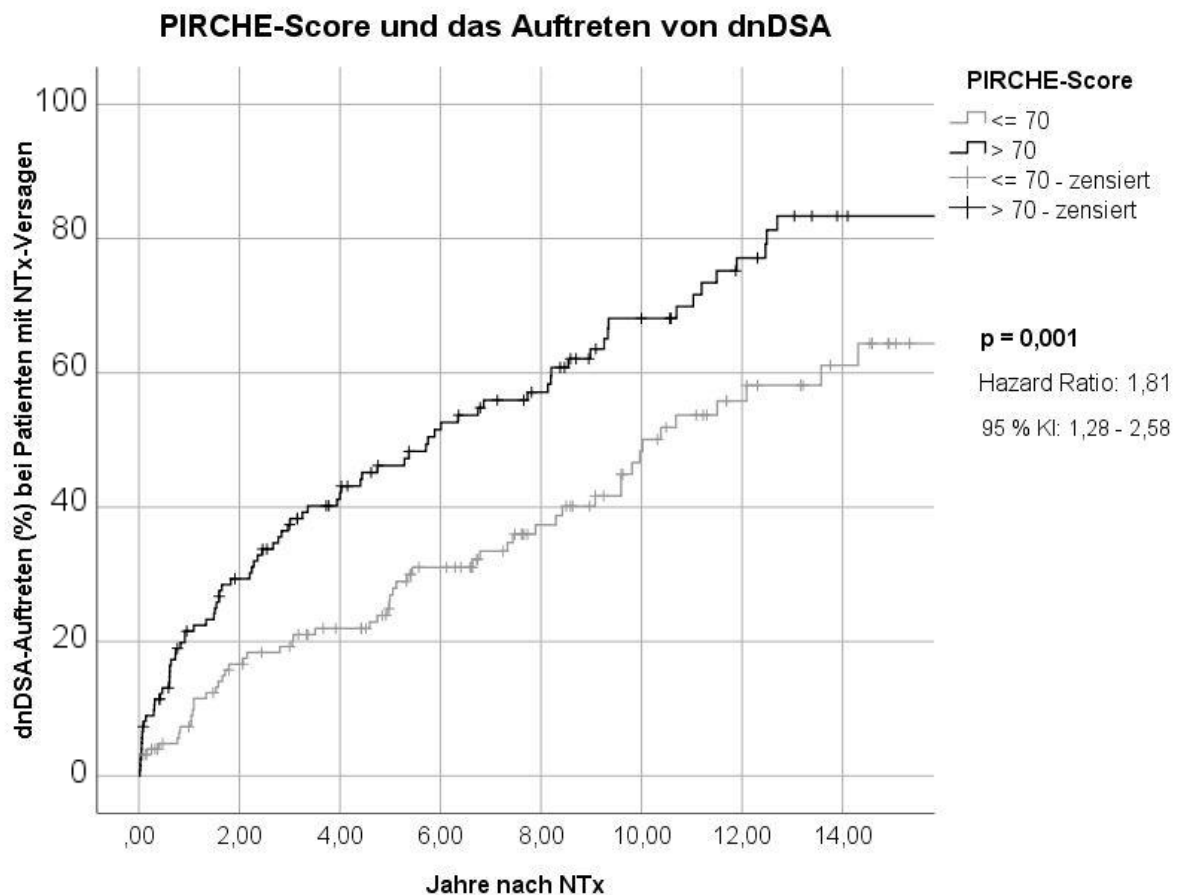
Abbildung 21: Balkendiagramm zu den Häufigkeiten der PIRCHE-Scores innerhalb unserer untersuchten Patientenkohorte

Untersucht werden sollte, ob ein kleiner PIRCHE-Score mit geringerem Auftreten von dnDSA assoziiert ist und der PIRCHE-Algorithmus somit, als Matching angewandt, die dnDSA-Wahrscheinlichkeit reduzieren kann.

Zu diesem Zweck wurde zur Gruppeneinteilung für das Kaplan-Meier-Verfahren der gerundete Medianwert von der Verteilung der PIRCHE-Scores herangezogen. Demnach entstanden zwei Gruppen, die eine mit dem Score ≤ 70 mit 118 Patienten und die zweite mit einem Score > 70 mit 119 Patienten. Die Analyse in der Abb. 22 zeigt, dass das Auftreten von dnDSA mit einem höheren PIRCHE-Score assoziiert war [83]. Insbesondere nach 10 Jahren war das Auftreten in der Gruppe mit dem PIRCHE-Score > 70 deutlich höher. Bei Patienten, die also nach dem neuen PIRCHE-Algorithmus ein ungünstigeres bzw. schlechteres Matching aufwiesen, wurden häufiger dnDSA

diagnostiziert. Dementsprechend wurden in der Gruppe mit dem Score >70 im Zeitraum von 20 Jahren 77 Fälle mit einem Mittelwert von 7,6 Jahren und einem Median von 5,8 Jahren diagnostiziert.

Im Gegensatz dazu stehen 53 Fälle in der Gruppe des Scores ≤70 mit 10,7 Jahren als Mittel- bzw. 10,0 Jahren Medianwert. Das Verhältnis der Hazard Rates beider Gruppen liegt bei 1,81 mit einem 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) von 1,28 – 2,58. Der Log-rank-Test ergab einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (p=0,001).



PIRCHE-Score	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
≤70	118	53	65	55,1%
>70	119	77	42	35,3%
Gesamt	237	130	107	45,1%

Abbildung 22: Überlebenszeitanalyse: Das Auftreten von dnDSA bei Patienten in Abhängigkeit des PIRCHE-Scores ≤ 70 versus > 70 im Beobachtungszeitraum; leicht verändert nach dem Paper [83]

Somit war die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von dnDSA unter Anwendung des HLA-Epitop-Matchings bei unseren Patienten mit einem Score von 0 bis 70 geringer. Zensiert wurden das Ende des Beobachtungszeitraums und der Tod der Patienten.

Die Abb. 23 zeigt die Korrelation des PIRCHE-Scores mit dem NTx-Versagen. Anhand der Mediane geht ein höherer PIRCHE-Score tendenziell mit einem geringeren NTx-Versagen einher. Allerdings überdecken sich auffallend die Whisker, wobei bis zu einem PIRCHE-Score von 200 in allen Gruppen neben geringem auch langes NTx-Überleben von über 18 Jahren vorhanden war.

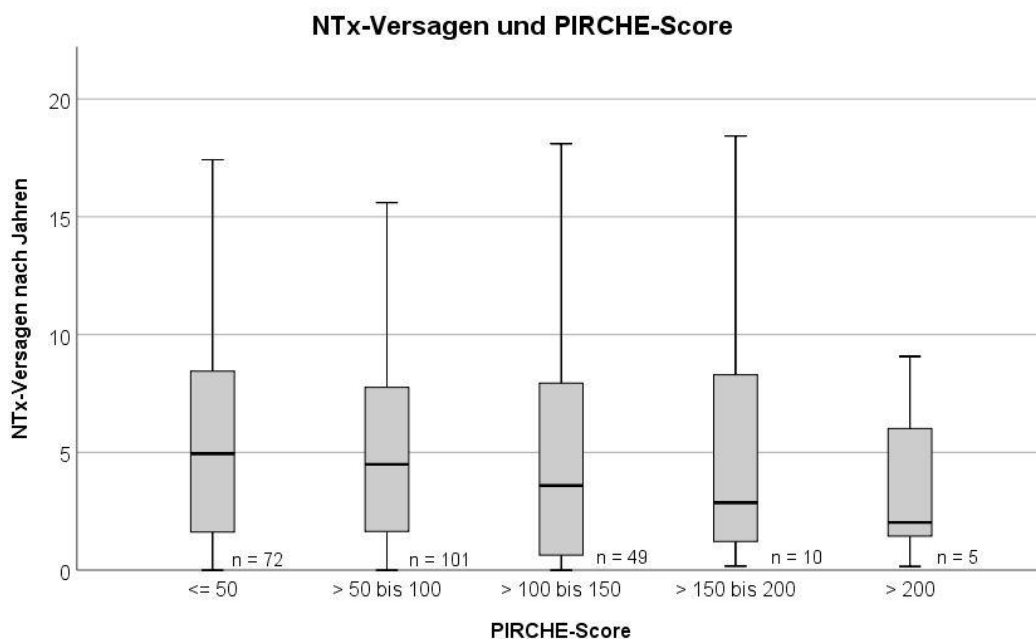


Abbildung 23: Verteilung der NTx-Überlebenszeit in Abhängigkeit des PIRCHE-Scores; PIRCHE-Score sortiert nach Gruppen

Außerdem wurde der Bezug des PIRCHE-Scores zum Alter der Patienten untersucht. Hierbei ist in der Abb. 24 eine leichte Tendenz erkennbar, dass die Patienten mit höherem Alter während der NTx, einen höheren PIRCHE-Score aufwiesen. Das mediane Alter der Patienten stieg mit höherer PIRCHE-Score-Gruppe. Auch in dieser Grafik überdecken sich die Whisker, hier in den ersten drei Gruppen, sodass trotz des bedingten Älterwerdens sowohl 18-jährige als auch >70-jährige Patienten vertreten waren.

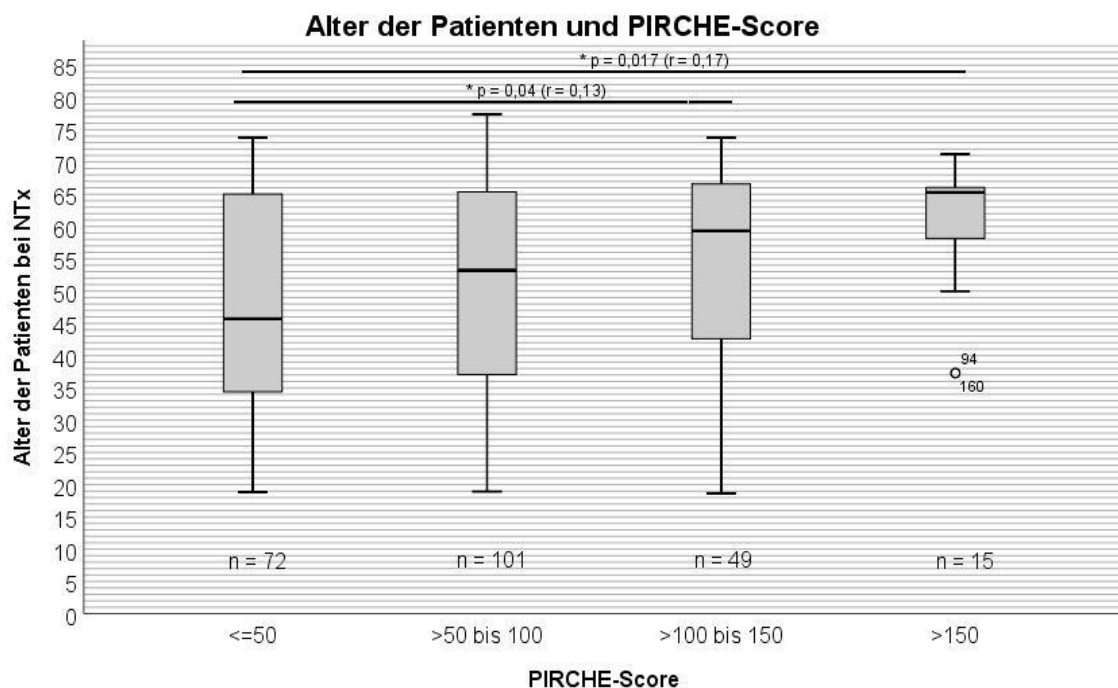


Abbildung 24: Verteilung des Patientenalters zum Zeitpunkt der NTx in Abhängigkeit des PIRCHE-Scores; PIRCHE-Score sortiert nach Gruppen

Des Weiteren ist der PIRCHE-Score in den Gruppe der unter 65-Jährigen und der Gruppe der im ESP transplantierten Patienten untersucht worden, siehe Abb. 25. Da die Patienten des ESP hauptsächlich nach Wartezeit und nicht mit einem Matching transplantiert wurden, war auch der Anstieg des PIRCHE-Scores zu erwarten, der sich tendenziell anhand der Boxplots bestätigte. Der Medianwert, der ESP-Gruppe lag mit 81 um 16 höher als innerhalb der Gruppe der unter 65-Jährigen. Außerdem hatten die über 65-Jährigen nicht selten Werte des PIRCHE-Scores von über 150.

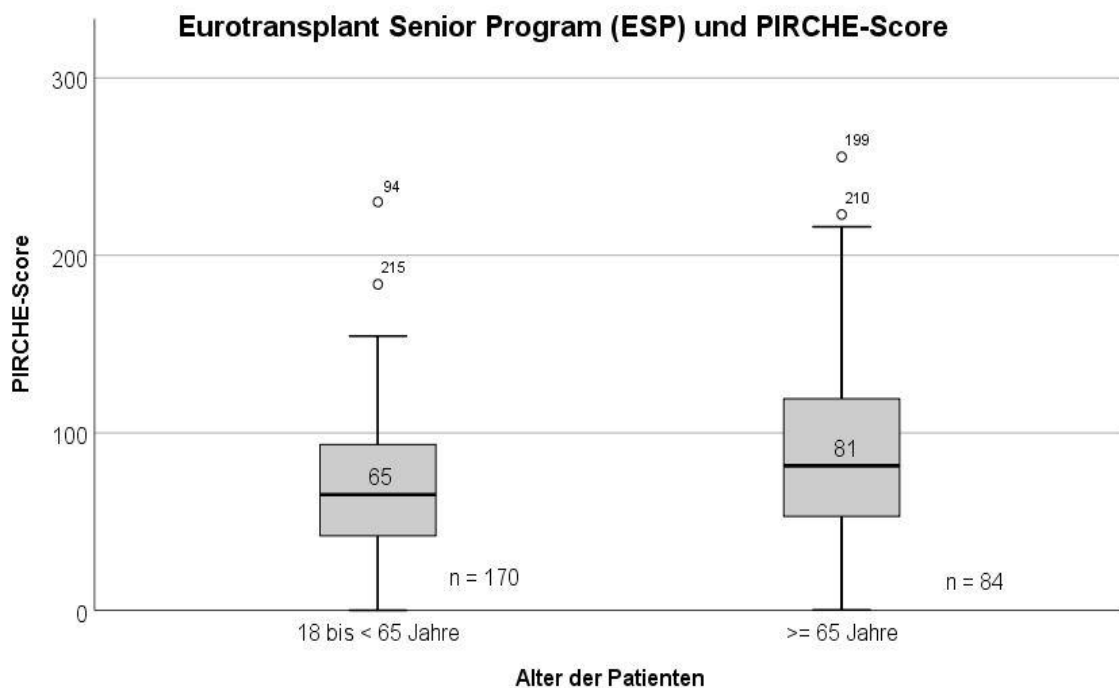


Abbildung 25: Verteilung des PIRCHE-Scores zum Zeitpunkt der NTx in Abhängigkeit des Patientenalters; Patienten ab 65 Jahre wurden im ESP transplantiert

4.4 Struktureller Gruppenvergleich

In diesem Abschnitt sollte das Auftreten von dnDSA im Zusammenhang mit ausgesuchten Faktoren untersucht werden. Dabei wurden Ergebnisse von Patienten mit aufgetretenen dnDSA mit denen ohne verglichen.

4.4.1 NTx-Versagen

Die untersuchten NTx-Versagen traten zeitlich wie in der Abb. 26 gezeigt auf. Im ersten Jahr nach NTx waren die meisten Versagen zu verzeichnen. Damit war hier das Risiko am größten, dass das Transplantat versagt. In den folgenden 10 Jahren waren jährlich ähnlich viele Patienten betroffen, sodass nach fünf Jahren 54 % und nach 10 Jahren 85 % der transplantierten Nieren versagten. Knapp 14 % der Nieren überlebten länger, maximal 19 Jahre lang [83].

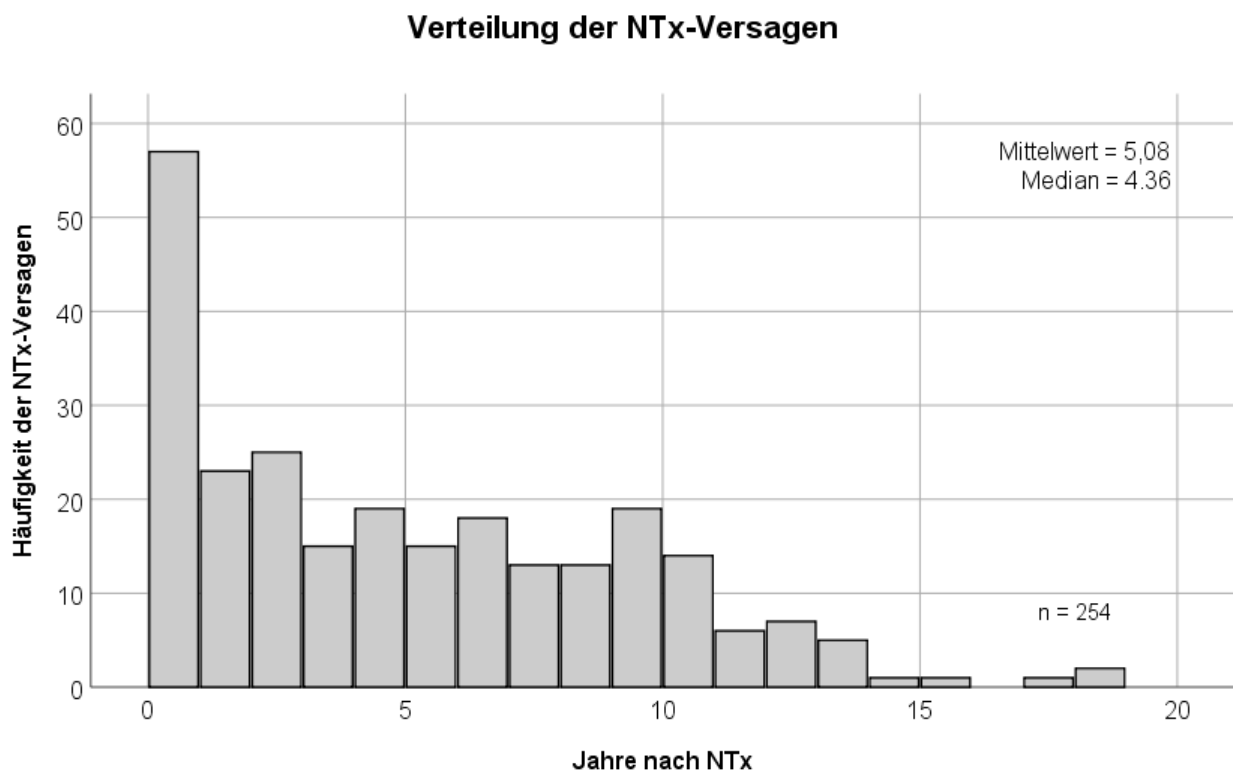
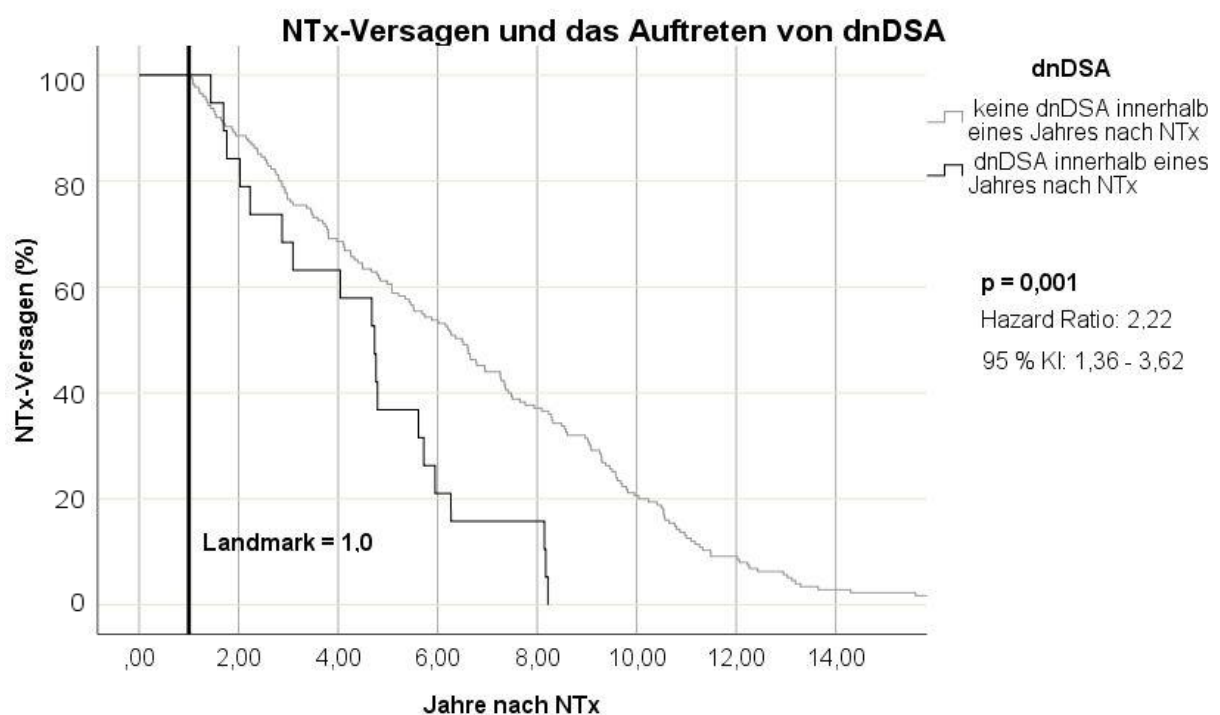


Abbildung 26: Zeitpunkte des Auftretens der untersuchten NTx-Versagen nach der NTx; verändert nach [83]

In der Abb. 27 ist nun die Korrelation zwischen dem NTx-Versagen und dem Auftreten von dnDSA dargestellt. Die im Kapitel 3.6 erläuterte Landmark-Analyse fand hier Anwendung. Es wurde eine Landmark bei einem Jahr gesetzt, um die Gruppen zeitunabhängig zu formulieren und einen bias zu vermeiden. Patienten, deren NTx-Versagen vor dem Zeitpunkt der Landmark lag, wurden ausgeschlossen. Die restlichen Patienten wurden in zwei Gruppen stratifiziert, die eine beinhaltet die Patienten mit und die andere ohne dnDSA bis zum Zeitpunkt von einem Jahr nach NTx (19 vs. 175 Patienten). Das NTx-Versagen wird nun ab dem Zeitpunkt der Landmark dargestellt bzw. analysiert.

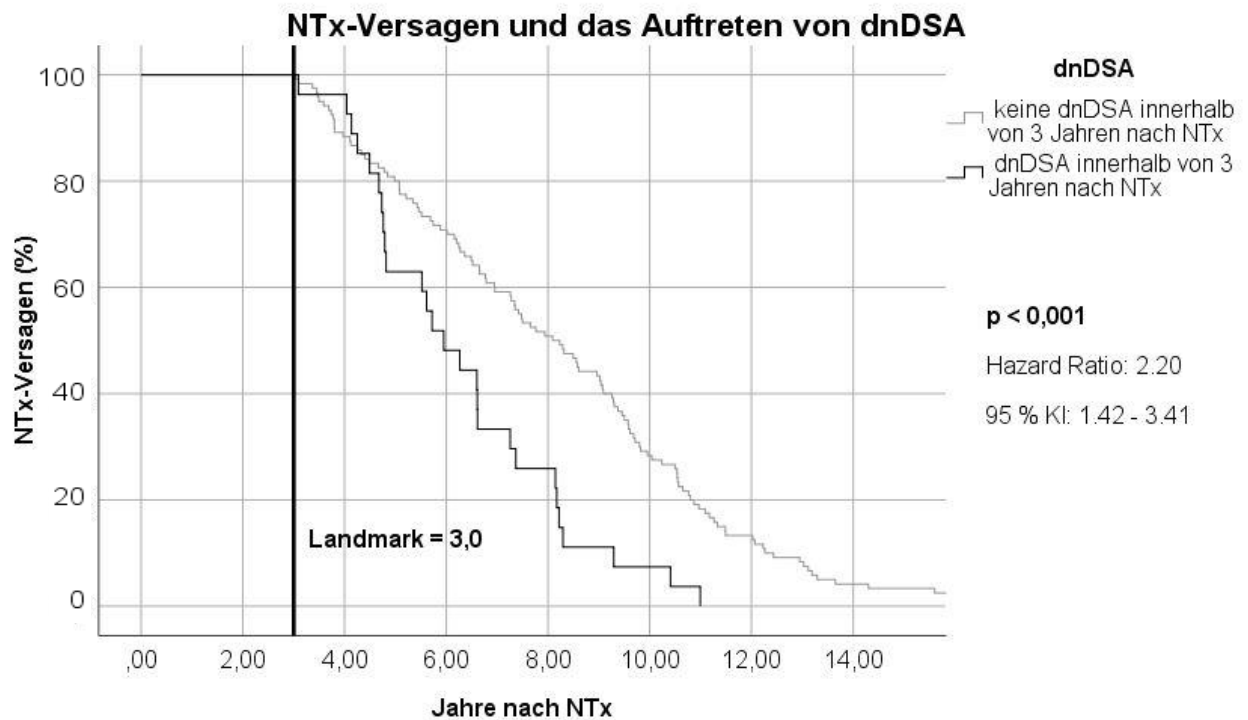


Gruppe	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
keine dnDSA innerhalb eines Jahres nach NTx	175	175	0	0,0%
dnDSA innerhalb eines Jahres nach NTx	19	19	0	0,0%
Gesamt	194	194	0	0,0%

Abbildung 27: Überlebenszeitanalyse: NTx-Versagen in Abhängigkeit des Auftretens von dnDSA versus ohne dnDSA mit einer Landmark = 1 Jahr; leicht verändert nach dem Paper [83]

Bei Vorliegen von dnDSA innerhalb eines Jahres nach der NTx hatten die Patienten ein signifikant höheres Risiko ein NTx-Versagen in den folgenden Jahren zu erleiden ($p=0,001$) [83]. Während sich in der Gruppe mit der Immunisierung der Median bei 4,7 Jahren befindet, liegt er in der Gruppe ohne bei 6,5 Jahren. Zu der letztgenannten Zeit sind in der Gruppe mit dnDSA nur noch weniger als 20% der Patienten mit funktionierendem NTx. Zensierungen erfolgten nicht, da alle Patienten der untersuchten Kohorte ein NTx-Versagen erlitten. Das Verhältnis der Hazard Raten liegt bei 2,22 und das dazugehörige 95 %-KI bei 1,36 – 3,62.

Analog zur vorbenannten Analyse ist in der Abb. 28 das NTx-Versagen mit einer Landmark von drei Jahren dargestellt. Dabei beinhalten die Gruppen 27 Patienten mit und 120 Patienten ohne dnDSA. Auch bei Vorliegen von dnDSA innerhalb der ersten drei Jahre nach der NTx hatten die Patienten ein signifikant höheres Risiko ein NTx-Versagen zu erleiden ($p < 0,001$) [83]. Die Mediane liegen bei 5,9 Jahren in der Gruppe mit dnDSA und bei 8,0 Jahren ohne dnDSA. Auch hier ist das Hazard Ratio bei 2,20 und das 95 %-KI bei 1,42 – 3,41.

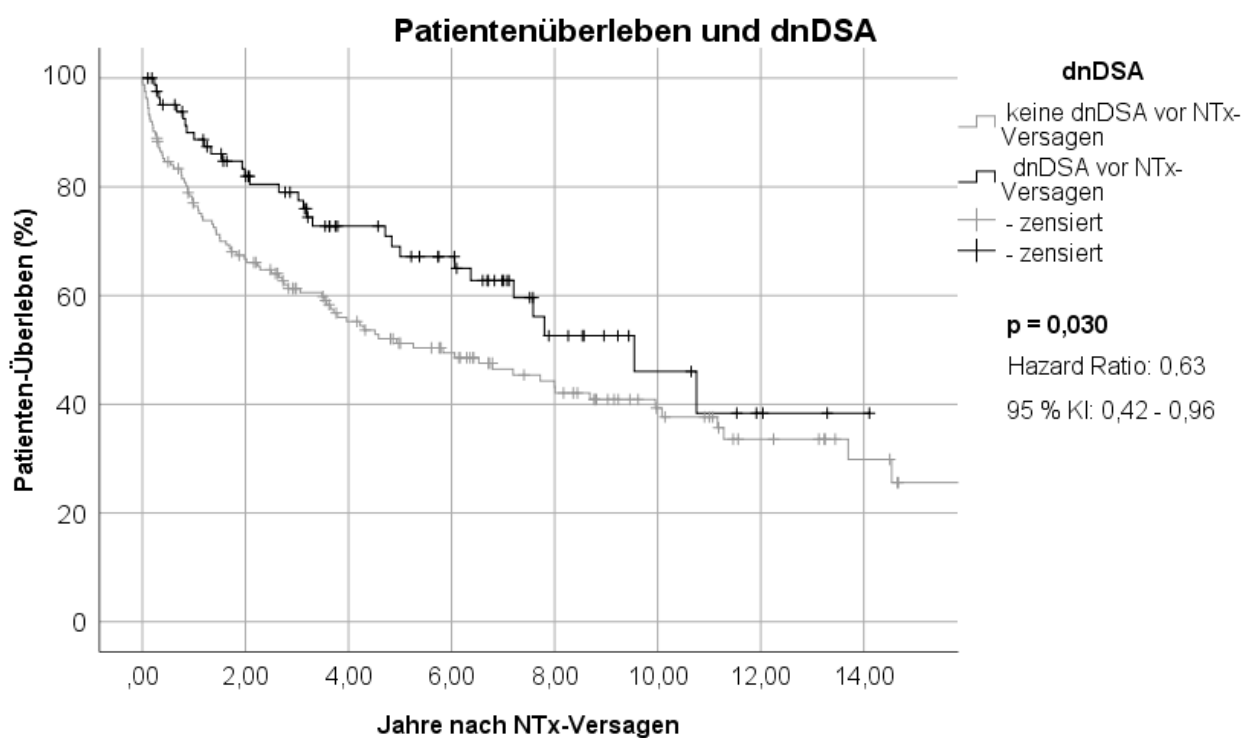


Gruppe	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
keine dnDSA innerhalb von drei Jahren nach NTx	120	120	0	0,0%
dnDSA innerhalb von drei Jahren nach NTx	27	27	0	0,0%
Gesamt	147	147	0	0,0%

Abbildung 28: Überlebenszeitanalyse: NTx-Versagen in Abhängigkeit des Auftretens von dnDSA versus ohne dnDSA mit einer Landmark = 3 Jahre; leicht verändert nach dem Paper [83]

4.4.2 Patientenüberleben

Neben dem NTx-Überleben sollte nun das Patientenüberleben mit Bezug auf das Auftreten von dnDSA ausgewertet werden. Dazu wurden die Patienten in die Gruppen jeweils mit (84 Patienten) bzw. ohne dnDSA (163 Patienten) zum Zeitpunkt des NTx-Versagens eingeteilt. Der Abb. 29 ist ein Überlebensvorteil für Patienten mit diagnostizierten dnDSA vor dem NTx-Versagen zu entnehmen ($p=0,030$) [83]. Die Mediane liegen bei 5,8 bzw. 9,5 Jahren. Das Verhältnis der beiden Sterberaten liegt bei 0,63, das 95 %-KI dazu bei 0,42 – 0,96.



Gruppe	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
keine dnDSA vor NTx-Versagen	163	91	72	44,2%
dnDSA vor NTx-Versagen	84	30	54	64,3%
Gesamt	247	121	126	51,0%

Abbildung 29: Überlebenszeitanalyse: Patientenüberleben in Abhängigkeit des Auftretens von dnDSA versus ohne dnDSA vor dem NTx-Versagen; leicht verändert nach dem Paper [83]

Um das Ergebnis des längeren Patientenüberlebens *mit* dnDSA bezogen auf ein Confounding zu kontrollieren, wurde eine multivariable Analyse gewählt. Die Abb. 30 zeigt die multiple Cox-Regression. Als potenzielle Störfaktoren wurden Alter und Geschlecht analysiert. Es resultierte, dass das Ergebnis vom Geschlecht unabhängig ist. Beim Alter ergibt sich eine Zunahme des Sterberisikos um den Faktor 1,057 zum Hazard mit jedem steigenden Jahr. Der mit dem Alter und dem Geschlecht adjustierte Gesamteffekt für die Gruppe ist mit 0,547 noch weiter gestiegen. Somit ist das Ergebnis des Patientenüberlebens vom Alter unabhängig.

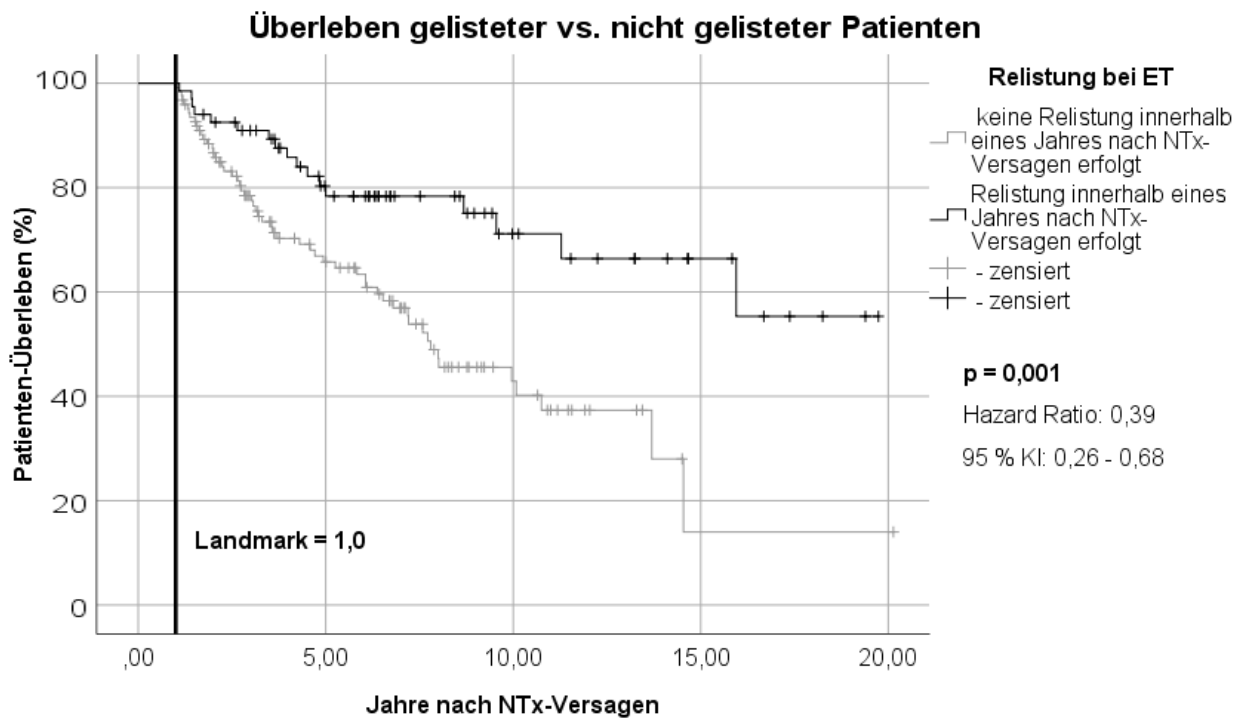
Multivariable Analyse mit ausgewählten Kovariaten

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
Gruppe_ dnDSA vor NTx-Versagen	-,602	,216	7,814	1	,005	,547
Alter bei TPV	,055	,007	58,042	1	,000	1,057
Geschlecht	-,004	,190	,000	1	,985	,996

Abbildung 30: Cox-Regression: Analyse des Patientenüberlebens auf Confounding, getestet wurden Alter und Geschlecht

Des Weiteren ist das Patientenüberleben im Zusammenhang mit einer Re-Listung bei ET dargestellt (Abb. 31). Eine Landmark von 1 Jahr wurde gewählt. Vor der Landmark verstorbene Patienten wurden damit ausgeschlossen. Ab der Landmark wird das Patientenüberleben zweier Gruppen dargestellt. Die helle Kaplan-Meier-Kurve beinhaltet die Patienten, die keine Re-Listung bei ET innerhalb eines Jahres nach NTx-Versagen erfuhren (123 Patienten), die dunkle stellt die konträre Gruppe mit einer Re-Listung bei ET (67 Patienten) dar. Erfolgte keine Re-Listung innerhalb eines Jahres nach NTx-Versagen, so hatten diese Patienten ein signifikant höheres Sterberisiko ($p=0,001$). Der Median der Gruppe ohne Re-Listung liegt bei 7,8 Jahren, für die Gruppe mit einer Re-Listung lässt er sich nicht ermitteln, da hier keine 50% im Beobachtungszeitraum verstarben. Die Mittelwerte lauten 9,3 Jahre und 14,6 Jahre ohne bzw. mit erfolgter Re-

Listung. Das Verhältnis beider Sterbekurven liegt bei 0,39, das 95 %-KI bei 0,26 – 0,68. Zensiert ist das Ende des Beobachtungszeitraums.

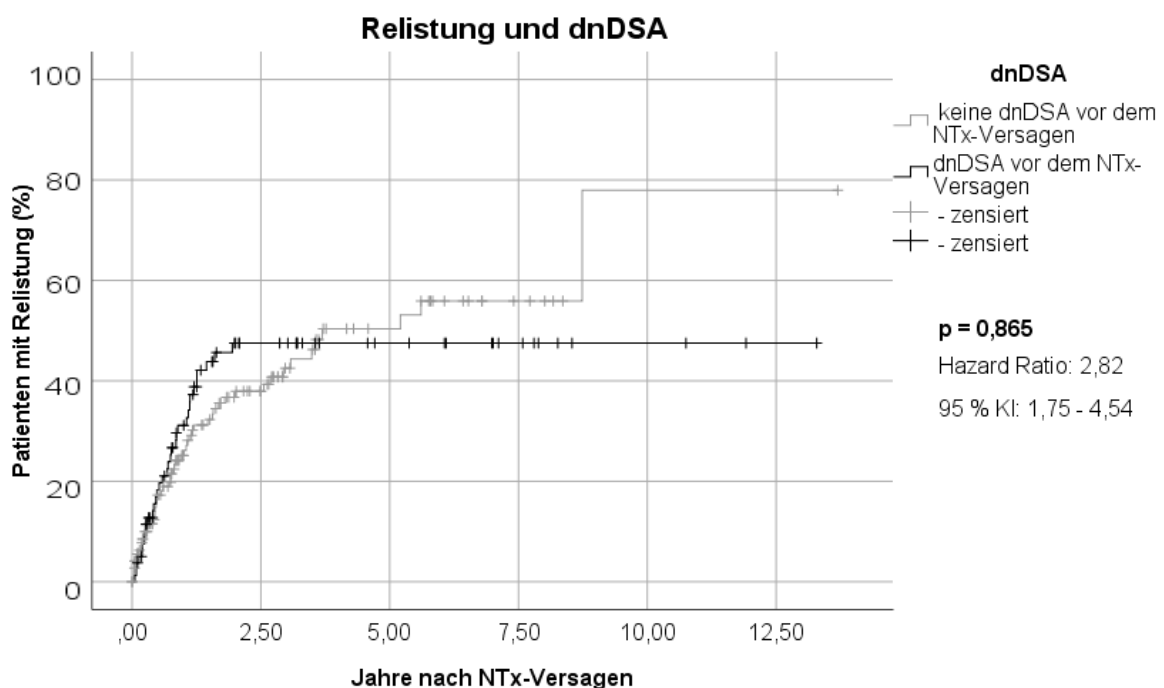


Gruppe	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
keine Relistung innerhalb eines Jahres nach NTx-Versagen	123	56	67	54,5%
Relistung innerhalb eines Jahres nach NTx-Versagen	67	17	50	74,6%
Gesamt	190	73	117	61,6%

Abbildung 31: Überlebenszeitanalyse: Patientenüberleben in Abhängigkeit des Auftretens einer erfolgten Re-Listung versus ohne Re-Listung nach dem NTx-Versagen mit einer Landmark = 1 Jahr

4.4.3 Re-Listung bei Eurotransplant

Die Kaplan-Meier-Kurven in der Abb. 32 stellen die Wechselbeziehung von dnDSA vor dem NTx-Versagen und der Wahrscheinlichkeit einer Re-Listung bei ET dar. Die Patienten wurden in die Gruppen mit dnDSA (n=80) und ohne dnDSA (n=148) vor dem NTx-Versagen eingeteilt. Ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen kann statistisch nicht nachgewiesen werden ($p=0,865$). Bis zu einem Zeitpunkt von drei Jahren scheint die Gruppe mit dnDSA mehr Re-Listungen zu erfahren, anschließend überkreuzen sich die Kurven. Die Diskrepanz der Kurven erscheint somit unbedeutend. Das Hazard Ratio liegt bei 2,82, das 95%-KI bei 1,75 – 4,54. Zensiert sind der Tod und das Ende des Beobachtungszeitraums.

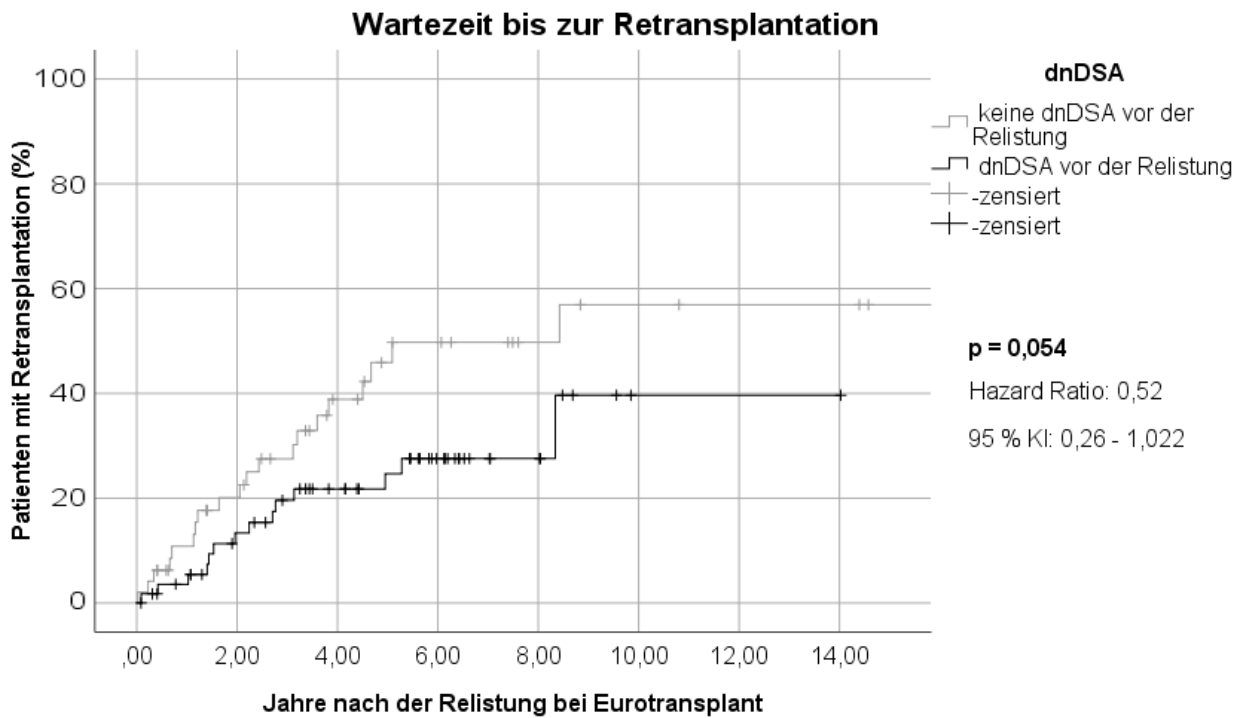


Gruppe	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
keine dnDSA vor dem NTx-Versagen	148	54	94	63,5%
dnDSA vor dem NTx-Versagen	80	33	47	58,8%
Gesamt	228	87	141	61,8%

Abbildung 32: Re-Listung mit dnDSA vs. ohne dnDSA vor dem NTx-Versagen

4.4.4 Wartezeit bis zur Re-Transplantation

Die Korrelation zwischen der Wartezeit auf eine Re-Transplantation und dem Auftreten von dnDSA ist in der Abb. 33 gezeigt. Untersucht wurden ausschließlich Patienten mit einer erfolgten Re-Listung bei ET. Die zwei Gruppen sind danach definiert, ob vor der Re-Listung dnDSA auftraten (55 Patienten) oder nicht (45 Patienten) und anschließend ist das Ereignis einer Re-Transplantation in den Kurven dargestellt. Der Tod und das Ende des Beobachtungszeitraums sind zensiert. Der Log-rank-Test ergab keinen signifikanten Unterschied, jedoch eine eindeutige Tendenz zur Verschiedenheit zwischen den beiden Gruppen ($p=0,054$). Demnach haben die Patienten ohne dnDSA vor einer Re-Listung tendenziell eine höhere Wahrscheinlichkeit auf eine Re-Transplantation. Wurden bei den Patienten dnDSA vor ihrer Re-Listung diagnostiziert, so war ihre Wartezeit bis zur Re-Transplantation tendenziell länger [83]. Die mediane Wartezeit lag hier bei 5,1 Jahren. In der konträren Gruppe mit dnDSA kann der mediane Wert nicht errechnet werden, da keine 50% der Patienten eine Re-Transplantation im Beobachtungszeitraum erfuhren. Das Hazard Ratio liegt bei 0,52 und das 95 %-KI bei 0,26 – 1,02.

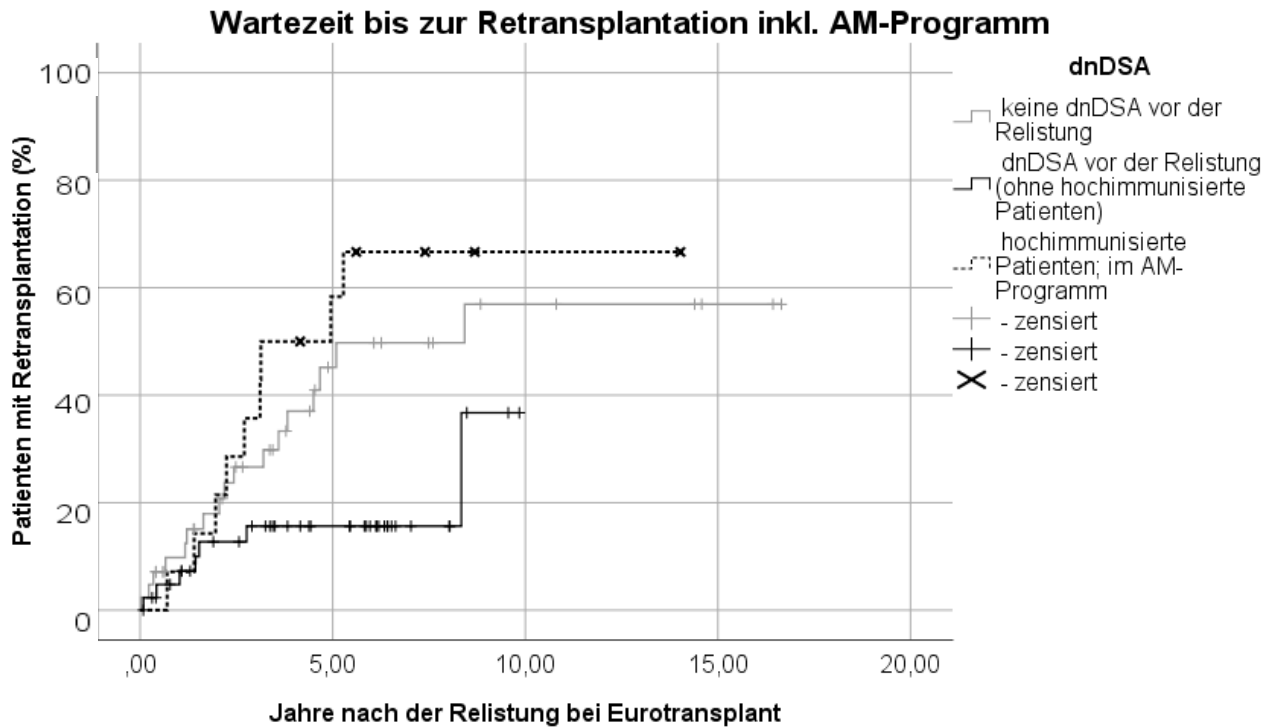


Gruppe	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
keine dnDSA vor der Relistung	45	19	26	57,8%
dnDSA vor der Relistung	55	14	41	74,5%
Gesamt	100	33	67	67,0%

Abbildung 33: Überlebenszeitanalyse: Wartezeit der Patienten ab der Re-Listung in Abhängigkeit des Auftretens von dnDSA versus ohne dnDSA vor der Re-Listung; leicht verändert nach dem Paper [83]

Patienten, die hoch immunisiert innerhalb des AM-Programms eine Re-Transplantation erfuhren, wurden aus den beiden Gruppen entnommen und separat erfasst. Die Abbildungen 34 und 35 zeigen die Wartezeit der drei Gruppen von der Re-Listung bis zur Re-Transplantation auf. Gebildet werden sie aus 42 Patienten ohne und 44 Patienten mit dnDSA vor der Re-Listung sowie 14 hoch immunisierten Patienten. Der Log-rank-Test ist der Abb. 35 für die paarweisen Gruppenvergleiche zu entnehmen. Es zeigen sich signifikante Unterschiede in der Wartezeit zweier Gruppen. Der Unterschied zwischen der Gruppe mit dnDSA, aber ohne hoch immunisierte Patienten, und der Gruppe ohne dnDSA hat sich vergrößert und liegt nun bei $p=0,024$. Zwischen der Gruppe mit dnDSA und den hoch immunisierten Patienten des AM-Programms konnte ein Unterschied mit $p=0,005$ gezeigt werden. Der Unterschied zwischen der Gruppe ohne dnDSA und der Gruppe des AM-Programms war nicht bedeutend ($p=0,447$). Demnach ist die Wahrscheinlichkeit einer Re-Transplantation für die Patienten im AM-Programm ähnlich der Wahrscheinlichkeit der Patienten ohne dnDSA. Patienten mit dnDSA, jedoch ohne hohe Immunisierung und ohne Eintragung ins AM-Programm hatten eine geringere Wahrscheinlichkeit einer Re-Transplantation. Die mediane Wartezeit der Patienten im AM-Programm betrug 3,1 Jahre und die der Patienten ohne dnDSA 8,4 Jahre. Für die Gruppe mit dnDSA konnte sie nicht errechnet werden, da keine 50 % re-transplantiert wurden. Im Beobachtungszeitraum wurden ca. 38 % aus dieser Gruppe re-transplantiert, eine Wartezeit von über 10 Jahren wäre anzunehmen.

Das Hazard Ratio der Gruppen mit und ohne dnDSA liegt bei 0,38 und das 95 %-KI bei 0,16 – 0,91. Das Verhältnis der Hazard Raten der Gruppen mit dnDSA und der hoch immunisierten Patienten beträgt 3,78 (95 %-KI ist 1,41 – 10,18) und das der Gruppen ohne dnDSA und der hoch immunisierten Patienten bei 1,17 (95 %-KI ist 0,78 – 1,75).



Gruppe	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
keine dnDSA vor der Relistung	42	17	25	59,5%
dnDSA vor der Relistung	44	7	37	84,1%
hochimmunisierte Patienten; im AM-Programm	14	9	5	35,7%
Gesamt	100	33	67	67,0%

Abbildung 34: Überlebenszeitanalyse: Wartezeit der Patienten ab einer Re-Listung in Abhängigkeit des Auftretens von dnDSA versus ohne dnDSA vor der Re-Listung versus hoch immunisierte Patienten des AM-Programms

Paarweise Vergleiche

	Gruppe	keine dnDSA vor Relistung		dnDSA vor Relistung		hochimmunisierte Patienten; AM-Programm	
		Chi-Quadrat	p-Wert	Chi-Quadrat	p-Wert	Chi-Quadrat	p-Wert
Log Rank (Mantel-Cox)	keine dnDSA vor Relistung			5,063	,024	,578	,447
	dnDSA vor Relistung	5,063	,024			8,001	,005
	hochimmunisierte Patienten; AM-Programm	,578	,447	8,001	,005		

Gruppe	keine dnDSA vor Relistung		dnDSA vor Relistung		hochimmunisierte Patienten; AM-Programm	
	Hazard Ratio	95 % KI	Hazard Ratio	95 % KI	Hazard Ratio	95 % KI
keine dnDSA vor Relistung			0,38	0,16 - 0,91	1,17	0,78 - 1,75
dnDSA vor Relistung	0,38	0,16 - 0,91			3,78	1,41 - 10,18
hochimmunisierte Patienten; AM-Programm	1,17	0,78 - 1,75	3,78	1,41 - 10,18		

Abbildung 35: Vergleich der Gruppen aus der Überlebenszeitanalyse der Abbildung 34 paarweise über Schichten als Log-rank-Test, sowie Darstellung deren Hazard Ratios und der 95 %-Konfidenzintervalle

4.5 Auswirkungen unterschiedlicher Immunsuppressions-Konzepte und TPE nach NTx-Versagen

Nach dem NTx-Versagen stellt sich die Frage, ob Immunsuppressiva abgesetzt oder reduziert werden sollten, um deren Nebenwirkungen wie z. B. eine erhöhte Anfälligkeit für Infekte und Tumore zu vermeiden. Die übliche Medikation, bestehend aus einer dreifachen Therapie, kann neben der Reduktion auf eine zweifache oder einfache Therapie auch komplett abgesetzt werden. Dem gegenüber steht möglicherweise ein Risiko für die Entstehung von dnDSA.

Ebenso gehören die Vor- und Nachteile einer Transplantatektomie abgewogen. Möglicherweise könnte eine Ektomie ebenfalls zur Entstehung von dnDSA führen.

Die folgenden Abschnitte umfassen die Auswertung dieser Zusammenhänge.

Die untersuchte Patientenkohorte besteht aus Patienten ohne Nachweis von dnDSA im Beobachtungszeitraum (46,56 %, 115 Patienten), Patienten mit Nachweis von dnDSA bereits vor dem NTx-Versagen (34,01 %, 84 Patienten) und den Patienten, deren dnDSA-Nachweis nach dem NTx-Versagen erfolgte (19,43 %, 48 Patienten), dargestellt durch die Abb. 36. Der Fokus liegt auf der letztgenannten Gruppe. Hier gilt es zu untersuchen, ob die Immunisierung der Patienten mit dnDSA in einem Zusammenhang mit ihrer Medikation oder einer TPE steht. Dazu wird die Gruppe ohne dnDSA vergleichend herangezogen.

dnDSA in der untersuchten Patientenkohorte

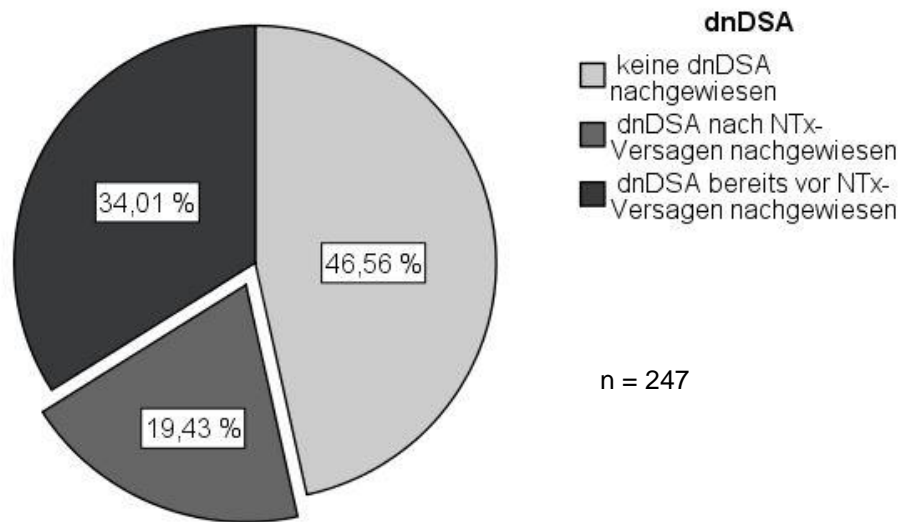


Abbildung 36: Patientenanteile der untersuchten Kohorte ohne dnDSA, mit dnDSA vor und mit dnDSA nach dem NTx-Versagen

4.5.1 Transplantatektomie

Die Frage nach einem möglichen Einfluss einer TPE in Bezug auf die dnDSA-Entstehung sollte untersucht werden.

Eine Transplantatektomie erfolgte bei 80 Patienten (33,8 % der Patientenkohorte). Die zeitliche Verteilung ist in der Abb. 37 dargestellt. Mehr als die Hälfte erfolgte innerhalb der ersten 3 Monate nach dem NTx-Versagen. Hier liegt auch der Median, nämlich bei 0,26 Jahren bzw. 3,1 Monaten. Innerhalb eines halben Jahres nach einem NTx-Versagen erfolgten 78,8 % der TPE und binnen eines Jahres 91,3 %. Die übrigen wurden vereinzelt bis zu 3 Jahren nach dem Versagen durchgeführt.

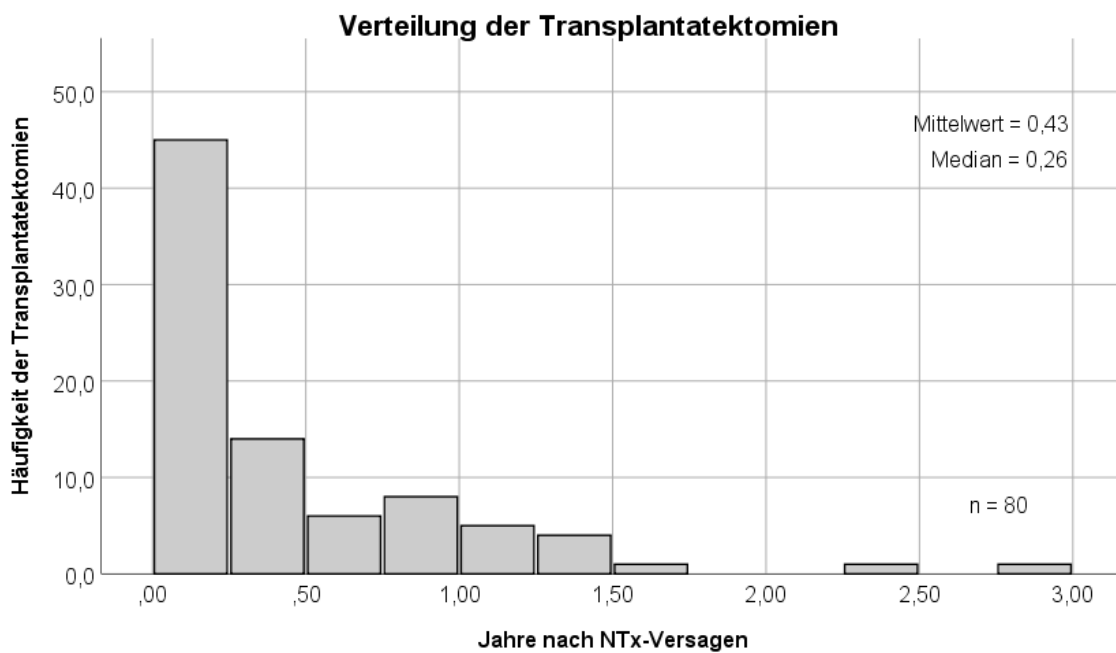


Abbildung 37: Zeitpunkte des Auftretens der erfolgten Transplantatektomien nach den NTx-Versagen

Das Auftreten der dnDSA in Bezug zur TPE ist der Abb. 38 zu entnehmen. Verglichen werden zwei Patientengruppen, die eine ohne TPE und die andere mit. Für jede Gruppe werden die Patientenanteile hinsichtlich der dnDSA dargestellt. Den jeweils größten Anteil bilden die Patienten ohne dnDSA. Bei den Patienten mit dnDSA wird zwischen dem zeitlichen Auftreten unterschieden. Knapp 16 % wiesen dnDSA bereits vor dem jeweiligen Ereignis auf, die zuvor keine Antikörper hatten. Da die Verhältnisse der beiden Gruppen in Hinblick auf die dnDSA komparabel sind, lässt sich kein Unterschied erkennen. Demnach gab es weder einen günstigen noch einen nachteiligen Effekt einer TPE in Bezug auf die Entstehung von dnDSA.

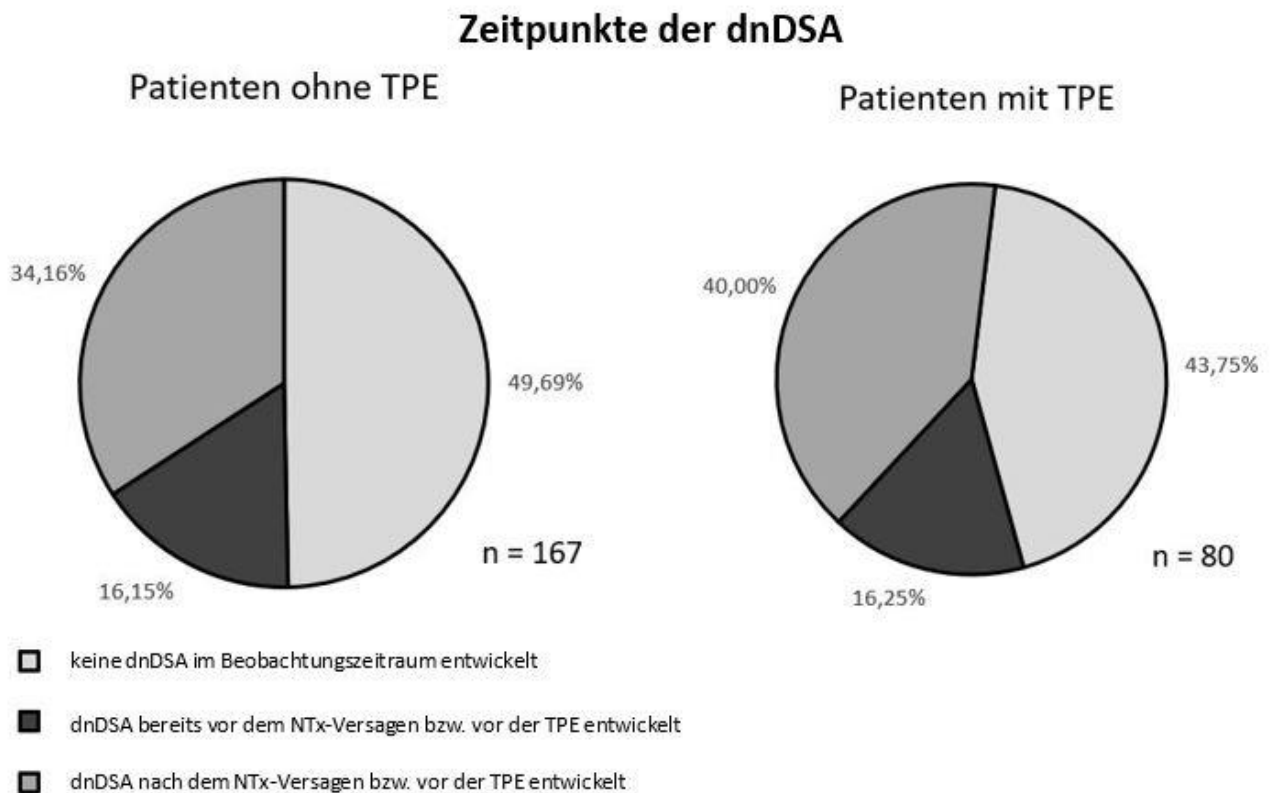
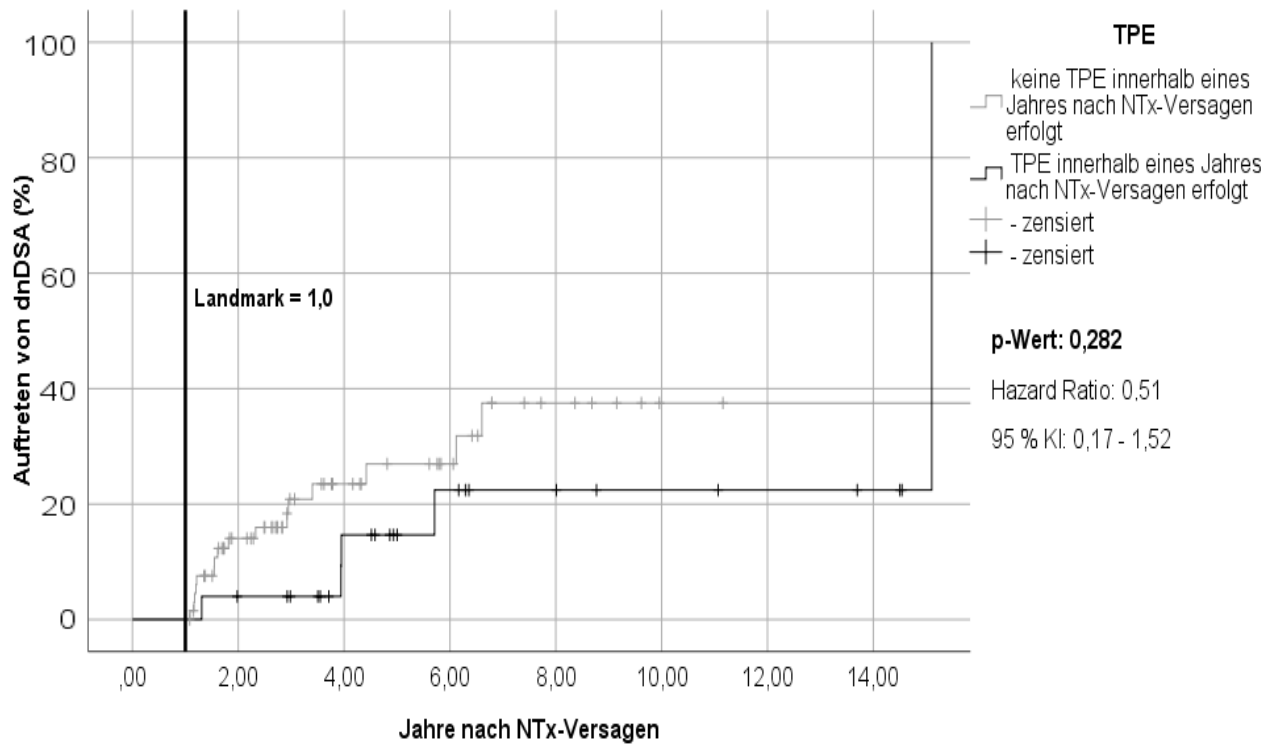


Abbildung 38: Zeitpunkte des Auftretens der dnDSA bei Patienten **mit** versus **ohne** Transplantatektomie versus Patienten ohne dnDSA

Die Wechselbeziehung zwischen den TPE und dem anschließenden Auftreten von dnDSA wurde untersucht (Abb. 39). Um die Gruppen zeitunabhängig zu formulieren wurde auch hier eine Landmark gesetzt, dazu wurde ein Jahr ausgewählt, da in diesem Zeitraum fast alle TPE stattfanden. Patienten mit zuvor aufgetretenen dnDSA sowie vor der Landmark verstorbene Patienten wurden somit nicht erfasst. Die übrigen Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt. Die eine Gruppe umfasst diejenigen, bei denen eine TPE innerhalb eines Jahres nach NTx-Versagen erfolgte, die andere Gruppe beinhaltet die Patienten ohne TPE in diesem Zeitraum (25 vs. 68 Patienten). Ab dem Zeitpunkt der Landmark wird nun das Auftreten von dnDSA analysiert. Sollten die Patienten nach der Landmark verstorben sein oder bis zum Ende des Beobachtungszeitraums kein Ereignis haben, so werden sie zensiert. Ein Unterschied zwischen beiden Gruppen konnte nicht nachgewiesen werden ($p=0,282$). Eine TPE innerhalb eines Jahres nach dem NTx-Versagen hatte hiernach keinen Einfluss auf die künftige dnDSA-Entstehung. Das Verhältnis der Hazard Raten liegt bei 0,51 und das 95 %-KI bei 0,17 – 1,52.

TPE und das Auftreten von dnDSA



Gruppe	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
keine TPE innerhalb eines Jahres nach NTx-Versagen erfolgt	68	16	52	76,5%
TPE innerhalb eines Jahres nach NTx-Versagen erfolgt	25	5	20	80,0%
Gesamt	93	21	72	77,4%

Abbildung 39: Überlebenszeitanalyse: Auftreten von dnDSA in Abhängigkeit von einer erfolgten Transplantatektomie versus ohne Transplantatektomie mit einer Landmark = 1 Jahr

4.5.2 Immunsuppression

Es sollte untersucht werden, ob das Fortführen der Immunsuppression die Patienten vor einer dnDSA-Entstehung schützt bzw., ob die Reduktion oder das Absetzen deren Auftreten fördern.

Zunächst wird das dnDSA-Auftreten in Bezug zur Medikation dargestellt (Abb. 40). Es werden Patienten betrachtet, die zunächst 1 Jahr nach dem NTx-Versagen keine dnDSA aufwiesen. Bei 42 Patienten war die Immunsuppression abgesetzt. 37 Patienten erhielten eine zweifache und 26 Patienten eine einfache Therapie. Eine komplette dreifache Therapie erfolgte bei fünf Patienten. Das Verhältnis der Patienten, die im weiteren Verlauf dnDSA entwickelten, zu denen, die keine entwickelten, ist in jeder Gruppe ähnlich, es sind jeweils 59,5%, 62,2% und 65,4% mit dnDSA. Damit lässt sich aus keiner Gruppe ein Vor- oder Nachteil ableiten. Die Patienten waren zu vergleichbaren Anteilen betroffen. In der letzten Gruppe mit der dreifachen Therapie ist das Verhältnis zwar vice versa, jedoch werden hier auch nur fünf Patienten betrachtet.

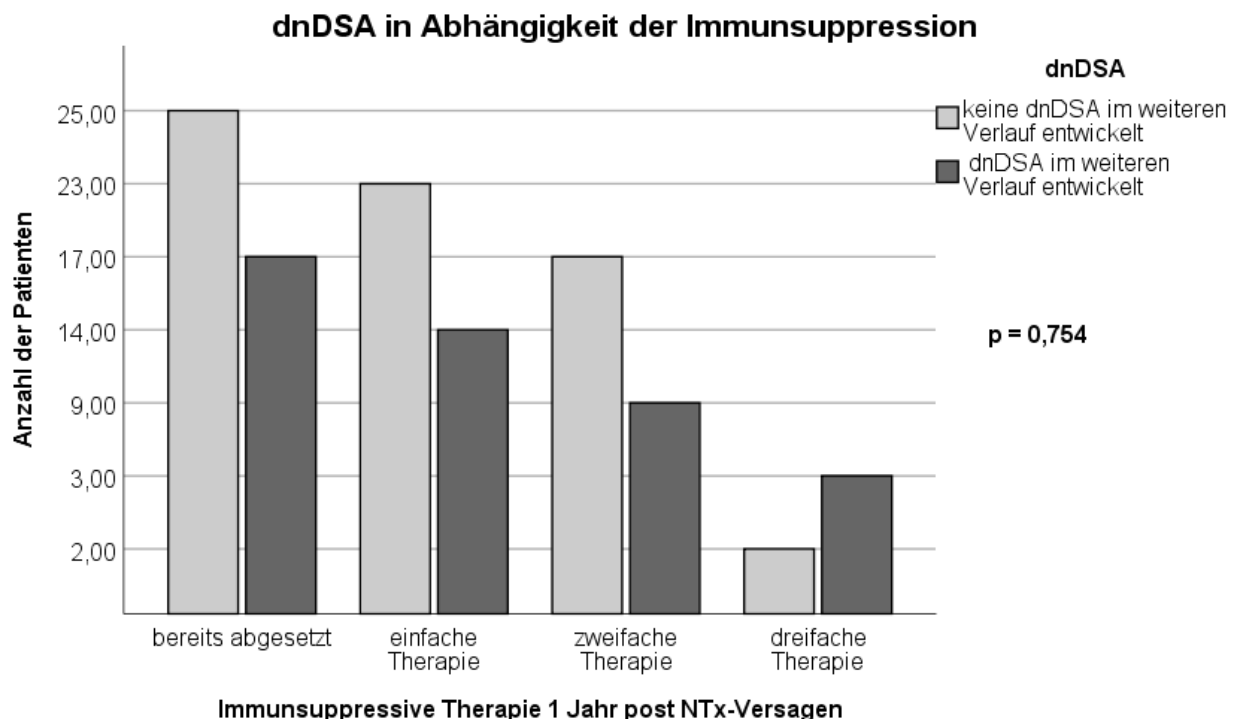


Abbildung 40: Auftreten von dnDSA in Bezug zur immunsuppressiven Therapie 1 Jahr post NTx-Versagen bei Patienten, die bis dato keine dnDSA aufwiesen

Als nächstes soll die Transplantatektomie als messbarer Zeitpunkt zur weiteren Analyse des Zusammenhangs mit der Immunsuppression untersucht werden. Die Abb. 41 zeigt Patienten mit einer TPE, dabei ist die Anpassung der Therapie mit Immunsuppressiva zeitlich nach dem Ereignis einer TPE erkennbar. Nach dem NTx-Versagen und noch vor der TPE wurden bei sieben Patienten alle Immunsuppressiva abgesetzt und bei jeweils 28 auf eine zweifache oder einfache Therapie reduziert bzw. ebenfalls von 28 komplett als dreifache Therapie eingenommen. Mit erfolgter TPE veränderten sich die Anteile. Bei insgesamt 32 Patienten waren nun die Medikamente abgesetzt. Nur bei drei Patienten wurde eine dreifache Therapie fortgeführt. Nach einem Jahr vergrößerte sich der Anteil der Patienten mit abgesetzter Immunsuppression auf 40 Patienten. 21 Patienten führten eine reduzierte Therapie und zwei eine komplette Therapie fort. Zusammengefasst veränderten sich die Extrema wie folgt: Der Anteil der Patienten mit abgesetzter Medikation wuchs von 11 % über 51 % auf 63,5%. Der Anteil der dreifachen Therapie sank von 44,4 % über 4,8 % auf 3,2%.

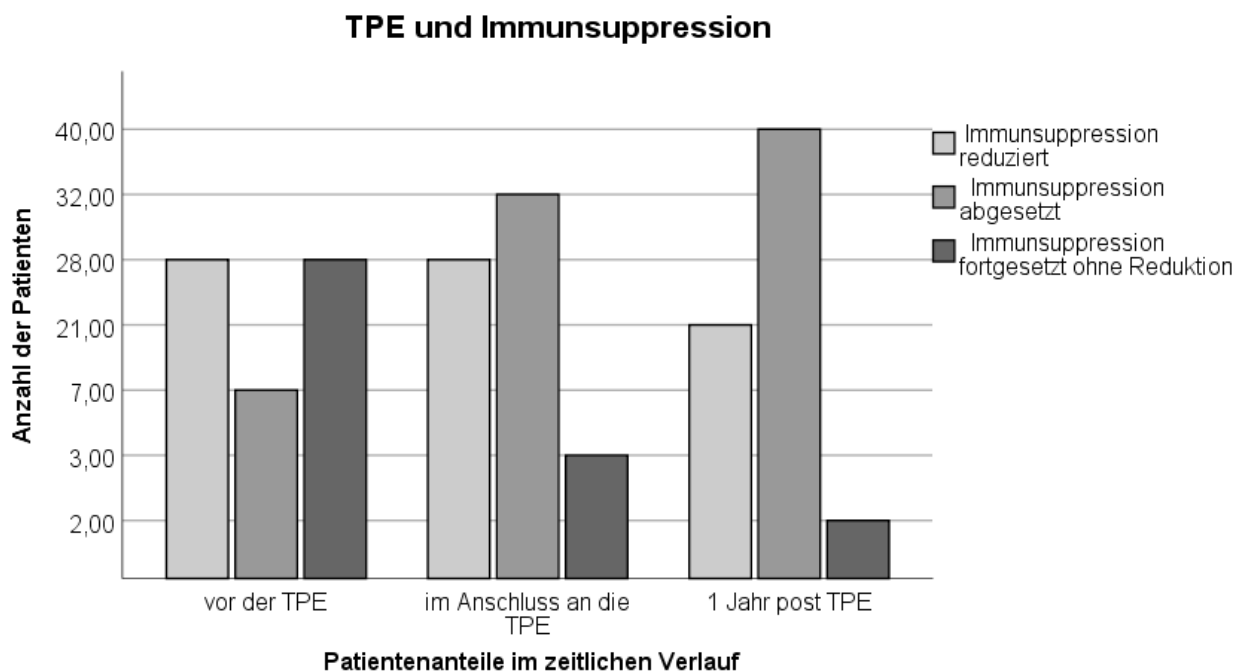


Abbildung 41: Veränderung der immunsuppressiven Therapie der Patienten mit Transplantatektomie zu den Zeitpunkten: nach einem NTx-Versagen, aber vor der TPE; im Anschluss an die TPE sowie 1 Jahr post TPE

Es stellt sich nun die Frage, ob ein Absetzen bzw. Fortführen der Immunsuppression zu einem dieser Zeitpunkte einen Zusammenhang zur dnDSA-Entstehung aufzeigt.

Die Abb. 42 greift den ersten Zeitpunkt auf: Die Therapie bis zum Zeitpunkt der TPE ist hier aufgesplittet nach Gruppen. Es wird für jede Gruppe die Anzahl der Patienten abgebildet, die dnDSA im Beobachtungszeitraum nach der TPE entwickelten oder nicht. Die meisten Patienten ($n = 15$) erhielten zu diesem Zeitpunkt eine dreifache Therapie. Bei nur drei Patienten waren bereits alle Medikamente abgesetzt. Ersichtlich wird, dass das Verhältnis zwischen der Anzahl der Patienten mit und ohne dnDSA, ob abgesetzte, reduzierte oder nicht veränderte Medikation, ähnlich ist. Demnach, den Chi-Quadrat-Test angewandt ($p = 0,596$), kann kein Unterschied in den Gruppen dieses Zeitpunktes gezeigt werden.

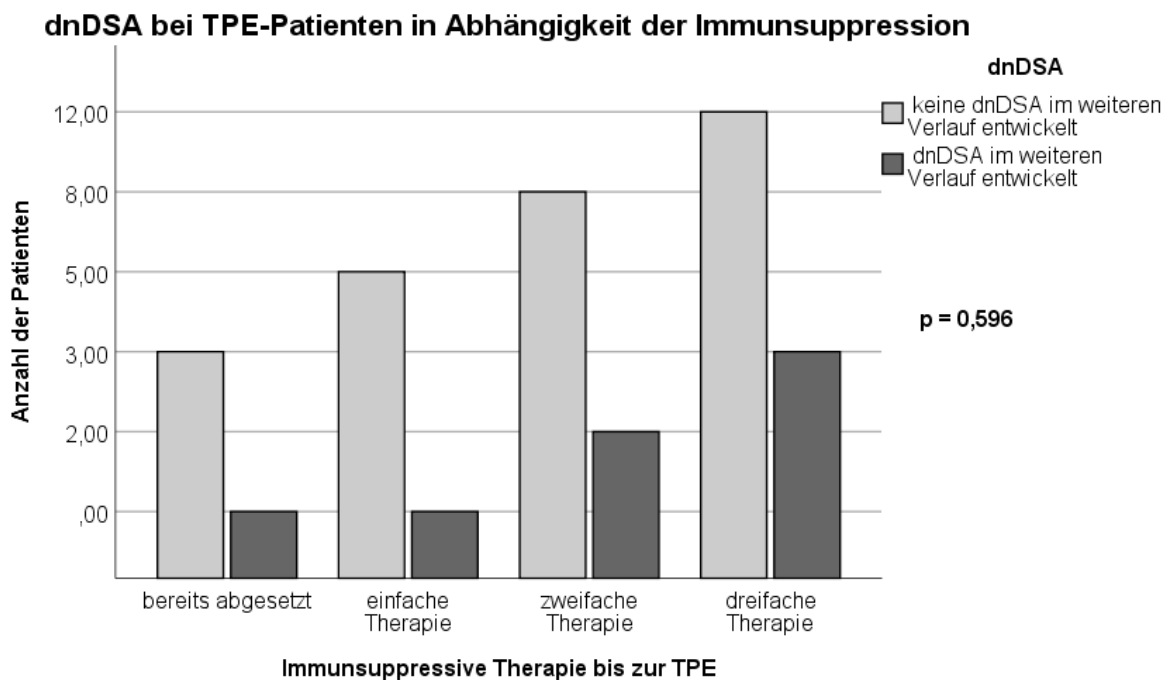


Abbildung 42: Auftreten von dnDSA in Bezug zur immunsuppressiven Therapie nach dem NTx-Versagen, aber vor der Transplantatektomie bei Patienten mit erfolgter Transplantatektomie

Der Zeitpunkt, zu dem sich die Medikation im Anschluss an eine erfolgte TPE verändert, wird in der Abb. 43 präsentiert. Die Gruppen sind hier analog zur zuvor genannten Grafik erstellt. Da die Patientenanteile sich zu diesem Zeitpunkt geändert haben, (siehe Abb. 41), umfasst die Gruppe mit abgesetzter Therapie nun den Großteil der Patienten (n = 15). Nur ein Patient erhielt eine dreifache Therapie. Zur Beurteilung kann erneut das Verhältnis zwischen der Patientenzahl mit bzw. ohne dnDSA in den einzelnen Gruppen herangezogen werden. Auch hier ist kein Unterschied zu verzeichnen, da die Proportionen vergleichbar sind ($p = 0,627$).

Auch das Ergebnis des dritten Zeitpunktes, ein Jahr post TPE, kommt den beiden oben genannten gleich. Auf die Darstellung wird aus diesem Grund verzichtet. Alle drei Zeitpunkte ergeben auch beim Testen keinen bedeutenden Unterschied (p ist jeweils $> 0,5$).

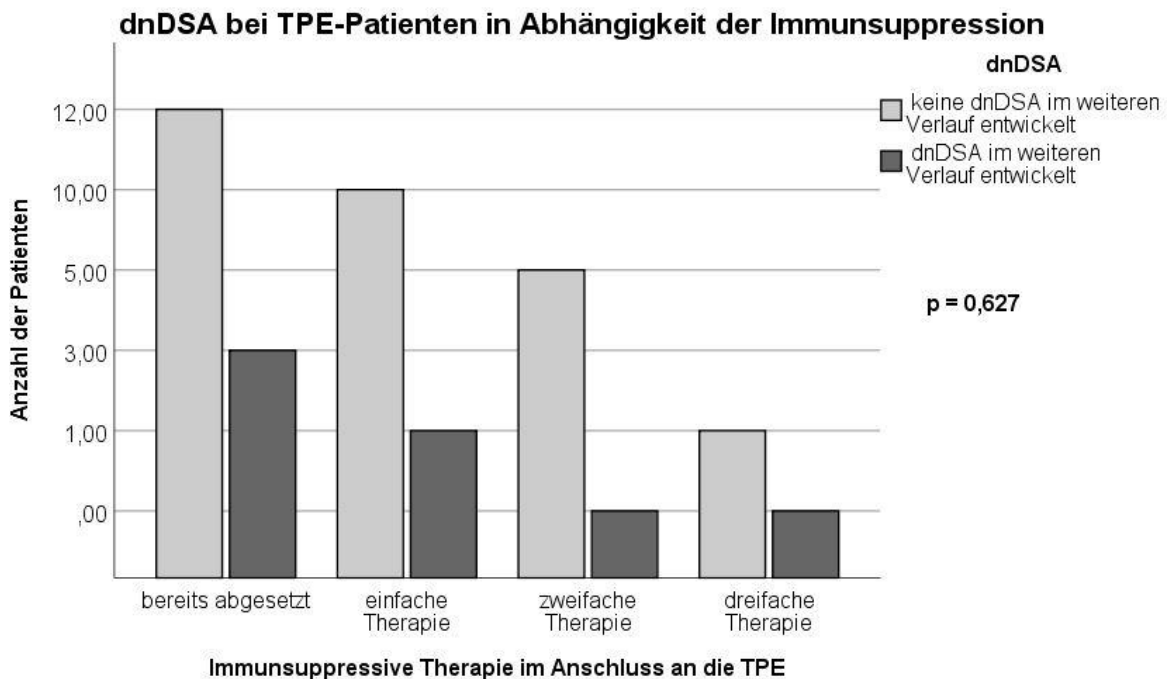


Abbildung 43: Auftreten von dnDSA in Bezug zur immunsuppressiven Therapie im Anschluss an die Transplantatektomie bei Patienten mit Transplantatektomie

Demnach konnte kein Unterschied in dem Auftreten der dnDSA in Bezug auf die verschiedenen Medikationsmuster nach einem NTx-Versagen festgestellt werden.

5 DISKUSSION

Die NTx stellt die Therapie der Wahl im Falle einer chronischen oder akuten Niereninsuffizienz dar [11]. Neben dem Ziel das Langzeit-Patientenüberleben zu optimieren sind auch die aktuellen Überlebensraten einer transplantierten Niere von 1, 5 und 10 Jahren (92%, 78%, 47%) [9], [10] vor dem Hintergrund eines knappen Angebots an Organspenden steigerungsfähig. Das NTx-Versagen und die Aussicht auf eine Re-Transplantation bilden den Kern dieser Arbeit. Ein NTx-Versagen impliziert kein homogenes Vorgehen, es fehlen Empfehlungen oder Leitlinien, so dass insbesondere der Umgang mit Immunsuppressiva oder die Notwendigkeit einer TPE sowie deren timing weiterer Forschung bedürfen. In diesem Zusammenhang sollte zunächst das Outcome der Patienten nach einem NTx-Versagen untersucht werden. Anschließend sollte eine kritische Auseinandersetzung mit den dnDSA als Risikofaktor erfolgen. Hierzu galt es die Assoziation der dnDSA mit verschiedenen Einflussfaktoren auszuwerten und zu prüfen, ob sich deren Auftreten durch ein Matching mittels neuem PIRCHE-Algorithmus reduzieren ließe. Darüber hinaus wurde auch die Inzidenz der Entstehung von DSA im Zusammenhang mit Maßnahmen wie einer TPE und Reduktion der Immunsuppressiva analysiert. Ziel war es, mit den gewonnenen Erkenntnissen bedingende Faktoren für die Re-Listung und erneute Transplantation nach einem NTx-Versagen zu ermitteln.

5.1 Charakteristika des Patientenkollektivs

Die vorliegende Arbeit umfasst wie oben beschrieben 267 NTx-Versagen von 254 Patienten von 1997 bis 2017. Es wurde ein 20-jähriger Zeitraum gewählt, da sich die Dokumentation des Outcomes und insbesondere der Medikation der Patienten nach dem NTx-Versagen retrospektiv bis hier bevorzugt eruieren ließ. Es ist hervorzuheben, dass es sich in dieser Arbeit um ein spezielles Kollektiv aus evaluierten Patienten, die allesamt ein NTx-Versagen aufwiesen, handelt. Vergleichbare Studien analysierten Patienten ab dem Zeitpunkt der NTx, um Schlüsse auf ein Risiko u. a. durch dnDSA für das NTx-Überleben zu ziehen [84]. In dieser Arbeit sollte der Fokus auf bereits eingetretene NTx-Versagen gelegt und deren Zusammenhänge insbesondere mit dnDSA näher beleuchtet

werden. Eine aktuelle vergleichbare Studie stellt die Schweizer Untersuchung zur Dialyse nach einem NTx-Versagen dar. Weitere Studien sind in der aktuellen Literatur rar bzw. nehmen die dnDSA-Entstehung *bis zum* jedoch nicht zusätzlich *nach* dem Zeitpunkt des NTx-Versagens ins Visier. Unser Fokus lag hingegen auf der Zeit nach der Diagnose eines NTx-Versagens.

Die Patientenkohorte bestand zu 58% aus Männern. Das leichte Überwiegen dieser wirkte sich jedoch nicht auf die Ergebnisse bei den Gruppenvergleichen aus, stattdessen waren diese geschlechterunspezifisch.

Die untersuchten NTx-Versagen traten zu einem Drittel bei über 65-Jährigen auf. Das hohe Alter bei den NTx-Versagen geht konform mit dem meist höheren Alter der Transplantatempfänger. In einer Untersuchung von *Deimel, A. et al.* waren über die Hälfte der NTx-Empfänger älter als 45 Jahre, wobei hier auch Jugendliche inbegriffen waren [85]. Im Schnitt waren die NTx-Empfänger in der ZEUS- und HERAKLES-Studie 55 Jahre alt. Nach ca. 6 Jahren funktionierendem NTx-Transplantat, kamen sie mit 61 Jahren erneut an die Dialyse [86], [87]. Der große Anteil älterer Patienten lässt auch auf die hohe Mortalitätsrate, weiter im Outcome beschrieben, schließen. Möglicherweise wäre an dieser Stelle auch die separate Analyse der Transplantationen im ESP interessant.

Beim Betrachten des Patientenalters zu der Anzahl der NTx-Versagen fällt auf, dass die Patienten mit zweitem NTx-Versagen jünger waren als die mit erstem (Mediane 41 vs. 61 Jahre). Möglicherweise hatte das erste NTx bereits in jungen Jahren versagt — zumal sehr junge Patienten bevorzugt ein Spenderorgan erhalten. Da die unter 18-Jährigen in unserer Studie nicht eingeschlossen wurden, blieb somit das erste Versagen unberücksichtigt und das mediane Alter erscheint beim zweiten geringer. Zu berücksichtigen ist hier auch die geringere Fallzahl von 39 Patienten im Vergleich zum ersten NTx-Versagen von 211 Patienten.

In unserer Untersuchung wurden bei ca. 33% der Patienten dnDSA bereits vor dem NTx-Versagen diagnostiziert. Bei 18% wurden sie nach dem NTx-Versagen festgestellt. Bei ähnlich großen Patientenanteilen waren die dnDSA bereits vor der TPE und vor dem Absetzen der immunsuppressiven Therapie ausgeprägt. Die genaueren zeitlichen Zusammenhänge werden im Folgenden erläutert.

Vergleichen lassen sich die Daten mit den Studien von *Wiebe et al.*, in der 15 % DSA bei NTx-Empfängern festgestellt wurden [41], und von *Liefeldt et al.*, in welcher 10,8 % der Cyclosporin A-Patienten und 23 % der nach drei bis vier Monaten auf Everolimus umgestellten Patienten DSA entwickelten. In der letzten Gruppe entwickelte ein signifikant größerer Teil eine AMR [88]. Bei *Bray et al.* zeigten sich nach 7 Jahren 12 % Antikörper [89]. Daten von Studien mit vergleichbaren Patientenzahlen zeigen ein dnDSA-Auftreten bei 11 % der Patienten im ersten Jahr, bei 20 % nach 5 Jahren [90] bzw. in einer aktuellen Studie aus dem Jahr 2019 bei 22,8% im ersten Jahr nach der NTx [91]. Eine Studie von *Dürr, Lachmann et al.* untersuchte die späte Umstellung auf Belatacept. Dabei waren 33 % der Patienten vor dem Umstellen DSA-positiv, ihr DSA-MFI-Spiegel stieg bei Belatacept weiter an [92].

In neuen Studien liegen vermehrt dnDSA vor, da die Sensitivität und Spezifität der Nachweismethoden zugenommen haben [93]. So ist auch in dieser Studie der Anteil der Patienten mit diagnostizierten dnDSA nach dem NTx-Versagen mit 18 % relativ hoch. Weiterhin wurde in der vorliegenden Studie — im Gegensatz zur aktuellen Literatur — das Auftreten der dnDSA über den Zeitpunkt eines NTx-Versagens hinaus untersucht. So wurden bei ca. einem Drittel der Patienten dnDSA erst nach dem NTx-Versagen diagnostiziert. Es bestand die Vermutung, dass eine Reduktion oder das Absetzen der Immunsuppression nach einem NTx-Versagen eine entscheidende Rolle bei der Sensibilisierung nach einem NTx-Versagen spielt [94]. Dies verdeutlicht die große Bedeutung der Therapieentscheidungen nach einem NTx-Versagen.

5.2 Outcome nach dem NTx-Versagen

ET und die DSO präsentieren jährlich Daten zur Warteliste für eine NTx, inklusive der Abgänge und Sterblichkeitsraten. Allerdings fehlen Angaben zu den Patientenanteilen mit einem NTx-Versagen und ihrem Outcome. Lediglich eine Studie von *Hernández et al.* führt auf, dass 5,8% der Patienten, die auf die Warteliste kommen, bereits ein NTx-Versagen erlitten haben [95].

Für die Auswertung des Outcomes bildeten die Patienten mit erstem bzw. zweitem NTx-Versagen jeweils eine Gruppe. Die Anzahl der Patienten mit drei bzw. vier NTx-Versagen war zu gering für eine Analyse.

Auffällig ist der Anteil der erfolgten Re-Listungen nach dem NTx-Versagen. In der Gruppe mit erstem NTx-Versagen liegt dieser bei 40 % (medianes Alter 61 Jahre), bei der mit zweiten bei 64 % (medianes Alter 41 Jahre). Es lässt sich vermuten, dass aufgrund des höheren Alters der ersten Gruppe mit vielen über 65-Jährigen weniger Patienten als re-transplantabel diagnostiziert wurden. Analog lässt sich auch die hohe Mortalität von insbesondere 51 % in der ersten Gruppe erklären. Nach dem zweiten NTx-Versagen wurden doppelt so viele Patienten aufgrund persönlicher Gründe nicht neu bei ET gelistet im Vergleich zum ersten NTx-Versagen. Aufgrund des aber jüngeren Alters lässt sich vermuten, dass die Fortsetzung einer Dialysebehandlung den körperlichen Anstrengungen der Operationen und der Immunsuppression vorgezogen wird. Die genauen Gründe konnten nicht abgefragt werden. Erfolgreich re-transplantiert werden konnten lediglich 14 % aller Patienten dieser Gruppe, dabei 36 % der Patienten mit Re-Listung. In der zweiten Gruppe wurden hingegen mit 28 % aller Patienten mehr als doppelt so viele re-transplantiert als in der ersten Gruppe. Der Anteil der wieder gelisteten Patienten ähnelte jedoch mit 44 % dem der ersten Gruppe. Dies lässt sich damit erklären, dass ein Großteil der ersten Gruppe von vornherein als nicht transplantabel erfasst wurde. Bedenklich ist, dass sowohl in der Gruppe mit erstem als auch in der Gruppe mit zweitem NTx-Versagen knapp die Hälfte der Patienten mit einer erfolgten Re-Listung als dauerhaft nicht transplantabel von der Warteliste genommen wurden bzw. wartend verstorben waren. Dies lässt auf den Organmangel schließen und die damit verbundenen langen Wartezeiten, von über acht Jahren in Deutschland [17].

Eine aktuelle Analyse der Schweizer Transplantationskohortenstudie von Patienten nach einem NTx-Versagen zeigt ebenfalls eine hohe Mortalität [70]. In dieser wurden 78 NTx-Versagen mit einer medianen Beobachtungszeit von 4 Jahren untersucht. Die Patienten-Überlebensrate betrug nach dem NTx-Versagen 86 %, 81 % bzw. 74 % nach 30, 60 und 365 Tagen. Ursächlich waren überwiegend Herz-Kreislauf-Versagen und Infektionen. Dabei war die Rate von Patienten mit frühem und spätem NTx-Versagen ähnlich. Dies ist

ein interessantes Ergebnis, welches zeigt, dass das Management per se und nicht das Alter entscheidend ist [70].

Die Anzahl an Re-Transplantationen der Schweizer Studie, bei NTx-Versagen über einem Jahr nach erfolgter NTx, ähnelt unserer. Dort wurden 35 % aller Patienten re-transplantiert, wenn das NTx-Versagen innerhalb eines Jahres nach der NTx erfolgt war, bei späterem Versagen 12 % [70].

In einer Studie von *Gill et al.* betrug die Mortalität 16 %, 25 % und 33 % jeweils 1, 2 und 3 Jahre nach dem NTx-Versagen [96]. *Brar et al.* zeigten, dass die Mortalität multifaktoriell bedingt ist, u. a. vom Zeitpunkt der Dialyse, der Ernährung oder der Gefäßzugänge abhängt [97]. *Ayus et al.* studierten die Mortalität nach einem NTx-Versagen mit und ohne TPE. Von über 10.000 NTx-Versagen erfolgte bei 31,5 % Patienten eine TPE. Laut multivariater Analyse mit Bereinigung um die Todesursachen war die Mortalität um 32 % geringer als bei Patienten ohne eine TPE [71].

Es sind weitere Studien zur Senkung der Mortalität und Erhöhung der Re-Transplantationsrate notwendig. Ein größeres Organangebot und besseres Management bei einem NTx-Versagen sind für eine Risikominderung von wesentlicher Bedeutung. Dazu ist es obligat, die Therapie im Falle eines NTx-Versagens zu optimieren und die Chancen auf eine erfolgreiche Re-Listung zu erhöhen. Ein Ansatz könnte hier die Vermeidung von dnDSA sein.

5.3 Assoziationen des PIRCHE-Scores

Die Möglichkeit eines Epitop-Matchings mittels PIRCHE-Algorithmus berücksichtigt die Allogenerkennung auf T-Zellebene und soll die Toleranz einer Spenderniere beim Empfänger voraussagen. Er basiert auf Computeralgorithmen und identifiziert Peptide, die zu Mismatches führen können. Als HLA-Epitop-Matching angewandt, soll er die Wahrscheinlichkeit einer Immunantwort reduzieren [78], [79]. Es handelt sich dabei um ein theoretisches Konstrukt, welches nach dem Nearest-Neighbour-Prinzip unvollständige HLA-Sequenzen erweitert, die eigentlich notwendigen vollständigen Aminosäuresequenzen fehlen. Das Heranziehen und Gewichten hypothetischer

Haplotypfrequenzen aus der allgemeinen Bevölkerung erscheint besonders schwierig, da auch selten vorkommende Antikörper entscheidend immunogen wirken könnten. Eine Gewichtung verschiedener Aminosäurepositionen und ihre Sensitivität auf den T-Zellrezeptor hingegen wird nicht vorgenommen [81].

Die wenigen vorhandenen Studien untersuchten zumeist den PIRCHE-II Score, da sich dnDSA meist gegen DSA der Klasse II richten [98]. Alle sind retrospektiv. *Geneugelijk et al.* konnten zeigen, dass ein steigender PIRCHE-II-Score mit einem höheren Risiko für ein NTx-Versagen assoziiert ist [98]. Auch in unserer Untersuchung wurde bestimmt, dass ein niedrigerer Score mit längerem NTx-Überleben assoziiert ist. Eine PIRCHE-II-Klassifikation stellt nach der o. g. Studie eine Möglichkeit zur Identifizierung von acceptable HLA-Mismatches bei der NTx dar. Es ist jedoch eine detaillierte Kovariatenanalyse erforderlich, da Faktoren wie die kalte Ischämiezeit, Ätiologie des NTx-Versagens oder immunsuppressive Erhaltungstherapie dort nicht einbezogen wurden [98]. Leider wurden die Patienten zudem nicht auf dnDSA untersucht.

Eine Studie von *Daniëls et al.* konnte einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem HLA-Epitop-Matching und der Entwicklung von dnDSA feststellen [99], eine weitere von *Otten et al.* konnte die Korrelation von PIRCHE-II mit der dnDSA-Entstehung zeigen [100].

In unserer Untersuchung wurde die Kohorte mit NTx-Versagen anhand des Medians der PIRCHE-Score-Verteilung in Gruppen unterteilt und miteinander verglichen. Dabei war ein hoher PIRCHE-Score mit einer höheren Wahrscheinlichkeit des dnDSA-Auftretens assoziiert. Bei Patienten mit einem Score über 70 wurden in den Jahren nach der NTx signifikant häufiger dnDSA diagnostiziert. Damit konnten wir unsere Hypothese, dass ein Matching mittels PIRCHE-Algorithmus zu einer kleineren Inzidenz für dnDSA verhilft, bestätigen.

In unserem Fall wiesen ältere Patienten tendenziell ein ungünstigeres Matching nach dem PIRCHE-Algorithmus auf, was somit mit dem Wesen des ESP erklärbar ist, da hier ein schlechteres Matching bewusst in Kauf genommen wird. Die im ESP-Programm Transplantierten hatten im Median einen um 16 höheren PIRCHE-Score. Es war auffällig,

dass Score-Werte von 150 und höher bis auf zwei Ausnahmen ausschließlich in der Gruppe der über 65-Jährigen vorlagen.

Übereinstimmende Ergebnisse in Bezug auf das dnDSA-Auftreten zeigt eine aktuelle Studie aus dem Jahr 2017 von *Lachmann et al.* In einer 10-Jahres-Analyse konnte eine signifikant verringerte Inzidenz von dnDSA bei Patienten in Abhängigkeit des PIRCHE-II-Scores gezeigt werden [82].

In der Schlussfolgerung ist mit PIRCHE eine Möglichkeit gegeben, Epitop-Mismatches zu identifizieren, die ein geringes Risiko für die de-novo-Entstehung von DSA aufweisen. Die reduzierte Wahrscheinlichkeit für dnDSA, würde nach unserer Hypothese 1. die Immunisierung vermeiden, 2. das Transplantatüberleben verbessern und 3. die Chancen auf eine erfolgreiche Re-Listung erhöhen. Unsere Tests zeigten hierzu eine signifikante Abhängigkeit der dnDSA-Entstehung vom PIRCHE-Score und eine Tendenz, dass auch das NTx-Überleben mit diesem assoziiert war.

Die erweiterte Implementierung eines Epitop-Matchings in die Spenderauswahlkriterien neben dem HLA-Matching kann das Risiko für dnDSA reduzieren. Das optimierte Matching könnte mit dem Hinblick auf ein knappes Organangebot so zu einer möglichst sinnvollen Zuordnung von Spender und Empfänger beitragen und zur Optimierung der knappen Ressourcen beitragen. Die komplexe Berechnung des PIRCHE-Scores ist dabei nicht kostenintensiv und bedarf keiner weiteren extra Diagnostik, bis auf ohnehin im Rahmen der Transplantationslistung durchgeführte HLA-Typisierung, da sie sich auf reine Bioinformatik beruht, welche sich auf die HLA-Typisierung stützt. Der Score ändert sich im Verlauf nicht, sondern wird zum Zeitpunkt der Spenderauswahl bestimmt [78], [79], [101]. In unserer Untersuchung konnte gezeigt werden, dass ein niedrigerer Score mit längerem NTx-Überleben korreliert. Dies geht mit der o. g. Studie zum PIRCHE-II-Score konform [98].

Eine prospektive Studie zum Nachweis der Assoziation des PIRCHE-Scores mit dem dnDSA-Auftreten sowie dem NTx-Überleben ist obligat, um die Vorteile von PIRCHE im Rahmen der Empfängerauswahl zu verifizieren.

5.4 Bedeutung des dnDSA-Auftretens

Zahlreiche Studien vergangener Jahre bestätigen das Auftreten von dnDSA nach einer NTx als bedeutenden Risikofaktor für ein verringertes Überleben des Transplantates [41], [42],[63]. Die Verringerung des DSA-Risikos ist eine wichtige Voraussetzung, um chronische Rejektionen zu verhindern und das Überleben des NTx zu verbessern. Es bedarf näherer Untersuchungen bezüglich der immunsuppressiven Therapie und des Auftretens von dnDSA zur Verbesserung des Langzeit-NTx-Überlebens. Personen mit bestimmten Risikofaktoren wie vorangegangenen Transplantationen, Transfusionen, Schwangerschaften oder akuten Rejektionen, bei denen dnDSA häufiger auftreten, benötigen möglicherweise eine adaptierte Immunsuppression [61].

Wir stellten uns die Frage, inwieweit nachgewiesene dnDSA neben pathologischen Auswirkungen für den Patienten, auch Folgen bzw. Beeinträchtigungen auf die Erfolgssausicht einer Re-Transplantation voraussagen. Daher wird nun die klinische Relevanz der dnDSA nach einem NTx-Versagen näher betrachtet. Zunächst zeigten *Lee et al.* 2002 die Problematik der Anti-HLA-Antikörper. In ihrer Untersuchung wurden diese bei allen Patienten mit einem NTx-Versagen nachgewiesen, davon waren 48 % de novo. Patienten mit stabiler Nierenfunktion nach einer NTx wiesen nur zu 27 % Antikörper auf [102]. Es folgten weitere Studien, welche die Inzidenz der dnDSA-Bildung bei NTx-Empfängern analysierten. Dabei weisen ihre Ergebnisse erhebliche Unterschiede auf. Zum einen liegt dies an der Vielfalt der unterschiedlichen Methoden für Antikörpernachweise [103], zum anderen aber auch in deren steigender Sensitivität und Spezifität [93]. Mit der Umstellung auf Festphasen-Assays, insbesondere mithilfe der Luminex-Technologie, sind auch niedrige Antikörper-Spiegel nachweisbar geworden [104]. Bei *Mihylova et al.* hatten 22,2% der Patienten Anti-HLA-Antikörper post NTx entwickelt, davon 86 % in den ersten zwei Wochen. *Lachmann et al.* untersuchten Patienten nach einer Leichennierenspende mit dem Ergebnis, dass 29 % HLA-Antikörper entwickelten. Bei 31 % von ihnen wurden DSA gefunden, insgesamt demnach bei knapp 10 %. Sie zeigten, dass sich die dnDSA nach der NTx vorwiegend gegen die HLA-Klasse-II richten, weshalb diesen eine besondere Aufmerksamkeit entgegengebracht wird [105]. Hierzu zeigte auch eine detaillierte Analyse aus 2012 von *Willcombe et al.*, dass Antigen-Mismatches insbesondere an den HLA-DR- und HLA-DQ-Loci mit dem Auftreten von

dnDSA assoziiert waren [106].

Ähnlich viele Patienten, nämlich 33 % wiesen auch bei uns bereits vor dem NTx-Versagen dnDSA auf. Hinzu kommen bei 18 % der Patienten nachgewiesene dnDSA nach dem NTx-Versagen. Somit blieben 46 % ohne dnDSA-Nachweis, bei nur 3 % war der Status unbekannt.

Wiebe et al. untersuchten den zeitlichen Zusammenhang des Auftretens der Antikörper. Sie detektierten bei ihren untersuchten NTx-Empfängern 15 % DSA nach ca. 6-7 Jahren und konnten im Durchschnitt $4,6 \pm 3,0$ Jahre bis zur Entstehung dieser aufzeigen [41].

Die Bedeutung der DSA auf das Transplantatüberleben bedarf weiterer Forschung. In der vorliegenden Untersuchung wurde auch die Assoziation des dnDSA-Auftretens mit dem NTx-Versagen und der Mortalität untersucht. Zur klinischen Auswirkung *nach* erfolgtem NTx-Versagen bzw. zum prognostischen Therapieverlauf im Rahmen einer vorliegenden Immunisierung mit dnDSA liegen nur wenige Daten vor. Hierzu stellten wir die Hypothese auf, dass das Vorliegen von dnDSA den Erfolg einer Re-Transplantation behindert, indem die Re-Listung für eine weitere NTx erschwert wird bzw. sich die Wartezeit bis zur Re-Transplantation verlängert.

Im weiteren Verlauf der Untersuchung wurden Therapien wie die TPE und Unterschiede der immunsuppressiven Medikation bewertet.

5.4.1 NTx-Versagen

Ein bereits bekanntes Risiko stellen dnDSA in Bezug auf das Überleben eines NTx dar [42]. *Huang et al.* ermittelten die Inzidenz eines akuten NTx-Versagens: Von den betroffenen Patienten waren 34 % ohne, 48 % mit präformierten und 70 % mit de novo DSA [107]. Bei *Everly et al.* hatten 11 % der Patienten dnDSA ein Jahr nach dem NTx entwickelt, insgesamt 20 % innerhalb von vier Jahren. Bei 24 % überlebte das NTx die nächsten drei Jahre nach der Feststellung nicht [90].

In einer weiteren Studie von *Lee et al.* wurde festgestellt, dass der Zeitpunkt des DSA-Nachweises für das NTx-Überleben entscheidend ist. Wenn der Nachweis von dnDSA *innerhalb* eines Jahres nach der NTx erfolgte, so fand ein NTx-Versagen nach

durchschnittlich 5 Jahren statt. Die Detektion der Antikörper *nach* einem Jahr war mit einer langsameren NTx-Versagensrate assoziiert. So hatten 80 % der Patienten auch nach 10 Jahren noch ein funktionierendes NTx [108].

Unsere Untersuchung zur Assoziation des NTx-Überlebens mit dnDSA zeigte ein ähnliches Ergebnis. Es sollte berücksichtigt werden, dass in unserer Kohorte alle Patienten ein NTx-Versagen erlitten. Die meisten NTx-Versagen fanden im ersten Jahr nach der NTx statt, knapp die Hälfte innerhalb von 10 Jahren.

Wurden dnDSA innerhalb eines Jahres nach der NTx festgestellt, so lag die mediane restliche Überlebenszeit des NTx bei 4,7 Jahren, ohne dnDSA bei 6,5 Jahren. Bei Feststellung innerhalb von drei Jahren trat das NTx-Versagen median nach 5,9 Jahren, ohne dnDSA nach 8 Jahren auf. Das Auftreten von dnDSA war demnach signifikant mit einem verringerten NTx-Überleben assoziiert. Es wurde eine komplexe Landmark-Analyse angewandt, um einen Immortal time bias zu vermeiden und die Gruppen mit und ohne dnDSA zeitunabhängig formulieren und analysieren zu können.

Besonders für zeitabhängige Ereignisse in der Transplantationsforschung ist es sinnvoll diese Methode zu verwenden, auch wenn sie mit einem gewissen Verlust an Informationen einhergeht. Die statistische Effizienz wird teilweise reduziert, da in der Zeit *vor* der Landmark verstorbene oder zensierte Patienten ignoriert werden. Allerdings vermeidet die Landmark-Analyse Fehlinterpretationen von Patienten bezüglich der Überlebenszeiten und ist bei ausreichend großer Kohorte aussagekräftiger. Die Analyse erfordert besondere Sorgfalt in der Interpretation, die Landmark muss gut überlegt gesetzt und die Gruppenmerkmale genau definiert werden [69].

Demnach konnten bei uns die NTx-Versagen, die vor der Landmark von einem Jahr bzw. drei Jahren erfolgten, nicht eingeschlossen werden. Ausschließlich die NTx-Versagen nach der Landmark fanden eine Berücksichtigung. Als Landmark wurden jeweils ein Jahr und drei Jahre gewählt, um noch eine ausreichend große Patientenzahl analysieren zu können. Die dnDSA mussten wiederum *vor* der Landmark aufgetreten sein. In der Konsequenz konnte der Immortal time bias umgangen werden. Damit konnte die sonst nicht konstante, sondern in der Zukunft veränderliche, Gruppeneinteilung zeitlich unabhängig ausgewertet werden.

5.4.2 Mortalität

Das Mortalitätsrisiko bei Patienten nach einem NTx-Versagen wird als multifaktoriell beschrieben. Hierfür beinhaltet eine Untersuchung aus dem Jahr 2017 u. a. Faktoren wie den Zeitpunkt des Dialysebeginns, Ernährungsprobleme und Gefäßzugänge [97]. Eine weitere Studie zeigte kardiale und infektiöse Ursachen als Hauptgründe für die Todesfälle nach einem NTx-Versagen. Ältere Patienten und erste NTx-Empfänger sowie Patienten mit Gefäßerkrankungen, Diabetes, Herzinsuffizienz und einer höheren GFR hatten ein höheres Risiko. Wohingegen die Spenderquelle, eine akute Abstoßung oder die Dauer des NTx-Überlebens keine relevante Bedeutung aufwiesen [96]. Bereits 1997 zeigten *Gregoor et al.* in einer Untersuchung zweier Gruppen nach dem NTx-Versagen mit und ohne niedrige Immunsuppression, dass schwerwiegende und lebensbedrohliche Infektionen *mit* einer Immunsuppression einhergehen [109].

Die Mortalität in Bezug auf dnDSA wurde in den o. g. Studien bislang nicht untersucht.

Dazu überraschte unsere Analyse mit dem Ergebnis des signifikant besseren Patientenüberlebens nach dem NTx-Versagen bei zuvor diagnostizierten dnDSA mit median 9,5 versus 5,8 Jahren. Mithilfe einer multivariablen Analyse ausgewählter Kovariaten untersuchten wir das Alter als wichtigsten möglichen Confounder. Entgegen unserer Erwartung ist das Ergebnis der Mortalität mit und ohne dnDSA vom Alter unabhängig. Allerdings sollte diese Erkenntnis auf weitere Ko-Morbiditäten und andere mögliche Confounder wie z. B. Diabetes, die GFR, Herzkrankheiten, andere Vorerkrankungen oder Jahr der Transplantation auf eine Interaktion untersucht werden, um mögliche Limitationen zu beseitigen. Dazu sind weitere ätiologische Daten zu erheben. Darüber hinaus sollte ein korrekter Vergleich zwischen der Kohorte mit NTx-Versagen und einer Kohorte mit funktionierendem NTx erfolgen.

Die bereits erwähnte aktuelle Schweizer Studie zeigt eine ähnliche Mortalität bei Patienten mit frühem und spätem NTx-Versagen. Hiernach scheint das weitere Vorgehen nach Transplantatversagen (wie z. B. rechtzeitige Shuntanlage und Vermeidung von Katheteranlagen) eine entscheidende Rolle zu spielen, jedoch nicht das Patientenalter [70].

Des Weiteren untersuchten wir das Patientenüberleben in Bezug auf eine erneute Anmeldung bei ET. Die Mortalität von Patienten, die nach dem NTx-Versagen erneut auf die Warteliste kamen, war signifikant geringer als bei Patienten ohne erfolgte Re-Listung. Es wurde mit einer Landmark von einem Jahr analysiert, da in diesem Zeitraum die meisten Re-Listungen erfolgten. Dieses Ergebnis unterstreicht das Outcome, wonach ein Großteil der als nicht transplantabel eingeordneten Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraums verstarb.

Aufgrund unserer unerwarteten Ergebnisse in Bezug auf die dnDSA sind weitere Studien notwendig, die den Zusammenhang der dnDSA mit dem Patientenüberleben aufklären. Diese könnten dazu beitragen, die Mortalitätsrate zu senken.

5.4.3 Re-Transplantation

Eine Studie von *Hernández et al.* [95] zeigte, dass ein vorangegangenes NTx-Versagen mit einer höheren Sterblichkeit nach einer Re-Listung verbunden ist. Eine Re-Transplantation ist jedoch mit einem erheblichen Überlebensvorteil für Patienten nach einem NTx-Versagen verbunden. Damit lässt sich die Mortalität um 88 % senken [110].

Wong et al. bestätigten die Assoziation einer längeren Wartezeit auf eine Re-Transplantation mit negativeren Ergebnissen in Bezug auf die NTx-Abstoßung, das NTx-Überleben und auch die Mortalität [8].

Aus diesen Gründen war es interessant, zu untersuchen, ob sich eine Immunisierung mit dnDSA negativ auf eine Re-Listung bei ET oder auf die Wartezeit bis zur Re-Transplantation auswirkt. In unserer Untersuchung zeigte sich kein Unterschied für eine erneute Listung nach dem NTx-Versagen bei Patienten mit und ohne dnDSA. Die Frage nach der Wartezeit ergab eine Tendenz, dass Patienten ohne dnDSA eine höhere Wahrscheinlichkeit auf eine Re-Listung und Patienten mit dnDSA eine längere Wartezeit bis zur Re-Transplantation haben. Insofern wären weitere und vor allem größere Studien wünschenswert, die sich mit diesen Zusammenhängen beschäftigen

Des Weiteren haben wir die Patienten des AM-Programms separat näher betrachtet. In der Folge resultierte ein deutlicherer Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne dnDSA, sodass die Wartezeit bis zur Re-Transplantation bei Patienten ohne dnDSA kürzer war. Außerdem ließ sich unsere weitere Hypothese bestätigen, indem eine ähnliche Wahrscheinlichkeit für eine Re-Transplantation für die Patienten des AM-Programms wie für die ohne dnDSA vorlag. Die hoch immunisierten Patienten hatten somit mit 3,1 Jahren eine vergleichsweise kurze Wartezeit. Ohne dnDSA betrug diese 8,4 Jahre und mit dnDSA über 10 Jahre.

An dieser Stelle sollte weiter untersucht werden, ob es ethisch vertretbar ist, dass hoch immunisierte Patienten vorrangig und mit kurzer Wartezeit re-transplantiert werden oder das AM-Programm angepasst gehört.

Eine Analyse von *Ziemann et al.* kam zu dem Ergebnis, dass sich die Wartezeit um 1,3 Wochen, bei einer Erhöhung des PRA-Wertes um 1 %, verlängert. Für ESP Patienten betrug die Verlängerung um 5 Wochen [111].

Heidt et al. konnten ein höheres 10-Jahres-NTx-Überleben bei AM-Patienten im Vergleich zu hochimmunisierten Patienten ohne AM-Programm nachweisen. Erfolgte die Re-Transplantation im AM-Programm, so waren die Ergebnisse des NTx-Überlebens ähnlich denen nicht immunisierter Patienten [112].

Insgesamt ist es wichtig ein NTx-Versagen bzw. die eingeschränkte NTx-Funktion rechtzeitig zu erkennen und den Patienten vorzubereiten, um eine erfolgreiche Re-Transplantation und den damit verbundenen Überlebensvorteil zu ermöglichen.

Insbesondere die Vermeidung der Entstehung neuer dnDSA nach NTx-Versagen sollte im Vordergrund stehen.

5.5 Patientenmanagement nach dem NTx-Versagen

In unserer Untersuchung wurden bei ca. einem Drittel der Patienten dnDSA bereits vor der Diagnose eines NTx-Versagens nachgewiesen, dieser Anteil entfiel für die Analyse zum Patientenmanagement, da der Schwerpunkt auf den Ereignissen nach dem NTx-Versagen lag. Für uns waren die Ursachen interessant, die bei 19 % der Patienten zu

einem dnDSA-Auftreten *nach* dem NTx-Versagen führten bzw. das Ausbleiben des Nachweises bei 46 % der Patienten. Es sind keine Studien veröffentlicht, die diese Zusammenhänge erklären würden. Wir stellten die Hypothesen auf, dass die Wahrscheinlichkeit für die dnDSA-Entstehung nach dem NTx-Versagen zum einen mit einer TPE, da das Adsorbieren der Antikörper ggf. entfällt, und zum anderen mit dem Absetzen der Immunsuppression steigt.

Eine aktuelle umfangreiche Analyse der Schweizer Transplantationskohortenstudie von Patienten nach einem NTx-Versagen zeigt neben einer hohen Mortalität eine hohe Anzahl von Transplantatektomien und Re-Transplantationen. Die meisten Patienten befanden sich unter starker immunsuppressiver Therapie. Die Studie regt an, die Rolle der Immunsuppressiva und der TPE als interdependente Faktoren für Mortalität und Re-Transplantationen zu erforschen [70].

Des Weiteren hängen die Empfehlungen von der Frage ab, ob eine Re-Transplantation, z. B. als Lebendspende, innerhalb eines Jahres nach NTx-Versagen möglich ist. In diesem Falle wird eher empfohlen, die Immunsuppression fortzuführen. Auch ohne kurzfristige Möglichkeit einer Re-Transplantation könnte das Fortsetzen vorteilhaft sein, wobei sogar dieser Ansatz die Entstehung von dnDSA nicht verhindern kann [36], [113].

Der Umgang mit einem NTx nach dem Versagen, insbesondere zur Vermeidung einer Immunisierung mit dnDSA, ist derzeit ungeklärt. Im Grunde fehlt bisher die Evidenz zum Management der Patienten nach einem NTx-Versagen.

5.5.1 TPE und dnDSA

Aktuell wird eine TPE nach Abwägung von Risiko und Nutzen bei Indikationen wie einem frühen NTx-Versagen, Malignität und Entzündungen durchgeführt [68], [69].

Bei uns erfolgte bei knapp 32 % unserer Patientenkohorte eine TPE, davon bei 97 % innerhalb des ersten Jahres, bei der Hälfte sogar innerhalb der ersten drei Monate nach dem NTx-Versagen. Im Gegensatz dazu unterzogen sich laut der Schweizer Studie knapp 64 % der Patienten einer TPE, von diesen erfolgten 62 % im ersten Jahr [70].

Wir konnten bei uns keinen signifikanten Unterschied zwischen den nephrektomierten und den nicht nephrektomierten Patienten in Bezug auf eine dnDSA-Entstehung nachweisen. Auch mithilfe der Kaplan-Meier-Untersuchung mit einer Landmark von einem Jahr, da in diesem Zeitraum fast alle TPE erfolgten, konnte kein Unterschied aufgezeigt werden. Es gibt Untersuchungen, die einen Zusammenhang annehmen lassen. So wurden z. B. bei *Billen et al.* 81 % der zum Zeitpunkt des Versagens DSA-negativen Patienten DSA-positiv [114]. Bei *Adeyi et al.* wurden 97 % der gefundenen dnDSA nach und nur 3 % vor der TPE detektiert [115]. Dass ein Großteil der Patienten erst nach der TPE DSA-positiv diagnostiziert wurde, könnte mit zeitnaher TPE nach dem Versagen verbunden sein. Zum Vergleich sollte auch immer die Gruppe nicht nephrektomierter Patienten betrachtet werden. Eine Studie von *Del Bello et al.* konnte ein signifikant höheres Auftreten von dnDSA nach dem NTx-Versagen bei Patienten mit TPE als bei Patienten ohne TPE feststellen. Allerdings wurde bei allen auch die Immunsuppression vor der TPE abgesetzt [116]. Weiterhin kritisch zu sehen sind die Retrospektivität und die jeweils geringe Patientenzahl der Studien.

Die Vermutung einer erhöhten dnDSA-Entstehung nach dem NTx-Versagen infolge einer TPE konnte in unserer Studie nicht bestätigt werden. Bei uns hatte ein großer Patientenanteil DSA bereits vor der TPE, ebenfalls blieb ein großer Teil ohne DSA. Wir empfehlen jedoch, weiter zu untersuchen, ob das NTx belassen oder ektomiert werden sollte, ob eine TPE vorteilhaft für den Immunisierungsstatus ist und, ob es sich positiv für eine Re-Transplantation auswirkt. Zur letztgenannten Fragestellung liegen Ergebnisse vor, dass eine TPE nach frühem NTx-Versagen mit einem geringeren Risiko für das Versagen des Re-Transplantats assoziiert ist und eine TPE nach spätem NTx-Versagen vice versa. Außerdem scheint die TPE im Falle einer Re-Transplantation mit einer höheren Inzidenz der primären Dysfunktion und einem geringeren Ein-Jahres-Überleben verbunden zu sein [117], [118].

Unsere Ergebnisse gehen wiederum mit einer aktuellen Studie konform: *Schachtner et al.* konnten ebenfalls keinen Unterschied in der dnDSA-Entstehung mit oder ohne TPE nachweisen. Stellten aber häufigere Rejektionen und ein geringeres NTx-Überleben fest, wenn das vorherige NTx entfernt wurde [119].

Wiederum zeigte eine aktuelle Metaanalyse von *Lin et al.* widersprüchliche Ergebnisse: Zum einen wiesen Patienten ohne erfolgte TPE längere 3- und 5-Jahres-Überlebensraten des Re-Transplantats auf. Andererseits profitierten die Patienten mit erfolgtem TPE von einem höheren Patientenüberleben nach einer Re-Transplantation, wiesen jedoch auch eine höhere Rate an akuten Rejektionen und Dysfunktionen auf. Folglich wird bei Symptommfreiheit keine TPE empfohlen. Stattdessen soll ein verfeinertes HLA-Matching für bessere Langzeitergebnisse sorgen [23].

5.5.2 Immunsuppression und dnDSA

Neben der Abwägung einer TPE stellt sich auch die Frage nach dem Fortführen, Reduzieren oder Absetzen der Immunsuppression, um die Patienten vor der Entstehung der dnDSA zu schützen. Das Absetzen kann zu Komplikationen wie einer verstärkten Abstoßungsreaktion oder sekundären Nebenniereninsuffizienz führen. Das Aufrechterhalten hingegen birgt die Gefahr kardiovaskulärer und infektiöser Erkrankungen sowie ein Malignitätsrisiko [39]. Derzeit fallen die Entscheidungen individuell aus, da keine Leitlinien vorhanden sind.

Auch hier interessierte uns, ob das Absetzen die Entstehung von dnDSA begünstigt. *Scornik et al.* konnten bereits auf eine einflussreiche Rolle schließen. In ihrer Untersuchung wurden 66 % der Patienten, deren Therapie mit Immunsuppressiva beendet wurde, mit dnDSA sensibilisiert. Im Gegensatz dazu entwickelte keiner der Patienten mit fortgeführter Immunsuppression dnDSA, obwohl einige von ihnen zusätzlich nephrektomiert oder transfundiert wurden [120].

Dies konnten wir in unserer Untersuchung nicht bestätigen. Insgesamt konnte auch hier nur der Teil der Kohorte analysiert werden, der bis zum Zeitpunkt des NTx-Versagens keine dnDSA aufwies. Wir verglichen die Patientengruppen mit fortgeführter, reduzierter, d. h. zweifacher oder einfacher Therapie, und abgesetzter Immunsuppression zu verschiedenen Zeitpunkten. Typischerweise wurde von einer dreifachen Therapie mit einem Glukokortikoid, CNI und Mycophenolat auf eine einfache Therapie mit dem erstgenannten reduziert. Jedoch war ein sehr individuelles Vorgehen ersichtlich, das

auch häufig andere Medikationsmuster aufzeigte, einschließlich vollständigen Fortsetzens der Immunsuppression.

Es zeigten sich keine Unterschiede bei den Medikationsmustern. Dabei wurde zum einen der Zeitraum von einem Jahr nach dem NTx-Versagen analysiert. Zum anderen wurde die ggf. erfolgte TPE als Zeitpunkt für mögliche Veränderungen des Medikationsstatus angenommen. Die Anteile der Patienten mit und ohne dnDSA waren in den jeweiligen Gruppen vergleichbar. Auch bei Fortsetzen der Immunsuppression gab es Patienten, die dnDSA entwickelten.

Es bleibt unklar, ob die Patienten mit immunsuppressiver Therapie vor dnDSA geschützt sind. Die Untersuchung müsste mit einer größeren Kohorte wiederholt werden.

Zusätzlich bedarf es an Informationen zur Dauer und Intensität der Immunsuppression.

Es lässt sich abschließend sagen, dass zurzeit Faktoren wie eine zeitnah geplante Re-Transplantation oder Symptome einer Abstoßung sowie individuelle Umstände über die immunsuppressive Therapie nach einem NTx-Versagen entscheiden. Die korrekte Vorgehensweise stellt aufgrund der Komplexität eine Herausforderung dar. Die Vor- und Nachteile gehören individuell gut abgewogen. Das Auftreten der dnDSA scheint von verschiedenen Faktoren abzuhängen und ist somit nicht allein der TPE oder Immunsuppression zuzuordnen.

Wünschenswert wären Richtlinien für das Management der Patienten nach NTx-Versagen in Bezug auf eine TPE und die Medikation, welche die individuellen Entscheidungen stützen könnten. Dazu bedarf es jedoch weiterer Studien, die die o. g. Zusammenhänge ausführlich untersuchen.

5.6 Limitation der vorliegenden Arbeit

Trotz größter wissenschaftlicher Sorgfalt sind einige Einschränkungen der Arbeit zu erwähnen. Zusätzlich zur vorliegenden Analyse sollten die Ursachen der NTx-Versagen sowie die Todesursachen mit einbezogen werden. Außerdem wären gewisse Komodalitäten, die möglicherweise Risiken für die dnDSA-Entstehung darstellen, zu

untersuchen. Dazu gehören Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Nierengrunderkrankungen oder eine Hypertonie. Einige Ergebnisse sollten mit einer Gruppe mit funktionierendem NTx verglichen werden. Die Frage nach der Adhärenz der Patienten, d. h. ob die Medikamente auch immer nach Anweisung eingenommen wurden, bleibt offen. Zudem sollten auch Medikationsveränderungen intensiver begutachtet werden. So wurden teilweise Medikamente abgesetzt und später wieder eingenommen. Wie beschrieben, betrachteten wir ein Medikament als abgesetzt, wenn es sechs Monate lang nicht eingenommen wurde. Insgesamt muss insbesondere zum Thema Medikation auch die Datenbank intensiver gepflegt werden, da teilweise Unstimmigkeiten mit Arztbriefen wettgemacht werden mussten. Zur dnDSA-Analyse wurden wie beschrieben ELISA und/oder Luminex verwendet. Letztgenannter Test ist sensitiver. Somit könnte das dnDSA-Auftreten in einigen Fällen mit ausschließlicher ELISA-Testung, welches die älteren NTx-Versagen betrifft, unberücksichtigt geblieben sein. Zwar beruht die Arbeit auf einem retrospektiven Charakter, sie wird jedoch durch die relativ große Kohorte gestärkt.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Für den Nephrologen ergeben sich viele Fragen in Bezug auf die optimale Therapie des Patienten mit einem NTx-Versagen, da es derzeitig kein homogenes Vorgehen gibt. Die vorliegende Studie verdeutlicht eine hohe Mortalitätsrate nach NTx-Versagen. Auch auf der Warteliste geführte Patienten müssen aufgrund des Organmangels lange warten, sodass ein nicht geringer Anteil verstirbt. Das Risiko kann mithilfe einer Re-Transplantation gesenkt und zudem die Lebensqualität verbessert werden.

Daneben ist der negative Einfluss von dnDSA auf das NTx-Überleben bekannt. Um eine Re-Transplantation möglichst zeitnah und erfolgreich durchzuführen, ist die Bedeutung der dnDSA weiter zu klären. Die Studienlage zur Vermeidung dieser ist derzeitig unzureichend. Demzufolge fehlen Leitlinien zur Therapie der Patienten mit einem NTx-Versagen. Für unsere Untersuchung waren teilweise komplexe Landmark-Analysen notwendig. Wir konnten zeigen, dass die dnDSA ein Risikofaktor für das NTx-Versagen sind, jedoch keine Bedeutung für den Erfolg einer anschließenden Re-Listung darstellen. Weiterhin gehen dnDSA mit einer tendenziell längeren Wartezeit auf die Re-Transplantation einher. Interessanterweise zeigten hoch immunisierte Patienten im AM-Programm ähnliche Wartezeiten wie nicht immunisierte, was im Sinne einer gerechten Allokation für alle Patienten weiter diskutiert werden sollte. Patienten, die nicht erneut gelistet wurden, wiesen eine sehr hohe Mortalität auf. Das Ergebnis des Patientenüberlebens mit versus ohne dnDSA hat uns überrascht. Auch nach Ausschluss des Alters als Störfaktor war dieses bei Patienten mit dnDSA signifikant geringer ausgeprägt. Dieses Resultat empfehlen wir mithilfe weiterer möglicher Confounder zu überprüfen und ebenso mit einer Kohorte inklusive funktionierender Transplantate zu vergleichen.

Die Frage nach der Vermeidung der dnDSA-Entstehung nach dem NTx-Versagen durch gezielte Therapiemaßnahmen, wie dem Fortsetzen der Immunsuppression oder der Vermeidung einer TPE, führte nicht zu einem klaren Ergebnis. Vielmehr scheinen die Ursachen für die dnDSA multifaktoriell zu sein. Die Entscheidungen für eine TPE und Medikation sind sehr individuell und können sich derzeit auf keine Richtlinien stützen. Aufgrund der Vielfalt an Medikationsvarianten könnte hier durchaus eine detailliertere Analyse verschiedener Präparate ein anderes Ergebnis aufzeigen. Trotz einer insgesamt

großen Patientenzahl konnten in diesem Teilbereich deutlich weniger Patienten untersucht werden, um eine klare Empfehlung abzugeben, da einige bereits vor dem NTx-Versagen dnDSA entwickelt hatten. Darüber hinaus lässt sich vermuten, dass zukünftig mehr dnDSA diagnostiziert werden, da die Testmethoden zur Detektion sensitiver werden. Es scheint jedoch derzeitig unverhältnismäßig eine Immunsuppression nach NTx-Versagen langfristig aufrecht zu halten.

Hervorzuheben ist außerdem die analysierte Assoziation des dnDSA-Auftretens mittels Epitop-Matching durch den PIRCHE-Algorithmus. Dabei entwickelten besser Epitop-gematchte Patienten weniger häufig dnDSA. Die Implementierung in die Kriterien der Organvermittlung könnte so zu einer optimierten Zuordnung von Spender und Empfänger verhelfen und die dnDSA-Rate und deren Folgen möglicherweise senken.

Letztendlich spielt der Faktor dnDSA eine entscheidende Rolle für eine erfolgreiche Re-Transplantation. Patienten ohne dnDSA und hoch immunisierte Patienten konnten schneller re-transplantiert werden. Die korrekte Therapie nach dem NTx-Versagen, die Medikation und TPE betreffend, bedarf weiterer Forschung, sodass in Zukunft Leitlinien zur Therapie der Patienten mit einem NTx-Versagen zur Verfügung stehen.

In Anbetracht der Tatsache, dass das Angebot der Spendernieren begrenzt ist und um Patienten auch nach einem NTx-Versagen eine erfolgreiche Re-Transplantation zu ermöglichen, sollte der Einfluss der dnDSA weiter analysiert werden und prospektive, randomisierte, standardisierte und kontrollierte Studien durchgeführt werden.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] "Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung." [Online]. Available: <https://www.organspende-info.de/organspendeausweis/informieren>. [Accessed: 24-Jan-2019]
- [2] Voelker-Albert, "Infoblatt Organspende_180528_Final," 2018. [Online]. Available: https://www.organspende-info.de/fileadmin/Organspende/05_Mediathek/04_Studien/Infoblatt_Organspende_180528_Final.pdf [Accessed: 24-Jan-2019]
- [3] "Organspende-Skandal an Göttinger Uniklinik." [Online]. Available: https://www.aerztezeitung.de/politik_gesellschaft/organspende/article/818379/organspende-skandal-goettinger-uniklinik.html. [Accessed: 24-Jan-2019].
- [4] "Geringe Organspenderzahlen: Warum die Deutschen kein Herz haben - Politik - Tagesspiegel." [Online]. Available: <https://www.tagesspiegel.de/politik/geringe-organspenderzahlen-warum-die-deutschen-kein-herz-haben/22880862.html>. [Accessed: 24-Jan-2019].
- [5] "BZgA, Statistiken zur Organspende, [Online]. Available: <https://www.organspende-info.de/infothek/statistiken/>." [Accessed: 25-Jan-2019]
- [6] "Erweiterte Zustimmungslösung bei Organspenden | BMG." [Online]. Available: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/zustimmungsloesung-organspende.html>. [Accessed: 02-Feb-2020].
- [7] "Deutschland | Eurotransplant." [Online]. Available: https://www.eurotransplant.org/cms/index.php?page=pat_germany. [Accessed: 24-Jan-2019].
- [8] Wong G, Chua S, Chadban SJ, Clayton P, Pilmore H, Hughes PD, Ferrari P, Lim WH., "Waiting Time Between Failure of First Graft and Second Kidney Transplant and Graft and Patient Survival.," *Transplantation*, vol. 100, no. 8, pp. 1767–75, Aug. 2016.
- [9] Brakemeier S, Taxeidi SI, Dürr M, Hofmann J, Schmidt D, Bachmann F, Gaedeke J, Budde K, "Clinical outcome of norovirus infection in renal transplant patients," *Clin. Transplant.*, vol. 30, no. 10, pp. 1283–1293, Oct. 2016.
- [10] Matas AJ, Gillingham KJ, Humar A, Kandaswamy R, Sutherland DE, Payne WD, Dunn TB, Najarian JS. "2202 Kidney Transplant Recipients with 10 Years of Graft Function: What Happens Next?," *Am. J. Transplant.*, vol. 8, no. 11, pp. 2410–2419, Nov. 2008.
- [11] Morris P.J. and Knechtle S. J., *Kidney transplantation : principles and practice*, 7th Edition. Elsevier, 2014.
- [12] Garcia GG, Harden P, Chapman J, and F. the W. K. D. S. C. The World Kidney Day Steering Committee 2012, "The Global role of kidney transplantation.," *J. Nephropathol.*, vol. 1, no. 2, pp. 69–76, Jul. 2012.
- [13] Nagy J, "History of Dialysis and Transplantation A Note on the Early History of Renal Transplantation: Emerich (Imre) Ullmann," 1999.
- [14] Khadzhyrov D. and Peters H., "History of nephrology: Ukrainian aspects," 2012.
- [15] Hatzinger M., Stastny M., Grützmacher P., and Sohn M., "Die Geschichte der Nierentransplantation," *Urologe*, vol. 55, no. 10, pp. 1353–1359, Oct. 2016.
- [16] Brigham PB, Murray JE, Merrill JP, Harrison JH, and Carpenter CB, "**From the Surgical and Medical Services Mark A. Knepper, Feature Editor RENAL HOMOTRANSPLANTATION IN IDENTICAL TWINS* AUTHOR COMMENTARY," 2001.
- [17] Waage P, Dunkel A, Mucke S, Blome B, Ossadnik B, Wadewitz J, Werner-Ladebeck H, Leßmann A, Deutsche Stiftung Organtransplantation, "DSO Jahresbericht 2017," 2017.

- [18] "Eurotransplant - Statistics." [Online]. Available: http://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_organ=kidney&search_region=Germany&search_period=2017. [Accessed: 01-Feb-2019].
- [19] "Deutschland | Eurotransplant." [Online]. Available: https://www.eurotransplant.org/cms/index.php?page=pat_germany. [Accessed: 29-Jan-2019].
- [20] Sprenger-Klasen I., "Nierentransplantation-Probleme bei Begutachtungen im Schwerbehinderten- und sozialen Entschädigungsrecht?. MED SACH 100. 2004; 6: 200-205."
- [21] Bundesärztekammer, "Richtlinien für die Wartelistenführung und die Organvermittlung zur Nierentransplantation," 2010.
- [22] "Eurotransplant - Statistics." [Online]. Available: [http://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_type=waiting+list&search_organ=kidney&search_region=Germany&search_period=by+year&search_characteristic=&search_text=&search_coll](http://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_type=waiting+list&search_organ=kidney&search_region=Germany&search_period=by+year&search_characteristic=&search_text=&search_collection=). [Accessed: 20-Sep-2019].
- [23] Lin J, Wang R., Xu Y., and Chen J., "Impact of renal allograft nephrectomy on graft and patient survival following retransplantation: a systematic review and meta-analysis," *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 33, no. 4, pp. 700–708, Apr. 2018.
- [24] "Acceptable Mismatch Program - ETRL." [Online]. Available: <http://etrl.eurotransplant.org/cms/index.php?page=amprogram>. [Accessed: 29-Jan-2019].
- [25] Krukemeyer Et, Möllenhoff G., „*Transplantationsmedizin: Ein Leitfaden für den Praktiker*“. Gruyter, Walter de GmbH, 2006.
- [26] "ESP | Eurotransplant." [Online]. Available: <https://www.eurotransplant.org/cms/index.php?page=esp>. [Accessed: 29-Jan-2019].
- [27] O’Gormann MRG, Donnenberg AD, *Handbook of Human Immunology*, 2nd Editio. 2008.
- [28] Kuhlmann U, Walb D, Böhler J, and Luft FC, Eds., "Transplantationsimmunologie," in *Nephrologie*, 5. Auflage., Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2008.
- [29] Marsh SGE, Albert ED, Bodmer WF, Bontrop RE, Dupont B, Erlich HA, Geraghty DE, Hansen JA, Hurley CK, Mach B, Mayr WR, Parham P, Petersdorf EW, Sasazuki T, Schreuder GMTh, Strominger JL, Svejgaard A, Terasaki PI, Trowsdale J, "Nomenclature for factors of the HLA system, 2004," *Int. J. Immunogenet.*, vol. 32, no. 2, pp. 107–159, Apr. 2005.
- [30] Mulisch M., *Verfahren der Immunlokalisation*. Wiesbaden: Springer Spektrum, 2014.
- [31] Ignatius R. and Hoffmann F, "Typisierung beim HLA-Matching," *Der Ophthalmol.*, vol. 104, no. 3, pp. 213–218, Mar. 2007.
- [32] Opelz G., Wujciak T., Back D., Mytilineos J., Schwarz V., and Albrecht G., "Einfluß der HLA-Kompatibilität auf die Nierentransplantation," *Transfus. Med. Hemotherapy*, vol. 21, no. 3, pp. 198–202, 1994.
- [33] Breidenbach T, Banas B, *Organspende und Transplantationsmedizin XXS pocket*. Börm Bruckmeier Verlag, 2011.
- [34] Duquesnoy RJ, "HLA epitope based matching for transplantation," *Transpl. Immunol.*, vol. 31, no. 1, pp. 1–6, Jun. 2014.
- [35] Tambur AR, "HLA-Epitope Matching or Eplet Risk Stratification: The Devil Is in the Details.," *Front. Immunol.*, vol. 9, p. 2010, 2018.
- [36] Lachmann N, Schönemann C, El-Awar N, Everly M, Budde K, Terasaki TI, Waiser J, "Dynamics and epitope specificity of anti-human leukocyte antibodies following renal allograft nephrectomy," *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 31, no. 8, pp. 1351–1359, Aug. 2016.
- [37] Patel R and Terasaki PI, "Significance of the Positive Crossmatch Test in Kidney Transplantation," *N. Engl. J. Med.*, vol. 280, no. 14, pp. 735–739, Apr. 1969.

- [38] Claas FH, De Meester J, Witvliet MD, Smits JM, Persijn GG, and Doxiadis II., "Acceptable HLA mismatches for highly immunized patients.," *Rev. Immunogenet.*, vol. 1, no. 3, pp. 351–8, 1999.
- [39] Janeway ChA, Kenneth Murphy K, Weaver C, *Janeway Immunologie*, 9. Auflage. Springer Spektrum.
- [40] Kanzelmeyer N, Ahlenstiel T, Hallensleben M, and Pape L, "Therapie bei donorspezifischen HLA-Antikörpern nach Nierentransplantation," *Klin. Pädiatrie*, vol. 223, no. S 01, p. P058, Mar. 2011.
- [41] Wiebe C, Gibson IW, Blydt-Hansen TD, Karpinski M, Ho J, Storsley LJ, Goldberg A, Birk PE, Rush DN, Nickerson PW., "Evolution and Clinical Pathologic Correlations of De Novo Donor-Specific HLA Antibody Post Kidney Transplant," *Am. J. Transplant.*, vol. 12, no. 5, pp. 1157–1167, May 2012.
- [42] Thorban S, Hüser N, Aßfalg V, Renders L, and Matevossian E, "Antikörpergesteuerte Transplantatabstoßung nach Nierentransplantation," *Dial. aktuell*, vol. 21, no. 08, pp. 388–391, Oct. 2017.
- [43] Staeck NLO, Niemann M, Halleck F, Khadzhyrov D, Schönemann C, Reinke P, Spierings E, Budde K, "Improved Outcome of Kidney Transplants by Donor Recipient Matching Based on Predicted Indirectly Recognizable HLA Epitopes. - ATC Abstracts," 2017.
- [44] Türk TR, Witzke O, and Zeier M, "KDIGO-Leitlinien zur Betreuung von Nierentransplantatempfängern Deutsche Übersetzung," vol. 5, pp. 94–107, 2010.
- [45] Brayman K, "New Insights Into the Mechanisms of Action of Thymoglobulin," *Transplantation*, vol. 84, no. Supplement, pp. S3–S4, Dec. 2007.
- [46] Land WG, *Immunsuppressive Therapie*. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2006.
- [47] Becker DE, "Basic and clinical pharmacology of glucocorticosteroids.," *Anesth. Prog.*, vol. 60, no. 1, p. 25–31; quiz 32, 2013.
- [48] Coutinho AE and Chapman KE, "The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights.," *Mol. Cell. Endocrinol.*, vol. 335, no. 1, pp. 2–13, Mar. 2011.
- [49] Malvezzi P and L. Rostaing L, "The safety of calcineurin inhibitors for kidney-transplant patients," *Expert Opin. Drug Saf.*, vol. 14, no. 10, pp. 1531–1546, Oct. 2015.
- [50] Mihatsch RB, Kyo M, Morozumi K, Yamaguchi Y, Nickeleit V, Ryffel B., "The side-effects of ciclosporine-A and tacrolimus.," *Clin. Nephrol.*, 1998.
- [51] Girerd S, Schikowski J, Girerd N, Duarte K, Busby H, Gambier N, Ladrière M, Kessler M, Frimat L, Aarnink A., "Impact of reduced exposure to calcineurin inhibitors on the development of de novo DSA: a cohort of non-immunized first kidney graft recipients between 2007 and 2014.," *BMC Nephrol.*, vol. 19, no. 1, p. 232, Sep. 2018.
- [52] Budde K, Curtis J, Knoll G, Chan L, Neumayer HH, Seifu Y, Hall M; ERL B302 Study Group., "Enteric-Coated Mycophenolate Sodium can be Safely Administered in Maintenance Renal Transplant Patients: Results of a 1-Year Study," *Am. J. Transplant.*, vol. 4, no. 2, pp. 237–243, Feb. 2004.
- [53] Lüllmann Heinz, Mohr Klaus, Hein Lutz, *Pharmakologie und Toxikologie*, 16. Auflage. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2006.
- [54] van Gelder T and Hesselink DA, "Mycophenolate revisited," *Transpl. Int.*, vol. 28, no. 5, pp. 508–515, May 2015.
- [55] Klawitter J, Nashan B, and Christians U, "Everolimus and sirolimus in transplantation-related but different.," *Expert Opin. Drug Saf.*, vol. 14, no. 7, pp. 1055–70, Jul. 2015.
- [56] Ventura-Aguilar P, Campistol JM, and Diekmann F, "Safety of mTOR inhibitors in adult solid organ transplantation," *Expert Opin. Drug Saf.*, vol. 15, no. 3, pp. 303–319, Mar. 2016.

- [57] Switon K, Kotulska K, Janusz-Kaminska A, Zmorzynska J, and Jaworski J, "Molecular neurobiology of mTOR," *Neuroscience*, vol. 341, pp. 112–153, Jan. 2017.
- [58] Vincenti F, Rostaing L, Grinyo J, Rice K, Steinberg S, Gaitte L, Moal MC, Mondragon-Ramirez GA, Kothari J, Polinsky MS, Meier-Kriesche HU, Munier S, Larsen CP., "Belatacept and Long-Term Outcomes in Kidney Transplantation," *N. Engl. J. Med.*, vol. 374, no. 4, pp. 333–343, Jan. 2016.
- [59] Martin ST, Powell JT, Patel M, and Tsapepas D, "Risk of posttransplant lymphoproliferative disorder associated with use of belatacept," *Am. J. Heal. Pharm.*, vol. 70, no. 22, pp. 1977–1983, Nov. 2013.
- [60] KellerChristine und Geberth Steffen, *Praxis der Nephrologie*. 2013.
- [61] O'Leary JG, Samaniego M, Barrio MC, Potena L, Zeevi A, Djamali A, Cozzi E., "The Influence of Immunosuppressive Agents on the Risk of De Novo Donor-Specific HLA Antibody Production in Solid Organ Transplant Recipients.," *Transplantation*, vol. 100, no. 1, pp. 39–53, Jan. 2016.
- [62] Candice Roufousse, MD, PhD, Naomi Simmonds, MD, Marian Clahsen-van Groningen, MD, PhD, Mark Haas, MD, PhD, Kammi J. Henriksen, MD, Catherine Horsfield, MD, Alexandre Loupy, MD, Michael Mengel, MD, Agnieszka Perkowska-Ptasińska, MD, Marion Rabant, MD, PhD, and M. Lorraine C. Racusen, MD, Kim Solez, MD, and Jan U. Becker, "A 2018 Reference Guide to the Banff Classification of Renal Allograft Pathology," 2018.
- [63] Morozumi K, Takeda A, Otsuka Y, Horike K, Gotoh N, Narumi S, Watarai Y, Kobayashi T, "Reviewing the pathogenesis of antibody-mediated rejection and renal graft pathology after kidney transplantation," *Nephrology*, vol. 21, pp. 4–8, Jul. 2016.
- [64] Fujiwara T, Teruta S, Tsudaka S, Ota K, and Matsuda H, "Clinical Courses of Graft Failure Caused by Chronic Allograft Dysfunction in Kidney Transplantation," *Transplant. Proc.*, vol. 49, no. 1, pp. 49–52, Jan. 2017.
- [65] Mühlfeld Anja, "Nierentransplantation: Rejektion," pp. 1–7, 2015.
- [66] Holländer GA, *Immunologie : Grundlagen für Klinik und Praxis*. Elsevier, Urban & Fischer, 2006.
- [67] Tölle M, "Wann sollte man die Immunsuppression nach Ende der Nierentransplantatfunktion absetzen?," *Dial. aktuell*, vol. 22, no. 07, pp. 302–310, Sep. 2018.
- [68] Antón-Pérez G, Gallego-Samper R, Marrero-Robayna S, Henríquez-Palop F, and Rodríguez-Pérez JC, "Transplantectomy following renal graft failure," *Nefrol. (English Ed.)*, vol. 32, no. 5, pp. 573–578, Sep. 2012.
- [69] Gleiss A., Oberbauer R., and Heinze G., "An unjustified benefit: immortal time bias in the analysis of time-dependent events," *Transpl. Int.*, vol. 31, no. 2, pp. 125–130, 2018.
- [70] Bonani M, Achermann R, Seeger H, Scharfe M, Müller T, Schaub S, Binet I, Huynh-Do U, Dahdal S, Golshayan D, Hadaya K, Wüthrich RP, Fehr T, Segerer S, "SP695DIALYSIS AFTER GRAFT LOSS: THE SWISS EXPERIENCE," *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 33, no. suppl_1, pp. i580–i581, May 2018.
- [71] Ayus JC, Achinger SG, Lee S, Sayegh MH, and Go AS, "Transplant nephrectomy improves survival following a failed renal allograft," *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 21, no. 2, pp. 374–380, Feb. 2010.
- [72] Lindemann G FL, "Web-Based Patient Records-The Design of TBase2. New Aspects of High Technology in Medicine.," p. 2000:409-414.
- [73] Wang Yi, *ABO-incompatible Organ Transplantation*, 1st ed. Springer Nature Singapore.
- [74] Konstantinou GN, "Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)," Humana Press, New York, NY, 2017, pp. 79–94.
- [75] Denise M Harmening, *Modern Blood Banking and Transfusion Practices*, 6ed edition. F.A. Davis Company Philadelphia, 2012.

- [76] MBL International Corporation “The principle and method of ELISA | MBL Life Science -JAPAN-.” [Online]. Available: <http://ruo.mbl.co.jp/bio/e/support/method/elisa.html>. [Accessed: 13-Mar-2019].
- [77] Picascia A, Infante T, and Napoli C, “Luminex and antibody detection in kidney transplantation,” *Clin. Exp. Nephrol.*, vol. 16, no. 3, pp. 373–381, Jun. 2012.
- [78] “PIRCHE AG.” [Online]. Available: <https://www.pirche.com/pirche/#/>. [Accessed: 15-Feb-2019].
- [79] PIRCHE AG, “How to integrate PIRCHE in today’s routine,” 2018. [Available] https://assets.ctfassets.net/4bsajguddlc8/3y6XngnHFKu84WGsgYuCmo/8bb964a67b01f840b461eb67bfbf84f3/booklet_with_cover.pdf [Accessed 15-Feb-2019]
- [80] Geneugelijk K, Niemann M, de Hoop T, and Spierings E, “Completion of HLA protein sequences by automated homology-based nearest-neighbor extrapolation of HLA database sequences,” *Hum. Immunol.*, vol. 77, no. 11, pp. 1030–1036, Nov. 2016.
- [81] Geneugelijk K and Spierings E, “PIRCHE-II: an algorithm to predict indirectly recognizable HLA epitopes in solid organ transplantation,” *Immunogenetics*, Nov. 2019.
- [82] Lachmann N, Niemann M, Reinke P, Budde K, Schmidt D, Halleck F, Pruß A, Schönemann C, Spierings E, Staeck O, “Donor-Recipient Matching Based on Predicted Indirectly Recognizable HLA Epitopes Independently Predicts the Incidence of *De Novo* Donor-Specific HLA Antibodies Following Renal Transplantation,” *Am. J. Transplant.*, vol. 17, no. 12, pp. 3076–3086, Dec. 2017.
- [83] Halleck Fabian, **Merkel Marina**, Bach Paul, Schmidt Danilo, Niemann Matthias, Lachmann Nils, Budde Klemens, “Epitope matching predicts immunization in kidney transplant recipients with allograft failure leading to worse outcomes.,” American Transplant Congress 2019, 2019.
- [84] Gschwendtner DJ, Der Allgemein- and V.- Transplantationschirurgie, “Klinische Relevanz Donor-spezifischer Antikörper bei Patienten nach Nierentransplantation,” 2018.
- [85] Deimel A, “Frühes und spätes Transplantatversagen nach Nierentransplantation-Die Bedeutung von Fibrinogen als Risikofaktor Inaugural-Dissertation,” p. 94, 2012.
- [86] Budde K, Zeier M, Witzke O, Arns W, Lehner F, Guba M, Jacobi J, Kliem V, Reinke P, Hauser IA, Vogt B, Stahl R, Rath T, Duerr M, Paulus EM, May C, Porstner M, Sommerer C; HERAKLES Study Group., “Everolimus with cyclosporine withdrawal or low-exposure cyclosporine in kidney transplantation from Month 3: A multicentre, randomized trial,” *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 32, no. 6, pp. 1060–1070, 2017.
- [87] Budde K, Becker T, Arns W, Sommerer C, Reinke P, Eisenberger U, Kramer S, Fischer W, Gschaidmeier H, Pietruck F; ZEUS Study Investigators., “Everolimus-based, calcineurin-inhibitor-free regimen in recipients of de-novo kidney transplants: An open-label, randomised, controlled trial,” *Lancet*, vol. 377, no. 9768, pp. 837–847, Mar. 2011.
- [88] Liefeldt L, Brakemeier S, Glander P, Waiser J, Lachmann N, Schönemann C, Zukunft B, Illigens P, Schmidt D, Wu K, Rudolph B, Neumayer HH, Budde K., “Donor-Specific HLA Antibodies in a Cohort Comparing Everolimus With Cyclosporine After Kidney Transplantation,” *Am. J. Transplant.*, vol. 12, no. 5, pp. 1192–1198, May 2012.
- [89] Bray RA, Gebel HM, Townsend R, Roberts ME, Polinsky M, Yang L, Meier-Kriesche HU, Larsen CP., “De novo donor-specific antibodies in belatacept-treated vs cyclosporine-treated kidney-transplant recipients: Post hoc analyses of the randomized phase III BENEFIT and BENEFIT-EXT studies,” *Am. J. Transplant.*, vol. 18, no. 7, pp. 1783–1789, Jul. 2018.
- [90] Everly MJ, Rebellato LM, Haisch CE, Ozawa M, Parker K, Briley KP, Catrou PG, Bolin P, Kendrick WT, Kendrick SA, Harland RC, Terasaki PI, “Incidence and impact of de novo donor-specific alloantibody in primary renal allografts.,” *Transplantation*, vol. 95, no. 3, pp. 410–7, Feb. 2013.
- [91] Cherukuri A, Mehta R, Sharma A, Sood P, Zeevi A, Tevar AD, Rothstein DM, Hariharan S, “Post-transplant donor specific antibody is associated with poor kidney transplant outcomes only when combined with both T-cell-mediated rejection and non-adherence,” *Kidney Int.*, Mar. 2019.

- [92] Dürr M, Lachmann N, Zukunft B, Schmidt D, Budde K, and Brakemeier S, "Late Conversion to Belatacept After Kidney Transplantation: Outcome and Prognostic Factors," *Transplant. Proc.*, vol. 49, no. 8, p. 1747–1756.e1, Oct. 2017.
- [93] Akalin E and Pascual M, "Sensitization after Kidney Transplantation," *Clin J Am Soc Nephrol*, vol. 1, pp. 433–440, 2006.
- [94] Augustine JJ, Woodside KJ, Padiyar A, Sanchez EQ, Hricik DE, and Schulak JA, "Independent of nephrectomy, weaning immunosuppression leads to late sensitization after kidney transplant failure.," *Transplantation*, vol. 94, no. 7, pp. 738–43, Oct. 2012.
- [95] Hernández D, Muriel A, Castro de la Nuez P, Alonso-Titos J, Ruiz-Esteban P, Duarte A, Gonzalez-Molina M, Palma E, Alonso M, Torres A., "Survival in Southern European patients waitlisted for kidney transplant after graft failure: A competing risk analysis.," *PLoS One*, vol. 13, no. 3, p. e0193091, 2018.
- [96] Gill JS, Abichandani R, Kausz AT, and Pereira BJB, "Mortality after kidney transplant failure: The impact of non-immunologic factors," *Kidney Int.*, vol. 62, no. 5, pp. 1875–1883, Nov. 2002.
- [97] Brar A, Markell M, Stefanov DG, Timpo E, Jindal RM, Nee R, Sumrani N, John D, Tedla F, Salifu MO. "Mortality after Renal Allograft Failure and Return to Dialysis," *Am. J. Nephrol.*, vol. 45, no. 2, pp. 180–186, 2017.
- [98] Geneugelijck K, Niemann M, Drylewicz J, van Zuilen AD, Joosten I, Allebes WA, van der Meer A, Hilbrands LB, Baas MC, Hack CE, van Reekum FE, Verhaar MC, Kamburova EG, Bots ML, Seelen MAJ, Sanders JS, Hepkema BG, Lambeck AJ, Bungener LB, Roozendaal C, Tilanus MGJ, Vanderlocht J, Voorter CE, Wieten L, van Duijnhoven EM, Gelens M, Christiaans MHL, van Ittersum FJ, Nurmohamed A, Lardy JNM, Swelsen W, van der Pant KA, van der Weerd NC, Ten Berge IJM, Bemelman FJ, Hoitsma A, van der Boog PJM, de Fijter JW, Betjes MGH, Heidt S, Roelen DL, Claas FH, Otten HG, Spierings E., "PIRCHE-II Is Related to Graft Failure after Kidney Transplantation.," *Front. Immunol.*, vol. 9, p. 321, 2018.
- [99] Daniels L, Naesens M, Bosmans JL, Abramowicz D, Nagler E, Van Laecke S, Peeters P, Kypers D, Emonds MP, "The clinical significance of epitope mismatch load in kidney transplantation: A multicentre study," *Transpl. Immunol.*, vol. 50, pp. 55–59, Oct. 2018.
- [100] Otten HG, Calis JJA, Keşmir C, van Zuilen AD, and E. Spierings E, "Predicted indirectly recognizable HLA epitopes presented by HLA-DR correlate with the de novo development of donor-specific HLA IgG antibodies after kidney transplantation," *Hum. Immunol.*, vol. 74, no. 3, pp. 290–296, Mar. 2013.
- [101] Geneugelijck K and Spierings E., "Matching donor and recipient based on predicted indirectly recognizable human leucocyte antigen epitopes," *Int. J. Immunogenet.*, vol. 45, no. 2, pp. 41–53, Apr. 2018.
- [102] 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*, vol. 74, no. 8, pp. 1192–4, Oct. 2002.
- [103] Hourmant M, Cesbron-Gautier A, Terasaki PI, Mizutani K, Moreau A, Meurette A, Dantal J, Giral M, Blancho G, Cantarovich D, Karam G, Follea G, Souillou JP, Bignon JD, "Frequency and Clinical Implications of Development of Donor-Specific and Non-Donor-Specific HLA Antibodies after Kidney Transplantation," *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 16, no. 9, pp. 2804–2812, Sep. 2005.
- [104] Colombo MB, Haworth SE, Poli F, Nocco A, Puglisi G, Innocente A, Serafini M, Messa P, Scalamogna M., "Luminex technology for anti-HLA antibody screening: Evaluation of performance and of impact on laboratory routine," *Cytom. Part B Clin. Cytom.*, vol. 72B, no. 6, pp. 465–471, Nov. 2007.
- [105] Lachmann N, Terasaki PI, Budde K, Liefeldt L, Kahl A, Reinke P, Pratschke J, Rudolph B, Schmidt D, Salama A, Schönemann C, "Anti-Human Leukocyte Antigen and Donor-Specific Antibodies Detected by Luminex Posttransplant Serve as Biomarkers for Chronic Rejection of Renal Allografts," *Transplantation*, vol. 87, no. 10, pp. 1505–1513, May 2009.

- [106] Willicombe M, Brookes P, Sergeant R, Santos-Nunez E, Steggar C, Galliford J, McLean A, Cook TH, Cairns T, Roufosse C, Taube D., "De Novo DQ Donor-Specific Antibodies Are Associated With a Significant Risk of Antibody-Mediated Rejection and Transplant Glomerulopathy," *Transplant. J.*, vol. 94, no. 2, pp. 172–177, Jul. 2012.
- [107] Lionaki S, Panagiotellis K, Iniotaki A, and Boletis JN, "Incidence and clinical significance of de novo donor specific antibodies after kidney transplantation.," *Clin. Dev. Immunol.*, vol. 2013, p. 849835, 2013.
- [108] Lee PC, Zhu L, Terasaki PI, and Everly MJ, "HLA-Specific Antibodies Developed in the First Year Posttransplant are Predictive of Chronic Rejection and Renal Graft Loss," *Transplantation*, vol. 88, no. 4, pp. 568–574, Aug. 2009.
- [109] Gregoor PJHS, Kramer P, Weimar W, and Van Saase JLCM, "Infections after renal allograft failure in patients with or without low-dose maintenance immunosuppression," *Transplantation*, vol. 63, no. 10, pp. 1528–1530, 1997.
- [110] McCaughan JA, Patterson CC, Maxwell AP, and Courtney AE, "Factors influencing survival after kidney transplant failure.," *Transplant. Res.*, vol. 3, p. 18, 2014.
- [111] Ziemann M, Heßler N, König IR, Lachmann N, Dick A, Ditt V, Budde K, Reinke P, Eisenberger U, Suwelack B, Klein T, Westhoff TH, Arns W, Ivens K, Habicht A, Renders L, Stippel D, Bös D, Sommer F, Görg S, Nitschke M, Feldkamp T, Heinemann FM, Kelsch R., "Unacceptable human leucocyte antigens for organ offers in the era of organ shortage: Influence on waiting time before kidney transplantation," *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 32, no. 5, pp. 880–889, May 2017.
- [112] Heidt S, Haasnoot GW, van Rood JJ, Witvliet MD, and Claas FHJ, "Kidney allocation based on proven acceptable antigens results in superior graft survival in highly sensitized patients," *Kidney Int.*, vol. 93, no. 2, pp. 491–500, Feb. 2018.
- [113] Del Bello A, Congy-Jolivet N, and Kamar N, "Maintaining immunosuppressive treatment after early allograft nephrectomy does not reduce the risk of anti-HLA allosensitization," *Transpl. Int.*, vol. 28, no. 9, pp. 1113–1115, Sep. 2015.
- [114] Billen EVA, Christiaans MHL, Lee J, and van den Berg-Loonen EM, "Donor-Directed HLA Antibodies Before and After Transplantectomy Detected by the Luminex Single Antigen Assay," *Transplantation*, vol. 87, no. 4, pp. 563–569, Feb. 2009.
- [115] Adeyi OA, Girnita AL, Howe J, Marrari M, Awadalla Y, Askar M, Martell J, Zeevi A, Shapiro R, Nalesnik M, Randhawa P, Demetris AJ, Duquesnoy RJ., "Serum analysis after transplant nephrectomy reveals restricted antibody specificity patterns against structurally defined HLA class I mismatches," *Transpl. Immunol.*, vol. 14, no. 1, pp. 53–62, Mar. 2005.
- [116] Del Bello A, Congy-Jolivet N, Sallusto F, Guilbeau-Frugier C, Cardeau-Desangles I, Fort M, Esposito L, Guitard J, Cointault O, Lavayssière L, Nogier MB, Blancher A, Rostaing L and Kamar N, "Donor-specific antibodies after ceasing immunosuppressive therapy, with or without an allograft nephrectomy.," *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 7, no. 8, pp. 1310–9, Aug. 2012.
- [117] Johnston O, Rose C, Landsberg D, Gourlay WA, and Gill JS, "Nephrectomy After Transplant Failure: Current Practice and Outcomes," *Am. J. Transplant.*, vol. 7, no. 8, pp. 1961–1967, Aug. 2007.
- [118] SUMRANI N, DELANEY V, HONG JH, DASKALAKIS P, and SOMMER BG, "THE INFLUENCE OF NEPHRECTOMY OF THE PRIMARY ALLOGRAFT ON RETRANSPLANT GRAFT OUTCOME IN THE CYCLOSPORINE ERA1," *Transplantation*, vol. 53, no. 1, pp. 52–54, Jan. 1992.
- [119] Schachtner T, Otto NM, Stein M, and Reinke P, "Transplantectomy is associated with presensitization with donor-reactive T cells and graft failure after kidney retransplantation: a cohort study," *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 33, no. 5, pp. 889–896, May 2018.
- [120] Scornik JC and Kriesche HUM, "Human leukocyte antigen sensitization after transplant loss: timing of antibody detection and implications for prevention.," *Hum. Immunol.*, vol. 72, no. 5, pp. 398–401, May 2011.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Marina Merkel, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *„Eine retrospektive Langzeit-Analyse von Patienten nach Nierentransplantatversagen unter besonderer Berücksichtigung des Immunisierungsstatus als Einflussfaktor für eine erfolgreiche Re-Transplantation“* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Publikation:

Epitope matching predicts immunization in kidney transplant recipients with allograft failure leading to worse outcomes.

American Transplant Congress 2019

Autoren: Fabian Halleck¹ **Marina Merkel**¹, Paul Bach², Danilo Schmidt¹, Matthias Niemann³, Nils Lachmann⁴, Klemens Budde¹

¹Department of Nephrology, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

²Institute of Biometry and Clinical Epidemiology, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

³PIRCHE AG, Berlin, Germany

⁴Institute for Transfusion Medicine, H&I Laboratory, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

Marina Merkel hatte folgenden Anteil an der Publikation:

- Erhebung der Daten über Datenbanken, Arztbriefe, Arzttelefonate und Arzt-Fragebögen
- Analyse der Datensammlung
- statistische Auswertung der Daten mit Unterstützung
- hervorgegangen bzw. im Paper veröffentlicht sind die Graphiken 22, 26, 27, 28, 29 und 33 (in dieser Arbeit nochmals adjustiert)
- Auswertung und Interpretation der Ergebnisse
- Schreiben des Papers
- Anpassung der kritischen Revisionen

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Komplette Publikationsliste

Epitope matching predicts immunization in kidney transplant recipients with allograft failure leading to worse outcomes.

American Transplant Congress 2019

Autoren: Fabian Halleck, **Marina Merkel**, Paul Bach, Danilo Schmidt, Matthias Niemann, Nils Lachmann, Klemens Budde

Danksagung

Mein Dank gilt zunächst meinem Doktorvater *Prof. Dr. Klemens Budde*. Seine freundliche und wertvolle Unterstützung ermöglichte mir den kritischen Zugang zu der Thematik. Die konstruktive Kritik während des wiederholten Gegenlesens bot mir neue Anregungen die Fragestellungen zu vertiefen. Dafür danke ich ihm herzlichst.

Weiterhin möchte ich mich besonders bei meinem Betreuer *Dr. Fabian Halleck* für seine regelmäßigen fachlichen Gespräche und Hilfestellungen bedanken. Auch das mühevoll Korrekturlesen und die Denkanstöße verhalfen mir zum Gelingen dieser Arbeit.

Herrn *Dr. Nils Lachmann* danke ich für die Bereitstellung von labormedizinischen Daten und die wissenschaftliche Zusammenarbeit bei der Interpretation der Spender-spezifischen Antikörper.

Mein außerordentlicher Dank gilt Herrn *M. Sc. Paul Bach* für die vielfältige Unterstützung in sämtlichen Statistikfragen sowie deren Interpretation. Sein stets mühevoll Engagement verhalf mir zur Entstehung meiner Dissertation.

Außerdem danke ich *M. Sc. Mareen Pigorsch* für die Tipps bei der Graphikerstellung. Für das Einarbeiten in die internen Prozesse und den Zugang zu den Patientendaten bedanke ich mich bei Herrn *Dipl.-Inf. Danilo Schmidt*.

Bei meinen Freunden *Luisa und Stefan Klaus* möchte ich mich für die liebevollen Anregungen und die Motivation in der manchmal beschwerlichen Zeit bedanken.

Meinem lieben *Ehemann Johann Merkel* danke ich herzlichst für die Geduld, moralische Unterstützung und das Verständnis in dieser anstrengenden Zeit. Ohne die vielen Spiel-Abende mit unserem kleinen Sohn wäre mir ein solcher Arbeitsumfang nicht möglich gewesen.

Bei *meinen Eltern* bedanke ich mich von ganzem Herzen für die uneingeschränkte und vielseitige Unterstützung auf meinem bisherigen Lebensweg, für den elterlichen Halt und die liebevollen Ratschläge. Die stets unermüdlichen und selbstlosen Hilfestellungen meiner Mutter verhalfen mir zum Erfolg. Diese Arbeit widme ich meiner Mutter.