

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und
Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Der Einfluss spender- und empfängerspezifischer Faktoren auf
das Outcome nach Nierentransplantation**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anja Staeck

aus Berlin

Datum der Promotion: 03.12.2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
Abstract	5
1. Einleitung	8
1.1. Anti-HLA-Immunsierung bei nierentransplantierten Patienten	8
1.2. Komorbiditäten bei nierentransplantierten Patienten	9
1.3. Organallokation und Living Kidney Donor Profile Index (LKDPI)	10
1.4. Zielsetzung	11
2. Methodik	13
2.1. Anti-HLA-Immunsierung bei nierentransplantierten Patienten	13
2.2. Komorbiditäten bei nierentransplantierten Patienten	14
2.3. Validierung des LKDPI	15
2.4. Analyse und Definition der statistischen Endpunkte	16
2.5. Statistische Analyse	16
3. Ergebnisse	18
3.1. Einfluss von prätransplant Klasse I und II nicht-donorspezifischer anti-HLA- Immunsierung auf das immunologische Outcome und das Transplantatüberleben nach Nierentransplantation	18
3.1.1. Studienpopulation	18
3.1.2. Einfluss einer niedriggradigen anti-HLA-Immunsierung	18
3.1.3. Einfluss einer prätransplant anti-HLA-Immunsierung auf das Outcome	18
3.1.4. Gesonderte Untersuchung der Immunsierung gegen HLA-Klasse I und II	19
3.1.5. Ältere Patienten und anti-HLA-Immunsierung	19
3.1.6. Multivariate Analyse	20
3.2. Einfluss von vorbestehenden Komorbiditäten auf das Langzeit-Outcome bei Nierentransplantierten	21
3.2.1. Studienpopulation	21
3.2.2. Einfluss von Komorbiditäten auf das Transplantat- und Gesamtüberleben	21
3.2.3. Einfluss von Komorbiditäten bei älteren Patienten	22
3.2.4. Multivariate Analyse	22

3.2.5. Einfluss von Komorbiditäten auf das immunologische Outcome	23
3.3. Validierung des LKDPI in einer europäischen Kohorte und Vergleich des Langzeit-Outcomes mit Ergebnissen aus den USA	23
3.3.1. Studienpopulation	23
3.3.2. Kategorisierung des LKDPI und Outcome	24
3.3.3. Multivariate Analyse	24
3.3.4. Modelldiskrimination des LKDPI	24
3.3.5. Vergleich von LDK und DDK	25
3.3.6. Vergleich mit US-amerikanischen Daten	25
4. Diskussion	26
4.1. Anti-HLA-Immunisierung	26
4.2. Ältere Patienten	28
4.3. Komorbiditäten	29
4.4. Living Kidney Donor Profile Index – LKDPI	31
4.5. Zusammenfassung	32
5. Literaturverzeichnis	34
Eidesstattliche Versicherung / Anteilserklärung	38
Druckexemplare der ausgewählten Publikationen	40
Lebenslauf	65
Publikationsliste	66
Danksagung	67

Abkürzungsverzeichnis

ABMR	<i>Antikörper-vermittelte Abstoßungsreaktion</i>
AUC	<i>Area Under Curve</i>
cGFR	<i>Kalkulierte glomeruläre Filtrationsrate</i>
CHF	<i>Chronische Herzinsuffizienz</i>
CNI	<i>Calcineurin-Inhibitor</i>
CPD	<i>Chronische Lungenerkrankung</i>
COPD	<i>Chronisch obstruktive Lungenerkrankung</i>
DCGL	<i>Für Tod zensiertes Transplantatversagen</i>
DDK	<i>Deceased Donor Kidney</i>
DDS	<i>Deceased Donor Score</i>
DM	<i>Diabetes Mellitus</i>
dnDSA	<i>De novo donorspezifische Antikörper</i>
eGFR	<i>Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate</i>
EPTS	<i>Geschätztes Posttransplantationsüberleben</i>
ESP	<i>Eurotransplant Senior Program</i>
ESRD	<i>Terminale Niereninsuffizienz</i>
HLA	<i>Humanes Leukozyten Antigen</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
KDPI	<i>Kidney Donor Profile Index</i>
KHK	<i>Koronare Herzkrankheit</i>
LDK	<i>Living Donor Kidney</i>
LKDPI	<i>Living Kidney Donor Profile Index</i>
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
MHC	<i>Major Histocompatibility Complex</i>
MMF	<i>Mycophenolat-Mofetil</i>
OPTN	<i>Organ Procurement and Transplantation Network</i>
pAVK	<i>Periphere arterielle Verschlusskrankheit</i>
pPRA	<i>Peak Panel Reactive Antibody</i>
ROC	<i>Receiver Operating Characteristics</i>
RRS	<i>Recipient Risk Score</i>
TCMR	<i>T-Zell-vermittelte Abstoßungsreaktion</i>

Zusammenfassung

Hintergrund Die Nierentransplantation ist die Therapie der Wahl bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz. Ziel der Arbeit ist es, Faktoren zu untersuchen, die vor der Transplantation ermittelt werden können und die sich auf das Outcome auswirken. Hierbei wird der Fokus auf Komorbiditäten und anti-HLA-Immunsierung als empfängerspezifische Faktoren sowie auf die prognostische Einschätzung der Organqualität mittels „Living Kidney Donor Profile Index“ (LKDPI) als spenderspezifischer Faktor gelegt.

Durch das bessere Verständnis dieser Variablen und deren Auswirkungen kann sowohl eine optimierte Allokation als auch eine individuelle Nachsorge und somit ein besseres Outcome erreicht werden. Insbesondere die individuelle Bedeutung einer Immunsierung gegen HLA-Klasse I und II sowie der Einfluss einzelner Komorbiditäten auf immunologische Parameter wie de novo donorspezifische Antikörper (dnDSA), Antikörper-vermittelte Abstoßungsreaktionen (ABMR) oder T-Zell-vermittelte Abstoßungsreaktionen (TCMR) sind bislang nicht genauer untersucht worden. Zudem soll erstmals die Validierung des LKDPI in einer europäischen Kohorte erfolgen und ein Vergleich zu US-amerikanischen Daten gezogen werden.

Methodik In drei separaten retrospektiven Langzeit-Beobachtungsstudien wurden jeweils 1150, 839 und 1305 Patienten eingeschlossen, die an der Charité Berlin nierentransplantiert wurden.

Ergebnisse Patienten mit einer nicht-donorspezifischen anti-HLA-Immunsierung hatten ein höheres Risiko für dnDSA (49,9% vs. 18,7%; $p < 0,001$) und ABMR (15,7% vs. 5,1%; $p < 0,001$). In einer multivariaten Analyse zeigte sich eine prätransplant anti-HLA-Immunsierung gegen HLA-Klasse I als unabhängiger Risikofaktor für dnDSA, ABMR und ein für Tod zensiertes Transplantatversagen (HR 2,76; $p < 0,001$, HR 4,16; $p < 0,001$ und HR 2,07; $p < 0,001$). Die koronare Herzkrankheit war ein unabhängiger Risikofaktor für ein reduziertes Gesamtüberleben (HR 1,70; $p = 0,002$), während eine chronische Herzinsuffizienz und pAVK signifikant mit einem verringerten Transplantatüberleben assoziiert waren (HR 2,20; $p = 0,003$ und HR 1,80; $p = 0,013$). Diabetes mellitus zeigte eine unabhängige Assoziation mit ABMR und TCMR (HR 2,27; $p = 0,03$ und HR 1,46; $p = 0,02$). Der Vergleich von LKDPI/KDPI Untergruppen (0-20, 21-40) zeigte ein vergleichbares Transplantatüberleben. Der LKDPI war ein unabhängiger Risikofaktor für Transplantatversagen (HR 1,15; $p = 0,049$). Es zeigte sich eine Diskrimination des LKDPI von AUC 0,55. Im Vergleich zu einer US-amerikanischen Kohorte hatten unsere Patienten einen höheren medianen LKDPI (12,8 vs. 16,9) und KDPI (50 vs. 69), jedoch war das 10-Jahres-Transplantatüberleben niedriger in der US-Kohorte (79% vs. 84%).

Zusammenfassung Die vorliegende Arbeit identifiziert Risikofaktoren für ein reduziertes immunologisches Outcome und ermöglicht so eine individualisierte Nachsorge von Hochrisikopatienten. Es erfolgte erstmalig eine externe Validierung des LKDPI. Infolge begrenzter diskriminativer Stärke ergeben sich jedoch Limitationen bei der klinischen Anwendbarkeit dieses Risiko-Scores für die prognostische Einschätzung von Lebendspenden.

Abstract

Background Kidney transplantation is the treatment of choice for patients with end-stage renal disease. The aim of this work is to investigate pretransplant factors that affect the outcome of renal transplantation. Our main focus is on comorbidities and anti-HLA immunization as recipient-specific factors and on the prognostic assessment of organ quality using the „Living Kidney Donor Profile Index“ (LKDPI) as a donor factor. A better understanding of these variables and their effects can contribute to an optimized allocation, individual follow-up care and thus to a better outcome of kidney transplantations. In particular, the individual importance of immunization against HLA class I and II as well as the influence of individual comorbidities on immunologic parameters such as de novo donor-specific antibodies (dnDSA), antibody-mediated rejections (ABMR) or T-cell-mediated rejections (TCMR) have not yet been studied in detail. In addition, the LKDPI was validated for the first time in a European cohort and a comparison with US data was drawn.

Methods In three separate retrospective long-term observational studies, 1150, 839, and 1305 patients were included, who received kidney transplants at Charité Berlin.

Results Patients with non-donor-specific anti-HLA immunization had a higher risk of dnDSA (49.9% vs. 18.7%; $p < 0.001$) and ABMR (15.7% vs. 5.1%; $p < 0.001$). In our multivariate analysis, pretransplant anti-HLA immunization against HLA class I was shown to be an independent risk factor for dnDSA, ABMR and death censored graft failure (HR 2.76; $p < 0.001$, HR 4.16; $p < 0.001$ and HR 2.07; $p < 0.001$). Coronary artery disease was an independent risk factor for reduced overall survival (HR 1.70; $p = 0.002$), while chronic heart failure and pAVD were significantly associated with reduced graft survival (HR 2.20; $p = 0.003$ and HR 1.80; $p = 0.013$, respectively). Diabetes mellitus showed an independent association with ABMR and TCMR (HR 2.27; $p = 0.03$ and HR 1.46; $p = 0.02$, respectively). Comparison of LKDPI/KDPI subgroups (0-20, 21-40) showed comparable graft survival. LKDPI was an independent risk factor for graft failure (HR 1.15; $p = 0.049$). The discriminative strength of LKDPI was 0.55. Compared to a US cohort, our patients had a higher median LKDPI (12.8 vs. 16.9) and KDPI (50 vs. 69), but 10-year graft survival was lower in the US cohort (79% vs. 84%).

Summary The present work identifies risk factors for a reduced immunologic outcome and thus enables individualized follow-up care for high-risk patients. The LKDPI was validated externally for the first time. With limited discriminative strength, however, there are limitations with regard to the clinical applicability of this risk score for the prognostic assessment of living kidney donations.

1. Einleitung

1.1. Anti-HLA-Immunisierung bei nierentransplantierten Patienten

Die Zahl der Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ist im Verlauf der letzten Jahrzehnte weltweit kontinuierlich angestiegen [1]. Für diese Patienten ist die Nierentransplantation die optimale Therapie, da zahlreiche wissenschaftliche Studien belegen, dass Empfänger eines Nierentransplantats ein signifikant verbessertes Langzeitüberleben haben und eine bessere Lebensqualität aufweisen als dialysierte Patienten [2].

Im Vergleich zu der großen Anzahl der Patienten, die auf ein passendes Organ warten, ist die Verfügbarkeit an Spenderorganen gering [1]. Ziel der aktuellen Forschung ist es, die Einflussfaktoren, die für den Erfolg der Transplantation maßgeblich sind, zu identifizieren und so eine verbesserte Organallokation und die optimale Zuordnung eines Organs zu einem spezifischen Empfänger zu ermöglichen.

Ein wissenschaftlich gut untersuchter Parameter, der erwiesenermaßen einen negativen Einfluss auf das Ergebnis der Patienten nach Transplantation hat, ist die bereits vor der Transplantation bestehende spenderspezifische Immunisierung gegen Merkmale des humanen Leukozytenantigens (HLA) [3]. Durch den Kontakt mit fremden HLA-Merkmalen, beispielsweise im Rahmen von Schwangerschaften, Bluttransfusionen oder früheren Allotransplantationen, werden anti-HLA-Antikörper gebildet. Bei Vorhandensein von präformierten anti-HLA-Antikörpern ist das Erzielen eines negativen Lymphozyten-Cross-Matches vor Nierentransplantation und somit die Organallokation für diese hochimmunisierten Patienten deutlich erschwert [4]. Eine Messgröße zur Quantifizierung der anti-HLA-Immunisierung ist der sogenannte „Panel-reactive Antibody“ (PRA), bestehend aus einem Panel verschiedenster HLA-Merkmale [5]. Die Angabe des PRA-Wertes erfolgt von 0% bis 100% und gibt an, in welchem Maße präformierte HLA-Antikörper eines Testserums mit den häufigsten HLA-Merkmalen der Bevölkerung reagieren [5]. Das Festphasenessay Luminex löst ELISA als aktuellen Goldstandard in der Bestimmung des PRA ab und erreicht eine hohe Sensitivität in der Antikörperspezifizierung [6]. Aktuell erfolgt die Bestimmung des PRA virtuell durch den Vergleich der präformierten HLA-Antikörper mit einer Datenbank, in der die Häufigkeiten der HLA-Antigene in der Bevölkerung angegeben sind [7].

Zur Beurteilung der anti-HLA-Immunisierung vor Nierentransplantation wird im Allgemeinen der höchste jemals gemessene PRA-Wert (pPRA) eines Patienten herangezogen [4]. Mehrere wissenschaftliche Studien zeigten den statistischen Zusammenhang zwischen hohen nicht-

donorspezifischen prätransplant pPRA-Werten und eingeschränktem Patienten- und Transplantatüberleben [4, 8, 9]. Dabei wurde jedoch der pPRA gemeinsam für beide HLA-Klassen bestimmt, sodass der individuelle Einfluss von nicht-donorspezifischen Antikörpern gegen HLA-Klasse I und HLA-Klasse II bislang nur unzureichend untersucht ist [3]. Zwei durch Süsal et al. präsentierte wissenschaftliche Arbeiten zeigen, dass nur die gleichzeitige Anwesenheit von Antikörpern gegen HLA-Klasse I und II einen signifikanten Einfluss auf das Transplantatüberleben hat [10, 11]. Eine weiterführende Analyse des nach HLA-Klassen getrennten Einflusses einer nicht-donorspezifischen prätransplant anti-HLA-Immunsierung auf weitere klinische und immunologische Outcome-Parameter steht jedoch bislang noch aus [3]. Die Organallokation für hoch-immunisierte Patienten ist weiterhin eine große Herausforderung, sodass das genaue Verständnis des individuellen Einflusses von präformierten Antikörpern von herausragender klinischer Relevanz ist.

Für die Subgruppe der älteren Patienten ≥ 65 Jahre mit terminaler Niereninsuffizienz ist in Studien beschrieben, dass sie im Hinblick auf ihr Langzeitüberleben ebenfalls von der Nierentransplantation profitieren [2, 12]. Den besonderen Anforderungen der älteren Patienten trägt das „Eurotransplant Senior Program“ (ESP) Rechnung. Hintergrund sind wissenschaftliche Ergebnisse, die zeigen, dass immunologische Faktoren bei älteren Organempfängern aufgrund des veränderten Immunsystems eventuell nicht im gleichen Maße relevant sind wie bei jüngeren Patienten [13]. Obwohl aktuell 20% aller Nierentransplantationen bei Patienten ≥ 65 Jahren durchgeführt werden, schließen die meisten wissenschaftlichen Studien diese Subgruppe aus [3, 14]. Insbesondere unter dem Aspekt eines mit zunehmendem Alter veränderten Immunsystems [15] ist es wichtig, den Einfluss von nicht-donorspezifischen präformierten anti-HLA-Antikörpern auf das Outcome bei älteren Patienten zu untersuchen [3]. Dadurch ist auch möglicherweise eine Überarbeitung der aktuell gültigen Handlungsempfehlungen möglich [3].

1.2. Komorbiditäten bei nierentransplantierten Patienten

Mit dem Anstieg des Anteils von älteren Patienten an der Gesamtzahl der Nierentransplantationen steigt auch die Zahl der Patienten mit relevanten Komorbiditäten wie der koronaren Herzkrankheit (KHK) oder Diabetes mellitus (DM) [16, 17]. Insbesondere bei Patienten mit ESRD und Langzeitdialyse ist das erhöhte Risiko für die Entwicklung einer Arteriosklerose bekannt [18]. Die führende Todesursache bei nierentransplantierten Patienten ist die KHK, gefolgt von Infektionen und Tumorerkrankungen [17, 19].

Die Relevanz präexistenter Komorbiditäten für das Outcome nach Nierentransplantation ist in der Literatur jedoch noch nicht ausreichend untersucht [17]. In einer Studie von Kronson et al. wurde der negative Einfluss von DM auf das Patientenüberleben beschrieben, jedoch zeigte sich kein Einfluss auf das für Tod zensierte Transplantatversagen (DCGL) [20]. Eine andere Studie von Petersen et al. zeigte, dass das Vorliegen einer kardiovaskulären Erkrankung das Transplantatüberleben negativ beeinflusst [21].

Nach unserem Kenntnisstand gibt es bislang keine Studie, die den Einfluss von einzelnen Komorbiditäten nicht nur auf das Patienten- und Transplantatüberleben, sondern auch auf immunologische Outcome-Parameter wie Antikörper-vermittelte Abstoßungsreaktionen (ABMR) oder T-Zell-vermittelte Abstoßungsreaktionen (TCMR) in einer großen Kohorte von gut charakterisierten Patienten untersucht. Ein besseres Verständnis der relevanten Komorbiditäten und der hiermit verbundenen Risiken sowie prognostischen Auswirkungen kann helfen, Hochrisikopatienten zu identifizieren und die Transplantatnachsorge individuell anzupassen [22].

1.3. Organallokation und Living Kidney Donor Profile Index (LKDPI)

Dadurch dass Hochrisikopatienten mit geringer Lebenserwartung ein Spenderorgan eines Patienten mit ähnlichen Merkmalen erhalten, kann ein bestmöglicher Nutzen aus den vorhandenen Organen gezogen und ein optimales funktionelles Match erzielt werden. Ein Ansatz hierfür ist der eigens für nierentransplantierte Patienten entwickelte „Recipient Risk Score“ (RRS), der die Faktoren DM, KHK, Alter und Dialysezeit beinhaltet [23]. In einer Studie von Moore et al. zeigte der RRS von allen untersuchten Komorbiditäts-Scores für nierentransplantierte Patienten die beste Vorhersagekraft eines erhöhten Mortalitätsrisikos [24]. In Kombination mit dem „Deceased Donor Score“ (DDS) dient er dazu, die Qualität eines Organs zu beurteilen und dieses einem passenden Empfänger zuzuordnen, um alle verfügbaren Organe optimal zu verwenden [23].

Im Jahr 2014 wurde der „Kidney Donor Profile Index“ (KDPI) in den USA eingeführt, um die Qualität einer post mortem Nierenspende beurteilen zu können und zu entscheiden, ob ein Spenderorgan zur Transplantation zugelassen oder abgelehnt wird [25]. Die Angabe des KDPI erfolgt in Prozent und bezieht das Risiko eines Spenderorgans für eine Insuffizienz auf das durchschnittliche Risiko aller Organe von post mortem Spendern („Deceased Donor Kidney“ = DDK) [26]. Dies ermöglicht es, im Sinne eines „Longevity Matching“ die besten Organe den Empfängern mit der besten prognostizierten Lebenserwartung zuzuordnen [26, 27].

Mehrere wissenschaftliche Studien zeigen, dass auch bei Lebendspenden die Spendercharakteristika entscheidend für das spätere Transplantat- und Patientenüberleben sind [28, 29]. Patienten, die eine Lebendspende („Living Donor Kidney“ = LDK) erhalten haben, weisen eine bessere Organfunktion und Überlebensrate auf als Patienten mit einer DDK [30]. Analog des KDPI für DDK wurde der „Living Kidney Donor Profile Index“ (LKDPI) von Massie et al. für die Beurteilung der Prognose von LDK entwickelt [31]. Dieser Score ermöglicht bei Verfügbarkeit verschiedener Lebendspenden für einen Patienten einen direkten Vergleich und gewährleistet auch eine Vergleichbarkeit zwischen DDK und LDK [31]. Die für den LKDPI berichtete C-Statistik ist 0,59 [31], was vergleichbar mit der Diskrimination des KDPI ist [27, 32]. Eine Validierung des LKDPI erfolgte bislang nur in den USA und fehlt daher in einer europäischen Kohorte [31, 32]. Die entsprechende Prüfung der Anwendbarkeit in einer europäischen Kohorte ist insbesondere deshalb wichtig, da durch mehrere Autoren deutliche Unterschiede in den US-amerikanischen und europäischen Patientencharakteristika und Outcome-Daten berichtet wurden [32, 33]. So zeigten beispielsweise Ojo et al. ein deutlich höheres Transplantatüberleben für eine europäische Kohorte im Vergleich zu den USA (71,3% vs. 53,4%) [33]. Eine genaue Gegenüberstellung und Analyse der immunologischen und klinischen Outcome-Parameter von Kohorten mit unterschiedlichen Therapie- und Allokationsstrategien ermöglichen ein besseres Verständnis der für die Unterschiede ursächlichen Faktoren.

1.4. Zielsetzung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den Einfluss von immunologischen, empfänger- und spenderspezifischen Einflussfaktoren auf das Outcome von nierentransplantierten Patienten detailliert zu untersuchen.

Zunächst soll der Zusammenhang zwischen präformierten anti-HLA-Antikörpern und immunologischen und klinischen Outcome-Parametern nach Nierentransplantation evaluiert werden. Bei bislang unklarer Studienlage wurde besonderes Augenmerk auf den gesonderten Einfluss einer Immunisierung gegen HLA-Klasse I und II sowie auf das immunologische Outcome gelegt [3].

Des Weiteren soll der Einfluss der häufigsten Komorbiditäten auf das Outcome nach Nierentransplantation untersucht werden. Auch in dieser Analyse liegt der Fokus auf dem immunologischen Outcome [17]. Zudem sollen in verschiedenen Analysen an der gleichen Patientenkohorte detailliert die Einflussfaktoren auf das Outcome bei älteren

nierentransplantierten Patienten herausgearbeitet werden, da diese in den bisherigen wissenschaftlichen Arbeiten häufig ausgeschlossen wurden [3]. Aufgrund ihres steigenden Anteils an der Gesamtzahl der Transplantationen ist ein umfassendes Verständnis dieser Kohorte zunehmend wichtig [3, 17].

Ferner soll der LKDPI zum ersten Mal in einer europäischen Kohorte dezidiert untersucht und validiert werden. Unsere Kohorte soll nicht nur bezüglich ihres Outcomes mit US-amerikanischen Daten verglichen, sondern auch die posttransplant Ergebnisse von DDK und LDK einander gegenübergestellt werden [32].

2. Methodik

Die nachfolgenden Erläuterungen zu Material und Methoden beruhen im Wesentlichen auf den folgenden wissenschaftlichen Arbeiten:

1. “Influence of pretransplant class I and II non-donor-specific anti-HLA immunization on immunologic outcome and graft survival in kidney transplant recipients” von Staeck et al. [3].
2. “Impact of Pre-existing Comorbidities on Long-term Outcomes in Kidney Transplant Recipients” von Kleinstauber et al. [17].
3. “Validation of the Living Kidney Donor Profile Index in a European cohort and comparison of long-term outcomes with US results” von Rehse et al. [32].

2.1. Anti-HLA-Immunisierung bei nierentransplantierten Patienten

In diese retrospektive Langzeitbeobachtungsstudie wurden 1150 erwachsene Patienten eingeschlossen, die zwischen Januar 1995 und September 2014 an der Charité Universitätsmedizin Berlin nierentransplantiert wurden [3]. Es wurden nur Patienten einbezogen, deren Seren vor Transplantation mittels Festphasenassays auf präformierte anti-HLA-Antikörper untersucht worden sind. Patienten mit präformierten DSA oder mit Multiorgantransplantationen wurden ausgeschlossen [3].

Alle Daten zur anti-HLA-Immunisierung wurden aus den Datenbanken des HLA-Labors ermittelt. Zur Messung des pPRA wurden nur die Festphasen-Assays ELISA (vor 2006) und Luminex (nach 2006) verwendet. Der pPRA ist der höchste PRA-Wert aller Messungen vor Transplantation und wurde getrennt für HLA-Klasse I und II ermittelt. Die PRA-Werte wurden vierteljährlich mittels ELISA und/oder Luminex für alle nierentransplantierten Empfänger auf der Warteliste bestimmt [3].

Für die vorgenommenen Analysen wurden die Patienten anhand ihrer pPRA-Werte in Gruppen unterteilt. Die HLA-Immunisierungsgruppe schließt alle Patienten ein, die vor Transplantation entweder für HLA-Klasse I oder II einen pPRA >0% hatten [3]. Nierentransplantierte, die nie einen positiven pPRA-Wert aufwiesen, wurden der Kontrollgruppe zugeordnet. Wir stellten die Hypothese auf, dass jeder PRA-Wert, der 0% übersteigt, einen gewissen Grad an Immunisierung anzeigt und entsprechend für unsere Analysen bedeutsam ist [3]. Dies konnten wir in einer gesonderten Untersuchung bestätigen, sodass wir Patienten mit pPRA von 1-5% auch der

Immunisierungsgruppe zuordnen [3]. Um den Einfluss des Grades der anti-HLA-Sensibilisierung genauer zu ermitteln, wurden die Patienten anhand ihrer pPRA-Werte gesondert für HLA-Klasse I und II in folgende Gruppen eingeteilt: 0%, 1-20%, 21-80%, >80% [3].

2.2. Komorbiditäten bei nierentransplantierten Patienten

In diese retrospektive Langzeitbeobachtungsstudie wurden 839 Empfänger einer post mortem Nierenspende eingeschlossen, die zwischen 1999 und 2014 an der Charité Universitätsmedizin Berlin transplantiert wurden und deren medizinische Daten vollständig vorlagen. Ausgeschlossen wurden 41 Patienten mit unvollständigen Spender- und 27 Patienten mit unvollständigen Empfängerdaten [17]. Die Feststellung von Komorbiditäten erfolgte zum Zeitpunkt der Transplantation [17]. Dabei schließt die Diagnose Diabetes mellitus sowohl Patienten mit medikamentöser Therapie als auch diätetisch-kontrollierte Erkrankungen ein. Koronare Herzkrankheit ist in unserer Studie per Definition jede erfolgte Koronarintervention, ein akuter Myokardinfarkt sowie eine symptomatische KHK, die entweder durch invasive Maßnahmen oder Stress-echokardiographisch gesichert wurde [17]. Das Krankheitsbild der chronischen Herzinsuffizienz umfasst Patienten mit echokardiographisch diagnostizierter chronischer systolischer oder diastolischer Funktionseinschränkung. Zu den zerebrovaskulären Erkrankungen zählen sowohl Apoplex als auch transiente ischämische Attacken (TIA) [17]. Die Diagnose der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) schließt alle Patienten mit einem Aortenaneurysma >6 cm und jede angiographisch oder sonographisch gesicherte periphere arterielle Verschlusskrankheit mit ein. Die gastroduodenale Ulkuskrankheit beinhaltet alle endoskopisch gesicherten gastralen und duodenalen Ulcera [17]. Die Diagnose der chronischen Lungenerkrankung (CPD) umfasst COPD, Schlafapnoe, chronische Bronchitis, pulmonale Hypertonie, Lungenfibrose, rezidivierende Pleuraergüsse, Tuberkulose sowie Granulomatose mit Polyangiitis mit Beteiligung der Lunge [17]. Zu den Lebererkrankungen zählen in unserer Kohorte jede chronische Hepatitis, medikamentös-toxische Leberzirrhose sowie die Diagnose der Cirrhose cardiaque. Die Gruppe der Kollagenosen beinhaltet den systemischen Lupus erythematoses, das Sjögren-Syndrom und die Sklerodermie [17].

2.3. Validierung des LKDPI

In diese retrospektive Langzeitbeobachtungsstudie wurden 1341 Nierentransplantationen eingeschlossen, die im Zeitraum 2000 bis 2016 an der Charité Universitätsmedizin Berlin erfolgten. Hiervon waren 416 Lebendspenden sowie 889 post mortem Spenden [32]. Labordaten und klinische Merkmale von Spender und Empfänger wurden zum Zeitpunkt der Transplantation bestimmt. Die Daten nach Transplantation wurden über einen maximalen Zeitraum von 16 Jahren erhoben (Mittelwert 6,5 Jahre) [32].

Die Berechnung des LKDPI erfolgte auf der Grundlage der wissenschaftlichen Arbeit von Massie et al. [31, 32]. Der Index berechnet sich aus den folgenden Spender- und Transplantatfaktoren: Alter, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR), Body-Mass-Index (BMI), ethnische Zugehörigkeit, Nikotinabusus, systolischer Blutdruck, Verwandtschaftsgrad zwischen Spender und Empfänger, ABO-Inkompatibilität, Geschlecht des Spenders und Empfängers, HLA-B und HLA-DR-Mismatch sowie das Verhältnis des Körpergewichts von Spender zu Empfänger [31, 32]. Alle Patienten und Spender wurden bezüglich ihrer Ethnizität als kaukasisch eingestuft, da hierzu keine Daten vorlagen und dies am Ehesten der Demographie der Studienpopulation entspricht. Für alle Patienten mit nicht in der Akte dokumentiertem Zigarettenkonsum legten wir diese Variable als negativ fest [32]. Zur Berechnung des KDPI bei post mortem Organen verwendeten wir als Referenz die Zuordnungstabelle des „Organ Procurement and Transplantation Networks“ (OPTN) und des Medianspenders von 2014 [32, 34, 35]. Insgesamt fehlten 0,45% der notwendigen Variablen, die entsprechend den Empfehlungen des OPTN substituiert wurden, um den KDPI zu berechnen [34]. Bis auf die Werte systolischer Blutdruck und DM, die in 2,0% bzw. 2,5% fehlten, waren alle weiteren Variablen vollständig [32].

Für die Ermittlung des geschätzten Posttransplantationsüberlebens (EPTS) fehlten keine Daten. In die Berechnung flossen das Empfängeralter, vorherige Transplantationen, DM des Empfängers und Dialysezeit ein und dienten hierdurch der prognostischen Beurteilung des Organempfängers [32, 36].

Für die weiteren Analysen erfolgte die Unterteilung in Subgruppen entsprechend der LKDPI-Quartile [32]. Die Modelldiskrimination wurde mittels einer „Receiver-Operating-Characteristics“ (ROC)-Analyse von zensierten Überlebensdaten nach der Methode von Heagerty et al. analysiert [37]. Die Fläche unter der Kurve (AUC) wurde bis zu zehn Jahre nach Transplantation anhand der vorhandenen Daten berechnet.

2.4. Analyse und Definition der statistischen Endpunkte

Die primären Endpunkte, die in den vorliegenden wissenschaftlichen Arbeiten analysiert wurden, sind das Gesamtüberleben, ein für Tod zensiertes Transplantatüberleben (DCGS), die Entwicklung von dnDSA, die für fehlende Variablen imputierte kalkulierte GFR (cGFR) sowie ABMR und TCMR, die immer mittels Nierenbiopsie gesichert wurden [3, 17]. Biopsien erfolgten nur bei Vorliegen einer klinischen Indikation. Die mittlere cGFR wurde mittels der „Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)“ Formel berechnet. Nach Transplantatversagen wurde eine GFR=0 ml/min/1.73 m² für fehlende Werte eingesetzt [3, 32]. Das DCGS ist definiert als Zeitraum von Transplantation bis zur erneuten Dialyse und wurde für Tod mit funktionierendem Transplantat zensiert [32]. Die Mehrheit der Patienten wurde als Induktionstherapie mit einem Interleukin-2-Rezeptor-Antagonist und nachfolgend mit einem Standardprotokoll aus Calcineurin-Inhibitor (CNI), Mycophenolat-Mofetil (MMF) und Glukokortikoiden behandelt. In unserem Zentrum werden Glukokortikoide nach dem ersten Jahr graduell ausgeschlichen, um ein Steroidfreies Therapieschema aus CNI und MMF zu erzielen [3, 17, 32].

Die Durchführung der Studie wurde von der Ethikkommission der Charité akzeptiert, um die Durchsetzung der Leitlinien für korrektes wissenschaftliches Arbeiten und die Übereinstimmung mit der Erklärung von Helsinki zu garantieren [3, 17, 32].

2.5. Statistische Analyse

Die Kaplan-Meier-Methode und der Log-Rank-Test wurden verwendet um die Outcome-Daten zu untersuchen. Das Signifikanzlevel wurde mit $\alpha=0,05$ festgelegt. Patientencharakteristika und demographische Daten wurden als Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Bei nicht-normalverteilten Daten wurde der Median und der Interquartilsabstand berechnet. Unterschiede wurden bei normalverteilten Daten auf Basis des Student's T-Tests oder ANOVA berechnet [3, 17, 32]. Bei nicht-parametrischen Variablen wurde der Mann-Whitney-Test oder der Kruskal-Wallis-Test angewendet. Um binäre Variablen zu vergleichen, erfolgte die Analyse mit dem Exakten-Fisher-Test und für kategorische Variablen mit dem Chi-Quadrat-Test. Cox-Regressionsanalysen dienen dazu, Vorhersagewerte zu identifizieren, die unabhängig mit den in den vorliegenden Arbeiten verwendeten Outcome-Parametern (dnDSA, ABMR, TCMR, DCGS, Tod) korrelierten [3, 17, 32]. Um für Kofaktoren mit möglichem Einfluss auf das Outcome zu adjustieren, wurden alle Variablen der univariaten Analyse in eine multivariate Analyse

eingeschlossen. Das Modell wurde im Sinne einer Rückwärtselimination durchgeführt und jede Kovariable mit $p \geq 0,100$ schrittweise eliminiert [3, 17, 32]. Alle statistischen Analysen wurden mit SPSS 23 für Windows (SPSS inc.), Time-to-Event-ROC-Analysen mit R Version 3.2.3 (R Project for Statistical Computing, Wien, Österreich) durchgeführt [32].

3. Ergebnisse

3.1. Einfluss von prätransplant Klasse I und II nicht-donorspezifischer anti-HLA-Immunsierung auf das immunologische Outcome und das Transplantatüberleben nach Nierentransplantation

Die nachfolgenden Ergebnisse beruhen im Wesentlichen auf der wissenschaftlichen Arbeit „Influence of pretransplant class I and II non-donor-specific anti-HLA immunization on immunologic outcome and graft survival in kidney transplant recipients“ von Staeck et al. [3].

3.1.1. Studienpopulation

Von 1150 eingeschlossenen Patienten konnte bei 18% (n=208) eine nicht-donorspezifische HLA-Immunsierung nachgewiesen werden. In Bezug auf die demographischen Charakteristika der beiden Subgruppen gab es einige signifikante Unterschiede. Bei den immunisierten Patienten gab es einen höheren Anteil an Frauen (58% vs. 34%), eine kürzere Nachbeobachtungszeit (3,6 vs. 5,9 Jahre), eine längere Zeit an der Dialyse (3,9 vs. 3,6 Jahre) und mehr frühere Transplantationen (12% vs. 1%). Die weiteren aufgeführten Patientencharakteristika waren zwischen den Kohorten vergleichbar [3].

3.1.2. Einfluss einer niedriggradigen anti-HLA-Immunsierung

Um ein wissenschaftlich korrektes Vorgehen bei der Zuordnung der Patienten zu den beiden Subgruppen der HLA-Immunsierung und nicht-HLA-Immunsierung zu garantieren, führten wir zu Beginn eine Analyse durch, die Patienten mit niedriggradigem pPRA (1-5%) mit nicht immunisierten Patienten verglich. Hierin zeigte sich, dass Nierenempfänger mit HLA-Klasse I pPRA-Werten von 1-5% mehr ABMR (14,8% vs. 5,1%; p=0,084) entwickeln und ein signifikant höheres Risiko für die Entwicklung von dnDSA aufweisen (60,7% vs. 18,7%; p<0,001). Aus diesem Grund definierten wir in allen Analysen einen pPRA \geq 1% als prätransplant HLA-Sensibilisierung [3].

3.1.3. Einfluss einer prätransplant anti-HLA-Immunsierung auf das Outcome

In einer ersten Analyse wurden Patienten bezüglich des Vorhandenseins von präformierten nicht-donorspezifischen HLA-Antikörpern (pPRA \geq 1%) in zwei Gruppen eingeteilt und bezüglich ihres posttransplant Outcomes untersucht. Patienten mit positivem pPRA entwickelten signifikant häufiger dnDSA als die Kontrollgruppe ohne HLA-Immunsierung (nach 7 Jahren 49,9% vs. 18,7%; p<0,001). Auch hatten sensibilisierte Patienten eine signifikant höhere Inzidenz von

ABMR (nach 7 Jahren 15,7% vs. 5,1%; $p < 0,001$) und TCMR (nach 7 Jahren 28,6% vs. 22,1%; $p < 0,001$). Die nicht sensibilisierten Patienten zeigten insgesamt eine signifikant bessere Transplantatfunktion. So wiesen Patienten mit HLA-Immunsierung ein Transplantatüberleben nach sieben Jahren von 69,2% im Vergleich zu 86,2% bei pPRA-negativen auf ($p < 0,001$). Auch die berechnete cGFR war nach sieben Jahren bei pPRA-positiven signifikant schlechter (26 ml/min/1,73 m² vs. 42 ml/min/1,73 m²; $p < 0,001$). Keinen signifikanten Unterschied zeigten beide Kohorten im Gesamtüberleben (nach 7 Jahren 80,6% vs. 83,3%; $p = 0,691$) [3].

3.1.4. Gesonderte Untersuchung der Immunsierung gegen HLA-Klasse I und II

Die folgende Analyse hatte zum Ziel, den Einfluss der Ausprägung der anti-HLA-Immunsierung näher zu untersuchen, wofür die sensibilisierten Patienten anhand ihrer pPRA-Werte in vier Subgruppen eingeteilt wurden (0%, 1-20%, 21-80%, >80%). Die Analyse wurde getrennt für HLA-Klasse I und II durchgeführt. Für HLA-Klasse I hatten 65 Patienten einen pPRA-Wert von 1-20%, 73 Patienten einen pPRA von 21-80% und 35 Patienten von >80%. Eine Immunsierung für HLA-Klasse II hatten 26 Patienten mit pPRA von 1-20%, 46 Patienten mit pPRA von 21-80% und 26 Patienten mit pPRA >80%. Die Entwicklung von dnDSA nach Transplantation war signifikant mit dem Grad der prätransplant Immunsierung gegen beide HLA-Klassen assoziiert ($p < 0,001$). Ebenfalls war die Inzidenz von ABMR bei gegen beide HLA-Klassen immunisierten Patienten signifikant häufiger ($p < 0,001$). Dabei zeigte die Kaplan-Meier-Kurve insbesondere für Patienten mit pPRA >80% im Vergleich mit nicht-immunisierten Patienten eine höhere Inzidenz nach sieben Jahren für ABMR (HLA-Klasse I: 34,1% vs. 5,1%). In Bezug auf die Entwicklung von TCMR zeigte sich kein signifikanter Unterschied in Abhängigkeit der anti-HLA-Immunsierung für beide HLA-Klassen ($p = 0,162$ und $p = 0,348$). Jedoch hatte die Untergruppe der hoch-immunisierten Patienten mit HLA-Klasse I pPRA >80% eine signifikant höhere Inzidenz von TCMR als nicht-immunisierte Patienten (39,5% vs. 21,8%; $p = 0,036$). Das Transplantatüberleben korrelierte signifikant mit dem Grad der Klasse-I-Immunsierung ($p < 0,001$), während die Unterschiede zwischen den Klasse II pPRA-Kategorien zwar kein Signifikanzniveau erreichten, aber eine Korrelation zeigten ($p = 0,068$) [3].

3.1.5. Ältere Patienten und anti-HLA-Immunsierung

Innerhalb der untersuchten Studienpopulation waren 264 Patienten zum Zeitpunkt der Transplantation ≥ 65 Jahre alt. Bei 53 Patienten wurde eine nicht-donorspezifische anti-HLA-Immunsierung nachgewiesen. Ältere immunisierte Patienten entwickelten ebenso wie die Gesamtkohorte signifikant häufiger dnDSA (nach 7 Jahren 60,5% vs. 27,4%; $p = 0,004$). Es zeigten

sich jedoch keine signifikanten Unterschiede in der Inzidenz von ABMR (5,6% vs. 5,8%; $p=0,761$), TCMR (29,5% vs. 32,4%; $p=0,907$) oder im Transplantatüberleben (68,2% vs. 73,5%; $p=0,235$) [3].

3.1.6. Multivariate Analyse

Zunächst erfolgte mittels univariater Cox-Regressionsanalyse die Überprüfung einer signifikanten Assoziation verschiedener Variablen mit der Entwicklung von dnDSA, ABMR, TCMR und dem Transplantatüberleben. Danach wurde mittels multipler Cox-Regressionsanalyse ein unabhängiger Einfluss auf die genannten Outcome-Parameter überprüft. Das multivariate Modell wurde für Empfängeralter, Spenderalter, Geschlecht, Dialysezeit, vorherige Organtransplantationen, HLA-Mismatches, kalte Ischämiezeit und prätransplant HLA-Klasse I und II Immunisierung adjustiert [3].

In den adjustierten multivariaten Modellen mit schrittweiser Rückwärtselimination waren ein niedriges Empfängeralter (HR 0,90 [0,81-0,99]; $p=0,024$), eine lange kalte Ischämiezeit (HR 1,33 [1,08-1,64]; $p=0,007$) und eine hohe Anzahl an HLA-Mismatches (HR 1,44 [1,32-1,58]; $p<0,001$) unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung von dnDSA. Auf das Transplantatüberleben hatten ein höheres Spenderalter (HR 1,21 [1,08-1,35]; $p<0,001$), eine lange kalte Ischämiezeit (HR 1,50 [1,2-1,89]; $p<0,001$), eine hohe Anzahl an HLA-Mismatches (HR 1,24 [1,12-1,37]; $p<0,001$) sowie frühere Transplantationen (HR 2,04 [1,07-3,9]; $p=0,031$) einen unabhängigen Einfluss. Mit der Entwicklung von ABMR waren ein niedriges Empfängeralter (HR 0,66 [0,55-0,79]; $p<0,001$) sowie eine hohe Anzahl an HLA-Mismatches (HR 1,57 [1,31-1,89]; $p<0,001$) signifikant assoziiert, während für die Entwicklung von TCMR frühere Transplantationen (HR 2,36 [1,28-4,33]; $p=0,006$) und HLA-Mismatches (HR 1,27 [1,18-1,38]; $p<0,001$) unabhängige Risikofaktoren waren [3].

Eine anti-HLA-Immunisierung gegen Klasse I zeigte sich als unabhängige Einflussgröße für die Entwicklung von dnDSA (HR 2,76 [1,99-3,82]; $p<0,001$), ABMR (HR 4,16 [2,33-7,44]; $p<0,001$) und für das Transplantatüberleben (HR 2,07 [1,38-3,09]; $p<0,001$). Die Immunisierung gegen HLA-Klasse II hatte in der multivariaten Analyse auf keinen der untersuchten Outcome-Parameter einen unabhängigen Einfluss [3].

Die multivariate Analyse in der Untergruppe der älteren Patienten bestätigte die HLA-Klasse-I-Immunisierung (HR 2,31, $p=0,006$) nur als unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung von dnDSA. Für die weiteren Outcome-Parameter konnte keine unabhängige Assoziation mit einer prätransplant HLA-Immunisierung nachgewiesen werden. Mit der Entwicklung von dnDSA und dem Transplantatüberleben war bei den älteren Patienten außerdem eine hohe Anzahl von HLA-

Mismatches assoziiert und für die Entwicklung von ABMR zusätzlich ein niedriges Empfängeralter (HR 0,66; $p < 0,001$). Eine unabhängige Assoziation mit der Entwicklung von TCMR zeigte sich für ein niedriges Spenderalter (HR 0,36; $p = 0,014$) und die Anzahl der HLA-Mismatches (HR 1,4; $p < 0,001$) [3].

3.2. Einfluss von vorbestehenden Komorbiditäten auf das Langzeit-Outcome bei Nierentransplantierten

Die nachfolgenden Ergebnisse beruhen im Wesentlichen auf der wissenschaftlichen Arbeit „Impact of Pre-existing Comorbidities on Long-term Outcomes in Kidney Transplant Recipients“ von Kleinsteuber et al. [17]

3.2.1. Studienpopulation

Wir schlossen insgesamt 839 Patienten ein, wobei der mittlere Beobachtungszeitraum 5,9 Jahre betrug. Die untersuchten Komorbiditäten traten mit folgender Häufigkeit auf: koronare Herzkrankheit (25%), Diabetes mellitus (16%), chronische Lungenerkrankung (13%), pAVK (11%), Lebererkrankung (11%), Ulkuserkrankung (9%), Herzinsuffizienz (8%), zerebrovaskuläre Erkrankung (7%), Kollagenosen (2%) und Leukämie/Lymphom (0,6%) [17].

3.2.2. Einfluss von Komorbiditäten auf das Transplantat- und Gesamtüberleben

In der ersten Analyse untersuchten wir den Einfluss von verschiedenen Komorbiditäten auf Outcome-Parameter nach Nierentransplantation. Das Vorliegen einer KHK korrelierte signifikant mit einem schlechteren 10-Jahres-Patientenüberleben nach der Transplantation im Vergleich zu Patienten ohne diese Komorbidität (42,2% vs. 74,8%; $p < 0,001$). Es war jedoch nicht mit einem schlechteren Transplantatüberleben assoziiert (65,1% vs. 70,2%; $p = 0,167$). Auch bei Patienten mit DM zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit einem schlechteren Gesamtüberleben (39,6% vs. 71,9%; $p < 0,001$), jedoch ebenfalls kein signifikanter Einfluss auf das Transplantatüberleben (63,1% vs. 70,1%; $p = 0,162$). Patienten mit kombiniertem Vorliegen von DM und KHK hatten mit 19,9% ein noch schlechteres 10-Jahres-Patientenüberleben [17].

Patienten mit einer pAVK hatten ein statistisch signifikant schlechteres Transplantatüberleben (58,8% vs. 70,2%; $p = 0,004$) und ein verringertes 10-Jahres-Gesamtüberleben (32,1% vs. 71,0%; $p < 0,001$) im Vergleich zu diesbezüglich gesunden Patienten.

Beim Vorliegen einer chronischen Herzinsuffizienz (CHF) zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Einfluss auf das Transplantatüberleben (59,0% vs. 70,7%; $p=0,001$) und die 10-Jahres-Überlebensrate (34,0% vs. 68,6%; $p=0,003$) [17].

Keine statistische Korrelation konnte dagegen zwischen zerebrovaskulären Erkrankungen und den untersuchten Outcome-Parametern nachgewiesen werden. Transplantatüberleben (72% vs. 68,9%; $p=0,760$) und Patientenüberleben (59,3% vs. 67,8%; $p=0,208$) unterschieden sich nicht signifikant zwischen beiden Gruppen [17].

3.2.3. Einfluss von Komorbiditäten bei älteren Patienten

In einer nachfolgenden Analyse kategorisierten wir unsere Patientenkohorte zusätzlich nach Alter (<65 Jahre und ≥ 65 Jahre) und untersuchten den Einfluss einer vorbestehenden KHK und eines DM. Die Kohorte der älteren Patienten bestand aus 257 Patienten, wovon 121 an KHK und 81 an DM litten. Bei den unter 65-Jährigen waren 91 Patienten an einer KHK und 57 an einem DM erkrankt. Beim Vorliegen einer KHK zeigte sich ein schlechteres 10-Jahres-Überleben in beiden Alterskategorien. Bei Patienten <65 Jahre betrug es 58,6% vs. 81,8% ohne KHK ($p<0,001$) und bei Patienten ≥ 65 Jahre 22,4% gegenüber 50,5% ohne KHK ($p<0,001$). Ein ähnliche Überlebensrate wurde bei vorbestehendem DM bei jungen (53,7% vs. 80%; $p<0,001$) und alten Empfängern (25,4% vs. 44,5%; $p<0,001$) beobachtet. Das DCGS unterschied sich nicht signifikant [17].

3.2.4. Multivariate Analyse

In einer multivariaten Analyse mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell identifizierten wir unabhängige Risikofaktoren für ein schlechteres Patienten- und Transplantatüberleben. Wir adjustierten für Empfängeralter, Spenderalter, KDPI, Geschlecht, vorherige Nierentransplantationen, Dialysezeit, kalte Ischämiezeit, HLA-Mismatches, KHK, Myokardinfarkt, DM, diabetische Endorganschäden, CHF, pAVK, zerebrovaskuläre Erkrankungen, Lebererkrankungen, Ulkuskrankheit, Kollagenosen, CPD sowie Leukämie/Lymphome.

Für ein schlechteres Patientenüberleben zehn Jahre nach Nierentransplantation konnten das Vorliegen einer KHK (HR 1,7 [1,22-2,38]; $p=0,002$), ein höherer KDPI-Score (HR 1,01 [1,0-1,06]; $p=0,032$) und ein höheres Empfängeralter (HR 1,04 [1,02-1,06]; $p<0,001$) als statistisch signifikante unabhängige Risikofaktoren identifiziert werden. Sowohl pAVK (HR 1,49 [0,99-2,2]; $p=0,051$) als auch DM (HR 1,39 [0,97-1,99]; $p=0,076$) erreichten in der multivariaten Analyse keine statistische Signifikanz.

Als unabhängige, signifikante Prädiktoren für ein schlechteres Transplantatüberleben konnten in der multivariaten Analyse CHF (HR 2,21 [1,31-3,7]; $p=0,003$), pAVK (HR 1,80 [1,13-2,86]; $p=0,013$), ein niedriges Empfängeralter (HR 0,97 [0,96-0,98]; $p<0,001$), ein hoher KDPI (HR 1,01 [1,01-1,02]; $p<0,001$) und HLA-Mismatches (HR 1,18 [1,05-1,31]; $p=0,004$) identifiziert werden. Die Diagnosen DM und KHK waren keine unabhängigen Risikofaktoren für ein schlechteres Transplantatüberleben [17].

3.2.5. Einfluss von Komorbiditäten auf das immunologische Outcome

Es wurde zudem gesondert der Einfluss von Komorbiditäten auf die immunologischen Outcome-Parameter TCMR, ABMR und Entwicklung von dnDSA in einer multivariaten Analyse untersucht. Eine hohe Anzahl an HLA-Mismatches sowie ein niedriges Empfängeralter waren statisch unabhängige Risikofaktoren für alle drei Outcome-Parameter.

Für die Entwicklung von TCMR konnten DM (HR 1,46 [1,06-2,02]; $p=0,02$), Ulkuskrankheit (HR 1,68 [1,16-2,42]; $p=0,006$), ein hoher KDPI (HR 1,01 [1,00-1,01]; $p=0,11$) sowie frühere Nierentransplantationen (HR 1,69 [1,22-2,33]; $p=0,002$) als unabhängige Risikofaktoren identifiziert werden.

Ein signifikanter Prädiktor für die Entwicklung von ABMR war DM (HR 2,27 [1,09-4,76]; $p=0,030$). Jedoch konnte keine der untersuchten Komorbiditäten als Prädiktor für die Entwicklung von dnDSA identifiziert werden. Lediglich frühere Nierentransplantationen zeigten einen statistisch signifikanten Einfluss (HR 1,83 [1,28-2,61]; $p<0,001$) [17].

3.3. Validierung des LKDPI in einer europäischen Kohorte und Vergleich des Langzeit-Outcomes mit Ergebnissen aus den USA

Die nachfolgenden Ergebnisse beruhen im Wesentlichen auf der Arbeit „Validation of the Living Kidney Donor Profile Index in a European cohort and comparison of long-term outcomes with US results“ von Rehse et al. [32].

3.3.1. Studienpopulation

In der vorliegenden Arbeit wurden insgesamt 1305 Nierentransplantationen analysiert. Hiervon waren 889 DDK und 416 LDK. Die Analyse der Baseline-Charakteristika ergab, dass LDK-Empfänger jünger sind (43,3 Jahre vs. 53,3 Jahre), eine kürzere Zeit an der Dialyse und eine geringere Anzahl an früheren Transplantationen haben. In der Kohorte der DDK-Empfänger war

die Prävalenz von KHK, DM, Ulkuskrankheit, pAVK und zerebrovaskulären Erkrankungen signifikant höher. Folglich unterschied sich der EPTS zwischen den beiden Kohorten signifikant (LDK 1,2 versus DDK 2,1; $p < 0,001$). Der mediane LKDPI lag bei 16,9, wobei insgesamt 21,6% aller LDK-Empfänger einen negativen LKDPI aufwiesen, für die ein besseres Outcome prognostiziert wird als für jede DDK. Die an unserem Zentrum transplantierten DDK hatten einen großen Anteil an Spendernieren mit sehr hohem KDPI, was zu einem medianen KDPI von 69 (IQR 44-93) führte. Das 10-Jahres-Transplantatüberleben war für LDK signifikant besser im Vergleich mit DDK (84% versus 70%; $p < 0,001$) [32].

3.3.2. Kategorisierung des LKDPI und Outcome

In einer weiterführenden Analyse kategorisierten wir die LDK entsprechend ihres LKDPI in vier Gruppen (LKDPI -44,5-2,9; 3,0-16,9; 17,0-33,0; 33,1-90,0). Für die entsprechende Kategorisierung ergab sich ein signifikanter Unterschied im DCGS ($p = 0,015$), jedoch nicht im Transplantatverlust jeglicher Ursache ($p = 0,236$). Für die LDK mit dem höchsten LKDPI (33,1-90) zeigte sich im Vergleich mit der restlichen Kohorte ein signifikant verringertes DCGS (nach 10 Jahren: 73% versus 87%, $p = 0,003$) und einen erhöhten Transplantatverlust jeglicher Ursache (nach 10 Jahren: 33% versus 22%; $p = 0,041$) [32].

3.3.3. Multivariate Analyse

Es erfolgte eine multivariate Analyse, in der wir für Empfängeralter, vorherige Transplantationen, Dialysezeit und Komorbiditäten des Empfängers (DM und KHK) adjustierten. Für den Transplantatverlust jeglicher Ursache konnte als statistisch unabhängiger, signifikanter Risikofaktor ein höherer KDPI (HR 1,15 [1,09–1,21]; $p < 0,001$) identifiziert werden. Das Alter des Lebendspenders (HR 1,02 [1,00–1,04]; $p = 0,072$) und der LKDPI (HR 1,06 [0,95-1,1]); $p = 0,331$) erreichten in Bezug auf den Transplantatverlust jeglicher Ursache kein Signifikanzniveau. Für DCGS erwiesen sich der KDPI (HR 1,21 [1,13-1,30]; $p < 0,001$), der LKDPI (HR 1,15 (1,00-1,31); $p = 0,049$) und das Alter des Lebendspenders (HR 1,03 [1,00-1,06]; $p = 0,024$) als signifikante, unabhängige Prädiktoren [32].

3.3.4. Modelldiskrimination des LKDPI

Des Weiteren untersuchten wir die Modelldiskrimination mittels time-to-event ROC Analyse. Dabei zeigte sich, dass die Vorhersagestärke sowohl für das DCGS (AUC 0,66 vs. 0,55) als auch für den Transplantatverlust jeglicher Ursache (0,65 vs. 0,53) für den KDPI besser ist als für den LKDPI.

Wir untersuchten die Modelldiskrimination zudem auf dichotome Weise (LKDPI < 33 versus LKDPI \geq 33) und erzielten hierdurch einen besseren Vorhersagewert (AUC von 0,60 für DCGS und AUC von 0,54 für Transplantatverlust jeglicher Ursache). In einer Untergruppe von 323 LDK-Empfängern mit vollständigem Datensatz wurde die Analyse wiederholt. Trotz kleinerer Stichprobe und kürzerer Nachbeobachtungszeit wies der LKDPI hier eine mit dem KDPI vergleichbare Diskriminationsstärke auf. Die C-Statistik ergab eine AUC von 0,58 für DCGS und AUC von 0,52 für Transplantatverlust jeglicher Ursache [32].

3.3.5. Vergleich von LDK und DDK

Wir verglichen außerdem die Inzidenz von DCGS und Transplantatverlust jeglicher Ursache in zwei Untergruppen mit entsprechendem LKDPI/KDPI (0-20, 21-40). Die jeweilige Inzidenz der untersuchten Outcome-Parameter unterschied sich in keiner der Gruppen signifikant.

Ein Vergleich der eGFR von LDK und DDK ergab eine signifikant bessere eGFR für LDK. Eine weitere Kalkulation ergab, dass die eGFR sich in den Untergruppen mit vergleichbarem LKDPI/KDPI nach acht Jahren nicht signifikant unterschied (LKDPI/KDPI 21-40: $p=0,707$ und 0-20: $p=0,187$).

In unserer Kohorte war das 10-Jahres-Überleben von LDK- und DDK-Empfängern mit entsprechendem LKDPI/KDPI ebenfalls vergleichbar (LKDPI/KDPI 0-20: 86% und 81%; $p=0,331$ und LKDPI/KDPI 21-40: 89% (beide); $p=0,449$) [32].

3.3.6. Vergleich mit US-amerikanischen Daten

Im Vergleich mit einer amerikanischen Kohorte zeigte sich für unsere LDK-Empfänger eine deutlich niedrigere Inzidenz von Transplantatverlusten nach acht Jahren. Für die Untergruppe LKDPI <0 betrug sie 20% versus 12% und für LKDPI >40 zeigte sich 40% versus 24% [32].

4. Diskussion

4.1. Anti-HLA-Immunsierung

In dieser Studie konnten wir einen Zusammenhang zwischen nicht-donorspezifischer anti-HLA-Immunsierung vor Transplantation und schlechterem Transplantatüberleben sowie einer verringerten eGFR nachweisen und bestätigten hiermit wissenschaftliche Untersuchungen anderer Autoren [3]. Das Gesamtüberleben der immunisierten Patienten zeigte sich hiervon jedoch nicht beeinflusst [3]. Im Gegensatz hierzu zeigten Lim et al. ein schlechteres 1-, 3- und 5-Jahresüberleben für Patienten mit positivem pPRA [3, 4]. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass in unserem Zentrum die Allokation von Spendernieren so erfolgt, dass sogar niedrigtitrige präformierte donorspezifische Antikörper konsequent vermieden werden und dass hochimmunisierte Patienten eine besonders sorgfältige Nachsorge erhalten, um immunologische Komplikationen frühzeitig zu diagnostizieren und zu behandeln [3].

Wir konnten in unserer statistischen Analyse den Einfluss einer nicht-donorspezifischen prätransplant anti-HLA-Immunsierung auf die Entwicklung von dnDSA, ABMR und TCMR ermitteln [3]. Für Patienten mit einem Alter <65 zeigten bereits Huber et al., dass immunisierte Patienten ein höheres Risiko für die Entwicklung von dnDSA haben [3, 8]. In der Pathogenese der ABMR spielen DSA eine entscheidende Rolle und sind mit einem schlechteren Transplantatüberleben assoziiert [38, 39], sodass sich aus unseren Studienergebnissen für immunisierte Patienten die Empfehlung zum engmaschigen Screening auf dnDSA ergibt [3]. Da Patienten mit positivem pPRA nicht nur für ABMR, sondern auch für TCMR ein signifikant erhöhtes Risiko haben, ist eine Anpassung der immunsuppressiven Therapie zu erwägen [3].

Entsprechend des aktuellen Wissensstandes gibt es mehrere pathophysiologische Erklärungsansätze für den von uns gezeigten statistischen Zusammenhang zwischen einer nicht-donorspezifischen anti-HLA-Immunsierung und dem erhöhten Risiko für immunologische Komplikationen nach Transplantation. In der Literatur ist der negative Einfluss einer Immunsierung gegen andere nicht-HLA-Antigene wie beispielsweise den MICA-Antikörper (MHC Class I Polypeptide-Related Sequence A) auf das Transplantatüberleben beschrieben [3, 40, 41]. Da zum Zeitpunkt der Datenerhebung auf andere präformierte Antikörper keine Routine-Testung erfolgte, können wir zu einer möglichen Kreuzreaktion keine Aussage treffen [3]. Denkbar ist es, dass Patienten entsprechend der individuellen Unterschiede des Immunsystems unterschiedlich stark auf fremde Antigene reagieren und dass eine prätransplant Immunsierung hierdurch ein Indikator für die individuelle Ausprägung der Immunantwort ist [3, 42].

Entsprechend aktueller wissenschaftlicher Analysen scheinen HLA-Antikörper nicht nur gegen ein spezifisches HLA-Antigen gerichtet zu sein, sondern auch mit einer kurzen Aminosäuresequenz zu interagieren, die auf verschiedenen Epitopen zu finden ist [3, 38]. Folglich kann ein spezifischer HLA-Antikörper mit unterschiedlichen HLA-Antigenen reagieren, die gemeinsame Epitope aufweisen [3]. Mehrere Autoren konnten in ihren Analysen zeigen, dass der Nachweis immunisierender Epitope mit einem erhöhten Risiko für einen Transplantatverlust korrelierte [3, 43, 44].

Unsere Studienergebnisse verdeutlichen, dass auch bei Patienten ohne präformierte DSA eine Kategorisierung anhand des pPRA-Wertes mit einem schlechteren immunologischen und klinischen Outcome korreliert [3]. Insbesondere für Patienten mit HLA-Klasse I pPRA >80% konnten wir ein signifikant schlechteres Transplantatüberleben nachweisen und bestätigten hierdurch die Ergebnisse anderer Autoren [3, 4]. Im Gegensatz zu anderen Studien zeigte sich, dass sogar eine niedriggradige anti-HLA-Immunsierung mit einem pPRA von 1-5% mit einem signifikant schlechteren Outcome assoziiert war [3, 8, 45]. Folglich ist sogar in dieser Gruppe mit einem erhöhten Risiko für immunologische Komplikationen zu rechnen und sie sollte entsprechend engmaschig überwacht werden [3].

Das Hauptergebnis unserer multivariaten Analyse ist, dass präformierte nicht-donorspezifische Antikörper gegen HLA-Klasse I ein unabhängiger Risikofaktor für einen Transplantatverlust sowie für die Entwicklung von dnDSA und ABMR sind [3]. Für HLA-Klasse II hingegen konnte dieser Zusammenhang nicht gezeigt werden. Die meisten wissenschaftlichen Arbeiten zum Thema HLA-Immunsierung verwenden einen kalkulierten Gesamt-pPRA, sodass der gesonderte Einfluss der HLA-Klassen bislang wenig bekannt war [3]. Eine Ausnahme sind die Untersuchungen von Süsal et al., die zeigen, dass eine Immunsierung gegen HLA-Klasse II in Abwesenheit von Antikörpern gegen HLA-Klasse I keinen Einfluss auf das Outcome nach Transplantation hat [3, 46, 47]. Da wir in unserer Studie der HLA-Klasse-II-Gruppe alle Patienten mit einem hierfür positiven pPRA zuordneten und dabei präformierte anti-HLA-Klasse-I-Antikörper außer Acht ließen, sind unsere Ergebnisse aber nicht direkt vergleichbar [3]. Wir können dennoch schlussfolgern, dass eine anti-HLA-Klasse-I-Immunsierung ein bedeutsamer Risikofaktor ist, während präformierte HLA-Klasse II-Antikörper möglicherweise nicht entscheidend sind, wenn eine Einschätzung des allgemeinen Risikos für posttransplant Komplikationen erfolgt [3].

4.2. Ältere Patienten

Wissenschaftliche Arbeiten aus allen medizinischen Bereichen belegen, dass mit steigendem Alter Veränderungen an allen Organsystemen, einschließlich des Immunsystems, auftreten und hinsichtlich der medikamentösen Therapie mit einer anderen Pharmakodynamik und -kinetik zu rechnen ist. Aus diesem Grund ist es wichtig, der wachsenden Kohorte der älteren Patienten innerhalb der Nierentransplantierten in separaten Analysen gerecht zu werden.

In unseren Untersuchungen war ein höheres Alter des Transplantatempfängers ein protektiver Faktor für die Entwicklung von TCMR, ABMR und dnDSA [3]. Dies bestätigt die Ergebnisse anderer Autoren, die ebenfalls zeigten, dass immunologische Komplikationen bei älteren Patienten weniger häufig sind [3, 13, 48, 49]. Mit zunehmendem Alter ist das adaptive Immunsystem in seiner Aktivität verändert, was einerseits eine höhere Anfälligkeit für Infektionen bewirkt, aber andererseits einen protektiven Effekt auf die Entwicklung von Abstoßungsereignissen hat [50]. Möglicherweise ist daher eine immunsuppressive Therapie in niedriger Dosierung für ältere Patienten ausreichend, um effektiv immunologische Ereignisse zu verhindern und die Rate an medikamentös-induzierten Nebenwirkungen zu reduzieren [49].

Für Patienten ≥ 65 Jahre kann die Allokation aktuell mittels des ESP-Programmes erfolgen, das eine möglichst kurze Ischämiezeit als Ziel hat und gleichzeitig eine höhere Anzahl von HLA-Mismatches in Kauf nimmt [51]. In unserer Kohorte der älteren Patienten war eine höhere Anzahl von HLA-Mismatches kein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung von ABMR und für einen Transplantatverlust, aber für die Entwicklung von TCMR und dnDSA [3]. Fritsche et al. zeigen, dass zwar das Outcome nach Allokation durch das ESP für ältere und EKTAS (Eurotransplant Kidney Allocation System) für jüngere Patienten vergleichbar ist, jedoch die Zahl der HLA-Mismatches auch bei älteren Patienten ein maßgeblicher Risikofaktor für Abstoßungsreaktionen bleibt [52]. Trotz des postulierten niedrigeren Risikos von älteren Patienten für immunologische Ereignisse, scheinen sie also dennoch von einem HLA-Matching zu profitieren [52]. Folglich sollte bei älteren Patienten mit einem hohen HLA-Mismatch nicht auf eine adäquate Immunsuppression verzichtet werden.

Eine nicht-donorspezifische prätransplant anti-HLA-Immunsisierung hatte in unserer Kohorte nicht den gleichen Effekt auf das posttransplant Outcome wie bei jüngeren Patienten [3]. So war ein positiver HLA-Klasse I pPRA bei älteren Nierentransplantierten ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung von dnDSA, jedoch zeigte sich kein statistischer Zusammenhang mit der Entwicklung von ABMR, TCMR oder einem erhöhten Risiko für einen Verlust des Transplantates

[3]. Demnach könnte eine nicht-donorspezifische anti-HLA-Immunsierung bei älteren Patienten von geringerer Bedeutung für die prognostische Einschätzung sein [3]. Möglicherweise ist das fehlende Erreichen des Signifikanzniveaus aber auch durch die relativ kleine Kohorte an immunisierten Patienten ≥ 65 Jahren bedingt [3].

In unserer statistischen Analyse korrelierte das Vorliegen von DM und KHK auch bei älteren Patienten mit einem schlechteren Gesamtüberleben [17]. Dies bestätigt die Ergebnisse anderer Autoren, die auch bei Patienten ≥ 65 Jahren einzelne Komorbiditäten als unabhängige Risikofaktoren für ein Versterben nach Nierentransplantation identifizierten [53].

4.3. Komorbiditäten

In dieser wissenschaftlichen Analyse untersuchten wir detailliert den Einfluss verschiedener Komorbiditäten auf das Patienten- und Transplantatüberleben sowie auf das immunologische Outcome nach Nierentransplantation [17].

Kardiovaskuläre Ereignisse sind die häufigste Todesursache für ein Versterben mit funktionierendem Transplantat [54]. Eine Nierentransplantation kann durch die verbesserte renale Funktion das kardiovaskuläre Risiko deutlich senken, wobei mit abnehmender Transplantatfunktion die Rate der kardiovaskulären Komplikationen erneut ansteigt [18]. Es ist daher nicht überraschend, dass in unserer Studie die Diagnose einer KHK mit einem schlechteren Patientenüberleben korreliert und die multivariate Analyse diese dafür als unabhängigen, signifikanten Risikofaktor identifiziert [17]. Interessanterweise war die KHK nicht mit einem schlechteren Transplantatüberleben assoziiert [17]. Dies entspricht den Ergebnissen von Petersen et al. [21]. Aktuelle Scores zur Einschätzung der Prognose nach Nierentransplantation, wie beispielsweise der EPTS, schließen die KHK in ihren Berechnungen aus [36]. Um den Ergebnissen, die die KHK als unabhängigen Prädiktor für ein schlechtes Gesamtüberleben identifizieren, gerecht zu werden, sollte deren Überarbeitung erwogen werden [17].

In unserer Studie war die Diagnose DM mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert, war jedoch kein unabhängiger Risikofaktor in unserer multivariaten Analyse [17]. Dieses Ergebnis ist nicht überraschend, da eine Hyperglykämie auf pathophysiologischer Ebene die Entstehung von CHF, diabetischer Nephropathie, KHK oder pAVK bedingt und diese Komorbiditäten in ihrer Gesamtheit mit einem beeinträchtigten Gesamtüberleben korrelieren [20].

Unsere multivariate Analyse identifizierte DM als einen unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung von TCMR und ABMR [17]. Auch Johal et al. zeigten in ihrer Studie ein signifikant erhöhtes Risiko für zelluläre Abstoßungsreaktionen bei Patienten mit DM [17, 55]. Eine pathophysiologische Erklärung hierfür sind die durch intermittierende Hyperglykämien bedingten ischämischen Gefäßschäden [55, 56]. Diese bewirken eine Aktivierung dendritischer Zellen [57], eine Hochregulation von MHC-Klasse I und II Molekülen [58] sowie eine Aktivierung der immunologischen Antwort [55, 59].

Die Diagnose DM war nicht mit einem schlechteren Transplantatüberleben assoziiert [17]. Daher muss in Anbetracht des bei DM erhöhten Risikos für infektiöse Komplikationen eine Intensivierung der immunsuppressiven Therapie zurückhaltend erfolgen [55]. Eine regelmäßige Nachsorge mit besonderem Augenmerk auf Abstoßungsreaktionen und mit einer engmaschigen Einstellung der Blutzuckerwerte ist jedoch unabdingbar.

Überraschenderweise identifizierte unsere multivariate Analyse die gastroduodenale Ulkuskrankheit als einen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten von TCMR [17]. Eine pathophysiologische Erklärung hierfür ist, dass Th1-Zellen an der Genese beider Erkrankungen beteiligt sind und hierdurch möglicherweise den statistischen Zusammenhang bedingen [17, 60]. Außerdem bewirken die zur Therapie der Ulcera eingesetzten Protonenpumpeninhibitoren herabgesetzte MMF-Spiegel und können hierdurch ebenfalls eine Abstoßungsreaktion herbeiführen [17, 61].

Die Diagnose einer pAVK war sowohl mit einem schlechteren Transplantat- als auch mit einem reduzierten Gesamtüberleben assoziiert. In den Cox-Regressions-Analysen wurde die pAVK für ein schlechteres Transplantatüberleben als unabhängiger Risikofaktor identifiziert [17]. In einer großen US-amerikanischen Kohorte war die pAVK ebenfalls mit einem signifikant reduzierten Outcome assoziiert [17, 62]. Trotzdem scheinen auch Patienten mit fortgeschrittener pAVK von einer Nierentransplantation zu profitieren, da für sie im Vergleich zu dialysierten Patienten mit pAVK ein deutlicher Überlebensvorteil nachgewiesen ist [63].

Auch eine chronische Herzinsuffizienz war in unserer Studie mit einem schlechteren Transplantat- und Gesamtüberleben assoziiert und war ein unabhängiger Risikofaktor für ein reduziertes Transplantatüberleben [17]. Mehrere Autoren konnten diesen Zusammenhang im Vorfeld ebenfalls zeigen [21, 64]. Entsprechend einer Studie von Kainz et al. korreliert der Durchmesser des linken Vorhofs (LA-Durchmesser) signifikant mit dem Transplantatüberleben und ist daher ein wichtiger Parameter für die Diagnostik der CHF bei Patienten mit ESRD [17, 65]. Auf

pathophysiologischer Ebene bewirkt die globale Herzinsuffizienz eine zunehmende Hypoperfusion sowie venöse Stauung, wodurch die renale Funktion abnimmt und schließlich ein kardiorenales Syndrom resultiert [17, 66].

4.4. Living Kidney Donor Profile Index - LKDPI

In dieser wissenschaftlichen Analyse erfolgte erstmals eine Validierung des LKDPI in einer europäischen Kohorte und ein Vergleich mit US-amerikanischen Daten [32]. Unsere Patienten hatten im Vergleich zu den US-Empfängern ein niedrigeres medianes Alter (LDK 43 versus 50 Jahre, DDK 54 versus 55 Jahre) [31, 32]. Die Organqualität war in unserer Kohorte entsprechend der Berechnung des LKDPI/KDPI sowohl für LDK als auch für DDK schlechter als in der US-Kohorte. So lag der mediane LKDPI in unserer Analyse bei 16,9, während in der US-Kohorte ein Wert von 12,8 dokumentiert wurde [31, 32]. In unserem Zentrum wurden viele post mortem Organe mit sehr hohem KDPI transplantiert, sodass sich ein medianer KDPI von 69 ergab [32]. Im Vergleich hierzu betrug der mediane KDPI in der US-amerikanischen Kohorte 50 [31]. Eine mögliche Erklärung für diese Diskrepanz ist, dass Organe mit sehr hohem KDPI in den USA häufig nicht zur Transplantation zugelassen werden und nur eine Transplantationsrate von etwa 50% erreichen [32, 67].

Trotz der schlechteren Organqualität von DDK in unserer Kohorte ist das berichtete 10-Jahres-Transplantatüberleben der US-amerikanischen Patienten mit unserem vergleichbar (72% versus 70%) [32, 67]. Eine von Ojo et al. durchgeführte Studie ergab ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben von US-amerikanischen Nierentransplantierten im Vergleich mit europäischen [33]. Hierfür ursächlich könnten Unterschiede bezüglich der Nachsorgeintervalle und der Krankenversicherung sein [32, 33].

In unserer Analyse ergab sich für den LKDPI nur eine moderate Diskrimination mit einer C-Statistik von 0,55 für das DCGS [32]. Dies entspricht den Ergebnissen von Massie et al. [31]. Aus der nur begrenzten prädiktiven Stärke des LKDPI ergeben sich deutliche Limitationen in der klinischen Anwendbarkeit [68]. Eine individualisierte Entscheidung sollte auf alleiniger Grundlage des LKDPI nicht erfolgen, da eine prognostische Einschätzung, insbesondere wenn es um den Vergleich zweier LDK geht, dadurch nur begrenzt gelingt [32, 68]. Aus unseren Ergebnissen ist zu folgern, dass der LKDPI in Zusammenhang mit anderen bekannten patienten- und spenderspezifischen Faktoren dazu dienen kann, die Prognose einer Lebendspende

abzuschätzen und auf dieser Grundlage einen Score mit einer besseren prädiktiven Stärke zu entwickeln [68].

Indem wir einschließlich wichtiger empfängerspezifischer Größen für verschiedene Einflussfaktoren adjustierten, identifizierten wir den LKDPI als unabhängigen Prädiktor für ein reduziertes Transplantatüberleben [32]. Die niedrige diskriminative Stärke des LKDPI kann dementsprechend durch Empfängerfaktoren bedingt sein, die für die prognostische Abschätzung ebenfalls bedeutend sind [31, 32]. Einige dieser Faktoren mit signifikantem Einfluss auf die Transplantatprognose wurden in dieser Arbeit bereits herausgearbeitet. Durch unsere wissenschaftlichen Ergebnisse eröffnet sich die Möglichkeit, ein möglichst gutes funktionelles Match zwischen Empfänger und Organ zu erzielen.

Das Ziel der Autoren, die den LKDPI entwickelten, war es, DDK und LDK miteinander vergleichen zu können [31, 32]. Aus diesem Grund stellten wir Patienten mit gleichem LKDPI und KDPI einander gegenüber, worin sich ähnliche Ergebnisse bezüglich des DCGS und der cGFR zeigten [32]. Dies verdeutlicht, dass bei Organen mit sich entsprechenden LKDPI- und KDPI-Werten durchaus eine Vergleichbarkeit gegeben ist [32].

4.5. Zusammenfassung

Im Hinblick auf die zunehmende Organknappheit ist das genaue Verständnis der für eine Nierentransplantation prognostischen Faktoren entscheidend, um die Organallokation optimal zu gestalten und ein funktionelles Match zwischen Organ und Empfänger zu erzielen.

Unsere Daten demonstrieren, dass bei Patienten ohne präformierte DSA vor allem eine nicht-donorspezifische Immunsierung gegen HLA-Klasse I vor Transplantation für das immunologische Outcome von Bedeutung ist [3]. Dies ist möglicherweise dadurch zu erklären, dass präformierte non-DSA-anti-HLA-Antikörper in vivo mit Epitopen reagieren, die verschiedene HLA-Antigene gemeinsam haben [3]. Aus unseren Ergebnissen ergibt sich die Empfehlung zur besonders engmaschigen Nachsorge von Patienten mit einem für HLA-Klasse I positiven pPRA und regelmäßigen Screening auf dnDSA.

Auch für die Subgruppe der älteren Patienten ergab sich ein statistischer Zusammenhang zwischen einer nicht-donorspezifischen prätransplant anti-HLA-Immunsierung und einem schlechteren Outcome, jedoch nicht in demselben Maße wie bei jüngeren Patienten [3]. Alter wurde von uns

als protektiver Faktor für die Entwicklung von Abstoßungsreaktionen identifiziert [3]. Da ältere Patienten trotzdem von einem HLA-Matching profitieren, sollte auch in dieser Kohorte die Organallokation mit besonderer Vorsicht erfolgen.

Zudem konnten wir zeigen, dass einzelne Komorbiditäten, insbesondere KHK und DM statistisch unabhängige, signifikante Risikofaktoren für ein reduziertes Outcome nach Transplantation sind [17]. Hierbei ist das erhöhte Risiko von Patienten mit DM für die Entwicklung von immunologischen Komplikationen hervorzuheben [17]. Auch diese Erkenntnisse unterstützen die Notwendigkeit einer individualisierten Nachsorge von Hochrisikopatienten. Zudem kann auf dieser Grundlage eine Überarbeitung der verwendeten prognostischen Scores erfolgen, um ein möglichst optimales Match zwischen vorhandenen Organen und Empfängern zu erzielen [17].

Es erfolgte erstmals eine Validierung des LKDPI in einer europäischen Kohorte [32]. Trotz schlechterer Organqualität resultierte ein besseres Outcome unserer Patienten im Vergleich zu US-amerikanischen Daten [31, 32]. Dies verdeutlicht die immense Bedeutung, die eine optimale medikamentöse Therapie und engmaschige Nachsorge für die Prognose von nierentransplantierten Patienten hat. Obwohl der LKDPI nur eine begrenzte diskriminative Stärke zeigte, kann er trotzdem ein hilfreiches Instrument für den Vergleich von Lebend- und post mortem Spenden sein [32].

Limitationen dieser wissenschaftlichen Arbeit ergeben sich aus dem retrospektiven Studiendesign, das zwar statistische Zusammenhänge überprüft, jedoch keinen Aufschluss über die pathophysiologischen Ursachen ermöglicht [3]. Trotz einer insgesamt großen Studienkohorte waren einzelne Berechnungen durch eine geringe Anzahl an Patienten limitiert und erreichten gegebenenfalls auch aus diesem Grund kein Signifikanzniveau [17].

5. Literaturverzeichnis

- [1] R. Saran, B. Robinson, K.C. Abbott, J. Bragg-Gresham, X. Chen, D. Gipson, H. Gu, R.A. Hirth, D. Hutton, Y. Jin, A. Kapke, V. Kurtz, Y. Li, K. McCullough, Z. Modi, H. Morgenstern, P. Mukhopadhyay, J. Pearson, R. Pisoni, K. Repeck, D.E. Schaubel, R. Shamraj, D. Steffick, M. Turf, K.J. Woodside, J. Xiang, M. Yin, X. Zhang, V. Shahinian, US Renal Data System 2019 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States, *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 75(1 Suppl 1) (2020) A6-a7.
- [2] R.A. Wolfe, V.B. Ashby, E.L. Milford, A.O. Ojo, R.E. Ettenger, L.Y. Agodoa, P.J. Held, F.K. Port, Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant, *The New England journal of medicine* 341(23) (1999) 1725-30.
- [3] A. Staeck, D. Khadzhyrov, A. Kleinstauber, L. Lehner, M. Duerr, K. Budde, N. Lachmann, F. Halleck, O. Staeck, Influence of pretransplant class I and II non-donor-specific anti-HLA immunization on immunologic outcome and graft survival in kidney transplant recipients, *Transplant immunology* 63 (2020) 101333.
- [4] W.H. Lim, J.R. Chapman, G. Wong, Peak panel reactive antibody, cancer, graft, and patient outcomes in kidney transplant recipients, *Transplantation* 99(5) (2015) 1043-50.
- [5] H.M. Gebel, R.A. Bray, P. Nickerson, Pre-transplant assessment of donor-reactive, HLA-specific antibodies in renal transplantation: contraindication vs. risk, *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 3(12) (2003) 1488-500.
- [6] J.M. Cecka, Calculated PRA (CPRa): the new measure of sensitization for transplant candidates, *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 10(1) (2010) 26-9.
- [7] C. Süsal, C. Morath, Virtual PRA replaces traditional PRA: small change but significantly more justice for sensitized patients, *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 28(6) (2015) 708-9.
- [8] L. Huber, N. Lachmann, M. Niemann, M. Naik, L. Liefeldt, P. Glander, D. Schmidt, F. Halleck, J. Waiser, S. Brakemeier, H.H. Neumayer, C. Schonemann, K. Budde, Pretransplant virtual PRA and long-term outcomes of kidney transplant recipients, *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 28(6) (2015) 710-9.
- [9] D. Singh, B.A. Kiberd, K.A. West, K. Kamal, F. Balbontin, P. Belitsky, J. Lawen, Importance of peak PRA in predicting the kidney transplant survival in highly sensitized patients, *Transplantation proceedings* 35(7) (2003) 2395-7.
- [10] C. Süsal, G. Opelz, Kidney graft failure and presensitization against HLA class I and class II antigens, *Transplantation* 73(8) (2002) 1269-73.
- [11] C. Süsal, G. Opelz, Good kidney transplant outcome in recipients with presensitization against HLA class II but not HLA class I, *Human immunology* 65(8) (2004) 810-6.
- [12] P.S. Rao, R.M. Merion, V.B. Ashby, F.K. Port, R.A. Wolfe, L.K. Kayler, Renal transplantation in elderly patients older than 70 years of age: results from the Scientific Registry of Transplant Recipients, *Transplantation* 83(8) (2007) 1069-74.
- [13] H.U. Meier-Kriesche, T.R. Srinivas, B. Kaplan, Interaction between acute rejection and recipient age on long-term renal allograft survival, *Transplantation proceedings* 33(7-8) (2001) 3425-6.
- [14] S.S. Sorensen, Rates of renal transplantations in the elderly-data from Europe and the US, *Transplantation reviews (Orlando, Fla.)* 29(4) (2015) 193-6.
- [15] P.N. Martins, J. Pratschke, A. Pascher, L. Fritsche, U. Frei, P. Neuhaus, S.G. Tullius, Age and immune response in organ transplantation, *Transplantation* 79(2) (2005) 127-32.
- [16] S.V. Jassal, D.E. Schaubel, S.S. Fenton, Baseline comorbidity in kidney transplant recipients: a comparison of comorbidity indices, *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 46(1) (2005) 136-42.
- [17] A. Kleinstauber, F. Halleck, D. Khadzhyrov, A. Staeck, L. Lehner, M. Duerr, P. Glander, D. Schmidt, K. Budde, O. Staeck, Impact of Pre-existing Comorbidities on Long-term Outcomes in Kidney Transplant Recipients, *Transplantation proceedings* 50(10) (2018) 3232-3241.
- [18] H.U. Meier-Kriesche, J.D. Schold, T.R. Srinivas, A. Reed, B. Kaplan, Kidney transplantation halts cardiovascular disease progression in patients with end-stage renal disease, *American journal of*

- transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons 4(10) (2004) 1662-8.
- [19] L. Blanca, T. Jiménez, M. Cabello, E. Sola, C. Gutierrez, D. Burgos, V. Lopez, D. Hernandez, Cardiovascular risk in recipients with kidney transplants from expanded criteria donors, *Transplantation proceedings* 44(9) (2012) 2579-81.
- [20] J.W. Kronson, K.J. Gillingham, D.E. Sutherland, A.J. Matas, Renal transplantation for type II diabetic patients compared with type I diabetic patients and patients over 50 years old: a single-center experience, *Clinical transplantation* 14(3) (2000) 226-34.
- [21] E. Petersen, B.C. Baird, F. Shihab, J.K. Koford, M. Chelamcharla, A. Habib, A.S. Gueye, H. Tang, A.S. Goldfarb-Rumyantzev, The impact of recipient history of cardiovascular disease on kidney transplant outcome, *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)* 53(5) (2007) 601-8.
- [22] J. Floege, I.A. Gillespie, F. Kronenberg, S.D. Anker, I. Gioni, S. Richards, R.L. Pisoni, B.M. Robinson, D. Marcelli, M. Froissart, K.U. Eckardt, Development and validation of a predictive mortality risk score from a European hemodialysis cohort, *Kidney international* 87(5) (2015) 996-1008.
- [23] E.S. Baskin-Bey, W. Kremers, S.L. Nyberg, A recipient risk score for deceased donor renal allocation, *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 49(2) (2007) 284-93.
- [24] J. Moore, X. He, X. Liu, S. Shabir, S. Ball, P. Cockwell, N. Inston, M.A. Little, A. Johnston, R. Borrows, Mortality prediction after kidney transplantation: comparative clinical use of 7 comorbidity indices, *Experimental and clinical transplantation : official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation* 9(1) (2011) 32-41.
- [25] A.K. Israni, N. Salkowski, S. Gustafson, J.J. Snyder, J.J. Friedewald, R.N. Formica, X. Wang, E. Shteyn, W. Cherikh, D. Stewart, C.J. Samana, A. Chung, A. Hart, B.L. Kasiske, New national allocation policy for deceased donor kidneys in the United States and possible effect on patient outcomes, *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 25(8) (2014) 1842-8.
- [26] M. Dahmen, F. Becker, H. Pavenstädt, B. Suwelack, K. Schütte-Nütgen, S. Reuter, Validation of the Kidney Donor Profile Index (KDPI) to assess a deceased donor's kidneys' outcome in a European cohort, *Scientific reports* 9(1) (2019) 11234.
- [27] A.P. Lee, D. Abramowicz, Is the Kidney Donor Risk Index a step forward in the assessment of deceased donor kidney quality?, *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 30(8) (2015) 1285-90.
- [28] N. Issa, B. Stephany, R. Fatica, S. Nurko, V. Krishnamurthi, D.A. Goldfarb, W.E. Braun, V.W. Dennis, P.S. Heeger, E.D. Poggio, Donor factors influencing graft outcomes in live donor kidney transplantation, *Transplantation* 83(5) (2007) 593-9.
- [29] J.C. Berger, A.D. Muzaale, N. James, M. Hoque, J.M. Wang, R.A. Montgomery, A.B. Massie, E.C. Hall, D.L. Segev, Living kidney donors ages 70 and older: recipient and donor outcomes, *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 6(12) (2011) 2887-93.
- [30] P. Bailey, A. Edwards, A.E. Courtney, Living kidney donation, *BMJ (Clinical research ed.)* 354 (2016) i4746.
- [31] A.B. Massie, J. Leanza, L.M. Fahmy, E.K. Chow, N.M. Desai, X. Luo, E.A. King, M.G. Bowring, D.L. Segev, A Risk Index for Living Donor Kidney Transplantation, *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 16(7) (2016) 2077-84.
- [32] G. Rehse, F. Halleck, D. Khadzhynov, L.J. Lehner, A. Kleinstauber, A. Staeck, M. Duerr, K. Budde, O. Staeck, Validation of the Living Kidney Donor Profile Index in a European cohort and comparison of long-term outcomes with US results, *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 34(6) (2019) 1063-1070.
- [33] A.O. Ojo, J.M. Morales, M. González-Molina, D.E. Steffick, F.L. Luan, R.M. Merion, T. Ojo, F. Moreso, M. Arias, J.M. Campistol, D. Hernandez, D. Serón, Comparison of the long-term outcomes of kidney transplantation: USA versus Spain, *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 28(1) (2013) 213-20.
- [34] OPTN/UNOS, A Guide to Calculating and Interpreting the Kidney Donor Profile Index (KDPI), 2016. https://optn.transplant.hrsa.gov/media/1512/guide_to_calculating_interpreting_kdpi.pdf. (Accessed 31.12 2020).

- [35] P.S. Rao, D.E. Schaubel, M.K. Guidinger, K.A. Andreoni, R.A. Wolfe, R.M. Merion, F.K. Port, R.S. Sung, A comprehensive risk quantification score for deceased donor kidneys: the kidney donor risk index, *Transplantation* 88(2) (2009) 231-6.
- [36] OPTN, A Guide to Calculating and Interpretating the Estimated PostTransplant Survival (EPTS) Score Used in the Kidney Allocation System (KAS), 2014.
https://optn.transplant.hrsa.gov/media/1511/guide_to_calculating_interpreting_epts.pdf. (Accessed 30.12 2020).
- [37] P.J. Heagerty, T. Lumley, M.S. Pepe, Time-dependent ROC curves for censored survival data and a diagnostic marker, *Biometrics* 56(2) (2000) 337-44.
- [38] N. Lachmann, P.I. Terasaki, K. Budde, L. Liefeldt, A. Kahl, P. Reinke, J. Pratschke, B. Rudolph, D. Schmidt, A. Salama, C. Schonemann, Anti-human leukocyte antigen and donor-specific antibodies detected by luminex posttransplant serve as biomarkers for chronic rejection of renal allografts, *Transplantation* 87(10) (2009) 1505-13.
- [39] B.J. Orandi, E.H. Chow, A. Hsu, N. Gupta, K.J. Van Arendonk, J.M. Garonzik-Wang, J.R. Montgomery, C. Wickliffe, B.E. Lonze, S.M. Bagnasco, N. Alachkar, E.S. Kraus, A.M. Jackson, R.A. Montgomery, D.L. Segev, Quantifying renal allograft loss following early antibody-mediated rejection, *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 15(2) (2015) 489-98.
- [40] P.I. Terasaki, M. Ozawa, R. Castro, Four-year follow-up of a prospective trial of HLA and MICA antibodies on kidney graft survival, *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 7(2) (2007) 408-15.
- [41] Y. Zou, P. Stastny, C. Susal, B. Dohler, G. Opelz, Antibodies against MICA antigens and kidney-transplant rejection, *The New England journal of medicine* 357(13) (2007) 1293-300.
- [42] G. Opelz, Non-HLA transplantation immunity revealed by lymphocytotoxic antibodies, *Lancet* (London, England) 365(9470) (2005) 1570-6.
- [43] A. Piazza, E. Poggi, G. Ozzella, L. Borrelli, P.I. Monaco, A. Scornajenghi, G. Tisone, D. Adorno, Public epitope specificity of HLA class I antibodies induced by a failed kidney transplant: alloantibody characterization by flow cytometric techniques, *Transplantation* 81(9) (2006) 1298-305.
- [44] Q. Mao, P.I. Terasaki, J. Cai, N. El-Awar, L. Rebellato, Analysis of HLA class I specific antibodies in patients with failed allografts, *Transplantation* 83(1) (2007) 54-61.
- [45] N. Premasathian, K. Panorchan, A. Vongwiwatana, C. Pornpong, S. Agadmeck, S. Vejbaesya, The effect of peak and current serum panel-reactive antibody on graft survival, *Transplantation proceedings* 40(7) (2008) 2200-1.
- [46] C. Susal, B. Dohler, G. Opelz, Presensitized kidney graft recipients with HLA class I and II antibodies are at increased risk for graft failure: a Collaborative Transplant Study report, *Human immunology* 70(8) (2009) 569-73.
- [47] C. Susal, G. Opelz, Good kidney transplant outcome in recipients with presensitization against HLA class II but not HLA class I, *Human immunology* 65(8) (2004) 810-6.
- [48] K. Heldal, A. Hartmann, T. Leivestad, M.V. Svendsen, A. Foss, B. Lien, K. Midtvedt, Clinical outcomes in elderly kidney transplant recipients are related to acute rejection episodes rather than pretransplant comorbidity, *Transplantation* 87(7) (2009) 1045-51.
- [49] A. Rana, B. Murthy, Z. Pallister, M. Kueht, R. Cotton, N.T.N. Galvan, W. Etheridge, H. Liu, J. Goss, C. O'Mahony, Profiling risk for acute rejection in kidney transplantation: recipient age is a robust risk factor, *Journal of nephrology* 30(6) (2017) 859-868.
- [50] D. Boraschi, M.T. Aguado, C. Dutel, J. Goronzy, J. Louis, B. Grubeck-Loebenstien, R. Rappuoli, G. Del Giudice, The gracefully aging immune system, *Science translational medicine* 5(185) (2013) 185ps8.
- [51] J.M. Smits, G.G. Persijn, H.C. van Houwelingen, F.H. Claas, U. Frei, Evaluation of the Eurotransplant Senior Program. The results of the first year, *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2(7) (2002) 664-70.
- [52] L. Fritsche, J. Horstrup, K. Budde, P. Reinke, M. Giessing, S. Tullius, S. Loening, P. Neuhaus, H.H. Neumayer, U. Frei, Old-for-old kidney allocation allows successful expansion of the donor and recipient pool, *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 3(11) (2003) 1434-9.

- [53] C. Wu, R. Shapiro, H. Tan, A. Basu, C. Smetanka, C. Morgan, N. Shah, J. McCauley, M. Unruh, Kidney transplantation in elderly people: the influence of recipient comorbidity and living kidney donors, *Journal of the American Geriatrics Society* 56(2) (2008) 231-8.
- [54] A.O. Ojo, J.A. Hanson, R.A. Wolfe, A.B. Leichtman, L.Y. Agodoa, F.K. Port, Long-term survival in renal transplant recipients with graft function, *Kidney international* 57(1) (2000) 307-13.
- [55] S. Johal, F. Jackson-Spence, H. Gillott, S. Tahir, J. Mytton, F. Evison, B. Stephenson, J. Nath, A. Sharif, Pre-existing diabetes is a risk factor for increased rates of cellular rejection after kidney transplantation: an observational cohort study, *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 34(8) (2017) 1067-1073.
- [56] R.M. Podrazik, J.E. Natale, G.B. Zelenock, L.G. D'Alecy, Hyperglycemia exacerbates and insulin fails to protect in acute renal ischemia in the rat, *The Journal of surgical research* 46(6) (1989) 572-8.
- [57] D. Pavlovic, M. van de Winkel, B. van der Auwera, M.C. Chen, F. Schuit, L. Bouwens, D. Pipeleers, Effect of interferon-gamma and glucose on major histocompatibility complex class I and class II expression by pancreatic beta- and non-beta-cells, *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 82(7) (1997) 2329-36.
- [58] N. Goes, J. Urmsom, V. Ramassar, P.F. Halloran, Ischemic acute tubular necrosis induces an extensive local cytokine response. Evidence for induction of interferon-gamma, transforming growth factor-beta 1, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, interleukin-2, and interleukin-10, *Transplantation* 59(4) (1995) 565-72.
- [59] J. Panés, I. Kurose, D. Rodriguez-Vaca, D.C. Anderson, M. Miyasaka, P. Tso, D.N. Granger, Diabetes exacerbates inflammatory responses to ischemia-reperfusion, *Circulation* 93(1) (1996) 161-7.
- [60] S. Romagnani, Th1/Th2 cells, *Inflammatory bowel diseases* 5(4) (1999) 285-94.
- [61] S. Kofler, N. Shvets, A.K. Bigdeli, M.A. König, P. Kaczmarek, M.A. Deutsch, M. Vogeser, G. Steinbeck, B. Reichart, I. Kaczmarek, Proton pump inhibitors reduce mycophenolate exposure in heart transplant recipients—a prospective case-controlled study, *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 9(7) (2009) 1650-6.
- [62] A. Brar, R.M. Jindal, E.A. Elster, F. Tedla, D. John, N. Sumrani, M.O. Salifu, Effect of peripheral vascular disease on kidney allograft outcomes: a study of U.S. Renal data system, *Transplantation* 95(6) (2013) 810-5.
- [63] E. Aitken, S. Ramjug, L. Buist, D. Kingsmore, The prognostic significance of iliac vessel calcification in renal transplantation, *Transplantation proceedings* 44(10) (2012) 2925-31.
- [64] A. Faravardeh, M. Eickhoff, S. Jackson, R. Spong, A. Kukla, N. Issa, A.J. Matas, H.N. Ibrahim, Predictors of graft failure and death in elderly kidney transplant recipients, *Transplantation* 96(12) (2013) 1089-96.
- [65] A. Kainz, G. Goliash, F. Wiesbauer, T. Binder, G. Maurer, H.J. Nesser, R. Mascherbauer, C. Ebner, R. Kramar, J. Wilflingseder, R. Oberbauer, Left atrial diameter and survival among renal allograft recipients, *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 8(12) (2013) 2100-5.
- [66] J. Waiser, F. Knebel, B. Rudolph, K. Wu, E. Müller, W. Sanad, K. Budde, H.H. Neumayer, F. Halleck, Renal allograft loss caused by cardiorenal syndrome: frequency and diagnosis, *Transplantation* 99(6) (2015) 1208-15.
- [67] A.J. Matas, J.M. Smith, M.A. Skeans, B. Thompson, S.K. Gustafson, D.E. Stewart, W.S. Cherikh, J.L. Wainright, G. Boyle, J.J. Snyder, A.K. Israni, B.L. Kasiske, OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: kidney, *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 15 Suppl 2 (2015) 1-34.
- [68] J.D. Schold, B. Kaplan, Living Kidney Donor Profile Index: Utility and Limitations, *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 16(7) (2016) 1951-2.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Anja Staeck, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Der Einfluss spender- und empfängerspezifischer Faktoren auf das Outcome nach Nierentransplantation“ 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.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, 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 ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis 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

Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen

Anja Staeck hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: A. Staeck, D. Khadzhynov, A. Kleinsteuber, L. Lehner, M. Duerr, K. Budde, N. Lachmann, F. Halleck, O. Staeck, Influence of pretransplant class I and II non-donor-specific anti-HLA immunization on immunologic outcome and graft survival in kidney transplant recipients, *Transplant immunology* 63 (2020) 101333.

- Literaturrecherche
- Erhebung der Daten und Aufarbeitung
- Durchführung der statistischen Auswertung unter Anleitung von PD Dr. med Oliver Staeck
- Verfassen des Manuskriptes
- Erstellen aller Abbildungen und Tabellen der Arbeit
- Einreichung des Manuskripts
- Korrektur und Überarbeitung des Manuskripts in Zusammenarbeit mit den Koautoren anhand der Gutachtervorschläge

Publikation 2: A. Kleinsteuber, F. Halleck, D. Khadzhynov, A. Staeck, L. Lehner, M. Duerr, P. Glander, D. Schmidt, K. Budde, O. Staeck, Impact of Pre-existing Comorbidities on Long-term Outcomes in Kidney Transplant Recipients, *Transplantation proceedings* 50(10) (2018) 3232-3241.

- Entwicklung einer Arbeitshypothese und Konzeption der wissenschaftlichen Arbeit
- Datenerhebung
- Korrektur und Überarbeitung des Manuskripts in Zusammenarbeit mit den Koautoren

Publikation 3: G. Rehse, F. Halleck, D. Khadzhynov, L.J. Lehner, A. Kleinsteuber, A. Staeck, M. Duerr, K. Budde, O. Staeck, Validation of the Living Kidney Donor Profile Index in a European cohort and comparison of long-term outcomes with US results, *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 34(6) (2019) 1063-1070.

- Entwicklung einer Arbeitshypothese und Konzeption der wissenschaftlichen Arbeit
- Datenerhebung
- Korrektur und Überarbeitung des Manuskripts in Zusammenarbeit mit den Koautoren

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

Druckexemplare der Publikationen

„Influence of pretransplant class I and II non-donor-specific anti-HLA immunization on immunologic outcome and graft survival in kidney transplant recipients“

A. Staeck, D. Khadzhynov, A. Kleinstauber, L. Lehner, M. Duerr, K. Budde, N. Lachmann, F. Halleck, O. Staeck.

Transpl Immunol. 2020 Dec;63:101333

<https://doi.org/10.1016/j.trim.2020.101333>

<https://doi.org/10.1016/j.trim.2020.101333>

<https://doi.org/10.1016/j.trim.2020.101333>

<https://doi.org/10.1016/j.trim.2020.101333>

<https://doi.org/10.1016/j.trim.2020.101333>

<https://doi.org/10.1016/j.trim.2020.101333>

<https://doi.org/10.1016/j.trim.2020.101333>

„Impact of Pre-existing Comorbidities on Long-term Outcomes in Kidney Transplant Recipients“.

Kleinstauber, F. Halleck, D. Khadzynov, A. Staeck, L. Lehner, M. Duerr, P. Glander, D. Schmidt, K. Budde, O. Staeck.

Transplant Proc. 2018 Dec;50(10):3232-3241

<https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2018.08.028>

<https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2018.08.028>

<https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2018.08.028>

<https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2018.08.028>

<https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2018.08.028>

<https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2018.08.028>

<https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2018.08.028>

<https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2018.08.028>

<https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2018.08.028>

<https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2018.08.028>

„Validation of the Living Kidney Donor Profile Index in a European cohort and comparison of long-term outcomes with US results.“

G. Rehse, F. Halleck, D. Khadzynov, L.J. Lehner, A. Kleinstauber, A. Staeck, M. Duerr, K. Budde, O. Staeck.

Nephrol Dial Transplant 2019 Jun 1;34(6):1063-1070

<https://doi.org/10.1093/ndt/gfy118>

<https://doi.org/10.1093/ndt/gfy118>

<https://doi.org/10.1093/ndt/gfy118>

<https://doi.org/10.1093/ndt/gfy118>

<https://doi.org/10.1093/ndt/gfy118>

<https://doi.org/10.1093/ndt/gfy118>

<https://doi.org/10.1093/ndt/gfy118>

<https://doi.org/10.1093/ndt/gfy118>

Lebenslauf

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

Publikationsliste

Originalpublikationen:

1. A. Staeck, D. Khadzhynov, A. Kleinstauber, L. Lehner, M. Duerr, K. Budde, N. Lachmann, F. Halleck, O. Staeck, Influence of pretransplant class I and II non-donor-specific anti-HLA immunization on immunologic outcome and graft survival in kidney transplant recipients, *Transplant immunology* 63 (2020) 101333.
Impact Factor “Transplant Immunology”: **1,624**
2. A. Kleinstauber, F. Halleck, D. Khadzhynov, A. Staeck, L. Lehner, M. Duerr, P. Glander, D. Schmidt, K. Budde, O. Staeck, Impact of Pre-existing Comorbidities on Long-term Outcomes in Kidney Transplant Recipients, *Transplantation proceedings* 50(10) (2018) 3232-3241.
Impact Factor “Transplantation proceedings”: **0,784**
3. G. Rehse, F. Halleck, D. Khadzhynov, L.J. Lehner, A. Kleinstauber, A. Staeck, M. Duerr, K. Budde, O. Staeck, Validation of the Living Kidney Donor Profile Index in a European cohort and comparison of long-term outcomes with US results, *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 34(6) (2019) 1063-1070.
Impact Factor “Nephrology, dialysis, transplantation (NDT)”: **4,531**

Konferenzbeiträge:

1. ERA-EDTA Kongress 2016 - Poster
A. Staeck, D. Khadzhynov, N. Lachmann, A. Kleinstauber, L. Lehner, M. Duerr, K. Budde, F. Halleck, O. Staeck, SP658 Influence of pretransplant class I and II non-donor-specific anti-HLA immunization on immunologic outcome and graft survival in kidney transplant recipients, *Nephrology Dialysis Transplantation* 31(suppl_1) (2016) i314-i314.
Impact Factor “Nephrology, dialysis, transplantation (NDT)”: **4,531**

Danksagung

Mein Dank gilt zunächst meinem Bruder Dr. Oliver Staeck für die herausragende Anleitung und Betreuung meiner Doktorarbeit und seine liebevolle Unterstützung.

Zudem danke ich meinem Doktorvater Prof. Dr. Klemens Budde für die konstruktive Kritik und Korrektur des Manuskripts.

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

Mein innigster Dank geht an meine Eltern für ihre bedingungslose und fortwährende Unterstützung.