

Aus dem
CharitéCentrum für Innere Medizin mit Gastroenterologie und Nephrologie

Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische
Intensivmedizin

Direktor: Prof. Dr. Kai-Uwe Eckardt

Habilitationsschrift

Therapie und Prophylaxe infektiöser Komplikationen bei niementransplantierten Patienten

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Innere Medizin und Nephrologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Eva Schrezenmeier
geboren in Ulm

Eingereicht: März 2022

Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries
1. Gutachter Prof. Dr. Mario Schiffer
2. Gutachterin Prof. Dr. Martina Sester

1 INHALT

1	Inhalt	2
2	Abkürzungen	3
3	Einleitung.....	5
3.1	Nierentransplantation als Therapie der chronischen Nierenerkrankung.....	5
3.2	Sekundäre Immundefizienz bei Patienten nach Nierentransplantation	6
3.3	Immunsuppressive Medikamente im Zusammenhang mit einer Nierentransplantation	7
3.3.1	Induktionsimmunsuppression	7
3.3.2	Erhaltungimmunsuppression	8
3.3.3	Zusätzliche immunsuppressive Therapien.....	11
3.1	Infektiöse Komplikationen nach Transplantation.....	12
3.2	Impfansprechen nach Nierentransplantation	14
4	Eigene Arbeiten	16
4.1	Incidence of Infectious Disease and Malignancies After Rituximab Therapy in Kidney Transplant Recipients: Results From a Cohort in Germany.....	16
4.2	Pharmacokinetics of Daclatasvir, Sofosbuvir, and GS-331007 in a Prospective Cohort of Hepatitis C Virus-Positive Kidney Transplant Recipients	23
4.3	Pan-Genotype Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) Allows Transplantation of HCV-Positive Donor Kidneys to Negative Transplant Recipients	31
4.4	Impaired humoral immunity to SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients and dialysis patients	44
4.5	B and T Cell Responses after a Third Dose of SARS-CoV-2 Vaccine in Kidney Transplant Recipients	58
5	Diskussion.....	67
5.1	Infektiöse Komplikationen nach Rituximabgabe	67
5.2	Anwendung von DAAs bei nierentransplantierten Patienten	68
5.3	Vermindertes Impfansprechen bei nierentransplantierten Patienten.....	70
6	Zusammenfassung.....	75
7	Literaturangabe.....	76
8	Danksagung	90
9	Erklärung/ Eidesstattliche Versicherung	91

2 ABKÜRZUNGEN

AAV	ANCA-assoziierten Vaskulitis (AAV)
ABMR	Antikörpervermittelten Abstoßungsreaktion: <i>antibody-mediated-rejection</i>
ANCA	Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper
ATG	Antithymozytenglobulin
AUC	Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve: <i>areas under the concentration-time curve</i>
CKD	Chronische Niereninsuffizienz: <i>chronic kidney disease</i>
CKD-MBD	Störungen des Mineral- und Knochenstoffwechsels
CMV	Cytomegalievirus
CNI	Calcineurininhibitor
COVID-19	Coronaviruserkrankung
DAA	<i>Direct-acting antivirals</i>
DSA	Spenderspezifische Antikörper
EBV	Epstein-Barr-Virus
EC-MPS	Mycophenolatnatriumsalz
eGFR	Errechnete glomeruläre Filtrationsrate
ELISA	<i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i>
ESID	<i>European Society for Immunodeficiencies</i>
FSGS	Fokal segmentale Glomerulosklerose
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA	Humanes Leukozytenantigen-System
IL	Interleukin
IMPDH	Inositol-Monophosphat-Dehydrogenase
KDIGO	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
MMF	Mycophenolatmofetil
MPA	Mycophenolsäure
mTOR	<i>Mammalian or mechanistic target of rapamycin</i>
NFAT	<i>Nuclear factor of activated T cells</i>
NODAT	Posttransplantationsdiabetes: <i>new onset diabetes after transplant</i>
PJP	Pneumocystis jirovecii
PRA	Panel reaktive Antikörper
PTLD	<i>post transplant lymphoproliferative disorder</i>
RBD	<i>receptor binding domain</i>
S1	Spike-1 Protein
SARS-CoV-2	<i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2</i>
SIDKD	<i>Secondary immunodeficiency related to kidney disease</i>

SLE	Systemischer Lupus Erythematodes
STAT	<i>Signal transducers and activators of transcription</i>
SVR	<i>Sustained virological response</i>

Es wird auf die gleichzeitige Verwendung weiblicher und männlicher Personenbegriffe verzichtet. Gemeint und angesprochen sind, sofern zutreffend, immer beide Geschlechter.

3 EINLEITUNG

3.1 NIERENTRANSPLANTATION ALS THERAPIE DER CHRONISCHEN NIERENERKRANKUNG

Die chronische Niereninsuffizienz (engl. *chronic kidney disease*, CKD) beschreibt eine mehr als drei Monate anhaltende Nierenschädigung, die durch strukturelle oder funktionelle Anomalien der Niere verursacht ist (1). Sie ist ein wichtiger Faktor, der zur Morbidität und Mortalität von Patienten beiträgt und betrifft ca. 8-16 % der Menschen weltweit (2-4). Die Gründe für CKD unterscheiden sich weltweit, in Europa und den USA sind jedoch Diabetes und Hypertonus die wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung einer CKD (5, 6). Es gibt viele andere Gründe wie Glomerulonephritiden, Systemerkrankungen, Infektionen und nicht zu vergessen genetische Erkrankungen, die zur Entwicklung einer CKD führen (7). CKD stellt einen wesentlichen Risikofaktor vor allem für die kardiovaskuläre Mortalität der Patienten dar und ist gänzlich unabhängig von anderen bekannten Risikofaktoren (8).

Nach *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) wird die CKD in 5 Stadien eingeteilt, je nach errechneter glomerulärer Filtrationsrate basierend auf dem Serumkreatinin. Ebenfalls wird die Albuminurie, die entscheidend für die Progression der Erkrankung ist, berücksichtigt. In den Stadien 1-4 liegt der Fokus auf einer optimalen Therapie der Grunderkrankung sowie auf einer Progressionsverlangsamung und einer Therapie der durch CKD verursachten Begleiterkrankungen (9). Hierzu gehört unter anderem eine optimale Blutdruckeinstellung, eine Therapie der renalen Anämie, eine Therapie der Störungen des Mineral- und Knochenstoffwechsels (CKD-MBD) sowie eine Therapie der Störungen des Säure-Base-Haushaltes (10-12).

Im Stadium 5 der CKD muss im Allgemeinen langfristig eine Organersatztherapie eingeleitet werden (1). Grundsätzlich stehen hierfür zwei Verfahren zu Verfügung: die Dialyse, die als Hämodialyse, Hämodiafiltration oder Peritonealdialyse durchgeführt werden kann, sowie die Nierentransplantation (13). Die Nierentransplantation ist mit einem verbesserten Überleben im Vergleich zur Dialyse vergesellschaftet (14). Zudem zeigt sich ein deutlicher Vorteil der Lebensqualität (15, 16) und sie ist ebenfalls das kosteneffektivste Nierenersatzverfahren (17).

Die erste langfristig erfolgreiche Nierentransplantation wurde im Jahr 1954 durchgeführt als Lebendspende zwischen eineiigen Zwillingen (18). In den 1960er Jahren gelangen dann durch die Entwicklung immunsuppressiver Medikamente weitere erfolgreiche Nierentransplantationen. Zur

Verbesserung des Transplantatüberlebens führte neben verbesserten chirurgischen Techniken auch das wachsende Verständnis über die Physiologie des humanen Leukozytenantigen-Systems (HLA) und eine bessere immunologische Übereinstimmung von Spender und Empfänger (19). In Deutschland sowie sieben weiteren Staaten wird die Vergabe der Organe über die Stiftung Eurotransplant und deren zentrale Datenbank sowie ein zentrales Ranking organisiert (20). Im Jahr 2020 wurden in Deutschland ca. 2000 Nierentransplantationen durchgeführt, dabei handelte es sich bei dreiviertel der Fälle um eine Leichennierenspende und in den restlichen Fällen um eine Lebendnierenspende (21). Aktuell warten in Deutschland mehr als 8000 Menschen mit dialysepflichtiger CKD auf ein Nierentransplantat. Das Überleben eines Nierentransplantates hat sich trotz des steigenden Spender- und Empfängeralters, einer längeren Dialysezeit, eines höheren Body-Mass-Index und mehr Empfängern mit vorangegangenen Nierentransplantationen stetig verbessert (22). Die stetige Verbesserung des Transplantatüberleben ist seit 2000 vor allem in Europa deutlich verlangsamt (23). Die Haupttodesursachen bei einem funktionierenden Transplantat im ersten Jahr nach der Transplantation stellen Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems, Infektionen und maligne Erkrankungen dar, wie aus einem Bericht des Institutes für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen aus dem Erfassungsjahr 2016 hervorgeht (24). Infektionen und infektiöse Komplikationen stellen also weiterhin ein maßgebliches, ungelöstes Problem bei Patienten im Zusammenhang mit einer Nierentransplantation dar.

3.2 SEKUNDÄRE IMMUNDEFIZIENZ BEI PATIENTEN NACH NIERENTRANSPLANTATION

Durch die Anfang 2020 beginnende Pandemie mit dem *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2), das die Coronavirus-Erkrankung (COVID-19) verursacht, wurde das erhebliche Ausmaß der bei CKD und nierentransplantierten Patienten vorliegenden sekundären Immundefizienz deutlich. Der Begriff der "*Secondary Immunodeficiency Related to Kidney Disease* (SIDKD)" wurde geprägt und Forschung über die Mechanismen der sekundären Immundefizienz rückte in den Fokus (25). Eine sekundäre Immundefizienz ist nach Definition der *European Society for Immunodeficiencies* (ESID) durch ein gehäuftes Auftreten von Infektionen, dem Auftreten besonders schwerer Infektionen oder einem unzureichenden Impfansprechen sowie Auffälligkeiten in der Immunphäotypisierung bei gleichzeitigem Fehlen eines genetischen Immundefektes gekennzeichnet (26). Neben der medikamentösen immunsuppressiven Therapie, die im Folgekapitel im Detail beleuchtet wird, spielen auch Faktoren wie Malnutrition, chronisch virale Infektionen (z.B. Hepatitis-C-Virus (HCV), Humanes Immundefizienz-Virus (HIV)), Tuberkulose oder andere chronische Infektionen, Alter, eine Dysbiose sowie weitere chronische Organversagen (Herzinsuffizienz, chronische Lebererkrankung) eine Rolle (27). Bei Patienten mit CKD und nach Nierentransplantation

liegen häufig neben der chronischen Niereninsuffizienz und der notwendigen immunsuppressiven Therapie noch weitere der oben genannten Risikofaktoren (wie andere chronische Erkrankungen, chronisch virale Erkrankungen, eine Dysbiose (28) oder eine Malnutrition) vor (29), die für die sekundäre Immundefizienz prädisponieren.

3.3 IMMUNSUPPRESSIVE MEDIKAMENTE IM ZUSAMMENHANG MIT EINER NIERENTRANSPANTATION

Um eine erfolgreiche Transplantation zu gewährleisten ist neben den oben beschriebenen Voraussetzungen bei Empfänger und Spender eine Modulation des Immunsystems notwendig, auch wenn dies unvermeidbar zu einer Steigerung der Infektanfälligkeit und zur Entwicklung einer sekundären Immundefizienz der Patienten führt. Grundsätzlich wird zwischen einer Induktions- sowie einer Erhaltungssimmunsuppression unterschieden. Zudem kann eine verstärkte immunsuppressive Therapie bei Vorliegen von z.B. Rejektionen oder einer Rekurrenz der Grunderkrankung notwendig werden.

3.3.1 Induktionsimmunsuppression

Unter Induktionsimmunsuppression versteht man die zum Zeitpunkt der Transplantation verabreichte Immunsuppression, welche nachfolgend beendet oder ausgeschlichen wird. Hierzu wird nach Empfehlung der KDIGO bei moderatem immunologischen Risiko bevorzugt ein Interleukin-2 (IL-2) Rezeptorantagonist (Basiliximab) angewandt. Bei hohem immunologischen Risiko werden Lymphozyten-depletierende Substanzen (Antithymozytenglobulin (ATG)) empfohlen (30). Beide Substanzen wirken vor allem auf T-Zellen. Zur Risikostratifikation werden das Alter des Empfängers und des Spenders, Panel reaktive Antikörper (PRA) ≥ 0 %, Vorhandensein von spenderspezifischen Antikörpern (DSA) vor der Transplantation, ABO-Blutgruppen-Inkompatibilität und kalte Ischämieschezeit herangezogen (30). In einer offenen, multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Studie konnte kein Vorteil von ATG gegenüber Basiliximab in Bezug auf bioptisch gesicherte akute Rejektionen festgestellt werden (31). Auch in einer Metaanalyse war das Rejektionsrisiko zwischen Basiliximab und ATG nach einem Jahr vergleichbar - unabhängig vom immunologischen Risiko (32). Es zeigte sich im Langzeitverlauf ein Vorteil von Basiliximab mit einer geringeren Anzahl von Neoplasien (32) und opportunistischen Infekten (33). Bei Patienten mit niedrigem immunologischen Risiko ist der generelle Nutzen einer Induktionstherapie fraglich. So wurde in einer Beobachtungsstudie, die zwischen 2014 und 2017 in den USA durchgeführt wurde, bei 2976 Patienten kein Unterschied in der Anzahl der akuten Rejektionen und im Transplantatüberleben zwischen Patienten mit und ohne Induktionsimmunsuppression nachgewiesen (34). Weiterhin werden

zur Transplantation hohe Dosen an Kortikosteroiden verabreicht. Diese werden dann im Verlauf schnell reduziert (35).

3.3.2 Erhaltungssimmunsuppression

Die typische dreifach Immunsuppression nach Nierentransplantation besteht im Anschluss weiterhin aus einem Kortikosteroid, einem Antimetaboliten sowie einem Calcineurininhibitor (CNI) (30).

3.3.2.1 Glukokortikoide

Glukokortikoide stellen einen zentralen Bestandteil der Induktions- und Erhaltungssimmunsuppression dar. Sie haben zudem einen festen Platz in der Behandlung von Abstoßungen und in der Therapie der Rekurrenz der Grunderkrankung im Nierentransplantat (36-38). Diese Substanzklasse ist bereits seit den 1950er Jahren bekannt und trotz des breiten Spektrums an Nebenwirkungen noch immer unersetzlich (39). Zu den Nebenwirkungen gehören unter anderem Muskel-, Knochen- und Hautatrophie, Störungen des Lipid- und Glucosemetabolismus (40) sowie gastrointestinale und endokrinologische Nebenwirkungen (41). Die Hauptwirkung von Glukokortikoiden wird über die Bindung von Glukokortikoiden an den Glukokortikoidrezeptor vermittelt. Der genaue Wirkmechanismus hängt vom Gewebetyp und Kontext ab (40), basiert zu einem Großteil jedoch auf der Inhibition von Genen, die für proinflammatorische Zytokine kodieren und solchen die für die Aktivierung von Immunzellen kodieren (42-45). Zum Zeitpunkt der Transplantation erhalten die Patienten Glukokortikoide (z.B. Prednisolon, Methylprednisolon), welches über die nächsten ca. 4 Wochen rasch bis auf eine Erhaltungsdosis von meist 5 mg Prednisolonäquivalent reduziert wird. Ebenfalls existieren Protokolle, in denen die Glukokortikoide bereits an Tag 8 nach Transplantation beendet wird. Es zeigte sich zumindest im kurzzeitigen Verlauf kein negativer Effekt auf Transplantatüberleben oder Rejektionen bei Patienten mit niedrigem immunologischen Risiko (31). Auch in der Erhaltungssimmunsuppression gibt es unterschiedliche Herangehensweisen die sich in der klinischen Praxis am individuellen immunologischen Risiko der Patienten orientieren (HLA-Unterschiede, vorangegangene Transplantationen, PRA, vorangegangene Rejektionen, Alter etc.). In einem systematischen Review, welches 48 randomisierte Studien beinhaltete, wurde kein Hinweis darauf gefunden, dass sich das 5-Jahres-Transplantatüberleben bei Patienten mit und ohne Steroid in der Erhaltungstherapie unterscheidet (46). Ebenfalls zeigte sich in dieser Analyse kein Unterschied im Auftreten von Infektionen oder Posttransplantationsdiabetes (46).

3.3.2.2 Calcineurininhibitoren

CNI stellen den Goldstandard der Immunsuppression nach Nierentransplantation dar (30) und die Mehrzahl der nierentransplantierten Patienten erhalten einen CNI (47). Die Entdeckung der CNI führte zu einem Durchbruch in der Transplantationsmedizin und machte ein Langzeittransplantatüberleben möglich. Es stehen zwei Substanzen zur Verfügung, Ciclosporin A und Tacrolimus. Tacrolimus ist in der Verhinderung akuter Rejektion im ersten Jahr nach Transplantation potenter als Ciclosporin A. Dies wurde durch eine große Metaanalyse von 30 Studien mit mehr als 4000 Patienten bestätigt (48). Dadurch begründet stellt Tacrolimus den aktuell primär empfohlenen CNI dar (30). Von Tacrolimus stehen wiederum verschiedene Formulierungen zur Verfügung, die entweder zweimal täglich oder einmal täglich eingenommen werden. Aufgrund pharmakokinetischer Unterschiede und des engen therapeutischen Fensters sind sie nicht einfach untereinander austauschbar (49). Der Wirkmechanismus der Calcineurininhibitoren basiert auf einer reduzierten Expression des IL-2 Rezeptors sowie einer reduzierten IL-2 Produktion. Cyclosporin bindet an Cyclophilin, Tacrolimus an FKBP-12. Die dadurch entstandenen Komplexe inhibieren die Phosphataseaktivität von Calcineurin. Der Transkriptionsfaktor nuclear factor of activated T cells (NFAT) kann so nicht dephosphoryliert werden und eine Initiierung der IL-2 und IL-2 Rezeptor (CD25)-Expression wird unterbunden (50). Dies wiederum verhindert eine T-Zellaktivierung. Alle CNI haben ein schmales therapeutisches Fenster, weshalb ein therapeutisches *Drug Monitoring* nötig ist. Dies geschieht zur Zeit durch die Messung von Talspiegeln. Es werden jedoch aktuell auch viele weitere Ansätze diskutiert (51). Zum Nebenwirkungsprofil der CNI gehören allem voran die Nephrotoxizität (52) sowie kardiovaskuläre Nebenwirkungen (Hyperlipidämie, Hypertonus) (53) und speziell bei Tacrolimus die Entwicklung eines Posttransplantationsdiabetes (engl: *new onset diabetes after transplant*; NODAT) (54).

3.3.2.3 Antimetabolite

Grundsätzlich stehen aus der Gruppe der Antimetabolite zwei Substanzen zur Verfügung. Zum einen Azathioprin und zum anderen Mycophenolsäure (MPA).

Mycophenolsäure kann entweder als ein Prodrug dem Mycophenolatmofetil (MMF) oder in Form eines magensaftresistenten Mycophenolat-Natriumsalzes (EC-MPS) verabreicht werden (55, 56). Die Dosierungen unterscheiden sich hierbei wegen unterschiedlicher oraler Bioverfügbarkeiten (57).

MPA wirkt über eine Inhibition der Inositol-Monophosphat-Dehydrogenase (IMPDH). Dieses Enzym stellt das Schlüsselenzym der *de novo* Purinbiosynthese dar. Hier wirkt sie vor allem auf die IMPDH-Typ-2. Auch wenn MPA generell damit die Proliferation aller Zellen inhibiert, hat es einen besonders starken Effekt auf Lymphozyten, da Lymphozyten keinen alternativen Weg für die Purinbiosynthese

besitzen und daher besonders auf die IMPDH-Inhibition ansprechen (58). MPA zeigte einen starken, dosisabhängigen Effekt auf B-Zellfunktionen wie zum Beispiel die Produktion von IL-10 und die Expression der kostimulatorischen Marker CD80 und CD86 (59). MPA inhibiert des Weiteren die IL-6-abhängige Aktivierung des *Signal transducers and activators of transcription* (STAT)-3 Signalings (60). Ebenfalls wurde eine Inhibition der Proliferation von T-Zellen und eine verringerte Expression der Aktivierungsmarker CD25 und CD71 unter MPA gezeigt (61).

Die Hauptnebenwirkungen von MPA sind Anämie, Lymphozytopenie und Thrombozytopenie sowie gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit und Durchfall (62, 63). Diese sind durch seine proliferationshemmende Wirkung sowie eine lokale enterale Toxizität zu erklären (64). Zudem wurde ein erhöhtes Infektionsrisiko für Gewebe-invasive Infektionen mit dem Cytomegalievirus (CMV) bei Patienten mit MPA im Vergleich zu Patienten unter Azathioprin festgestellt (65). Azathioprin wird heute kaum mehr verwendet, da sich eine Überlegenheit von MPA in Bezug auf das Transplantatüberleben sowie das Auftreten akuter Rejektionen gezeigt hat (65).

3.3.2.4 *Alternative immunosuppressive Medikamente (Belatacept, mTOR-Inhibitoren)*

Alternativ zur oben beschriebenen Standardimmunsuppression aus Steroiden, CNI und MPA stehen ebenfalls weitere Medikamente zur Verfügung. Hier sind vor allem Belatacept und *Mammalian or mechanistic target of rapamycin* (mTOR) Inhibitoren zu nennen.

Belatacept bindet an CD80 und CD86 und verhindert damit die Bindung an das Kostimulatorische Molekül CD28 auf T-Zellen (66) und damit deren Aktivierung. In zwei randomisierten kontrollierten Studien (BENEFIT, BENEFIT-EXT) konnte erstmalig seit Einführung der CNI eine verbessertes Transplantatüberlebens durch ein neues Immunsuppressivum bis zu sieben Jahre nach Transplantation bei Einsatz ab Transplantation gezeigt werden (67, 68). Belatacept wurde in diesen Studien zusammen mit MPA und Steroid gegen Ciclosporin A, MPA und Steroid getestet. Inzwischen wird auch die Umstellung von Patienten von einem CNI auf Belatacept durch eine Phase 3b Studie unterstützt. Es zeigte sich eine verbesserte Nierenfunktion bei insgesamt 446 Patienten (1:1 randomisiert) die 6-60 Monate nach Transplantation von einer CNI-basierten Immunsuppression auf Belatacept umgestellt wurden (69). In der Praxis erfolgt die Umstellung oft bei eingeschränkter Transplantatfunktion oder dem Nachweis von CNI-Toxizität im Transplantat (70). In Bezug auf infektiöse Komplikationen muss besonders darauf hingewiesen werden, dass es unter Belatacept häufiger zu einer Reaktivierung des Epstein-Barr-Virus (EBV) kommt (71). Es ist bei EBV-negativen Empfängern kontraindiziert, da es das Risiko zur Entwicklung einer *post transplant lymphoproliferative disorder* (PTLD) erhöht.

Die Inhibition des mTOR-Signalweges stellen eine weitere alternative Therapieoption zu CNIs dar, jedoch ist ihre Anwendung nicht weit verbreitet. mTOR ist eine Serin/Threonin-Kinase, die die verschiedensten Prozesse der Zelle wie Proliferation und Differenzierung reguliert. Zunächst wurde angenommen, dass wie bei den CNIs der Haupteffekt über den IL-2 Signalweg vermittelt wird (72), neuere Erkenntnisse zeigen jedoch, dass der Wirkmechanismus viel komplexer ist (73). Der *de novo* Einsatz von mTOR-Inhibitoren wurde in drei großen, randomisierten, multizentrischen Studien untersucht (74-76). Statistisch war das Patienten- und Transplantatüberleben nach einem bzw. zwei Jahren vergleichbar, jedoch kam es in der mTOR Gruppe zu mehr Rejektionen (74-76). Es ist jedoch hervorzuheben, dass mTOR-Inhibition sich günstig auf infektiöse Komplikationen auswirken kann. Es existiert eine gute Evidenzlage zu einem reduzierten Auftreten von CMV-Infektionen unter mTOR-Inhibition (77).

3.3.3 Zusätzliche immunsuppressive Therapien

In besonderen Fällen, wie zum Beispiel vor einer ABO-inkompatiblen Lebendnierentransplantation, ist der Einsatz weiterer immunsuppressiver Medikamente und Verfahren notwendig um die Titer der A oder B (je nach Konstellation) Isoagglutinine im Lebendnierenspendenempfänger zu senken (78). Die Gefahr einer Isoagglutinin-vermittelten Abstoßung besteht vor allem in den vulnerablen ersten beiden Wochen nach Transplantation (79). Es werden direkt vor der Transplantation entweder Plasmapheresen, eine unspezifische Immunadsorption oder spezielle ABO-Immunoabsorptionssäulen die selektiv A- oder B-Isoagglutinine entfernen verwendet. Direkte vergleichende Studien über die Wertigkeit der verschiedenen Methoden existieren nicht (80, 81). In der klinischen Praxis werden die Verfahren zudem oft auch kombiniert angewendet. Fast alle Patienten vor geplanter ABO-inkompatiblen Lebendnierentransplantation erhalten ca. 4 Wochen vor Transplantation den monoklonalen CD20-Antikörper Rituximab (82). Dieser depletiert die peripheren B-Zellen nahezu komplett, langlebige Plasmazellen im Knochenmark bleiben jedoch unberührt (83). Auch in vielen weiteren Indikationen nach Transplantation ist Rituximab gebräuchlich, so zum Beispiel bei der Therapie einer antikörpervermittelten Abstoßungsreaktion (*antibody-mediated-rejection*, ABMR) (84), einer Rekurrenz der Grunderkrankung wie zum Beispiel der fokal segmentale Glomerulosklerose (FSGS) (85) oder der Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper (ANCA)-assoziierten Vaskulitis (AAV) (86). Rejektionen werden grundsätzlich mit einer Intensivierung der Immunsuppression therapiert, die je nach Schwere (eingeteilt nach der BANFF-Klassifikation (87)) und Art (T-Zell-vermittelte Rejektion (TCMR) oder ABMR) variiert. Als Goldstandard bei der TCMR gelten weiterhin Glukokortikoide (38). Bei schweren steroidresistenten Fällen wird ATG genutzt (88). Für die Therapie der AMBR gibt es keinen Konsens über eine optimale Therapie und so gibt es in der Literatur eine Reihe kleiner meist retrospektiver Studien, die verschiedenste Protokolle beschreiben (89). Die meisten dieser Protokolle

haben B und oder Plasmazellen zum Ziel (90-92), aber auch andere Strategien wie Komplementblockade (93, 94) und IL-6-Blockade (95, 96) werden beschrieben.

Zusammenfassend hängt also das Maß der kumulativ verabreichten medikamentösen Immunsuppression eines Patienten vom Zeitpunkt nach Transplantation, dem immunologischen Risiko, der individuellen Suszeptibilität für deren Wirkung im Patienten und eventuellen zusätzlichen Therapien der Abstoßungen oder eine Behandlung der Grunderkrankung ab.

In der vorliegenden Arbeit beschrieben wir die infektiösen Komplikationen unter einer hohen kumulativen Immunsuppression mit Rituximab (97).

3.1 INFEKTIÖSE KOMPLIKATIONEN NACH TRANSPLANTATION

Neben dem Maß der kumulativen Immunsuppression eines Patienten gibt es im Verlauf nach Transplantation Perioden, die für das Auftreten spezieller infektiöser Komplikationen prädestinieren (98). So ist zum Beispiel die frühe Phase nach Transplantation (1-4 Wochen) vom Auftreten von Infektionen durch chirurgische Komplikationen, nosokomialen bakterielle Infektionen sowie Infektionen, die vom Spender übertragen werden, geprägt (98-100). Vom Spender übertragen werden können Infektionen durch Viren, Bakterien, Mykobakterien und Pilze. Die Krankengeschichte und Sozialanamnese eines potentiellen Spenders wird im Vorfeld genau auf das mögliche Vorliegen einer Infektion geprüft. Mikrobiologische Untersuchungen und weitere klinische Untersuchungen (Bildgebung, Punktionen etc.) ergeben sich aus dem klinischen Zusammenhang von akuter Erkrankung sowie radiologischen und laborchemischen Parametern. Routinemäßig wird bei allen Spendern eine HCV-PCR durchgeführt. Sollte ein spezielles Risikoprofil vorliegen (z.B. i.v. Drogenabusus), wird der Spender ebenfalls per PCR und nicht nur serologisch auf HIV und HBV untersucht (100). Der Zeitraum bis zu einem Jahr nach Transplantation, in der die kumulative Immunsuppression noch sehr hoch ist, ist von der Reaktivierung intrinsischer und latenter Infektionen wie CMV, EBV sowie opportunistischen Infektionen wie *Pneumocystis jirovecii* (PJP) geprägt. Bei Patienten mit dann guter Transplantatfunktion und einem unkomplizierten Verlauf nach Transplantation, ohne die Notwendigkeit einer erneuten intensivierten Immunsuppressiven Therapie, überwiegen dann ambulant erworbene Infektionen und Harnwegsinfekte, wegen der veränderten anatomischen Begebenheiten (98, 101).

3.1.1.1 HCV-Infektion

Es besteht eine enge Assoziation einer chronischen HCV-Infektion mit einer CKD. Dialysepflichtige Patienten haben eine erhöhte Prävalenz von HCV-Infektionen (102). Zudem führt eine chronische HCV-

Infektion zu einer rascheren Progression einer CKD (103) und sie kann zu einer membranoproliferativen Glomerulonephritis führen (104). HCV ist ein umhülltes Virus aus der Hepacivirus Gattung (105). Es werden insgesamt sieben Genotypen mit über 60 Subtypen unterschieden (106). Die Prävalenz von HCV-Infektionen ist durch das Screening von Blutprodukten, ein systematisches Screening der Patienten in den Dialyseeinrichtungen, einer konsequenten Isolation infizierter Patienten, einer besseren Desinfektion von Medizinprodukten (Blutdruckmanschetten, Geräte etc.) und einer Maschinenseparation von Dialysegeräten (107) in den letzten Dekaden in Europa deutlich gesunken (102). Zudem gibt es seit 2011 neue Direct-acting Antivirals (DAAs), welche die Interferon-basierte Therapie der HCV-Infektion abgelöst haben (108, 109). Anfänglich wurden Sie noch spärlich eingesetzt und es gab verschiedene Einschränkungen in Bezug auf die Wirksamkeit. Inzwischen sind jedoch eine Vielzahl an Substanzen für verschiedene Situationen verfügbar (110). Grundsätzlich lassen sich die Substanzen in Polymeraseinhibitoren, Proteaseinhibitoren und NS5A-Inhibitoren einteilen (110). Pangenotypisch wirksam ist die Kombination Sofosbuvir/Velpatasvir sowie Glecaprevir/Pibrentasvir sowie das nicht mehr verfügbare Sofosbuvir/Daclatasvir (110, 111).

Die Therapie nierentransplantierter Patienten mit HCV war vor der Einführung der DAAs wegen der möglichen durch Interferon induzierten Abstoßungsreaktion nicht möglich (112, 113). Eine chronische HCV-Infektion verursacht neben hepatischer Komplikationen wie Leberfibrose, Leberzirrhose und hepatozellulären Karzinomen auch extrahepatische Komplikationen wie akute Rejektionen, eine erhöhte Rate an NODAT und verstärkt die sekundäre Immundefizienz (112). Gerade bei dieser vulnerablen Patientengruppe besteht also ein hoher Nutzen der Therapie einer bestehenden HCV-Infektion. Bei einigen Substanzen, zum Beispiel Sofosbuvir, besteht eine Einschränkung der Verwendung bei eingeschränkter Nierenfunktion wegen einer möglichen Akkumulation und potentieller Medikamenteninteraktionen (114).

In der vorliegenden Arbeit untersuchten wir daher die Pharmakokinetik von Daclatasvir, Sofosbuvir und GS-331007 (Metabolit von Sofosbuvir) in einer prospektiven Kohorte von HCV-positiven Nierentransplantatempfängern (115).

Als die Therapie mit DAAs als zunehmend sicher galt und sich keine wesentliche Akkumulation toxischer Metabolite zeigte und zudem die Wirksamkeit auch bei nierentransplantierten Patienten immer evidenter wurde (115), wurde auch der Ruf nach der optimalen Verwertung HCV-positiver Spenderorgane immer lauter. Die Wartezeit auf eine Spenderniere ist mit 8 Jahren unakzeptabel hoch (116). Zwischen 2017 und 2019 wurden insgesamt 128 Nieren von HCV-positiven Spendern angeboten, 32 % dieser Nieren wurden verworfen (Anfrage Eurotransplant) (117). Die erste Studie zur Transplantation von 10 Nieren HCV-positiver Spender (nur Genotyp 1) in HCV-negative Empfänger publizierte 2017 Goldberg *et al.* (118).

In der vorliegenden Arbeit beschreiben wir die Transplantation von HCV-positiven Spendernieren an negative Empfänger unter einer pangenotypischen Präexpositionsprophylaxe (PrEP) (117).

3.1.1.2 COVID-19

Nierentransplantierte Patienten zeigen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein enorm erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 (119). Die Mortalität hospitalisierter nierentransplantierte Patienten lag in einer kürzlich publizierten Metaanalyse, die insgesamt 5559 Patienten umfasste, bei 23 % (120) und ist damit 4-10 Mal höher als in der Allgemeinbevölkerung. Mit hoher Mortalität assoziierte Risikofaktoren waren Diabetes mellitus, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und aktive Krebserkrankungen. Abweichend von der Allgemeinbevölkerung war Übergewicht bei nierentransplantierten Patienten nicht mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (121). Die Daten in diesen Studien beziehen sich auf eine Phase bevor es die Möglichkeit zur Impfung gab und in der die Wildtyp- oder Alpha-Variante dominant waren (122).

3.2 IMPFANSPRECHEN NACH NIERENTRANSPLANTATION

Es ist lange bekannt, dass Patienten mit CKD und nierentransplantierte Patienten ein vermindertes Impfansprechen aufweisen (123-125). So sind z.B. für die Hepatitis B-Impfung adaptierte Impfprotokolle vorhanden (123, 126). Für Influenza ist ein adaptiertes Impfprotokoll aktuell für CKD und nierentransplantierte Patienten nicht empfohlen (124). Das verminderte Impfansprechen ist unter anderem Teil der Definition der vorliegenden sekundären Immundefizienz (26). Die meisten Impfungen, die Teil der Grundimmunisierung sind, haben die erwachsene Patienten bereits vor der Transplantation oder sogar der Dialysepflichtigkeit erhalten. Es sind dann nur noch Auffrischimpfungen unter Immunsuppression nötig (124).

Anders stellte sich dies 2021 dar, als Impfstoffe gegen das SARS-CoV-2 Virus zugelassen wurden. Eine rasche flächendeckende Immunisierung der Hochrisikopopulation ohne bestehende Grundimmunisierung wurde nötig. Wir konnten früh zeigen, dass Dialysepatienten ein verhältnismäßig gutes Impfansprechen aufweisen (127, 128) mit zwar niedrigeren Antikörpertitern, jedoch einer stabilen Serokonversionsrate. Nierentransplantierte Patienten zeigten im Gegensatz hierzu ein deutlich vermindertes Impfansprechen (129). In einer kürzlich veröffentlichten Metaanalyse von 13 Studien zeigte sich eine um 67 % geringere Serokonversion als bei gesunden Kontrollen (130). Als mögliche Risikofaktoren zeigten sich eine Medikation mit MPA, eine dreifach Immunsuppression, ein höheres Alter und eine kurze Zeit nach Transplantation (131). Auch eine dritte Impfung zeigte nur einen

moderaten zusätzlichen Effekt (132, 133). Trotz der fehlenden Serokonversion zeigten die meisten Patienten eine zwar verminderte jedoch vorhandene T-Zellimmunität (134). Auch eine vorhandene T-Zellimmunität war nicht in der Lage nierentransplantierte Patienten sicher vor einem schweren COVID-19 Verlauf zu schützen. So zeigte eine Analyse aus Großbritannien von 39.000 organtransplantierten Patienten, dass eine Impfung mit zwei Dosen keine Infektionen verhindert und die 28-Tage-Überlebensrate bei mit COVID-19 infizierten Patienten von 88,8 % auf 91,8 % steigt (135). Dies entspricht einer Verringerung des Sterberisikos bei geimpften Patienten um 20 %, verglichen mit einer 68-fachen Verringerung des Sterberisikos in der Allgemeinbevölkerung durch Impfung (136, 137).

Um den Impferfolg bei nierentransplantierten Patienten zu verstehen, untersuchten wir die serologische sowie antigen-spezifische B-Zellantwort bei nierentransplantierten Patienten nach zwei Impfungen mit BNT162b2 (138).

Weiterhin untersuchten wir die serologische B- und T-Zellimpfantwort nach einer dritten Impfung mit BNT162b2 oder ChAdOx1 (133).

4 EIGENE ARBEITEN

4.1 INCIDENCE OF INFECTIOUS DISEASE AND MALIGNANCIES AFTER RITUXIMAB THERAPY IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS: RESULTS FROM A COHORT IN GERMANY

Der monoklonale Antikörper Rituximab wird im Rahmen einer Nierentransplantation häufig bei Patienten vor einer geplanten ABO-inkompatiblen Lebendspende angewendet (139) und selten zur Desensibilisierung hochimmunisierter Nierentransplantatempfänger vor einer Transplantation (140). Nach erfolgter Nierentransplantation findet Rituximab Anwendung in der Therapie einer ABMR (84), einer Rezidiv der Grunderkrankung wie zum Beispiel FSGS (85) oder der AAV (86). Rituximab ist aktuell für die Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen, Chronisch Lymphatischer Leukämie, Rheumatoider Arthritis, AAV sowie Pemphigus vulgaris in der Europäischen Union zugelassen (141). In allen anderen Indikationen ist die Gabe eine *off-label* Anwendung. Insgesamt haben bisherige Untersuchungen eine gute Verträglichkeit (142) verbunden mit einem erhöhten Risiko für schwere bakterielle und virale Infektionen gezeigt (143, 144).

In der vorliegenden Arbeit haben wir im Rahmen einer retrospektiven Beobachtungsstudie (German Registry on Autoimmune Diseases (145)) die Daten von 63 nierentransplantierten Patienten ausgewertet, die zwischen 2006 und 2013 Rituximab erhalten haben. Die mediane Nachbeobachtungszeit der Patienten lag bei 42 Monaten (1-109). Die Indikationen für die Verabreichung von Rituximab waren ABO-inkompatible Nierentransplantation (n=23), Rezidiv von FSGS nach Transplantation (n=9), ABMR (n=25) und Desensibilisierung (n=6). Infektionen wurden nach den standardisierten Kriterien der Infectious Diseases Society of America klassifiziert (146). Bei 36/63 (57 %) der Patienten trat mindestens eine schwere Infektion auf. Von den insgesamt 88 Infektionen traten 74 schwere bakterielle Infektionen, 5 schwere virale Infektionen, 3 schwere Pilzinfektionen, 2 kombinierte schwere bakterielle und Pilzinfektionen und 4 kombinierte schwere Infektionen durch Pilze, Bakterien und Viren auf.

Insgesamt zeigte sich eine hohe Inzidenz schwerer Infektionen bei nierentransplantierten Patienten nach Rituximabgabe. Die meisten Infektionen traten innerhalb von 6 Monaten nach der Gabe von Rituximab auf.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit:

1: **Schrezenmeier E**, Budde K, Staeck O, Lehner L, Duerr M, Khadzhynov D, Dörner T, Halleck F. Incidence of Infectious Disease and Malignancies After Rituximab Therapy in Kidney Transplant Recipients: Results From a Cohort in Germany. *Transplant Proc.* 2017 Dec;49(10):2269-2273.

<https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2017.09.042>

Abstract

Background: Rituximab is frequently used in solid organ transplantation off-label, especially in patients with renal allografts. Few data are available on the safety aspects of solid organ transplant recipients receiving rituximab. There is a knowledge gap on long-term follow-up data, in particular on infectious complications.

Patients and methods: A retrospective observational registry study (German Registry on Autoimmune Diseases) comprising a total of 681 patients was conducted. The data of 63 adult kidney transplant recipients who received rituximab between 2006 and 2013 were used in this analysis.

Results: Median follow-up was 42 (1–109) months. At least 1 severe infection occurred in 57% of patients. The median time between the first rituximab infusion and the first infection was 4 (1–48) months. Of the overall 88 infections, 74 were severe bacterial infections, 5 were severe viral infections, 3 were severe fungal infections, 2 were combined severe bacterial and fungal infections, and 4 were combined severe viral, fungal and bacterial infections. Seven patients died during the observational period, 2 of them due to infectious complications. In the observational period, 1 case of squamous cell carcinoma but no other malignancies were observed.

Conclusion: Consistent with previous data, a high incidence of infections was observed after rituximab treatment in kidney transplant recipients. Most infections occurred within 6 months after rituximab initiation. With more than 3 years of follow-up, we were able to document a low incidence of secondary malignancies after rituximab with only 1 case in our cohort.

4.2 PHARMACOKINETICS OF DACLATASVIR, SOFOSBUVIR, AND GS-331007 IN A PROSPECTIVE COHORT OF HEPATITIS C VIRUS-POSITIVE KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS

Daclatasvir und Sofosbuvir stellen eine pangenotypische Therapieoption bei Hepatitis C dar. Daclatasvir wird vor allem biliär eliminiert, Sofosbuvir jedoch vor allem renal, daher ist eine Anwendung aktuell nur bei Patienten mit einer errechneten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) über 30 ml/min möglich (147). Die Konzentration des inaktiven Metaboliten GS-331007, der jedoch >90 % der systemischen Exposition ausmacht, korreliert mit der eGFR bei gesunden Probanden (114). In der vorliegenden Studie haben wir Plasmaproben von 16 HCV-positiven nierentransplantierten Patienten, die Daclatasvir und Sofosbuvir erhalten haben zu 4 Zeitpunkten (Tage 1, 7, 14, 21, 56 und 84 danach Beginn der Behandlung) mittels Ultraperformance-Flüssigkeitschromatographie-Quadrupol-Flugzeitmassenspektrometrie auf die Konzentration von Daclatasvir, Sofosbuvir und GS-331007 untersucht. In unserer Kohorte fanden wir keinen Unterschied der *areas under the concentration-time curve* (AUC) von Daclatasvir, Sofosbuvir, and GS-331007 zwischen Patienten mit einer eGFR \geq oder $<$ 60 mL/min. Wir konnten ebenfalls eine signifikante Korrelation der GS-331007 Talspiegel mit der eGFR feststellen. Eine Kumulation von GS-331007 über die Behandlungszeit trat auch bei Patienten mit einer eGFR von $<$ 60 mL/min nicht auf.

Eine eingeschränkte eGFR führte in unserer Kohorte nicht zur Akkumulation eines potentiell toxischen Metaboliten was die Basis unserer Folgestudie und des Einsatzes von Sofosbuvir zum Zeitpunkt der Nierentransplantation darstellte (siehe Abschnitt 4.3).

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit:

Schrezenmeier E, Hoffmann F, Jaeger C, Schrezenmeier J, Lisek J, Glander P, Algharably E, Kreutz R, Budde K, Duerr M, Halleck F. Pharmacokinetics of Daclatasvir, Sofosbuvir, and GS-331007 in a Prospective Cohort of Hepatitis C Virus-Positive Kidney Transplant Recipients. *Ther Drug Monit.* 2019Feb;41(1):53-58.

<https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000567>

Background: Limited data exist on the pharmacokinetic profile of novel direct-acting antivirals in kidney transplant recipients. Daclatasvir is primarily eliminated through the biliary route and sofosbuvir through the renal route; here, we report the pharmacokinetic profile of combined treatment with these compounds in a prospective study of hepatitis C virus (HCV)-positive kidney transplant recipients (EudraCT: 2014-004551-32).

Methods: In this study, plasma samples of 16 HCV-positive kidney transplant recipients receiving daclatasvir and sofosbuvir were collected at 4 time points at days 1, 7, 14, 21, 56, and 84 after start of treatment. Inclusion criteria were stable graft function and an estimated glomerular filtration rate (eGFR) >30 mL/min/1.73 m. Daclatasvir, sofosbuvir, and GS-331007 (inactive metabolite of sofosbuvir) plasma concentrations were determined using ultra-performance liquid chromatography quadrupole time-of-flight mass spectrometry.

Results: All patients showed a rapid virological response with HCV RNA below the detection limit 21 days after the start of therapy (medium time to viral clearance). No difference of the areas under the concentration-time curve (AUC) of daclatasvir, sofosbuvir, and GS-331007 was observed between patients with an eGFR below or ≥ 60 mL/min. For GS-331007, no relevant changes of trough levels were observed over time. Mean GS-331007 trough levels were 339.5 ± 174.9 ng/mL in patients with an eGFR ≥ 60 mL/min and 404.3 ± 226 ng/mL in patients with an eGFR <60 mL/min at day 7 ($P = 0.52$). At day 84, GS-331007 trough levels were 357.8 ± 200.8 and 404.2 ± 70.2 ng/mL in patients with an eGFR ≥ 60 mL/min and in patients with an eGFR <60 mL/min, respectively ($P = 0.51$). The accumulation ratios of renally eliminated GS-331007 for AUC and C_{max} did not significantly differ between the 2 eGFR groups at day 7.

Conclusions: An impaired eGFR (30-60 mL/min) does not lead to a dose accumulation of daclatasvir, sofosbuvir, and GS-331007. This study provides the rationale for future studies investigating the pharmacokinetic profile of sofosbuvir-based HCV treatment in kidney transplant recipients with an eGFR <30 mL/min.

4.3 PAN-GENOTYPE PRE-EXPOSURE PROPHYLAXIS (PREP) ALLOWS TRANSPLANTATION OF HCV-POSITIVE DONOR KIDNEYS TO NEGATIVE TRANSPLANT RECIPIENTS

Patienten auf der Transplantationswarteliste haben in Deutschland eine lange Wartezeit von bis zu 5-10 Jahren (148). Durch die lange Wartezeit steigt vor allem die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität der Patienten (149). Ziel ist es seit Jahren den Spenderpool zu vergrößern und damit die Wartezeit der Patienten zu verkürzen. Eine von vielen Optionen ist hierbei Organe HCV-infizierter Spender zu nutzen, die zuvor in einem Drittel der Fälle ungenutzt verloren gingen und keinen passenden Empfänger fanden.

In der vorliegenden prospektiven Studie untersuchten wir ein pangenotypisches Therapieprotokoll mit Daclatasvir und Sofosbuvir als Präexpositionsprophylaxe vor der Transplantation eines HCV-positiven Spenderorgans in einen HCV-negativen Empfänger. Eine Transplantation mit HCV-positiven Organen wurde einer ausgewählten Patientenkohorte angeboten, die eine hohe voraussichtliche Wartezeit hatten und besonders von einer schnellen Transplantation profitieren. Die Patienten wurden in einem zweistufigen Aufklärungsprozess ausführlich aufgeklärt. Insgesamt haben wir 7 Transplantationen in HCV-negative Empfänger von 4 HCV-positiven Spendern durchgeführt. Die Studienteilnehmer erhielten bereits nach $24,7 \pm 16,1$ Tagen ein Organangebot. Dies liegt deutlich unter der durchschnittlichen Wartezeit. Alle drei Patienten, die eine Niere von einem virämischen Spender erhalten hatten, wiesen kurz nach der Transplantation nachweisbare, aber sehr geringe Mengen an HCV-RNA auf, die höchstwahrscheinlich passiv vom Spendergewebe oder -plasma übertragen wurden. Die Patienten wurden $2,4 (\pm 0,53)$ Jahre nachbeobachtet, zeigten eine hervorragende Transplantatfunktion und keinen Hinweis auf eine HCV-Transmission durch das Transplantat. Ein Patient verstarb ein Jahr nach Transplantation an einer Methicillin-sensibler Staphylococcus aureus-Sepsis.

Zusammenfassend stellt die Transplantation von Nieren von HCV-positiven Spendern in HCV-negative Empfänger unter einer Präexpositionsprophylaxe eine Möglichkeit zur Verwendung dieser Organe dar.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit:

Duerr M, Liefeldt L, Friedersdorff F, Choi M, Öllinger R, Hofmann J, Budde K, **Schrezenmeier E***, Halleck F*. Pan-Genotype Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) Allows Transplantation of HCV-Positive Donor Kidneys to Negative Transplant Recipients. J Clin Med. 2020 Dec 29;10(1):89.

*equal contribution

<https://doi.org/10.3390/jcm10010089>

Transplant candidates are facing incremental mortality risks on the waiting list. Here, we report a novel strategy to expand the donor pool by including hepatitis C seropositive (HCV+) donors. We investigated a pre-exposure prophylactic (PrEP) treatment with direct-acting antivirals (DAA) to allow transplantation for HCV seronegative (HCV-) kidney transplant recipients (KTR) with the aim to prevent HCV infection post transplantation. In this prospective trial, a pan-genotypic PrEP with daclatasvir and sofosbuvir once daily for 12 week was administered at transplantation. The primary endpoint sustained virological negativity (SVN) 12 weeks after the end of PrEP. Seven patients received a transplantation from four HCV+ donors. Accumulated waiting time was 70 ± 31.3 months already. Of note, study subjects underwent transplantation 24.7 ± 16.1 days after given consent. All KTR developed excellent graft function without any rejection episodes. One patient died with a functioning graft due to sepsis 13 months after transplantation. PrEP demonstrated efficacy with no signs of HCV transmission with excellent tolerability. Two out of four HCV+ donors were viremic at the time of explantation. Interestingly, KTR developed HCV antibodies also from non viremic donors. The acceptance of HCV+ donor was safe and reduced waiting time under the protection of PrEP DAA in kidney transplantation.

4.4 IMPAIRED HUMORAL IMMUNITY TO SARS-CoV-2 BNT162B2 VACCINE IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS AND DIALYSIS PATIENTS

Patienten unter Nierenersatztherapie haben ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf einer COVID-19 Erkrankung, daher wurden sie im Rahmen der Impfkampagne gegen SARS-CoV-2 bereits Anfang 2021 geimpft. Von vielen anderen Impfungen, z.B. Hepatitis B ist bekannt, dass Patienten unter Nierenersatztherapie ein vermindertes Impfansprechen aufweisen (123). In der vorliegenden Arbeit haben wir das Impfansprechen auf zwei Impfungen mit dem Impfstoff BNT162b2 der Firma Biontech/Pfizer bei 35 gesunden Kontrollen, 44 Dialysepatienten und 40 nierentransplantierten Patienten untersucht. Neben der humoralen Antwort, die wir durch einen *Enzyme-linked Immunosorbent Assay* (ELISA) auf IgG und IgA Antikörper gegen das Spike-1 Protein (S1) und einen Surrogat-Neutralisationstest untersucht haben, wurde besonders die antigen-spezifische B-Zellantwort analysiert.

Es zeigte sich, dass die humorale Impfantwort von Dialysepatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen sowohl vermindert als auch verspätet ist. Unter den nierentransplantierten Patienten zeigte sich bis auf einen Patienten mit einer zuvor unentdeckten SARS-CoV-2 Infektion, welche wir durch einen serologischen Nachweis von Antikörpern gegen das Nucleocapid-Antigen nachweisen konnten, kein serologisches Impfansprechen. Antigen-spezifische B-Zellen, die gegen die *receptor binding domain* (RBD) des S1 Proteins gerichtet sind, waren bei gesunden Kontrollen vor allem in der Plasmablastenpopulation zu finden. Bei Dialysepatienten und nierentransplantierten Patienten jedoch vermehrt in *pre-switch* Gedächtnis-B-Zellen und im naiven B-Zellkompartiment. Der prozentuale Anteil und die absolute Anzahl antigen-spezifischer Plasmablasten an Tag 7 nach zweiter Impfung korrelierte mit dem serologischen Ansprechen in unserer Kohorte. Diese Daten zeigten uns, dass die durch Dialyse und Transplantation induzierte Immunsuppression zu einer verminderten Proliferation von Plasmablasten und damit zu einer verminderten bzw. nicht vorhandenen Antikörperproduktion führt.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit:

Rincon-Arevalo H, Choi M, Stefanski AL, Halleck F, Weber U, Szelinski F, Jahrsdörfer B, Schrezenmeier H, Ludwig C, Sattler A, Kotsch K, Potekhin A, Chen Y, Burmester GR, Eckardt KU, Guerra GM, Durek P, Heinrich F, Ferreira-Gomes M, Radbruch A, Budde K, Lino AC, Mashreghi MF, **Schrezenmeier E^{*#}**, Dörner T*. Impaired humoral immunity to SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients and dialysis patients. *Sci Immunol.* 2021 Jun 15;6(60):eabj1031.

***# equal contribution, corresponding author**

<https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abj1031>

Patients with kidney failure are at increased risk for SARS-CoV-2 infection making effective vaccinations a critical need. It is not known how well mRNA vaccines induce B and plasma cell responses in dialysis patients (DP) or kidney transplant recipients (KTR) compared to healthy controls (HC). We studied humoral and B cell responses of 35 HC, 44 DP and 40 KTR. Markedly impaired anti-BNT162b2 responses were identified among KTR and DP compared to HC. In DP, the response was delayed (3-4 weeks after boost) and reduced with anti-S1 IgG and IgA positivity in 70.5% and 68.2%, respectively. In contrast, KTR did not develop IgG responses except one patient who had a prior unrecognized infection and developed anti-S1 IgG. The majority of antigen-specific B cells (RBD+) were identified in the plasmablast or post-switch memory B cell compartments in HC, whereas RBD+ B cells were enriched among pre-switch and naïve B cells from DP and KTR. The frequency and absolute number of antigen-specific circulating plasmablasts in the cohort correlated with the Ig response, a characteristic not reported for other vaccinations. In conclusion, these data indicated that immunosuppression resulted in impaired protective immunity after mRNA vaccination, including Ig induction with corresponding generation of plasmablasts and memory B cells. Thus, there is an urgent need to improve vaccination protocols in patients after kidney transplantation or on chronic dialysis.

4.5 B AND T CELL RESPONSES AFTER A THIRD DOSE OF SARS-CoV-2 VACCINE IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS

Bereits früh nach Bekanntwerden der ersten Daten zum deutlich verminderten Ansprechen nierentransplantierte Patienten auf die Impfungen sowohl mit dem mRNA Impfstoff von Biontech/Pizer, als auch mit dem Vektorimpfstoff der Firma Astra Zeneca wurde eine dritte Impfung für nierentransplantierte Patienten erwogen.

Wir führten eine dritte Impfung mit entweder einem mRNA Impfstoff (BNT162b2) oder einem Vektorimpfstoff (ChAdOx1) bei insgesamt 25 nierentransplantierten Patienten durch und untersuchten das serologische Ansprechen sowie die antigen-spezifische B- und T-Zellantwort.

Nach einer dritten Impfung serokonvertierten 9/25 (36 %) der zuvor seronegativen Patienten (anti-S1 IgG) bis zum Tag 27 nach Impfung. Es zeigte sich kein Unterschied der Serokonversionsrate zwischen homolog (3x mRNA) oder heterolog (2x mRNA, 1x Vektor) geimpften Patienten. Eine Patientin entwickelte trotz drei Impfungen kurz nach der dritten Impfung einen schweren COVID-19 Verlauf. Die zellulären Analysen zeigten signifikant erhöhte antigen-spezifische B-Zellen (RBD+) an Tag 7 nach dem Booster. Zudem zeigten sich unter den serokonvertierten Patienten mehr antigen-spezifische CD4+ T-Zellen nach Stimulation mit einem Spikepeptidpool. Die CD4+ T-Zellen der serokonvertierten Patienten waren zudem häufiger IL-2 und IL-4 positiv. In der Gesamtkohorte blieb der Anteil der Patienten mit antigen-spezifischer T-Zellantwort jedoch unverändert.

Unsere Arbeit zeigte zwar eine geringgradig verbessertes Impfansprechen nach drei Impfungen, jedoch wurde auch deutlich, dass weitere Anpassungen des Impfgregimes für nierentransplantierte Patienten nötig sind.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit:

Schrezenmeier E, Rincon-Arevalo H, Stefanski AL, Potekhin A, Straub-Hohenbleicher H, Choi M, Bachmann F, Pross V, Hammett C, Schrezenmeier H, Ludwig C, Jahrsdörfer B, Lino A, Eckardt KU, Kotsch K, Döerner T, Budde K, Sattler A, Halleck F. B and T Cell Responses after a Third Dose of SARS-CoV-2 Vaccine in Kidney Transplant Recipients. *J Am Soc Nephrol.* 2021 Oct 19;32(12):3027–33.

<https://doi.org/10.1681/ASN.2021070966>

Background: Accumulating evidence suggests that solid organ transplant recipients, as opposed to the general population, show strongly impaired responsiveness towards standard SARS-CoV-2 mRNA-based vaccination, demanding alternative strategies for protection of this vulnerable group.

Methods: In line with recent recommendations, a third dose of either heterologous ChAdOx1 (AstraZeneca) or homologous BNT162b2 (BioNTech) was administered to 25 kidney transplant recipients (KTR) without humoral response after 2 doses of BNT162b2, followed by analysis of serological responses and vaccine-specific B- and T-cell immunity.

Results: 9/25 (36%) KTR under standard immunosuppressive treatment seroconverted until day 27 after the third vaccination, while one patient developed severe COVID-19 infection immediately after vaccination. Cellular analysis seven days after the third dose showed significantly elevated frequencies of viral spike protein receptor binding domain specific B cells in humoral responders as compared to non-responders. Likewise, portions of spike-reactive CD4+ T helper cells were significantly elevated in seroconverting patients. Furthermore, overall frequencies of IL-2+, IL-4+ and polyfunctional CD4+ T cells significantly increased after the third dose, whereas memory/effector differentiation remained unaffected.

Conclusions: Our data suggest that a fraction of transplant recipients benefits from triple vaccination, where seroconversion is associated with quantitative and qualitative changes of cellular immunity. At the same time, the study highlights that modified vaccination approaches for immunosuppressed patients still remain an urgent medical need.

5 DISKUSSION

Infektiöse Komplikationen nach Nierentransplantation stellen ein relevantes klinisches Problem dar, das sich negativ auf das Patienten- und Transplantatüberleben auswirkt (150). In der vorliegenden Habilitationsarbeit beschäftigten wir uns mit der Therapie und Prophylaxe dieser Komplikationen.

5.1 INFEKTIÖSE KOMPLIKATIONEN NACH RITUXIMABGABE

Der monoklonale Antikörper Rituximab wird in vielen Indikationen eingesetzt, unter anderem auch bei nierentransplantierten Patienten, wobei es sich in den meisten Indikationen um einen *off-label* Einsatz handelt.

In unserer Arbeit konnten wir eine hohe Rate schwerer Infektionen früh nach der Gabe von Rituximab feststellen (97). Bei den untersuchten Patienten handelte es sich um Patienten, die Rituximab wegen einer ABO-inkompatiblen Nierentransplantation, einer Rekurrenz einer FSGS nach Transplantation, einer ABMR oder ihm Rahmen einer Desensibilisierung erhalten haben und damit einer hohen kumulativen Immunsuppression ausgesetzt waren. Die überwiegende Zahl der Infektionen waren schwere bakterielle Infektionen, davon waren 34 lebensbedrohlich.

Auch weitere Autoren beschäftigten sich mit infektiösen Komplikationen nach Rituximabgabe bei nierentransplantierten Patienten. In der Studie von Kamar *et al.* beobachteten die Autoren eine Rate von 45 % schwerer Infektionen in der Rituximabgruppe. Dies war nicht unterschiedlich zu einer passenden Kontrollgruppe, die kein Rituximab erhalten hat (151). Jedoch zeigte sich eine deutlich höhere Rate an Pilzinfektionen in der Rituximabgruppe, sowie eine höhere Rate an Todesfällen aufgrund infektiöser Komplikationen. In dieser Studie konnte die kombinierte Gabe mit ATG, Rejektionstherapien im Allgemeinen sowie das Alter als Risikofaktoren für den Tod durch infektiöse Komplikationen unter Rituximab identifiziert werden (151). In einer weiteren Arbeit untersuchten Grim *et al.* den Einfluss einer Rituximabgabe bei ABO-inkompatiblen Lebendspendeempfängern und bei Patienten, die mit einem positiven Crossmatch transplantiert wurden. In ihrer Kohorte lag die Rate an schweren Infektionen bei 48 % und damit deutlich höher als in einer historischen Kontrolle, die in dieser Arbeit als Vergleichsgruppe herangezogen wurde. Die Ergebnisse der Studie sind vergleichbar mit unseren Daten (152). Auch die Arbeit von Habicht *et al.* konnte die erhöhte Inzidenz von Infektionen nach ABO-inkompatibler Lebendnierentransplantation bestätigen (153).

In einer kürzlich erschienenen Arbeit, die schwere Infektionen nach Rituximabgabe bei 144 Patienten mit Autoimmunnierenerkrankung untersuchte, wurden eine eingeschränkte Nierenfunktion, eine als nephrotisches Syndrom definierte Proteinurie sowie eine begleitende Therapie der Patienten mit Glucokortikoiden als Risikofaktoren für das Auftreten einer schweren Infektion nach Rituximabgabe identifiziert (154). In dieser Kohorte traten schwere Infektionen nur bei 17,4% der Patienten meist innerhalb der ersten 3 Monate nach Rituximabgabe auf. In unserer Kohorte lag der Anteil der Patienten, bei denen eine schwere Infektion auftrat, mit 57% deutlich höher (97). Dies ist am wahrscheinlichsten dadurch zu erklären, dass die kumulative immunsuppressive Komedikation bei transplantierten Patienten deutlich höher ist als bei Patienten mit z.B. Vaskulitis oder Glomerulonephritis. Auch die Art der Infektionen unterscheidet sich deutlich mit vorrangig pulmonalen Infektionen bei Patienten mit Autoimmunnierenerkrankung und vorrangig Harnwegsinfekten in der Transplantationskohorte (97, 154). Dies ist ätiologisch durch die veränderte Anatomie nach Transplantation und die insgesamt hohe Rate an Harnwegsinfektionen zu erklären (101), die meist jedoch nicht sehr schwer verlaufen. In einer Analyse aus Finnland wurden zwischen 1990 und 2012 die Gründe für einen Tod durch Infektion bei nierentransplantierten Patienten untersucht. Das Risiko durch eine Infektion zu versterben war über die Jahrzehnte rückläufig. Die am häufigsten zum Tod führenden Infektionen waren bakterielle Infektionen (155).

Die Studien in nierentransplantierten Patienten haben gemeinsam, dass Rituximab zusätzlich zu einer ohnehin schon hohen kumulativen Immunsuppression, zum Beispiel im Rahmen der Rejektionstherapie oder zusammen mit der Induktionstherapie, verabreicht wurde. Unsere Studie weist die Limitation einer retrospektiven Studie ohne Kontrollgruppe auf. Ein kausaler Zusammenhang zwischen einer Rituximabgabe und einer schweren Infektion kann aus diesen Daten nicht abgeleitet werden. Dennoch sind deskriptive Kohorten und Registerdaten wichtig, um Häufigkeit und Schwere potentieller Komplikationen unter einem *off-label* Einsatz zu identifizieren (145).

5.2 ANWENDUNG VON DAAs BEI NIERENTRANSPLANTIERTEN PATIENTEN

DAAs haben durch hervorragende Effektivität und Sicherheit die Therapie der HCV-Infektion revolutioniert (156). Schnell wurden sie auch bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und bei Patienten nach Nierentransplantation eingesetzt (112). Verschiedene Substanzen stehen inzwischen in der Kombinationstherapie zur Verfügung. Pangenotypisch wirksam ist die Kombination Sofosbuvir/Velpatasvir sowie Glecaprevir/Pibrentasvir. Daclatasvir wurde vom Hersteller vom Markt genommen und ist in Deutschland aktuell nicht mehr verfügbar (110, 111). Die aktuelle Empfehlung für eine vereinfachte Behandlung bei Patienten ohne dekompensierte Leberzirrhose, eGFR <30 ml/min, Koinfektion mit Hepatitis B oder HIV, Schwangerschaft oder lebertransplantierte Patienten

besteht entweder aus Glecaprevir (300 mg)/Pibrentasvir (120 mg) für 12 Wochen unabhängig vom Genotyp oder Sofosbuvir (400 mg)/Velpatasvir (100 mg) ebenfalls für 12 Wochen (157, 158).

In der hier beschriebenen Arbeit beschäftigten wir uns mit der Pharmakokinetik von Daclatasvir und Sofosbuvir bei nierentransplantierten Patienten (115). In der Studie wurden insgesamt 16 nierentransplantierte Patienten mit einer chronischen HCV-Infektion prospektiv mit Daclatasvir und Sofosbuvir therapiert (111). Es wurden nur Patienten mit einer eGFR >30 ml/min eingeschlossen. Die Patienten waren im Median ca. 10 Jahre nach Transplantation und hatten eine stabile Transplantatfunktion (111). Vier dieser 16 Patienten wurden in der Vergangenheit mit Interferon therapiert. Ein Patient hatte einen HCV Rückfall 4 Wochen nach Ende der Therapie mit Daclatasvir und Sofosbuvir wegen einer Resistenz in der NS5A-Region (Angriffsstelle von Daclatasvir) (159) und erhielt eine weitere Therapie mit Velpatasvir/Voxilaprevir/Sofosbuvir worunter eine *Sustained virological response* (SVR) nach 12 Wochen erreicht werden konnte (111). Die Spiegel der Immunsuppressiva zeigten sich im Verlauf stabil (111). Für Sofosbuvir wurde in vorherigen Studien eine Korrelation des toxischen Metaboliten GS-331007 mit der eGFR beschrieben (114) zudem wurde eine Verschlechterung der Transplantatfunktion unter Sofosbuvirtherapie beschrieben (160). Wir stellten uns daher die Frage, ob es zu einer Akkumulation toxischer Metabolite bei nierentransplantierten Patienten mit eingeschränkter eGFR unter DAA Therapie kommt. In unserer Studie hatte die eGFR keinen signifikanten Einfluss auf die GS-331007- und Sofosbuvir-Expositionen was durch eine stabile Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (*Area under the curve* (AUC)) und Spitzenkonzentration (C_{max}) angezeigt wurde (115). In unserer Kohorte waren sowohl die eGFR als auch die Proteinurie über die Dauer der Therapie stabil, Leberfunktionparameter wie AST und ALT waren am Ende der Therapie gebessert (115). Die Therapie verbesserte ebenfalls den Glukosemetabolismus der Patienten, was sich an niedrigeren 2h-Glukose Werten in einem 75g oralen Glukosetoleranz-Test zeigte (111). Es ist bereits länger bekannt, dass sich neben den hepatischen Komplikationen der HCV-Infektion auch extrahepatische Komplikationen unter HCV-Eradikation bessern (160). Neben einer gestörten Glukosetoleranz gehören auch Glomerulonephritiden zu den extrahepatischen Manifestationen. Wir konnten in einem Fallbericht über eine Rekurrenz einer HCV-assoziierten membranproliferativen Glomerulonephritis bei einer nierentransplantierten Patientin eine Erholung der Transplantatfunktion unter einer Therapie mit Daclatasvir und Simeprevir beschreiben (104). Auch histologisch war die Glomerulonephritis im Verlauf gebessert (104).

Die Daten zur fehlenden Akkumulation toxischer Metaboliten von Sofosbuvir unter reduzierter eGFR sowie die stabilen Spiegel der Immunsuppression ebneten den Weg für eine weitere hier beschriebene Studie in der Organe von HCV-positiven Spendern an HCV-negative Empfänger transplantiert wurden (117). Wie bereits oben beschrieben stellt dies eine Möglichkeit dar, das Verwerfen von

Spenderorganen zu verhindern (161). Der erste Bericht über die geplante Transplantation HCV-positiver Spenderorgane in HCV-negative Empfänger kam von Goldberg *et. al* im Jahr 2017 (118). Hier wurden die Patienten mit Grazoprevir und Elbasvir behandelt. Dieses DAA Regime deckt nur die Genotypen 1 und 4 ab und bringt damit weitere organisatorische Herausforderungen mit sich, da der HCV-Genotyp bekannt sein muss oder noch bestimmt werden muss (118). Dies ist nicht überall und zu jeder Tageszeit schnell machbar, daher ist ein pangenotypischer Therapieansatz von großem Vorteil und verhindert Verzögerungen in der Allokation. In unserer Studie wurden 7 Nieren HCV-positiver Spender transplantiert. Vier dieser Nieren waren von 2 HCV-Antikörper positiven aber RNA-negativen Spendern, 3 Nieren waren von 2-HCV Antikörper und RNA-positiven Spendern (117). Die Spender waren jung und sind alle an einer Drogenüberdosis verstorben. Dies erklärt die Notwendigkeit bei diesen Spendern verstärkt nach anderen Koinfektionen wie Hepatitis B und HIV zu suchen. In den Patienten, die eine Niere von einem Spender mit HCV-Virämie erhalten hatten, war kurz nach Transplantation HCV-RNA nachweisbar, welche am ehesten mit Restblut übertragen wurde. Die folgenden PCRs waren jedoch immer negativ (117).

Inzwischen gibt es viele Studien, die die Sicherheit einer HCV-Präexpositionsprophylaxe und auch Postexpositionprophylaxe untersuchen. In einer kürzlich erschienenen Metaanalyse wurden 35 Studien mit insgesamt 852 organtransplantierten Patienten zusammengefasst. Alle nachbeobachteten Patienten erreichten eine SVR nach 12 Wochen und somit gilt das Verfahren als extrem sicher und HCV-positive Organe sollten regulär allokiert werden (161).

5.3 VERMINDERTES IMPFANSPRECHEN BEI NIERENTRANSPLANTIERTEN PATIENTEN

Impfstoffe gegen SARS-CoV-2 sind hocheffektiv und reduzieren sehr deutlich das Risiko eines schweren Verlaufs und Tod durch COVID-19 (162-165). Eine der wenigen Patientengruppen auf welche dies nicht zutrifft, sind Patienten nach Organtransplantation (135). Sie weisen trotz Impfung eine hohe Mortalität bei einer Infektion mit SARS-CoV-2 auf (135). Daher werden Parameter benötigt, mit denen ein Impfansprechen und ausreichender Impfschutz vorhergesagt werden kann. Mehrere große Arbeiten zeigten, dass der Impftiter als ein möglicher Biomarker für Impfschutz geeignet ist, unter anderem auch bei Dialysepatienten (166, 167). Der Vorteil von Antikörpertitern ist die breite und flächendeckende Verfügbarkeit im Vergleich zu zellulären Assays, wie zum Beispiel dem Interferon-Gamma-Release Assay. Ob Antikörpertiter auch ein Korrelat des Impfschutzes bei neuen Varianten wie zum Beispiel Omikron sind, bleibt abzuwarten. Erste Daten weisen aber darauf hin, dass zur Neutralisation von Omikron höhere Antikörpertiter benötigt werden (168, 169), dass die vorhandene T-Zellantwort jedoch sicher vor einem schweren Verlauf der Erkrankung schützt (170-173).

In der vorliegenden Arbeit zeigten wir bereits Anfang 2021, dass nierentransplantierte Patienten eine verminderte Impfantwort ausbilden (138). Dies zeigte sich zum einen an einer fehlenden Serokonversion in anti-Spike IgG und IgA sowie dem Fehlen neutralisierender Antikörper, zum anderen sahen wir eine fast vollständig fehlende Induktion antigen-spezifischer Plasmablasten. Für die Detektion antigen-spezifischer B-Zellen haben wir einen Assay entwickelt, bei dem das RBD-Protein der Spikedomäne des SARS-CoV-2 Virus verwendet und markiert wird, welches Bestandteil der mRNA Impfstoffe BNT162b2, mRNA-1273 und auch des Vektorimpfstoffs ChAdOx1 ist. Dass diese Zellen wirklich antigen-spezifische B-Zellrezeptorsequenzen tragen, wurde von uns dadurch bewiesen, dass die Reaktion durch die Zugabe des entsprechenden Proteins blockierbar war. Darüber hinaus führten wir eine Einzelzellsequenzierung von sortierten RBD-positiven Zellen durch und identifizierten einen RBD-spezifischen Klon (CDRH3: ARDYGGNANYFHY, CDRL3: QQYDNLPIIT) in drei verschiedenen Impfungen mit hochgradig identischer Aminosäuresequenz, wie zuvor von Wang *et al.* bei mRNA-Impfungen berichtet (174). Auch für andere Proteine wie Pentraxin 3 und Tetanus konnten wir bereits die Validität dieser Methode zeigen (175, 176). Bei der Wahl der Zeitpunkte für unsere Studie haben wir uns für die Analyse der zellulären Parameter für den Zeitpunkt von 7 Tagen nach einer zweiten Impfung entschieden. Zu diesem Zeitpunkt war nach wiederholter Tetanusimpfung bei Gesunden der Anteil antigen-spezifischer Plasmablasten am höchsten (177, 178). Die Gedächtnis-B-Zellantwort und auch die Antikörperantwort ist zu diesem Zeitpunkt noch nicht vollständig abgeschlossen und daher wurde ein serologischer Verlaufszeitpunkt ca. einen Monat nach zweiter Impfung gewählt. Andere Studien, die z.B. die Impfantwort nach einer dritten Impfung analysierten, untersuchten die antigen-spezifische B-Zellantwort zu einem späteren Zeitpunkt (ca. vier Wochen nach dritter Impfung) und hatten ihren Fokus mehr auf dem Gedächtnis-B-Zellkompartiment (179). Eine Plasmablasteninduktion geht einer Gedächtnis-B-Zellformation im Allgemeinen voraus, so auch bei Impfungen mit mRNA Impfstoffen bei Gesunden (180). In den sogenannten Keimzentren erfolgt die Reifung und die somatische Hypermutation von B-Zellen unter T-Zellhilfe und ein Immunglobulinklassenwechsel (181). Die überlebenden Klone können dann als B-Gedächtniszellen oder Plasmazellen persistieren und langanhaltenden Schutz bieten (182). Neben diesem klassischen Weg der B-Zellreifung gibt es noch alternative Wege der B-Zellreifung die T-Zell unabhängig sind und als extrafollikulär bezeichnet werden (183). Dieser extrafollikuläre Weg der B-Zellaktivierung wurde vor allem auch bei Infektionen mit SARS-CoV-2 beschrieben (184). In unserer Studie zeigte sich, dass es einen Zusammenhang zwischen der Plasmazellinduktion und dem Impfansprechen gibt, der zum Beispiel für *keyhole limpet hemocyanin* (KLH) oder Tetanus nicht gilt (185, 186). In dieser ersten Kohorte war nur ein nierentransplantiertes Patient, der nach zwei Impfungen ein schwaches serologisches Ansprechen zeigte. Er war zudem zuvor mit SARS-CoV-2 infiziert (138). Grund für das homogen schlechte ansprechen der Transplantkohorte war wahrscheinlich die einheitliche Immunsuppression, bei der es

sich meist um eine dreifach Immunsuppression mit einem Proliferationshemmer (MPA) handelte. MPA wirkt vor allem auf die B-Zellproliferation und Plasmablastenbildung, was bisher vor allem bei Systemischem Lupus Erythematodes (SLE) (187) aber auch bei nierentransplantierten Patienten (188) gezeigt wurde.

In einer weiteren Arbeit, die nicht Teil dieser Habilitationsschrift ist, untersuchten wir die antigen-spezifische T-Zellantwort bei nierentransplantierten Patienten nach zwei Impfungen (134). Es zeigte sich auch hier eine deutlich verminderte antigen-spezifische T-Zellantwort bei nierentransplantierten Patienten. Patienten an chronischer Hämodialyse zeigten eine normale T-Zellantwort (134). Die T-Zellantwort war zwar funktionell verändert (weniger antigen-spezifische Zellen, alterierte Zytokinproduktion), doch sie war bei den meisten Patienten vorhanden. Dies steht in deutlichem Kontrast zur B-Zellantwort, die fast komplett fehlte.

Schnell wurde klar, dass der Schutz von immunsupprimierten Patienten nach zwei Impfungen nicht gegeben ist, so dass eine dritte Impfung empfohlen wurde (135, 189).

In einer hier dargestellten Folgearbeit, beschäftigten wir uns mit der Frage, ob bei einer heterologen (2x BNT162b2, 1x ChAdOx1) im Vergleich zu einer homologen (3x BNT162b2) Impfung Unterschiede im Impfansprechen oder der B- und T-Zellantwort bei transplantierten Patienten entstehen (133). Insgesamt wurden 25 Patienten untersucht. Bei den untersuchten Patienten handelt es sich um Patienten, die bereits nach zwei Impfungen von uns untersucht wurden, weswegen eine optimale longitudinale Verlaufsbeobachtung und eine detaillierte Charakterisierung möglich war. Es zeigte sich ein Impfansprechen bei nur ca. einem Drittel der Patienten (36 %) 30 Tage nach der dritten Impfung. Einen klaren Unterschied zwischen heterolog und homolog geimpften Patienten konnten wir u.a. wegen der kleinen Kohorte nicht identifizieren. Es ergab sich auch kein Unterschied in der T-Zellantwort zwischen den heterolog geimpften und den homolog geimpften Patienten. Der deutlichste Unterschied zeigte sich sowohl in der B-Zell als auch der T-Zellantwort, wenn man anti-Spike IgG-positive Patienten und anti-Spike IgG-negative Patienten verglich. Die anti-Spike IgG-positiven Patienten hatten mehr periphere antigen-spezifische B-Zellen und zeigten ebenfalls mehr antigen-spezifische T-Zellen, die zudem mehr IL-2 und IL-4 produzierten. Diese Daten zeigen den engen Zusammenhang einer vorhandenen B- und T-Zellantwort. Besonders die erhöhte IL-4 Produktion weist auf eine erhöhte B-Zellaktivierung durch T-Zellen hin, da es sich um ein Schlüsselzytokin der B-Zellaktivierung/Plasmazelldifferenzierung handelt (190). Die Arbeit von Charmetant *et al.* bestätigt unsere Beobachtungen und weist darauf hin, dass die Keimzentrumsantwort, die bei Gesunden für den Impferfolg von mRNA Impfstoffen entscheidend ist (180), bei transplantierten Patienten gestört ist (179).

Der potentielle Vorteil einer heterologen Impfung mit einem Vektorimpfstoff wurde in einer prospektiven, randomisierten Studie aus Wien mit 201 nierentransplantierten Patienten, die 1:1 in Vektor und mRNA Gruppe randomisiert wurden, untersucht. Analog zu unserer Studie zeigte sich kein Vorteil im serologischen Ansprechen 4 Wochen nach der dritten Impfung (191). In dieser Kohorte untersuchten wir ebenfalls die T-Zellantwort, welche sich nicht signifikant zwischen den Gruppen unterschied. Jedoch zeigte sich 3 Monate nach der dritten Impfung ein höherer Antikörperspiegel in der Gruppe der heterolog geimpften Patienten und somit ein geringer Vorteil (192).

Andere Arbeiten zeigten teilweise sehr viel höhere Ansprechraten unter organtransplantierten Patienten. So zum Beispiel in den Arbeiten von Boyarsky *et al.* in der die Serokonversionsrate bei 61% nach zwei Impfungen lag (193) oder die Arbeit von Kamar *et al.* mit einem serologischen Ansprechen von 68% nach drei Impfungen (132). Die Kohorte von Boyarsky *et. al.* unterscheidet sich in vielen Charakteristika von unserer Kohorte. So handelt es sich zum Beispiel nur zum Teil um nierentransplantierte Patienten. Des Weiteren hatten viele der Patienten keinen Antimetaboliten wie MPA oder Azathioprin in der Medikation (129). Zudem ist in der Kohorte die Hälfte der Patienten mit dem mRNA Impfstoff mRNA-1273 von Moderna geimpft worden. Dieser enthält 100 µg mRNA wohingegen der Impfstoff BNT162b2 von Biontech Pizer nur 30 µg mRNA enthält. Auch andere Autoren beschreiben einen etwas besseren Effekt des Impfstoffes von Moderna bei nierentransplantierten Patienten (194), weswegen dieser nach Verfügbarkeit auch an der Charité für die nierentransplantierten Patienten bevorzugt wird.

Metaanalysen zum Impfansprechen nach 2 und 3 Impfdosen bei nierentransplantierten Patienten sind momentan noch nicht verfügbar. In unserer eigenen Kohorte, die insgesamt 1203 Patienten nach zwei Impfungen beinhaltete, lag das serologische Impfansprechen nach der Basisimmunisierung bei 19,5% und stieg in der Gruppe der Patienten, welche 3 Impfungen erhalten hatten (n=603), auf 29,4 % an (eigene noch unveröffentlichte Daten).

Dies stellt kein befriedigendes Ergebnis dar. Ein potentieller Lösungsansatz ist eine zeitweilige Unterbrechung der Immunsuppression mit MPA. Dies wird auch in anderen klinischen Situationen, wie zum Beispiel bei schweren Infektionen und bei Kinderwunsch praktiziert (195, 196). Es besteht unter einer solchen Umstellung die Gefahr einer Alloimmunisierung und eine Reduktion der Immunsuppression ist nicht unumstritten (197). Jedoch gab es prospektive Studien, bei denen MPA abgesetzt wurde und es zu keinem schlechteren klinischen Ergebnis nach drei Jahren Beobachtungszeit kam (198). Dies wurde durch weitere Studienergebnisse bestätigt (199, 200).

In einer weiteren eigenen Arbeit, die nicht Teil dieser Habilitationsschrift ist, widmeten wir uns der Frage wie sich die eine MPA Pause auf das Impfansprechen bei serologischen *Nonrespondern* auswirkt

(201). Wir untersuchten hier 29 nierentransplantierte Patienten, bei denen MPA (oder Azathioprin bei einem Patienten) für eine Woche vor und im Mittel 32 Tage nach vierter Impfung pausiert wurde. Es zeigte sich sehr deutlich, dass sowohl das serologische Ansprechen wie auch die B-Zellantwort deutlich stärker ausfielen als nach den vorherigen Impfungen. Besonders eine Expansion peripherer Plasmablasten an Tag 7 nach Impfung war sichtbar. Die T-Zellantwort war vor allem funktionell unterschiedlich mit mehr PD-1 und Ki-67 (Proliferationsmarker) positiven Zellen, was sich deutlich von Ergebnissen nach der dritten Impfung unterschied, auch wenn hier zwei verschiedene Kohorten verglichen wurden (201). Es bildeten sich im Beobachtungszeitraum keine neuen anti-HLA Antikörper aus, jedoch muss dies im Verlauf weiter untersucht werden.

Wegen des insgesamt schlechten Impfansprechens, der hohen Mortalität transplantierter Patienten und der Delta-Welle wurden an unserem Zentrum weiter Viertimpfungen durchgeführt. Insgesamt wurden 33 Patienten unter beibehaltener MPA Dosis ein viertes Mal geimpft, 63 unter einer reduzierten Dosis und 104 Patienten unter einer MPA Pause. Hierunter sprachen 52 % in der Gruppe mit beibehaltener Dosis, 46 % in der Gruppe mit reduzierter Dosis und 75 % in der Gruppe mit MPA Pause an. Sicherheitsparameter können wegen der kurzen Nachbeobachtung auch für diese Gruppe noch nicht berichtet werden (eigene unveröffentlichte Daten). Dennoch liefern diese Daten den Hinweis, dass eine MPA Pause zu einem verbesserten Impfansprechen bei einer Impfung mit einem mRNA Impfstoff führt. Ansonsten existieren bisher nur Beschreibungen kleinerer Kohorten von transplantierten Patienten nach vierter Impfung ohne eine Reduktion der Immunsuppression (202, 203).

Patienten unter Belatacept waren in unseren eigenen Analyse, wie auch in anderen Studien die Patientengruppe, die am schlechtesten auf die Impfung reagierte (201, 204). Bei diesen Patienten war auch eine MPA Pause wenig erfolgreich (201). Eine Umstellung auf eine andere immunsuppressive Therapie ist bei diesen Patienten oft schwierig, da Belatacept wegen Toxizität von Calcineurin-Inhibitoren gewählt wurde. Daher müssen für Belatacept behandelte Patienten weitere Maßnahmen, wie beispielsweise die prophylaktische Gabe von spezifischen Antikörpern in Betracht gezogen werden.

Wie und ob sich die Mortalität nierentransplantierter Patienten durch die wiederholten Impfungen wirklich bessert, kann zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht sicher aus Daten bestätigt werden. Zudem ist aktuell noch nicht klar, wie die mildere Omikron-Variante bei nierentransplantierten Patienten auswirkt (205).

6 ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit haben wir uns mit den Folgen der sekundären Immundefizienz bei nierentransplantierten Patienten beschäftigt. Diese hat sowohl Einfluss auf vom Spender übertragbare Infektionen im frühen Verlauf nach Transplantation, wie auch auf ambulant erworbene Infektionen, die unabhängig vom Zeitpunkt nach Transplantation auftreten. Zudem ist sie verantwortlich für die verminderte Impfantwort nierentransplanterter Patienten, die eine ausreichende Infektionsprophylaxe erschwert.

Wir konnten zeigen, dass Patienten, die einer hohen kumulativen Immunsuppression ausgesetzt sind und zusätzlich Rituximab erhalten, eine hohe Rate an schweren Infektionen früh nach Rituximabgabe aufweisen. Die Daten zeigen deutlich, dass zusätzlich verabreichte Immunsuppression sorgsam gegen potentielle Infektkomplikationen abgewogen werden muss.

In den Arbeiten zu HCV konnten wir zeigen, dass die Anwendung eines pangenotypischen DAA Regimes mit Daclatasvir und Sofosbuvir nicht zu einer Akkumulation von toxischen Metaboliten und schwerwiegenden Medikamenteninteraktionen führt und sich daher auch zur Prophylaxe einer vom Spender übertragbaren Infektion mit HCV eignet.

Abschließend konnten wir für die Prophylaxe einer SARS-CoV-2 Infektion zeigen, dass die verminderte Impfantwort bei nierentransplantierten Patienten und die fehlende Serokonversion nach Impfung gegen SARS-CoV-2 ätiologisch maßgeblich von einer gestörten B-Zellantwort und einer verminderten Plasmablastenexpansion gekennzeichnet ist. Die meisten Patienten weisen eine messbare, jedoch verminderte T-Zellantwort auf. Als wesentliche Ursache konnten wir dafür die Immunsuppression mit MPA identifizieren.

Infektiöse Komplikationen nach Nierentransplantation stellen zusammenfassend weiterhin ein bedeutendes Problem dar und sind einer der Hauptgründe für Morbidität und Mortalität dieser Patientengruppe. Dies sollte für Therapieentscheidungen berücksichtigt werden insbesondere, wenn diese die kumulative Immunsuppression betreffen.

Unsere Arbeiten zeigen, dass Optimierungspotential auf der Ebene der Modulation der Immunsuppression, der Prophylaxe (z.B. durch Impfung) und der Therapie (z.B. durch direkte antivirale Therapie) besteht.

7 LITERATURANGABE

1. P. E. Stevens, A. Levin, M. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group, Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* **158**, 825-830 (2013).
2. J. Coresh, E. Selvin, L. A. Stevens, J. Manzi, J. W. Kusek, P. Eggers, F. Van Lente, A. S. Levey, Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* **298**, 2038-2047 (2007).
3. C. Y. Hsu, E. Vittinghoff, F. Lin, M. G. Shlipak, The incidence of end-stage renal disease is increasing faster than the prevalence of chronic renal insufficiency. *Ann Intern Med* **141**, 95-101 (2004).
4. L. C. Plantinga, L. E. Boulware, J. Coresh, L. A. Stevens, E. R. Miller, 3rd, R. Saran, K. L. Messer, A. S. Levey, N. R. Powe, Patient awareness of chronic kidney disease: trends and predictors. *Arch Intern Med* **168**, 2268-2275 (2008).
5. A. C. Webster, E. V. Nagler, R. L. Morton, P. Masson, Chronic Kidney Disease. *Lancet* **389**, 1238-1252 (2017).
6. S. Titze, M. Schmid, A. Kottgen, M. Busch, J. Floege, C. Wanner, F. Kronenberg, K. U. Eckardt, G. s. investigators, Disease burden and risk profile in referred patients with moderate chronic kidney disease: composition of the German Chronic Kidney Disease (GCKD) cohort. *Nephrol Dial Transplant* **30**, 441-451 (2015).
7. R. Saran, Y. Li, B. Robinson, K. C. Abbott, L. Y. Agodoa, J. Ayanian, J. Bragg-Gresham, R. Balkrishnan, J. L. Chen, E. Cope, P. W. Eggers, D. Gillen, D. Gipson, S. M. Hailpern, Y. N. Hall, K. He, W. Herman, M. Heung, R. A. Hirth, D. Hutton, S. J. Jacobsen, K. Kalantar-Zadeh, C. P. Kovesdy, Y. Lu, M. Z. Molnar, H. Morgenstern, B. Nallamothu, D. V. Nguyen, A. M. O'Hare, B. Plattner, R. Pisoni, F. K. Port, P. Rao, C. M. Rhee, A. Sakhuja, D. E. Schaubel, D. T. Selewski, V. Shahinian, J. J. Sim, P. Song, E. Streja, M. Kurella Tamura, F. Tentori, S. White, K. Woodside, R. A. Hirth, US Renal Data System 2015 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis* **67**, Svii, S1-305 (2016).
8. D. D. Schocken, E. J. Benjamin, G. C. Fonarow, H. M. Krumholz, D. Levy, G. A. Mensah, J. Narula, E. S. Shor, J. B. Young, Y. Hong, E. American Heart Association Council on, Prevention, C. American Heart Association Council on Clinical, N. American Heart Association Council on Cardiovascular, R. American Heart Association Council on High Blood Pressure, C. Quality of, G. Outcomes Research Interdisciplinary Working, G. Functional, G. Translational Biology Interdisciplinary Working, Prevention of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association Councils on Epidemiology and Prevention, Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and High Blood Pressure Research; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group. *Circulation* **117**, 2544-2565 (2008).
9. J. J. Garcia Sanchez, J. Thompson, D. A. Scott, R. Evans, N. Rao, E. Sorstadius, G. James, S. Nolan, E. T. Wittbrodt, A. Abdul Sultan, B. V. Stefansson, D. Jackson, K. R. Abrams, Treatments for Chronic Kidney Disease: A Systematic Literature Review of Randomized Controlled Trials. *Adv Ther*, (2021).
10. C. R. V. Tomson, A. K. Cheung, J. F. E. Mann, T. I. Chang, W. C. Cushman, S. L. Furth, F. F. Hou, G. A. Knoll, P. Muntner, R. Pecoits-Filho, S. W. Tobe, L. Lytvyn, J. C. Craig, D. J. Tunnicliffe, M. Howell, M. Tonelli, M. Cheung, A. Earley, J. H. Ix, M. J. Sarnak, Management of Blood Pressure in Patients With Chronic Kidney Disease Not Receiving Dialysis: Synopsis of the 2021 KDIGO Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med* **174**, 1270-1281 (2021).
11. J. L. Babitt, M. F. Eisenga, V. H. Haase, A. V. Kshirsagar, A. Levin, F. Locatelli, J. Malyszko, D. W. Swinkels, D. C. Tarng, M. Cheung, M. Jadoul, W. C. Winkelmayer, T. B. Drueke, P.

- Conference, Controversies in optimal anemia management: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference. *Kidney Int* **99**, 1280-1295 (2021).
12. W. Chen, D. S. Levy, M. K. Abramowitz, Acid Base Balance and Progression of Kidney Disease. *Semin Nephrol* **39**, 406-417 (2019).
 13. C. T. Chan, P. J. Blankestijn, L. M. Dember, M. Gallieni, D. C. H. Harris, C. E. Lok, R. Mehrotra, P. E. Stevens, A. Y. Wang, M. Cheung, D. C. Wheeler, W. C. Winkelmayr, C. A. Pollock, P. Conference, Dialysis initiation, modality choice, access, and prescription: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* **96**, 37-47 (2019).
 14. M. Tonelli, N. Wiebe, G. Knoll, A. Bello, S. Browne, D. Jadhav, S. Klarenbach, J. Gill, Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *Am J Transplant* **11**, 2093-2109 (2011).
 15. J. Pinter, C. S. Hanson, J. C. Craig, J. R. Chapman, K. Budde, F. Halleck, A. Tong, 'I feel stronger and younger all the time'-perspectives of elderly kidney transplant recipients: thematic synthesis of qualitative research. *Nephrol Dial Transplant* **31**, 1531-1540 (2016).
 16. N. Pyrgidis, I. Mykoniatis, I. Sokolakis, I. Minopoulou, M. P. Nigdelis, P. Sountoulides, P. Verze, G. Hatzichristodoulou, D. Hatzichristou, Renal Transplantation Improves Erectile Function in Patients with End-Stage Renal Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol* **205**, 1009-1017 (2021).
 17. F. Yang, M. Liao, P. Wang, Z. Yang, Y. Liu, The Cost-Effectiveness of Kidney Replacement Therapy Modalities: A Systematic Review of Full Economic Evaluations. *Appl Health Econ Health Policy* **19**, 163-180 (2021).
 18. S. Deivasigamani, B. Phillips, C. J. Yeo, R. M. Tholey, Joseph Murray: Pioneering Plastic Surgeon and Father of the First Organ Transplant. *Am Surg*, 31348211048843 (2021).
 19. J. J. Kim, S. V. Fuggle, S. D. Marks, Does HLA matching matter in the modern era of renal transplantation? *Pediatr Nephrol* **36**, 31-40 (2021).
 20. <https://www.eurotransplant.org/>. Zuletzt aufgerufen am 25.05.2022.
 21. <https://dso.de/organspende/statistiken-berichte/organtransplantation>. Zuletzt aufgerufen am 25.05.2022.
 22. S. Hariharan, A. K. Israni, G. Danovitch, Long-Term Survival after Kidney Transplantation. *N Engl J Med* **385**, 729-743 (2021).
 23. M. Coemans, J. Callemeyn, M. Naesens, Long-Term Survival after Kidney Transplantation. *N Engl J Med* **386**, 497-498 (2022).
 24. https://iqtig.org/downloads/auswertung/2016/ntx/QSKH_NTX_2016_QIDB_V01_2017-04-06.pdf. Zuletzt aufgerufen am 25.05.2022.
 25. S. Steiger, J. Rossaint, A. Zarbock, H. J. Anders, Secondary Immunodeficiency Related to Kidney Disease (SIDKD)-Definition, Unmet Need, and Mechanisms. *J Am Soc Nephrol* **33**, 259-278 (2022).
 26. E. de Vries, m. European Society for Immunodeficiencies, Patient-centred screening for primary immunodeficiency, a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists: 2011 update. *Clin Exp Immunol* **167**, 108-119 (2012).
 27. K. S. Tuano, N. Seth, J. Chinen, Secondary immunodeficiencies: An overview. *Ann Allergy Asthma Immunol* **127**, 617-626 (2021).
 28. Z. Feng, T. Wang, S. Dong, H. Jiang, J. Zhang, H. K. Raza, G. Lei, Association between gut dysbiosis and chronic kidney disease: a narrative review of the literature. *J Int Med Res* **49**, 3000605211053276 (2021).
 29. V. Chatzipetrou, M. J. Begin, M. Hars, A. Trombetti, Sarcopenia in Chronic Kidney Disease: A Scoping Review of Prevalence, Risk Factors, Association with Outcomes, and Treatment. *Calcif Tissue Int* **110**, 1-31 (2022).
 30. G. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Transplant Work, KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* **9 Suppl 3**, S1-155 (2009).

31. O. Thomsch, M. Wiesener, M. Opgenoorth, A. Pascher, R. P. Woitas, O. Witzke, B. Jaenigen, M. Rentsch, H. Wolters, T. Rath, T. Cingoz, U. Benck, B. Banas, C. Hugo, Rabbit-ATG or basiliximab induction for rapid steroid withdrawal after renal transplantation (Harmony): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* **388**, 3006-3016 (2016).
32. K. Wang, X. Xu, M. Fan, Induction therapy of basiliximab versus antithymocyte globulin in renal allograft: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Nephrol* **22**, 684-693 (2018).
33. H. Ali, K. M. Soliman, I. Shaheen, J. J. Kim, M. E. Kossi, A. Sharma, R. Pararajasingam, A. Halawa, Rabbit anti-thymocyte globulin (rATG) versus IL-2 receptor antagonist induction therapies in tacrolimus-based immunosuppression era: a meta-analysis. *Int Urol Nephrol* **52**, 791-802 (2020).
34. R. D. R. Evans, J. H. Lan, M. Kadatz, S. Brar, D. T. Chang, L. McMichael, J. Gill, J. S. Gill, Use and Outcomes of Induction Therapy in Well-Matched Kidney Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* **17**, 271-279 (2022).
35. M. Naesens, S. Berger, L. Biancone, M. Crespo, A. Djamali, A. Hertig, R. Ollinger, J. Portoles, A. Zuckermann, J. Pascual, Lymphocyte-depleting induction and steroid minimization after kidney transplantation: A review. *Nefrologia* **36**, 469-480 (2016).
36. J. Curtis, Corticosteroids and kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* **1**, 907-908 (2006).
37. A. Aref, A. Sharma, A. Halawa, Does steroid-free immunosuppression improve the outcome in kidney transplant recipients compared to conventional protocols? *World J Transplant* **11**, 99-113 (2021).
38. J. Ho, G. N. Okoli, R. Rabbani, O. L. T. Lam, V. K. Reddy, N. Askin, C. Rampersad, A. Trachtenberg, C. Wiebe, P. Nickerson, A. M. Abou-Setta, Effectiveness of T cell-mediated rejection therapy: A systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant*, (2021).
39. S. C. Manson, R. E. Brown, A. Cerulli, C. F. Vidaurre, The cumulative burden of oral corticosteroid side effects and the economic implications of steroid use. *Respir Med* **103**, 975-994 (2009).
40. R. S. Hardy, K. Raza, M. S. Cooper, Therapeutic glucocorticoids: mechanisms of actions in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* **16**, 133-144 (2020).
41. A. Caplan, N. Fett, M. Rosenbach, V. P. Werth, R. G. Micheletti, Prevention and management of glucocorticoid-induced side effects: A comprehensive review: Gastrointestinal and endocrinologic side effects. *J Am Acad Dermatol* **76**, 11-16 (2017).
42. G. Zaza, J. Leventhal, L. Signorini, G. Gambaro, P. Cravedi, Effects of Antirejection Drugs on Innate Immune Cells After Kidney Transplantation. *Front Immunol* **10**, 2978 (2019).
43. L. Escoter-Torres, G. Caratti, A. Mechtidou, J. Tuckermann, N. H. Uhlenhaut, S. Vettorazzi, Fighting the Fire: Mechanisms of Inflammatory Gene Regulation by the Glucocorticoid Receptor. *Front Immunol* **10**, 1859 (2019).
44. I. M. Adcock, Y. Nasuhara, D. A. Stevens, P. J. Barnes, Ligand-induced differentiation of glucocorticoid receptor (GR) trans-repression and transactivation: preferential targetting of NF-kappaB and lack of I-kappaB involvement. *Br J Pharmacol* **127**, 1003-1011 (1999).
45. A. M. Xavier, A. K. Anunciato, T. R. Rosenstock, I. Glezer, Gene Expression Control by Glucocorticoid Receptors during Innate Immune Responses. *Front Endocrinol (Lausanne)* **7**, 31 (2016).
46. M. C. Haller, A. Royuela, E. V. Nagler, J. Pascual, A. C. Webster, Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*, CD005632 (2016).
47. A. Hart, K. L. Lentine, J. M. Smith, J. M. Miller, M. A. Skeans, M. Prentice, A. Robinson, J. Foutz, S. E. Booker, A. K. Israni, R. Hirose, J. J. Snyder, OPTN/SRTR 2019 Annual Data Report: Kidney. *Am J Transplant* **21 Suppl 2**, 21-137 (2021).
48. A. C. Webster, R. C. Woodroffe, R. S. Taylor, J. R. Chapman, J. C. Craig, Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. *BMJ* **331**, 810 (2005).

49. T. Tan, S. Bunnapradist, Comparing the pharmacokinetics of extended-release tacrolimus (LCP-TAC) to immediate-release formulations in kidney transplant patients. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* **17**, 1175-1186 (2021).
50. W. M. Flanagan, B. Corthesy, R. J. Bram, G. R. Crabtree, Nuclear association of a T-cell transcription factor blocked by FK-506 and cyclosporin A. *Nature* **352**, 803-807 (1991).
51. M. Brunet, T. van Gelder, A. Asberg, V. Haufroid, D. A. Hesselink, L. Langman, F. Lemaitre, P. Marquet, C. Seger, M. Shipkova, A. Vinks, P. Wallemacq, E. Wieland, J. B. Woillard, M. J. Barten, K. Budde, H. Colom, M. T. Dieterlen, L. Elens, K. L. Johnson-Davis, P. K. Kunicki, I. MacPhee, S. Masuda, B. S. Mathew, O. Millan, T. Mizuno, D. A. R. Moes, C. Monchaud, O. Noceti, T. Pawinski, N. Picard, R. van Schaik, C. Sommerer, N. T. Vethe, B. de Winter, U. Christians, S. Bergan, Therapeutic Drug Monitoring of Tacrolimus-Personalized Therapy: Second Consensus Report. *Ther Drug Monit* **41**, 261-307 (2019).
52. T. Xia, S. Zhu, Y. Wen, S. Gao, M. Li, X. Tao, F. Zhang, W. Chen, Risk factors for calcineurin inhibitor nephrotoxicity after renal transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther* **12**, 417-428 (2018).
53. P. Masson, L. Henderson, J. R. Chapman, J. C. Craig, A. C. Webster, Belatacept for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*, CD010699 (2014).
54. C. Ponticelli, E. Favi, M. Ferraresso, New-Onset Diabetes after Kidney Transplantation. *Medicina (Kaunas)* **57**, (2021).
55. M. J. Figurski, M. Korecka, L. Fields, T. Waligorska, L. M. Shaw, High-performance liquid chromatography-mass spectroscopy/mass spectroscopy method for simultaneous quantification of total or free fraction of mycophenolic acid and its glucuronide metabolites. *Ther Drug Monit* **31**, 717-726 (2009).
56. P. C. L. Ferreira, F. V. Thiesen, A. G. Pereira, A. R. Zimmer, P. E. Froehlich, A short overview on mycophenolic acid pharmacology and pharmacokinetics. *Clin Transplant* **34**, e13997 (2020).
57. C. E. Staatz, S. E. Tett, Pharmacology and toxicology of mycophenolate in organ transplant recipients: an update. *Arch Toxicol* **88**, 1351-1389 (2014).
58. A. C. Allison, E. M. Eugui, Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology* **47**, 85-118 (2000).
59. M. Matz, M. Lehnert, C. Lorkowski, K. Fabritius, N. Unterwalder, S. Doueiri, U. A. Weber, M. F. Mashreghi, H. H. Neumayer, K. Budde, Effects of sotrastaurin, mycophenolic acid and everolimus on human B-lymphocyte function and activation. *Transpl Int* **25**, 1106-1116 (2012).
60. G. Cassese, S. Arce, A. E. Hauser, K. Lehnert, B. Moewes, M. Mostarac, G. Muehlinghaus, M. Szyska, A. Radbruch, R. A. Manz, Plasma cell survival is mediated by synergistic effects of cytokines and adhesion-dependent signals. *J Immunol* **171**, 1684-1690 (2003).
61. A. Premaud, A. Rousseau, G. Johnson, C. Canivet, P. Gandia, F. Muscari, J. M. Peron, L. Rostaing, P. Marquet, N. Kamar, Inhibition of T-cell activation and proliferation by mycophenolic acid in patients awaiting liver transplantation: PK/PD relationships. *Pharmacol Res* **63**, 432-438 (2011).
62. R. Gioco, D. Corona, B. Ekser, L. Puzzo, G. Inserra, F. Pinto, C. Schipa, F. Privitera, P. Veroux, M. Veroux, Gastrointestinal complications after kidney transplantation. *World J Gastroenterol* **26**, 5797-5811 (2020).
63. J. Sobiak, J. Kaminska, M. Glyda, G. Duda, M. Chrzanowska, Effect of mycophenolate mofetil on hematological side effects incidence in renal transplant recipients. *Clin Transplant* **27**, E407-414 (2013).
64. D. K. Metz, N. Holford, J. Y. Kausman, A. Walker, N. Cranswick, C. E. Staatz, K. A. Barraclough, F. Ierino, Optimizing Mycophenolic Acid Exposure in Kidney Transplant Recipients: Time for Target Concentration Intervention. *Transplantation* **103**, 2012-2030 (2019).
65. M. Wagner, A. K. Earley, A. C. Webster, C. H. Schmid, E. M. Balk, K. Uhlig, Mycophenolic acid versus azathioprine as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*, CD007746 (2015).

66. M. van der Zwan, D. A. Hesselink, M. W. F. van den Hoogen, C. C. Baan, Costimulation Blockade in Kidney Transplant Recipients. *Drugs* **80**, 33-46 (2020).
67. I. Purnajo, J. L. Beaumont, M. Polinsky, E. Alemao, M. J. Everly, Trajectories of health-related quality of life among renal transplant patients associated with graft failure and symptom distress: Analysis of the BENEFIT and BENEFIT-EXT trials. *Am J Transplant* **20**, 1650-1658 (2020).
68. F. Vincenti, L. Rostaing, J. Grinyo, K. Rice, S. Steinberg, L. Gaité, M. C. Moal, G. A. Mondragon-Ramirez, J. Kothari, M. S. Polinsky, H. U. Meier-Kriesche, S. Munier, C. P. Larsen, Belatacept and Long-Term Outcomes in Kidney Transplantation. *N Engl J Med* **374**, 333-343 (2016).
69. K. Budde, R. Prashar, H. Haller, M. Rial, N. Kamar, A. Agarwal, J. de Fijter, L. Rostaing, S. Berger, A. Djamali, N. Leca, L. Allamassey, S. Gao, M. Polinsky, F. Vincenti, Conversion from Calcineurin Inhibitor to Belatacept-based Maintenance Immunosuppression in Renal Transplant Recipients: a Randomized Phase 3b Trial. *J Am Soc Nephrol*, (2021).
70. A. Darres, C. Ulloa, S. Brakemeier, C. Garrouste, O. Bestard, A. Del Bello, R. Sberro Soussan, M. Durr, K. Budde, C. Legendre, N. Kamar, Conversion to Belatacept in Maintenance Kidney Transplant Patients: A Retrospective Multicenter European Study. *Transplantation* **102**, 1545-1552 (2018).
71. N. Bassil, L. Rostaing, C. Mengelle, S. Kallab, L. Esposito, J. Guitard, I. Cardeau-Desangles, H. Weclawiak, J. Izopet, N. Kamar, Prospective monitoring of cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, BK virus, and JC virus infections on belatacept therapy after a kidney transplant. *Exp Clin Transplant* **12**, 212-219 (2014).
72. S. N. Sehgal, Rapamune (RAPA, rapamycin, sirolimus): mechanism of action immunosuppressive effect results from blockade of signal transduction and inhibition of cell cycle progression. *Clin Biochem* **31**, 335-340 (1998).
73. E. K. Geissler, The influence of mTOR inhibitors on immunity and the relationship to post-transplant malignancy. *Transplant Res* **2**, S2 (2013).
74. H. Ekberg, H. Tedesco-Silva, A. Demirbas, S. Vitko, B. Nashan, A. Gurkan, R. Margreiter, C. Hugo, J. M. Grinyo, U. Frei, Y. Vanrenterghem, P. Daloz, P. F. Halloran, E. L.-S. Study, Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* **357**, 2562-2575 (2007).
75. S. M. Flechner, M. Glyda, S. Cockfield, J. Grinyo, C. Legendre, G. Russ, S. Steinberg, K. M. Wissing, S. S. Tai, The ORION study: comparison of two sirolimus-based regimens versus tacrolimus and mycophenolate mofetil in renal allograft recipients. *Am J Transplant* **11**, 1633-1644 (2011).
76. S. M. Flechner, A. Gurkan, A. Hartmann, C. M. Legendre, G. R. Russ, J. M. Campistol, F. P. Schena, C. M. Hahn, H. Li, J. M. Korth-Bradley, S. S. Tai, S. L. Schulman, A randomized, open-label study of sirolimus versus cyclosporine in primary de novo renal allograft recipients. *Transplantation* **95**, 1233-1241 (2013).
77. S. G. Mallat, B. Y. Tanios, H. S. Itani, T. Lotfi, C. McMullan, S. Gabardi, E. A. Akl, J. R. Azzi, CMV and BKPyV Infections in Renal Transplant Recipients Receiving an mTOR Inhibitor-Based Regimen Versus a CNI-Based Regimen: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Clin J Am Soc Nephrol* **12**, 1321-1336 (2017).
78. H. Cho, J. Bae, H. K. Yoon, H. J. Lee, S. M. Yang, S. H. Choe, C. W. Jung, K. S. Suh, W. H. Kim, Perioperative ABO Blood Group Isoagglutinin Titer and the Risk of Acute Kidney Injury after ABO-Incompatible Living Donor Liver Transplantation. *J Clin Med* **10**, (2021).
79. J. J. Yang, C. H. Baek, H. Kim, H. Kwon, S. Shin, Y. H. Kim, S. H. Hwang, H. B. Oh, S. K. Park, D. Cho, D. H. Ko, Hyperacute rejection in ABO-incompatible kidney transplantation: Significance of isoagglutinin subclass. *Transpl Immunol* **69**, 101484 (2021).
80. G. Kumlien, L. Ullstrom, A. Losvall, L. G. Persson, G. Tyden, Clinical experience with a new apheresis filter that specifically depletes ABO blood group antibodies. *Transfusion* **46**, 1568-1575 (2006).

81. S. P. Parmentier, E. Rosenkranz, H. Schirutschke, M. Opgenoorth, C. Quick, K. Hoelig, A. Rosner, B. Hohenstein, C. Hugo, J. Passauer, Comparing the efficacy of three techniques to reduce isoagglutinin titers in ABO incompatible kidney transplant recipients. *Atheroscler Suppl* **30**, 253-256 (2017).
82. H. R. Lee, K. Kim, S. W. Lee, J. H. Song, J. H. Lee, S. D. Hwang, Effect of rituximab dose on induction therapy in ABO-incompatible living kidney transplantation: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* **100**, e24853 (2021).
83. E. Schrezenmeier, D. Jayne, T. Dorner, Targeting B Cells and Plasma Cells in Glomerular Diseases: Translational Perspectives. *J Am Soc Nephrol* **29**, 741-758 (2018).
84. G. A. Bohmig, F. Eskandary, K. Doberer, P. F. Halloran, The therapeutic challenge of late antibody-mediated kidney allograft rejection. *Transpl Int* **32**, 775-788 (2019).
85. H. R. Al Shamsi, I. Shaheen, D. Aziz, Management of recurrent focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) post renal transplantation. *Transplant Rev (Orlando)* **36**, 100675 (2021).
86. Z. Hruskova, V. Tesar, D. Geetha, Renal Transplantation in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: Current Perspectives. *Kidney Blood Press Res* **45**, 157-165 (2020).
87. A. Loupy, M. Haas, C. Roufousse, M. Naesens, B. Adam, M. Afrouzian, E. Akalin, N. Alachkar, S. Bagnasco, J. U. Becker, L. D. Cornell, M. C. Clahsen-van Groningen, A. J. Demetris, D. Dragun, J. P. Duong van Huyen, A. B. Farris, A. B. Fogo, I. W. Gibson, D. Glotz, J. Gueguen, Z. Kikic, N. Kozakowski, E. Kraus, C. Lefaucheur, H. Liapis, R. B. Mannon, R. A. Montgomery, B. J. Nankivell, V. Nickleit, P. Nickerson, M. Rabant, L. Racusen, P. Randhawa, B. Robin, I. A. Rosales, R. Sapir-Pichhadze, C. A. Schinstock, D. Seron, H. K. Singh, R. N. Smith, M. D. Stegall, A. Zeevi, K. Solez, R. B. Colvin, M. Mengel, The Banff 2019 Kidney Meeting Report (I): Updates on and clarification of criteria for T cell- and antibody-mediated rejection. *Am J Transplant* **20**, 2318-2331 (2020).
88. J. Bamoulid, O. Staeck, T. Crepin, F. Halleck, P. Saas, S. Brakemeier, D. Ducloux, K. Budde, Anti-thymocyte globulins in kidney transplantation: focus on current indications and long-term immunological side effects. *Nephrol Dial Transplant* **32**, 1601-1608 (2017).
89. M. Y. Kim, D. C. Brennan, Therapies for Chronic Allograft Rejection. *Front Pharmacol* **12**, 651222 (2021).
90. D. M. Roberts, S. H. Jiang, S. J. Chadban, The treatment of acute antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients-a systematic review. *Transplantation* **94**, 775-783 (2012).
91. J. Kahwaji, R. Najjar, D. Kancherla, R. Villicana, A. Peng, S. Jordan, A. Vo, M. Haas, Histopathologic features of transplant glomerulopathy associated with response to therapy with intravenous immune globulin and rituximab. *Clin Transplant* **28**, 546-553 (2014).
92. J. Waiser, K. Budde, M. Schutz, L. Liefeldt, B. Rudolph, C. Schonemann, H. H. Neumayer, N. Lachmann, Comparison between bortezomib and rituximab in the treatment of antibody-mediated renal allograft rejection. *Nephrol Dial Transplant* **27**, 1246-1251 (2012).
93. D. Glotz, G. Russ, L. Rostaing, C. Legendre, G. Tufveson, S. Chadban, J. Grinyo, N. Mamode, P. Rigotti, L. Couzi, M. Buchler, S. Sandrini, B. Dain, M. Garfield, M. Ogawa, T. Richard, W. H. Marks, C. S. Group, Safety and efficacy of eculizumab for the prevention of antibody-mediated rejection after deceased-donor kidney transplantation in patients with preformed donor-specific antibodies. *Am J Transplant* **19**, 2865-2875 (2019).
94. W. H. Marks, N. Mamode, R. A. Montgomery, M. D. Stegall, L. E. Ratner, L. D. Cornell, A. T. Rowshani, R. B. Colvin, B. Dain, J. A. Boice, D. Glotz, C. S. Group, Safety and efficacy of eculizumab in the prevention of antibody-mediated rejection in living-donor kidney transplant recipients requiring desensitization therapy: A randomized trial. *Am J Transplant* **19**, 2876-2888 (2019).
95. F. Eskandary, M. Durr, K. Budde, K. Doberer, R. Reindl-Schwaighofer, J. Waiser, M. Wahrmann, H. Regele, A. Spittler, N. Lachmann, C. Firbas, J. Muhlbacher, G. Bond, P. F.

- Halloran, E. Chong, B. Jilma, G. A. Bohmig, Clazakizumab in late antibody-mediated rejection: study protocol of a randomized controlled pilot trial. *Trials* **20**, 37 (2019).
96. K. Doberer, M. Duerr, P. F. Halloran, F. Eskandary, K. Budde, H. Regele, J. Reeve, A. Borski, N. Kozakowski, R. Reindl-Schwaighofer, J. Waiser, N. Lachmann, S. Schranz, C. Firbas, J. Muhlbacher, G. Gelbenegger, T. Perkmann, M. Wahrmann, A. Kainz, R. Ristl, F. Halleck, G. Bond, E. Chong, B. Jilma, G. A. Bohmig, A Randomized Clinical Trial of Anti-IL-6 Antibody Clazakizumab in Late Antibody-Mediated Kidney Transplant Rejection. *J Am Soc Nephrol* **32**, 708-722 (2021).
 97. E. Schrezenmeier, K. Budde, O. Staeck, L. Lehner, M. Duerr, D. Khadzhynov, T. Dorner, F. Halleck, Incidence of Infectious Disease and Malignancies After Rituximab Therapy in Kidney Transplant Recipients: Results From a Cohort in Germany. *Transplant Proc* **49**, 2269-2273 (2017).
 98. J. A. Fishman, Infection in Organ Transplantation. *Am J Transplant* **17**, 856-879 (2017).
 99. J. A. Fishman, P. A. Grossi, Donor-derived infection--the challenge for transplant safety. *Nat Rev Nephrol* **10**, 663-672 (2014).
 100. C. R. Wolfe, M. G. Ison, A. S. T. I. D. C. o. Practice, Donor-derived infections: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* **33**, e13547 (2019).
 101. X. Wu, Y. Dong, Y. Liu, Y. Li, Y. Sun, J. Wang, S. Wang, The prevalence and predictive factors of urinary tract infection in patients undergoing renal transplantation: A meta-analysis. *Am J Infect Control* **44**, 1261-1268 (2016).
 102. C. Isnard Bagnis, C. Couchoud, M. Bowens, A. Sarraj, G. Deray, J. Tourret, P. Cacoub, S. Tezenas du Montcel, Epidemiology update for hepatitis C virus and hepatitis B virus in end-stage renal disease in France. *Liver Int* **37**, 820-826 (2017).
 103. P. Cacoub, A. C. Desbois, C. Isnard-Bagnis, D. Rocatello, C. Ferri, Hepatitis C virus infection and chronic kidney disease: Time for reappraisal. *J Hepatol* **65**, S82-S94 (2016).
 104. E. Schrezenmeier, K. Wu, F. Halleck, L. Liefeldt, S. Brakemeier, F. Bachmann, S. Kron, K. Budde, M. Duerr, Successful Recovery of Acute Renal Transplant Failure in Recurrent Hepatitis C Virus-Associated Membranoproliferative Glomerulonephritis. *Am J Transplant* **17**, 819-823 (2017).
 105. C. N. Hayes, M. Imamura, J. Tanaka, K. Chayama, Road to elimination of HCV: Clinical challenges in HCV management. *Liver Int*, (2021).
 106. D. B. Smith, J. Bukh, C. Kuiken, A. S. Muerhoff, C. M. Rice, J. T. Stapleton, P. Simmonds, Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology* **59**, 318-327 (2014).
 107. J. I. Bravo Zuniga, C. Loza Munarriz, J. Lopez-Alcalde, Isolation as a strategy for controlling the transmission of hepatitis C virus (HCV) infection in haemodialysis units. *Cochrane Database Syst Rev*, CD006420 (2016).
 108. Y. Tahata, R. Sakamori, T. Takehara, Treatment progress and expansion in Japan: From interferon to direct-acting antiviral. *Glob Health Med* **3**, 321-334 (2021).
 109. A. Alexopoulou, P. Karayiannis, Interferon-based combination treatment for chronic hepatitis C in the era of direct acting antivirals. *Ann Gastroenterol* **28**, 55-65 (2015).
 110. K. H. Peiffer, S. Zeuzem, [Treatment of hepatitis C infections in the era of direct-acting antivirals (DAAs)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* **65**, 246-253 (2022).
 111. M. Duerr, E. V. Schrezenmeier, L. J. Lehner, L. Bergfeld, P. Glander, S. R. Marticorena Garcia, C. E. Althoff, I. Sack, S. Brakemeier, K. U. Eckardt, K. Budde, F. Halleck, A prospective study of daclatasvir and sofosbuvir in chronic HCV-infected kidney transplant recipients. *BMC Nephrol* **20**, 36 (2019).
 112. S. Baid-Agrawal, M. Pascual, D. Moradpour, R. Somasundaram, M. Muche, Hepatitis C virus infection and kidney transplantation in 2014: what's new? *Am J Transplant* **14**, 2206-2220 (2014).

113. S. Baid, N. Tolkoff-Rubin, S. Saidman, R. Chung, W. W. Williams, H. Auchincloss, R. B. Colvin, F. L. Delmonico, A. B. Cosimi, M. Pascual, Acute humoral rejection in hepatitis C-infected renal transplant recipients receiving antiviral therapy. *Am J Transplant* **3**, 74-78 (2003).
114. B. J. Kirby, W. T. Symonds, B. P. Kearney, A. A. Mathias, Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, and Drug-Interaction Profile of the Hepatitis C Virus NS5B Polymerase Inhibitor Sofosbuvir. *Clin Pharmacokinet* **54**, 677-690 (2015).
115. E. Schrezenmeier, F. Hoffmann, C. Jaeger, J. Schrezenmeier, J. Lisec, P. Glander, E. Algharably, R. Kreutz, K. Budde, M. Duerr, F. Halleck, Pharmacokinetics of Daclatasvir, Sofosbuvir, and GS-331007 in a Prospective Cohort of Hepatitis C Virus-Positive Kidney Transplant Recipients. *Ther Drug Monit* **41**, 53-58 (2019).
116. P. Glander, K. Budde, D. Schmidt, T. F. Fuller, M. Giessing, H. H. Neumayer, L. Liefeldt, The 'blood group O problem' in kidney transplantation--time to change? *Nephrol Dial Transplant* **25**, 1998-2004 (2010).
117. M. Duerr, L. Liefeldt, F. Friedersdorff, M. Choi, R. Ollinger, J. Hofmann, K. Budde, E. Schrezenmeier, F. Halleck, Pan-Genotype Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) Allows Transplantation of HCV-Positive Donor Kidneys to Negative Transplant Recipients. *J Clin Med* **10**, (2020).
118. D. S. Goldberg, P. L. Abt, E. A. Blumberg, V. M. Van Deerlin, M. Levine, K. R. Reddy, R. D. Bloom, S. M. Nazarian, D. Sawinski, P. Porrett, A. Naji, R. Hasz, L. Suplee, J. Trofe-Clark, A. Sicilia, M. McCauley, M. Farooqi, C. Gentile, J. Smith, P. P. Reese, Trial of Transplantation of HCV-Infected Kidneys into Uninfected Recipients. *N Engl J Med* **376**, 2394-2395 (2017).
119. K. Jayant, I. Reccia, P. J. Bachul, Y. Al-Salmay, J. S. Pyda, M. Podda, A. Perez-Gutierrez, F. Dor, Y. Becker, D. di Sabato, J. LaMattina, R. Barth, J. Fung, P. Witkowski, The Impact of COVID-19 on Kidney Transplant Recipients in Pre-Vaccination and Delta Strain Era: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* **10**, (2021).
120. D. Kremer, T. T. Pieters, M. C. Verhaar, S. P. Berger, S. J. L. Bakker, A. D. van Zuilen, J. A. Joles, R. W. M. Vernooij, B. W. M. van Balkom, A systematic review and meta-analysis of COVID-19 in kidney transplant recipients: Lessons to be learned. *Am J Transplant* **21**, 3936-3945 (2021).
121. S. Udomkarnjananun, S. J. Kerr, N. Townamchai, P. Susantitaphong, W. Tulvatana, K. Praditpornsilpa, S. Eiam-Ong, Y. Avihingsanon, Mortality risk factors of COVID-19 infection in kidney transplantation recipients: a systematic review and meta-analysis of cohorts and clinical registries. *Sci Rep* **11**, 20073 (2021).
122. <https://ourworldindata.org/grapher/covid-variants-area?country=~GBR>. Zuletzt aufgerufen am 25.05.2022
123. K. M. Krueger, M. G. Ison, C. Ghossein, Practical Guide to Vaccination in All Stages of CKD, Including Patients Treated by Dialysis or Kidney Transplantation. *Am J Kidney Dis* **75**, 417-425 (2020).
124. Z. Liao, X. Xu, Y. Liang, Y. Xiong, R. Chen, J. Ni, Effect of a booster dose of influenza vaccine in patients with hemodialysis, peritoneal dialysis and renal transplant recipients: A systematic literature review and meta-analysis. *Hum Vaccin Immunother* **12**, 2909-2915 (2016).
125. C. Dendle, R. L. Stuart, W. R. Mulley, S. R. Holdsworth, Pneumococcal vaccination in adult solid organ transplant recipients: A review of current evidence. *Vaccine* **36**, 6253-6261 (2018).
126. F. Fabrizi, R. Cerutti, V. Dixit, E. Ridruejo, Hepatitis B virus vaccine and chronic kidney disease. The advances. *Nefrologia (Engl Ed)* **41**, 115-122 (2021).
127. E. Schrezenmeier, L. Bergfeld, D. Hillus, J. D. Lippert, U. Weber, P. Tober-Lau, I. Landgraf, T. Schwarz, K. Kappert, A. L. Stefanski, A. Sattler, K. Kotsch, T. Dorner, L. E. Sander, K. Budde, F. Halleck, F. Kurth, V. M. Corman, M. Choi, Immunogenicity of COVID-19 Tozinameran Vaccination in Patients on Chronic Dialysis. *Front Immunol* **12**, 690698 (2021).
128. J. J. Chen, T. H. Lee, Y. C. Tian, C. C. Lee, P. C. Fan, C. H. Chang, Immunogenicity Rates After SARS-CoV-2 Vaccination in People With End-stage Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* **4**, e2131749 (2021).

129. B. J. Boyarsky, W. A. Werbel, R. K. Avery, A. A. R. Tobian, A. B. Massie, D. L. Segev, J. M. Garonzik-Wang, Antibody Response to 2-Dose SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Series in Solid Organ Transplant Recipients. *JAMA* **325**, 2204-2206 (2021).
130. M. M. Mehrabi Nejad, F. Moosaie, H. Dehghanbanadaki, A. Haji Ghadery, M. Shabani, M. Tabary, A. Aryannejad, S. SeyedAlinaghi, N. Rezaei, Immunogenicity of COVID-19 mRNA vaccines in immunocompromised patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res* **27**, 23 (2022).
131. A. Debska-Slizien, Z. Slizien, M. Muchlado, A. Kubanek, M. Piotrowska, M. Dabrowska, A. Tarasewicz, A. Chamienia, B. Biedunkiewicz, M. Renke, L. Tylicki, Predictors of Humoral Response to mRNA COVID19 Vaccines in Kidney Transplant Recipients: A Longitudinal Study-The COViNEPH Project. *Vaccines (Basel)* **9**, (2021).
132. N. Kamar, F. Abravanel, O. Marion, C. Couat, J. Izopet, A. Del Bello, Three Doses of an mRNA Covid-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients. *N Engl J Med* **385**, 661-662 (2021).
133. E. Schrezenmeier, H. Rincon-Arevalo, A. L. Stefanski, A. Potekhin, H. Staub-Hohenbleicher, M. Choi, F. Bachmann, V. Pross, C. Hammett, H. Schrezenmeier, C. Ludwig, B. Jahrsdorfer, A. Lino, K. U. Eckardt, K. Kotsch, T. Doerner, K. Budde, A. Sattler, F. Halleck, B and T Cell Responses after a Third Dose of SARS-CoV-2 Vaccine in Kidney Transplant Recipients. *J Am Soc Nephrol*, (2021).
134. A. Sattler, E. Schrezenmeier, U. A. Weber, A. Potekhin, F. Bachmann, H. Straub-Hohenbleicher, K. Budde, E. Storz, V. Pross, Y. Bergmann, L. M. Thole, C. Tizian, O. Holsken, A. Diefenbach, H. Schrezenmeier, B. Jahrsdorfer, T. Zemojtel, K. Jechow, C. Conrad, S. Lukassen, D. Stauch, N. Lachmann, M. Choi, F. Halleck, K. Kotsch, Impaired humoral and cellular immunity after SARS-CoV2 BNT162b2 (Tozinameran) prime-boost vaccination in kidney transplant recipients. *J Clin Invest*, (2021).
135. C. J. Callaghan, L. Mumford, R. M. K. Curtis, S. V. Williams, H. Whitaker, N. Andrews, J. Lopez Bernal, I. Ushiro-Lumb, G. J. Pettigrew, D. Thorburn, J. L. R. Forsythe, R. Ravanan, N. Organ, D. Tissue, T. Transplantation Clinical, Real-world Effectiveness of the Pfizer-BioNTech BNT162b2 and Oxford-AstraZeneca ChAdOx1-S Vaccines Against SARS-CoV-2 in Solid Organ and Islet Transplant Recipients. *Transplantation*, (2022).
136. T. Reischig, M. Kacer, T. Vlas, P. Drenko, L. Kielberger, J. Machova, O. Topolcan, R. Kucera, S. Kormunda, Insufficient response to mRNA SARS-CoV-2 vaccine and high incidence of severe COVID-19 in kidney transplant recipients during pandemic. *Am J Transplant*, (2021).
137. CDC. (2022).
138. H. Rincon-Arevalo, M. Choi, A.-L. Stefanski, F. Halleck, U. Weber, F. Szelinski, B. Jahrsdörfer, H. Schrezenmeier, C. Ludwig, A. Sattler, K. Kotsch, A. Potekhin, Y. Chen, G. R. Burmester, K.-U. Eckardt, G. M. Guerra, P. Durek, F. Heinrich, M. Ferreira-Gomes, A. Radbruch, K. Budde, A. C. Lino, M.-F. Mashreghi, E. Schrezenmeier, T. Dörner, Impaired humoral immunity to SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients and dialysis patients. *Science Immunology* **6**, eabj1031 (2021).
139. D. K. Yadav, Y. F. Hua, X. Bai, J. Lou, R. Que, S. Gao, Y. Zhang, J. Wang, Q. Xie, M. I. A. Edo, V. K. Chutturghoon, T. Liang, ABO-Incompatible Adult Living Donor Liver Transplantation in the Era of Rituximab: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract* **2019**, 8589402 (2019).
140. P. Sood, S. Hariharan, Anti-CD20 Blocker Rituximab in Kidney Transplantation. *Transplantation* **102**, 44-58 (2018).
141. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_de.pdf. Zuletzt aufgerufen am 25.05.2022.
142. E. Kimby, Tolerability and safety of rituximab (MabThera). *Cancer Treat Rev* **31**, 456-473 (2005).
143. S. N. Pei, C. H. Chen, C. M. Lee, M. C. Wang, M. C. Ma, T. H. Hu, C. Y. Kuo, Reactivation of hepatitis B virus following rituximab-based regimens: a serious complication in both HBsAg-positive and HBsAg-negative patients. *Ann Hematol* **89**, 255-262 (2010).

144. Y. M. Chiu, D. Y. Chen, Infection risk in patients undergoing treatment for inflammatory arthritis: non-biologics versus biologics. *Expert Rev Clin Immunol* **16**, 207-228 (2020).
145. F. Proft, H. Schulze-Koops, M. Grunke, E. Schrezenmeier, F. Halleck, J. Henes, L. Unger, E. Schmidt, C. Fiehn, A. Jacobi, C. Iking-Konert, C. Kneitz, R. E. Schmidt, B. Bannert, R. E. Voll, R. Fischer-Betz, I. Kotter, H. P. Tony, J. Holle, M. Aringer, A. Erler, F. Behrens, G. R. Burmester, T. Dorner, [Safety and efficacy of off-label use of biologic therapies in patients with inflammatory rheumatic diseases refractory to standard of care therapy : Data from a nationwide German registry (GRAID2)]. *Z Rheumatol* **77**, 28-39 (2018).
146. G. J. Moran, F. M. Abrahamian, F. Lovecchio, D. A. Talan, Acute bacterial skin infections: developments since the 2005 Infectious Diseases Society of America (IDSA) guidelines. *J Emerg Med* **44**, e397-412 (2013).
147. E. J. Smolders, C. T. de Kanter, B. van Hoek, J. E. Arends, J. P. Drenth, D. M. Burger, Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Hepatitis C Virus Drugs in Patients with Liver and/or Renal Impairment. *Drug Saf* **39**, 589-611 (2016).
148. S. Schonburg, P. Fornara, [Current political aspects of transplantation medicine in Germany: Organ donation in contradiction?]. *Urologe A* **59**, 21-26 (2020).
149. D. Hernandez, J. Alonso-Titos, A. M. Armas-Padron, V. Lopez, M. Cabello, E. Sola, L. Fuentes, E. Gutierrez, T. Vazquez, T. Jimenez, P. Ruiz-Esteban, M. Gonzalez-Molina, Waiting List and Kidney Transplant Vascular Risk: An Ongoing Unmet Concern. *Kidney Blood Press Res* **45**, 1-27 (2020).
150. S. Karuthu, E. A. Blumberg, Common infections in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* **7**, 2058-2070 (2012).
151. N. Kamar, O. Milioto, B. Puissant-Lubrano, L. Esposito, M. C. Pierre, A. O. Mohamed, L. Lavayssiere, O. Cointault, D. Ribes, I. Cardeau, M. B. Nogier, D. Durand, M. Abbal, A. Blancher, L. Rostaing, Incidence and predictive factors for infectious disease after rituximab therapy in kidney-transplant patients. *Am J Transplant* **10**, 89-98 (2010).
152. S. A. Grim, T. Pham, J. Thielke, H. Sankary, J. Oberholzer, E. Benedetti, N. M. Clark, Infectious complications associated with the use of rituximab for ABO-incompatible and positive cross-match renal transplant recipients. *Clin Transplant* **21**, 628-632 (2007).
153. A. Habicht, V. Broker, C. Blume, J. Lorenzen, M. Schiffer, N. Richter, J. Klempnauer, H. Haller, F. Lehner, A. Schwarz, Increase of infectious complications in ABO-incompatible kidney transplant recipients--a single centre experience. *Nephrol Dial Transplant* **26**, 4124-4131 (2011).
154. B. Odler, M. Windpessl, M. Krall, M. Steiner, R. Riedl, C. Hebesberger, M. Ursli, E. Zitt, K. Lhotta, M. Antlanger, D. Cejka, P. Gauckler, M. Wiesholzer, M. Saemann, A. R. Rosenkranz, K. Eller, A. Kronbichler, The Risk of Severe Infections Following Rituximab Administration in Patients With Autoimmune Kidney Diseases: Austrian ABCDE Registry Analysis. *Front Immunol* **12**, 760708 (2021).
155. S. Kinnunen, P. Karhapaa, A. Juutilainen, P. Finne, I. Helantero, Secular Trends in Infection-Related Mortality after Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* **13**, 755-762 (2018).
156. P. Thiagarajan, S. D. Ryder, The hepatitis C revolution part 1: antiviral treatment options. *Curr Opin Infect Dis* **28**, 563-571 (2015).
157. M. Martinello, B. Hajarizadeh, J. Grebely, G. J. Dore, G. V. Matthews, Management of acute HCV infection in the era of direct-acting antiviral therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* **15**, 412-424 (2018).
158. <https://www.hcvguidelines.org/treatment-naive/simplified-treatment-compensated-cirrhosis>. Zuletzt aufgerufen am 25.05.2022.
159. F. Halleck, D. Khadzynov, L. Liefeldt, E. Schrezenmeier, L. Lehner, M. Duerr, D. Schmidt, J. Bamoulid, N. Lachmann, J. Waiser, K. Budde, O. Staeck, Immunologic outcome in elderly kidney transplant recipients: is it time for HLA-DR matching? *Nephrol Dial Transplant* **31**, 2143-2149 (2016).

160. V. Saxena, F. M. Korashy, M. E. Sise, J. K. Lim, M. Schmidt, R. T. Chung, A. Liapakis, D. R. Nelson, M. W. Fried, N. A. Terrault, T. Hcv, Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens in hepatitis C-infected patients with impaired renal function. *Liver Int* **36**, 807-816 (2016).
161. T. Raasikh, T. Jamali, A. Flores, R. T. Cotton, V. Ramanathan, H. P. Tan, R. Hernaez, Systematic review: hepatitis C viraemic allografts to hepatitis C-negative recipients in solid organ transplantation. *Aliment Pharmacol Ther* **54**, 571-582 (2021).
162. R. L. Atmar, K. E. Lyke, M. E. Deming, L. A. Jackson, A. R. Branche, H. M. El Sahly, C. A. Rostad, J. M. Martin, C. Johnston, R. E. Rupp, M. J. Mulligan, R. C. Brady, R. W. Frenck, Jr., M. Backer, A. C. Kottkamp, T. M. Babu, K. Rajakumar, S. Edupuganti, D. Dobrzynski, R. N. Coler, C. M. Posavad, J. I. Archer, S. Crandon, S. U. Nayak, D. Szydlo, J. A. Zemanek, C. P. Dominguez Islas, E. R. Brown, M. S. Suthar, M. J. McElrath, A. B. McDermott, S. E. O'Connell, D. C. Montefiori, A. Eaton, K. M. Neuzil, D. S. Stephens, P. C. Roberts, J. H. Beigel, D. S. Group, Homologous and Heterologous Covid-19 Booster Vaccinations. *N Engl J Med*, (2022).
163. N. Andrews, E. Tessier, J. Stowe, C. Gower, F. Kirsebom, R. Simmons, E. Gallagher, S. Thelwall, N. Groves, G. Dabrera, R. Myers, C. N. J. Campbell, G. Amirthalingam, M. Edmunds, M. Zambon, K. Brown, S. Hopkins, M. Chand, S. N. Ladhani, M. Ramsay, J. Lopez Bernal, Duration of Protection against Mild and Severe Disease by Covid-19 Vaccines. *N Engl J Med* **386**, 340-350 (2022).
164. D. Y. Lin, Y. Gu, B. Wheeler, H. Young, S. Holloway, S. K. Sunny, Z. Moore, D. Zeng, Effectiveness of Covid-19 Vaccines over a 9-Month Period in North Carolina. *N Engl J Med*, (2022).
165. R. Arbel, A. Hammerman, R. Sergienko, M. Friger, A. Peretz, D. Netzer, S. Yaron, BNT162b2 Vaccine Booster and Mortality Due to Covid-19. *N Engl J Med* **385**, 2413-2420 (2021).
166. S. Feng, D. J. Phillips, T. White, H. Sayal, P. K. Aley, S. Bibi, C. Dold, M. Fuskova, S. C. Gilbert, I. Hirsch, H. E. Humphries, B. Jepson, E. J. Kelly, E. Plested, K. Shoemaker, K. M. Thomas, J. Vekemans, T. L. Villafana, T. Lambe, A. J. Pollard, M. Voysey, C. V. T. G. Oxford, Correlates of protection against symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* **27**, 2032-2040 (2021).
167. I. Boudhabhay, A. Serris, A. Servais, D. Planas, A. Hummel, B. Guery, P. Parize, C. Aguilar, M. Dao, C. Rouzaud, E. Ferriere, B. Knebelmann, H. Sakhi, M. Leruez, D. Joly, O. Schwartz, F. Lanternier, T. Bruel, COVID-19 outbreak in vaccinated patients from a hemodialysis unit: antibody titers as a marker of protection from infection. *Nephrol Dial Transplant*, (2022).
168. A. Seidel, B. Jahrsdörfer, S. Körper, D. Albers, P. v. Maltitz, R. Müller, R. Lotfi, P. Wuchter, H. Klüter, M. Schmidt, J. Münch, H. Schrezenmeier, SARS-CoV-2 vaccination of convalescents boosts neutralization capacity against SARS-CoV-2 Delta and Omicron that can be predicted by anti-S antibody concentrations in serological assays. *medRxiv*, 2022.2001.2017.22269201 (2022).
169. P. R. Wratil, M. Stern, A. Priller, A. Willmann, G. Almanzar, E. Vogel, M. Feuerherd, C. C. Cheng, S. Yazici, C. Christa, S. Jeske, G. Lupoli, T. Vogt, M. Albanese, E. Mejias-Perez, S. Bauernfried, N. Graf, H. Mijocevic, M. Vu, K. Tinnefeld, J. Wettengel, D. Hoffmann, M. Muenchhoff, C. Daechert, H. Mairhofer, S. Krebs, V. Fingerle, A. Graf, P. Steininger, H. Blum, V. Hornung, B. Liebl, K. Uberla, M. Prelog, P. Knolle, O. T. Keppler, U. Protzer, Three exposures to the spike protein of SARS-CoV-2 by either infection or vaccination elicit superior neutralizing immunity to all variants of concern. *Nat Med*, (2022).
170. C. H. GeurtsvanKessel, D. Geers, K. S. Schmitz, A. Z. Mykytyn, M. M. Lamers, S. Bogers, S. Scherbeijn, L. Gommers, R. S. G. Sablerolles, N. N. Nieuwkoop, L. C. Rijsbergen, L. L. A. van Dijk, J. de Wilde, K. Alblas, T. I. Breugem, B. J. A. Rijnders, H. de Jager, D. Weiskopf, P. H. M. van der Kuy, A. Sette, M. P. G. Koopmans, A. Grifoni, B. L. Haagmans, R. D. de Vries, Divergent SARS CoV-2 Omicron-reactive T- and B cell responses in COVID-19 vaccine recipients. *Sci Immunol*, eabo2202 (2022).
171. P. Moss, The T cell immune response against SARS-CoV-2. *Nat Immunol* **23**, 186-193 (2022).

172. S. A. Madhi, G. Kwatra, J. E. Myers, W. Jassat, N. Dhar, C. K. Mukendi, A. J. Nana, L. Blumberg, R. Welch, N. Ngorima-Mabhena, P. C. Mutevedzi, Population Immunity and Covid-19 Severity with Omicron Variant in South Africa. *N Engl J Med*, (2022).
173. S. Collie, J. Champion, H. Moultrie, L. G. Bekker, G. Gray, Effectiveness of BNT162b2 Vaccine against Omicron Variant in South Africa. *N Engl J Med* **386**, 494-496 (2022).
174. Z. J. Wang, F. Schmidt, Y. Weisblum, F. Muecksch, C. O. Barnes, S. Finkin, D. Schaefer-Babajew, M. Cipolla, C. Gaebler, J. A. Lieberman, T. Y. Oliveira, Z. Yang, M. E. Abernathy, K. E. Huey-Tubman, A. Hurley, M. Turroja, K. A. West, K. Gordon, K. G. Millard, V. Ramos, J. Da Silva, J. L. Xu, R. A. Colbert, R. Patel, J. Dizon, C. Unson-O'Brien, I. Shimeliovich, A. Gazumyan, M. Caskey, P. J. Bjorkman, R. Casellas, T. Hatzioannou, P. D. Bieniasz, M. C. Nussenzweig, mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants. *Nature*, (2021).
175. M. Gatto, A. Ghirardello, R. Luisetto, N. Bassi, M. Fedrigo, M. Valente, S. Valentino, D. Del Prete, L. Punzi, A. Doria, Immunization with pentraxin 3 (PTX3) leads to anti-PTX3 antibody production and delayed lupus-like nephritis in NZB/NZW F1 mice. *J Autoimmun* **74**, 208-216 (2016).
176. M. Odendahl, H. Mei, B. F. Hoyer, A. M. Jacobi, A. Hansen, G. Muehlinghaus, C. Berek, F. Hiepe, R. Manz, A. Radbruch, T. Dorner, Generation of migratory antigen-specific plasma blasts and mobilization of resident plasma cells in a secondary immune response. *Blood* **105**, 1614-1621 (2005).
177. D. Frolich, C. Giesecke, H. E. Mei, K. Reiter, C. Daridon, P. E. Lipsky, T. Dorner, Secondary immunization generates clonally related antigen-specific plasma cells and memory B cells. *J Immunol* **185**, 3103-3110 (2010).
178. C. Giesecke, D. Frolich, K. Reiter, H. E. Mei, I. Wirries, R. Kuhly, M. Killig, T. Glatzer, K. Stolzel, C. Perka, P. E. Lipsky, T. Dorner, Tissue distribution and dependence of responsiveness of human antigen-specific memory B cells. *J Immunol* **192**, 3091-3100 (2014).
179. X. Charmetant, M. Espi, I. Benotmane, V. Barateau, F. Heibel, F. Buron, G. Gautier-Vargas, M. Delafosse, P. Perrin, A. Koenig, N. Cognard, C. Levi, F. Gallais, L. Maniere, P. Rossolillo, E. Soulier, F. Pierre, A. Ovize, E. Morelon, T. Defrance, S. Fafi-Kremer, S. Caillard, O. Thauinat, Infection or a third dose of mRNA vaccine elicit neutralizing antibody responses against SARS-CoV-2 in kidney transplant recipients. *Sci Transl Med*, eabl6141 (2022).
180. W. Kim, J. Q. Zhou, S. C. Horvath, A. J. Schmitz, A. J. Sturtz, T. Lei, Z. Liu, E. Kalaidina, M. Thapa, W. B. Alsoussi, A. Haile, M. K. Klebert, T. Suessen, L. Parra-Rodriguez, P. A. Mudd, S. P. J. Whelan, W. D. Middleton, S. A. Teefey, I. Pusic, J. A. O'Halloran, R. M. Presti, J. S. Turner, A. H. Ellebedy, Germinal centre-driven maturation of B cell response to mRNA vaccination. *Nature*, (2022).
181. G. D. Victora, M. C. Nussenzweig, Germinal centers. *Annu Rev Immunol* **30**, 429-457 (2012).
182. A. Radbruch, G. Muehlinghaus, E. O. Luger, A. Inamine, K. G. Smith, T. Dorner, F. Hiepe, Competence and competition: the challenge of becoming a long-lived plasma cell. *Nat Rev Immunol* **6**, 741-750 (2006).
183. J. H. Lam, F. L. Smith, N. Baumgarth, B Cell Activation and Response Regulation During Viral Infections. *Viral Immunol* **33**, 294-306 (2020).
184. M. C. Woodruff, R. P. Ramonell, D. C. Nguyen, K. S. Cashman, A. S. Saini, N. S. Haddad, A. M. Ley, S. Kyu, J. C. Howell, T. Ozturk, S. Lee, N. Suryadevara, J. B. Case, R. Bugrovsky, W. Chen, J. Estrada, A. Morrison-Porter, A. Derrico, F. A. Anam, M. Sharma, H. M. Wu, S. N. Le, S. A. Jenks, C. M. Tipton, B. Staitieh, J. L. Daiss, E. Ghosn, M. S. Diamond, R. H. Carnahan, J. E. Crowe, Jr., W. T. Hu, F. E. Lee, I. Sanz, Extrafollicular B cell responses correlate with neutralizing antibodies and morbidity in COVID-19. *Nat Immunol* **21**, 1506-1516 (2020).
185. C. Giesecke, T. Meyer, P. Durek, J. Maul, J. Preiss, J. F. M. Jacobs, A. Thiel, A. Radbruch, R. Ullrich, T. Dorner, Simultaneous Presence of Non- and Highly Mutated Keyhole Limpet Hemocyanin (KLH)-Specific Plasmablasts Early after Primary KLH Immunization Suggests Cross-Reactive Memory B Cell Activation. *J Immunol* **200**, 3981-3992 (2018).

186. H. Leyendeckers, M. Odendahl, A. Lohndorf, J. Irsch, M. Spangfort, S. Miltenyi, N. Hunzelmann, M. Assenmacher, A. Radbruch, J. Schmitz, Correlation analysis between frequencies of circulating antigen-specific IgG-bearing memory B cells and serum titers of antigen-specific IgG. *Eur J Immunol* **29**, 1406-1417 (1999).
187. S. Eickenberg, E. Mickholz, E. Jung, J. R. Nofer, H. J. Pavenstadt, A. M. Jacobi, Mycophenolic acid counteracts B cell proliferation and plasmablast formation in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* **14**, R110 (2012).
188. K. G. Smith, N. M. Isbel, M. G. Catton, J. A. Leydon, G. J. Becker, R. G. Walker, Suppression of the humoral immune response by mycophenolate mofetil. *Nephrol Dial Transplant* **13**, 160-164 (1998).
189. STIKO, Mitteilung der Ständigen Impfkommision beim Robert Koch-Institut

Beschluss der STIKO zur 11. Aktualisierung

der COVID-19-Impfempfehlung

190. W. Wang, L. Wang, B. Zha, The roles of STAT6 in regulating B cell fate, activation, and function. *Immunol Lett* **233**, 87-91 (2021).
191. R. Reindl-Schwaighofer, A. Heinzl, M. Mayrdorfer, R. Jabbour, T. M. Hofbauer, A. Merrelaar, M. Eder, F. Regele, K. Doberer, P. Spechtl, C. Aschauer, M. Koblichke, C. Paschen, F. Eskandary, K. Hu, B. Ohler, A. Bhandal, S. Kleibenbock, R. I. Jagoditsch, B. Reiskopf, F. Heger, G. Bond, G. A. Bohmig, R. Strassl, L. Weseslindtner, A. Indra, J. H. Aberle, M. Binder, R. Oberbauer, Comparison of SARS-CoV-2 Antibody Response 4 Weeks After Homologous vs Heterologous Third Vaccine Dose in Kidney Transplant Recipients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* **182**, 165-171 (2022).
192. A. Heinzl, E. Schretzenmeier, F. Regele, K. Hu, L. Raab, M. Eder, C. Aigner, R. Jabbour, C. Aschauer, A.-L. Stefanski, T. Dörner, K. Budde, R. Reindl-Schwaighofer, R. Oberbauer, Three-month follow-up of heterologous vs homologous third vaccination in kidney transplant recipients. *medRxiv*, 2022.2002.2022.22270838 (2022).
193. B. J. Boyarsky, W. A. Werbel, R. K. Avery, A. A. R. Tobian, A. B. Massie, D. L. Segev, J. M. Garonzik-Wang, Immunogenicity of a Single Dose of SARS-CoV-2 Messenger RNA Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients. *JAMA*, (2021).
194. V. Wijtvlit, K. K. Arien, S. Abrams, M. M. Couttenye, F. Mestrez, J. Marien, B. Y. De Winter, P. Van Damme, L. Pipeleers, K. M. Wissing, D. Abramowicz, K. J. Ledeganck, mRNA-1273 vaccine (Moderna): a better option than BNT162b2 (Pfizer) in kidney transplant recipients and dialysis patients? *Nephrol Dial Transplant*, (2021).
195. C. Ponticelli, B. Zaina, G. Moroni, Planned Pregnancy in Kidney Transplantation. A Calculated Risk. *J Pers Med* **11**, (2021).
196. H. Dheir, S. Sipahi, S. Yaylaci, E. S. Cetin, A. B. Genc, N. Firat, M. Koroglu, G. Muratdagi, Y. Tomak, K. Ozmen, O. F. Ates, O. Karabay, Clinical course of COVID-19 disease in immunosuppressed renal transplant patients. *Turk J Med Sci* **51**, 428-434 (2021).
197. R. Prashar, K. K. Venkat, Immunosuppression Minimization and Avoidance Protocols: When Less Is Not More. *Adv Chronic Kidney Dis* **23**, 295-300 (2016).
198. J. Pascual, J. P. van Hooff, K. Salmela, P. Lang, P. Rigotti, K. Budde, Three-year observational follow-up of a multicenter, randomized trial on tacrolimus-based therapy with withdrawal of steroids or mycophenolate mofetil after renal transplant. *Transplantation* **82**, 55-61 (2006).
199. Y. Vanrenterghem, J. P. van Hooff, J. P. Squifflet, K. Salmela, P. Rigotti, R. M. Jindal, J. Pascual, H. Ekberg, L. S. Sicilia, J. N. Boletis, J. M. Grinyo, M. A. Rodriguez, M. M. F. R. T. S. G. European Tacrolimus, Minimization of immunosuppressive therapy after renal transplantation: results of a randomized controlled trial. *Am J Transplant* **5**, 87-95 (2005).
200. A. Asberg, T. Apeland, A. V. Reisaeter, A. Foss, T. Leivestad, K. Heldal, L. O. Thorud, B. O. Eriksen, A. Hartmann, N. S. Group, Long-term outcomes after cyclosporine or mycophenolate withdrawal in kidney transplantation - results from an aborted trial. *Clin Transplant* **27**, E151-156 (2013).

201. E. Schrezenmeier, H. Rincon-Arevalo, A. Jens, A.-L. Stefanski, C. Hammett, B. Osmanodja, N. Koch, B. Zukunft, J. Beck, M. Oellerich, V. Pross, C. Stahl, M. Choi, F. Bachmann, L. Liefeldt, P. Glander, E. Schuetz, K. Bornemann-Kolatzki, C. Lopez del Moral, H. Schrezenmeier, C. Ludwig, B. Jahrdoerfer, K. U. Eckardt, N. Lachmann, K. Kotsch, T. Doerner, F. Halleck, A. Sattler, K. Budde, Temporary hold of mycophenolate boosts SARS-CoV-2 vaccination-specific humoral and cellular immunity in kidney transplant recipients. *medRxiv*, 2022.2001.2005.21268478 (2022).
202. J. L. Alejo, J. Mitchell, T. P. Chiang, A. T. Abedon, B. J. Boyarsky, R. K. Avery, A. A. R. Tobian, M. L. Levan, A. B. Massie, J. M. Garonzik-Wang, D. L. Segev, W. A. Werbel, Antibody Response to a Fourth Dose of a SARS-CoV-2 Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients: A Case Series. *Transplantation* **105**, e280-e281 (2021).
203. S. Caillard, O. Thaunat, I. Benotmane, C. Masset, G. Blancho, Antibody Response to a Fourth Messenger RNA COVID-19 Vaccine Dose in Kidney Transplant Recipients: A Case Series. *Ann Intern Med*, (2022).
204. N. Chavarot, A. Morel, M. Leruez-Ville, E. Vilain, G. Divard, C. Burger, A. Serris, R. Sberro-Soussan, F. Martinez, L. Amrouche, L. Bererhi, F. Lanternier, C. Legendre, J. Zuber, D. Anglicheau, A. Scemla, Weak antibody response to three doses of mRNA vaccine in kidney transplant recipients treated with belatacept. *Am J Transplant* **21**, 4043-4051 (2021).
205. A. Li Wan Po, Omicron variant as nature's solution to the COVID-19 pandemic. *J Clin Pharm Ther* **47**, 3-5 (2022).

8 DANKSAGUNG

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Mentoren Herrn Prof. Dr. Klemens Budde und Herrn Prof. Dr. Thomas Dörner. Vielen Dank für die kontinuierliche Förderung in Labor und Klinik.

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Kai-Uwe Eckardt sowie meinen Kollegen der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin der Charité.

Zudem gilt mein großer Dank dem gesamten Team aus Ärzten, Wissenschaftlern und Studierenden im Labor, allem voran Hector Rincon-Arévalo, Dr. Luisa Stefanski, Franziska Szelinski und Dr. Andreia Lino.

Ich möchte meiner Familie PD Dr. Fabian Halleck, Dr. Gerlinde Schmidtke-Schrezenmeier, Prof. Dr. Hubert Schrezenmeier und Dr. Jens Schrezenmeier danken, die mich sowohl privat wie auch als Kooperationspartner unterstützt haben.

Mein großer Dank gilt all denjenigen, die uns in den letzten Jahren bei unseren Familienaufgaben und der Kinderbetreuung unterstützt haben und damit meine parallele zeitintensive klinische und wissenschaftliche Arbeit ermöglicht haben.

Ich danke dem gesamten Team des Clinician Scientist Programm in Gedenken an Prof. Dr. Duska Dragan, welches mir ausreichend Raum für Forschung gegeben hat.

Zuletzt möchte ich mich bei den Patienten bedanken, die mir durch Teilnahme an meinen Studien stets Ihr Vertrauen entgegengebracht haben.

9 ERKLÄRUNG/ EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

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

Hiermit erkläre ich, dass

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

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.