

Aus dem CharitéCentrum für Innere Medizin mit Kardiologie,
Gastroenterologie, Nephrologie
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie
und Internistische Intensivmedizin
unter Leitung von Prof. Dr. Kai-Uwe Eckardt

Habilitationsschrift

Klinische Nachsorge nach Nierentransplantation – Risikofaktoren für einen späten Transplantatverlust

Zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Innere Medizin
vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
der Charité – Universitätsmedizin Berlin

von Dr. med. Susanne Brakemeier
aus Lemgo

Eingereicht: Oktober 2017

Dekan: Prof. Dr. Axel R. Pries

1. Gutachter/in: Prof. Dr. U. Kunzendorf, Kiel

2. Gutachter/in: Prof. Dr. T.H. Westhoff, Bochum

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGEN	4
1. EINLEITUNG	5
1.1. Transplantatüberleben nach Nierentransplantation – Risikofaktoren für einen späten Transplantatverlust	5
1.2. Immunologische Risikofaktoren	6
1.3. Nebenwirkungen der Immunsuppression	6
1.3.1. Substanzspezifisches Risiko	6
1.3.2. Infektrisiko	7
1.3.3. Malignomrisiko	8
1.3.4. Kardiovaskuläres und metabolisches Risiko	8
1.4. Spenderbedingte Risikofaktoren	9
1.5. Rekurrenz der primären Glomerulonephritis nach NTx	10
1.6. Zusammenfassung und Fragestellungen	10
2. EIGENE ARBEITEN	
2.1. Klinischer Verlauf von Norovirus-Infektionen bei nierentransplantierten Patienten	12
2.2. Risikofaktoren und Verlauf von <i>Pneumocystis jirovecii</i> Pneumonie bei nierentransplantierten Patienten	24
2.3. Immunantwort auf den adjuvanzierten H1N1 Grippeimpfstoff Pandemrix® bei nierentransplantierten Patienten	32
2.4. ESBL-E positive Harnwegsinfekte nach Nierentransplantation: Risikofaktoren, Therapie und Langzeitverlauf	39
2.5. Umstellung auf Belatacept als Rescue-Therapie im Langzeitverlauf nach Nierentransplantation	49
2.6. Späte Konversion der Immunsuppression auf Belatacept: welche Patienten profitieren?	62
2.7. Lebendnierenspende: Das Empfänger- und Transplantatüberleben ist abhängig vom Altersmatch	74

3. DISKUSSION	80
3.1. Infektrisiko durch Immunsuppression	81
3.2. Langzeit-Nebenwirkungen der Immunsuppressiva und späte Umstellung auf Belatacept	84
3.3. Spenderbedingte Risikofaktoren am Beispiel der Lebendspende	85
4. ZUSAMMENFASSUNG	87
5. LITERATURVERZEICHNIS	89
6. DANKSAGUNG	97
7. EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	98

ABKÜRZUNGEN

CAD	chronische Allograftdysfunktion
CMV	Cytomegalievirus
CNI	Calcineurin-Inhibitor
CsA	Cyclosporin A
DGF	Delayed graft function
DSA	Donor-spezifische HLA-Antikörper
ESBL-E	Extended spectrum Beta-lactamase bildende Enterobakterien
EVE	Everolimus
FSGS	Fokal segmental sklerosierende Glomerulonephritis
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
ggf	gegebenenfalls
GN	Glomerulonephritis
HLA	Human Leucocyte Antigen
HWI	Harnwegsinfekt
IL-2-Rez AK	Interleukin-2-Rezeptor Antikörper
MMF	Mycophenolatmofetil
MPA	Mycophenolsäure
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
NoV	Norovirus
NTx	Nierentransplantation
PJP	<i>Pneumocystis jirovecii</i> Pneumonie
PRA	Panel Reactive Antibodies
PTLD	Post-Transplant Lymphoproliferative Disease
SRL	Sirolimus
TAC	Tacrolimus
Tx	Transplantation

1. EINLEITUNG

1.1. Transplantatüberleben nach Nierentransplantation

Die Nierentransplantation zählt zu den medizinischen Standardverfahren und zeigt als Nierenersatztherapie im Vergleich zu den Dialyseverfahren das beste Patientenüberleben (Wolfe et al., 1999; Ortiz et al., 2014; Robinson et al., 2016).

Um die Transplantatfunktion über lange Zeit zu sichern, ist eine qualifizierte kontinuierliche Nachsorge notwendig, die sich auf die komplexen klinischen Besonderheiten nach Nierentransplantation (NTx) konzentriert und in der verschiedene Risikofaktoren für einen möglichen Transplantatverlust unbedingt berücksichtigt werden sollten (Pascual et al., 2002; Matas et al., 2008; KDIGO, 2009).

Angesichts der zunehmenden Organknappheit – zusätzlich verschärft in Folge des Organspendeskandals in Deutschland - ist eine möglichst lange Funktionsdauer der Nierentransplantate essentiell. NTx nach Lebendspende zeigen generell ein besseres Transplantatüberleben im Vergleich zur postmortalen Organspende (Liem et al., 2009) und unter Berücksichtigung bestimmter Kriterien gilt die Lebendspende als sicher für den Spender (Grams et al., 2016). In vielen Zentren beträgt der Anteil an Lebendspenden an den durchgeführten NTx mittlerweile über 30%, wie bei der postmortalen Organspende ist das Alter der akzeptierten Lebendspender in den letzten Jahren kontinuierlich gestiegen (Berger et al., 2011; Englum et al., 2015).

Bekannte Risikofaktoren für einen vorzeitigen Transplantatverlust sind vor allem zelluläre oder antikörper-vermittelte Abstoßungen (d.h. immunologische Faktoren), und nicht-immunologische Faktoren wie Nebenwirkungen der Immunsuppression (z.B. Nephrotoxizität), schwere Infekte aber auch spenderbedingte Faktoren wie Alter und Vorerkrankungen, insbesondere Arteriosklerose und eine mögliche Rekurrenz der Grunderkrankung (Stegall et al., 2015; Aubert et al., 2015; Krisl et al., 2015; Englum et al., 2015; Sawinski et al., 2016; Cosio et al., 2017). All diese Faktoren können zur Entwicklung einer chronischen NTx-Schädigung beitragen, die durch einen progredienten Funktionsverlust gekennzeichnet ist und als chronische Allograftdysfunktion (CAD) bezeichnet wird.

1.2. Immunologische Risikofaktoren

Abstoßungen sind ein Hauptrisiko für Transplantatverluste (Krisl et al., 2015). Zur Reduktion des Abstoßungsrisikos werden bereits bei der Transplantat- (Tx-) Allokation das HLA-Match und das Vorliegen von Panel reaktiven Antikörpern (PRA) berücksichtigt (Cecka, 2010; Johnson et al., 2016). Je geringer die HLA-Übereinstimmung zwischen Spender und Empfänger desto höher ist das immunologische Risiko nach Transplantation. Auch vorbestehende PRA haben einen Einfluss auf das NTx-Langzeitüberleben (Huber et al., 2015). Schweregrad und Häufigkeit von Rejektionen entscheiden darüber, ob langfristig die Prognose des NTx beeinträchtigt sein wird. Neben dem individuellen immunologischen Risikoprofil sind vor allem die Art und die Dosierung der immunsuppressiven Erhaltungstherapie, sowie die Medikamentencompliance der transplantierten Patienten von zentraler Bedeutung (Krisl et al., 2015; Scheel et al., 2017).

Im Verlauf kommt es bei einem Teil der Patienten zur Bildung von gegen das NTx gerichteten donorspezifischen Antikörpern (DSA). Auch hierfür sind Abstoßungen, Art und Dosierung der Immunsuppression sowie die Medikamentencompliance wesentliche Risikofaktoren, aber viele Aspekte wie zum Beispiel der Zeitverlauf der Entstehung von DSA, ihre unterschiedliche Pathogenität und das günstigste Therapieschema bei antikörpervermittelten Abstoßungen sind noch nicht umfassend untersucht (Liefeldt et al., 2012; Lachmann et al., 2017). Sind DSA nachweisbar, ist mit einem signifikant schlechteren Transplantatüberleben zu rechnen (Lachmann et al., 2009; Bamoulid et al., 2017a).

1.3. Nebenwirkungen der Immunsuppression

1.3.1 Substanzspezifisches Risiko

Für die Immunsuppression nach NTx stehen mehrere Substanzen und Substanzgruppen zur Verfügung. Die Standardimmunsuppression nach NTx besteht aus den Bausteinen Steroid, MMF/MPA und CNI oder mTOR-Inhibitor oder Belatacept. Als Induktionstherapie werden je nach immunologischem Risiko zusätzlich IL-2-Rezeptor Antikörper oder depletierende anti-Lymphozyten-Antikörper empfohlen (KDIGO, 2009). Unter Abwägung von Ko-Morbiditäten, Nebenwirkungen und dem individuellen immunologischen Risiko werden diese Medikamente im Langzeitverlauf nach NTx modifiziert.

Jedes Immunsuppressivum ist durch ein spezifisches Nebenwirkungsspektrum gekennzeichnet. CNI schädigen das Transplantat auf charakteristische Weise, bezeichnet als CNI-Toxizität (Sawinski et al., 2016); mTOR-Inhibitoren sind mit einem erhöhten Risiko für Proteinurie und de novo DSA verknüpft und müssen darüber hinaus aufgrund von Unverträglichkeit oft wieder abgesetzt werden (Liefeldt et al., 2012; Croze et al., 2014; Budde et al., 2015). Für Belatacept als jüngstes zugelassenes Immunsuppressivum nach NTx liegen bisher kaum Langzeitdaten vor, so dass eine solide Risikoeinschätzung kaum möglich ist (Vincenti et al., 2016). Im Vergleich zu CNI und mTOR-Inhibitoren zeigte sich in den Zulassungsstudien unter anderem ein erhöhtes Risiko für Virusinfekte sowie ein erhöhtes Lymphom Risiko nach Tx (Post Transplant Lymphoproliferative Disease, PTLD) (Malvezzi et al., 2016). Auf der anderen Seite scheinen insbesondere Patienten mit verzögerter Funktionsaufnahme nach NTx (delayed graft function, DGF) und Patienten mit CAD im Langzeitverlauf nach NTx von einer Umstellung auf Belatacept zu profitieren (Brakemeier et al., 2016a; Le Meur et al., 2016).

1.3.2. Infektionsrisiko

Unter Immunsuppression ist das Risiko für Infekte deutlich erhöht woraus unter anderem eine spezifische, in Leitlinien fixierte Infektionsprophylaxe für CMV und PJP resultiert (KDIGO, 2009). Die perioperative antibakterielle Infektionsprophylaxe liegt in der Entscheidung des jeweiligen Transplantationszentrums und bezieht das lokale Keimspektrum mit ein (Subramanian, 2011).

Nach NTx werden am häufigsten Harnwegsinfekte diagnostiziert, aber auch infektiöse Diarrhoen haben wie in der Allgemeinbevölkerung auch bei NTx Patienten deutlich zugenommen. Noroviren (NoV) gehören dabei zu den häufigsten Diarrhoe-Erregern bei Erwachsenen vor allem in den Wintermonaten mit weiter steigender Inzidenz (Robert Koch Institut, 2017).

Infekte verlaufen unter Immunsuppression schwerer und stellen ein bekanntes Risiko für Patienten- und Transplantatüberleben dar (Djamali et al., 2008; Brakemeier et al., 2016b). Patientenaufklärung, leitliniengerechte Prophylaxe und frühzeitige Therapie sind daher die Grundpfeiler eines effektiven Infektionsmanagements nach NTx (Djamali et al., 2008). Natürlich sind auch Impfungen zur Infektionsprophylaxe nach Organtransplantation leitliniengerecht empfohlen, mit Ausnahme von Lebendimpfstoffen, die absolut kontraindiziert sind (Kotton, 2014).

In den letzten Jahren hat der Anteil an multiresistenten Erregern bei bakteriellen Infekten – vor allem bei Harnwegsinfekten nach NTx – deutlich zugenommen (Brakemeier et al., 2017). Ursachen hierfür wurden im NTx-setting bisher nur wenig untersucht und auch der Einfluss der perioperativen Prophylaxe auf die Entstehung von bakteriellen Resistenzen nach NTx ist weitgehend unklar (Rosa et al., 2016).

1.3.3. Malignomrisiko

Durch die notwendige Immunsuppression nach NTx resultiert ein erhöhtes Malignomrisiko, vor allem für Hautkrebs (Engels et al., 2011; Wong et al., 2014). Bei den empfohlenen Vorsorgeuntersuchungen, die grundsätzlich denen der Allgemeinbevölkerung entsprechen, sollte daher besonders auf ein regelmäßiges und qualifiziertes Hauttumorscreening geachtet werden. Auch bei den soliden Tumoren ist das Risiko deutlich erhöht, insbesondere aber auch das Lymphomrisiko. Das Risiko, an einem PTLD zu erkranken ist abhängig von der Intensität der Immunsuppression, insbesondere vom Einsatz depletierender Antikörper. Ein PTLD nach NTx erfordert eine spezifische Therapie, möglichst im Kontext klinischer Studien (Zimmermann und Trappe, 2013). Da das Tumorrisiko erst nach mehreren Jahren nach NTx deutlich steigt, sollte die regelmäßige Nachsorge ganz besonders im längeren Verlauf nach NTx weiterhin regelmäßig erfolgen. Das erhöhte Tumorrisiko führt nicht direkt zu einem vorzeitigen Transplantatverlust, allerdings kann eine aggressive und nephrotoxische Tumorthherapie durchaus zu einer Beeinträchtigung der NTx-Funktion führen. In diesem Fall ist eine Behandlung im Tx-Zentrum zu favorisieren, um alle zu beachtenden Komplikationen, die das NTx betreffen könnten, ausreichend mit zu berücksichtigen.

1.3.4. Kardiovaskuläres und metabolisches Risiko

Das kardiovaskuläre Risiko nach NTx ist nicht nur aufgrund substanzspezifischer Nebenwirkungen der Immunsuppression erhöht, sondern auch aufgrund der eingeschränkten Nierenfunktion an sich (Jardine et al., 2011). Die meisten NTx-Patienten leiden darüber hinaus an einem arteriellen Hypertonus, der durch eine CNI-basierte Immunsuppression zusätzlich verschlechtert werden kann. Da CNI auch nephrotoxisch sind, ist ihr kardiovaskuläres Risikoprofil besonders ungünstig. Kardiovaskuläre Ereignisse sind die häufigste Todesursache von Patienten nach NTx

und eine regelmäßige kardiologische Verlaufsuntersuchung gehört zu einer qualifizierten Nachsorge genauso wie eine möglichst optimale Blutdruckeinstellung. Eng verknüpft mit dem kardiovaskulären Risiko ist das erhöhte metabolische Risiko unter Immunsuppression. Vor allem Steroide, CNI und mTOR-Inhibitoren führen zu Fettstoffwechselstörungen und sind diabetogen (Cole et al., 2008). Ein entsprechendes Patientenmanagement und eine ausführliche diätetische Beratung nach NTx sind daher zwingend notwendig. Von den neueren Immunsuppressiva ist Belatacept mit einem deutlich günstigeren kardiovaskulären Risikoprofil verknüpft. Ob dies im Langzeitverlauf nach NTx mit einem verbesserten Patientenüberleben vergesellschaftet ist, müssen zukünftige Studien zeigen.

1.4. Spenderbedingte Risikofaktoren

Spenderbedingte Faktoren wie Alter und kardiovaskuläres Risikoprofil mit entsprechend vorbestehenden Gefäßvorschäden bestimmen maßgeblich das NTx-Überleben (Reese et al., 2015). Als Resultat der anhaltenden Organknappheit und eines weiteren Rückganges der Spendenbereitschaft in Deutschland ist das Spenderalter der akzeptierten postmortalen Transplantate sowie auch das Alter der akzeptierten Lebendspender in den letzten Jahren deutlich angestiegen (Eurotransplant 2015; Segall et al., 2016). Eine Altersobergrenze für Nierenspender ist nicht allgemein definiert, die Entscheidung liegt individuell beim NTx-Zentrum (Lam et al., 2015; Moore et al., 2015). Bei postmortalen Spenden kann ggf. eine Biopsie vor Transplantation Klarheit über das Ausmaß der Vorschädigung geben. Bei älteren Lebendspendern gilt es vor allem auch, das gesundheitliche Risiko des Spenders im Falle einer Lebendspende angemessen einzuschätzen. Hierfür sind in den letzten Jahren Algorithmen für die notwendigen Voruntersuchungen erstellt worden, darüber hinaus gibt es mittlerweile Internet-basierte Risikoberechnungen für potentielle Lebendspender (Johns Hopkins University, 2015; Ibrahim et al., 2016; Lam et al., 2017). Sie ermöglichen eine rasche Einschätzung auch von komplexeren Situationen und sollten in der Spenderevaluation unbedingt genutzt werden. Von großer Wichtigkeit bleibt die klinische Verlaufskontrolle von älteren Lebendspendern. Neben der Nierenfunktion sollten Komorbiditäten, Medikation und andere die Nierenfunktion potentiell beeinträchtigende Faktoren regelmäßig überprüft werden. Unter den genannten Bedingungen gilt die Lebendspende durch Spender über 60

Jahre als medizinisch vertretbar (Mjoen et al., 2014; Muzzaale et al., 2014; Florit et al., 2015; Maggiore et al., 2017).

1.5. Rekurrenz der primären Glomerulonephritis nach NTx

Ein Teil der Transplantatverluste ist auf die Rekurrenz der primären Glomerulonephritis (GN) nach NTx zurückzuführen. Dies kann im frühen Verlauf nach NTx beobachtet werden (häufig bei FSGS oder auch bei membranöser GN), oder auch erst viele Jahre nach zunächst unkompliziertem Verlauf (typischerweise bei IgA-Nephropathie) (Staeck et al., 2015; Tomas et al., 2016; Cosio et al., 2017). Auch eine Hepatitis-assoziierte GN kann im NTx rekurrieren solange die zugrunde liegende Infektion nicht therapiert ist (Schrezenmeier et al., 2016). Zur Therapie einer rekurrerten GN nach NTx sind in den letzten Jahren mehrere Fallserien publiziert worden, eine systematische Erhebung oder sogar ein Register zur Erfassung von Verlauf und Therapieerfolg in der Langzeitbeobachtung existieren bisher nicht.

1.6. Zusammenfassung und Fragestellungen

Die klinische Nachsorge nach NTx ist komplex und sollte spezifische Faktoren, die das Transplantatüberleben langfristig beeinflussen, unbedingt berücksichtigen. Eine enge Zusammenarbeit von Patient, niedergelassenem Nephrologen und Tx-Zentrum ist notwendig, um ohne relevanten Informationsverlust eine koordinierte Patientenbetreuung zu gewährleisten.

Die vorliegende Arbeit präsentiert klinische Studien, die sich mit unterschiedlichen infektiologischen, immunologischen und spenderbedingten Risikofaktoren, die das Langzeitüberleben von Patienten und Nierentransplantaten gefährden können, befassen.

Die im Folgenden diskutierten Arbeiten wurden an einer großen Kohorte von NTx-Patienten durchgeführt, die sich seit der Transplantation in regelmäßiger Langzeitnachsorge in der Tx-Ambulanz der Charité befinden. Dadurch konnten Auswirkungen von Infektionen oder auch spenderbedingte Risikofaktoren über einen langen Zeitraum von 5-10 Jahren untersucht werden. Insbesondere die Studien, die sich mit CAD befassen, sind nur an einer Kohorte durchführbar, die regelmäßig über viele Jahre im Zentrum untersucht wird.

Folgende Fragestellungen wurden untersucht: welchen Einfluß haben Infekte auf das Langzeitüberleben nach NTx? Wie ist das Outcome von Infekttherapie und

Infektprophylaxe nach NTx? Welche immunsuppressiven Konzepte sind bei NTx-Patienten mit CAD effektiv? Welchen Einfluß hat das Spenderalter im Lebendspende-Setting auf das Langzeitüberleben?

Die ersten vier Arbeiten untersuchen infektiologische Themen: Risikofaktoren für und Langzeit-outcome nach NoV Infektion; die Häufigkeit von PJP in Abhängigkeit vom immunsuppressiven Regime; das Impfansprechen auf die pandemische Influenza-Vakzine Pandemrix® und zuletzt Risikofaktoren für sowie Verlauf von Extended spectrum Beta-lactamase bildenden Enterobakterien (ESBL-E) positiven Harnwegsinfekten bei NTx-Patienten.

Die beiden folgenden Arbeiten befassen sich mit der NTx-Funktion nach Umstellung auf Belatacept bei Patienten mit CAD sowie den prognostischen Faktoren für eine Funktionsverbesserung nach Umstellung der Immunsuppression. Die letzte Arbeit untersucht das Langzeitoutcome von früher als grenzwertig angesehenen Lebendspendern (über 60 Jahre) sowie deren NTx-Empfängern. Die meisten Arbeiten stellen Untersuchungen mit den bisher größten Kohorten dar, die zu der jeweiligen Fragestellung im Langzeitverlauf untersucht worden sind.

2. EIGENE ARBEITEN

2.1. Klinischer Verlauf von Norovirus-Infektionen bei nierentransplantierten Patienten

Brakemeier S, Taxeidi SI, Dürr M, Hofmann J, Schmidt D, Bachmann F, Gaedeke J, Budde K. (2016). Clinical outcome of norovirus infection in renal transplant patients. *Clin Transplant* 30:1283-1293.

Norovirus (NoV) Infektionen gehören zu den häufigsten Infekten in der Allgemeinbevölkerung (Ahmed et al., 2014). Unter Immunsuppression nehmen sie häufiger einen prolongierten und bei manchen Patienten auch chronischen Verlauf (Bok und Green, 2012; Brakemeier et al., 2016b).

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass ein akutes Transplantatversagen bei NoV Infektion mit einem signifikanten GFR-Verlust auch im Langzeitverlauf assoziiert ist. Die prärenale Komponente des akuten Nierenversagens wurde bei einem Teil der Patienten durch toxische Medikamentenspiegel von TAC verstärkt, das bei Diarrhoe deutlich besser resorbiert wird (Maes et al., 2002; Sato et al., 2004). Patienten mit chronischer NoV Infektion zeigten ein deutlich schlechteres NTx-Überleben. Als Risikofaktoren für eine chronische Infektion konnte eine niedrigere GFR, kürzlich erfolgte Rejektionstherapien und das Vorliegen eines Diabetes mellitus gezeigt werden.

Patienten mit akutem NTx-Versagen bei Diagnosestellung zeigten auch noch nach 5 Jahren einen stärkeren GFR-Verlust im Vergleich zu NTx-Patienten mit NoV Infektion ohne akutes NTx-Versagen. Daher sollte unter anderem durch entsprechende Patientenaufklärung ein akutes NTx-Versagen möglichst vermieden werden. Eine frühzeitige Vorstellung im Tx-Zentrum im Falle von Diarrhoen sollte dringend erfolgen und Patienten entsprechend aufgeklärt werden.

Bei mehr als 15% der untersuchten Patienten lag eine chronische NoV-Ausscheidung von länger als 4 Wochen vor. Ein Teil dieser Patienten war klinisch asymptomatisch und bisher ist nicht bekannt, welches Infektionsrisiko von ihnen ausgeht, insbesondere bei erneuter Aufnahme auf eine Transplantationsstation.

Brakemeier S, Taxeidi SI, Dürr M, Hofmann J, Schmidt D, Bachmann F, Gaedeke J, Budde K. (2016). Clinical outcome of norovirus infection in renal transplant patients. Clin Transplant 30:1283-1293.

<https://doi.org/10.1111/ctr.12820>

2.2. Risikofaktoren und Verlauf von *Pneumocystis jirovecii* Pneumonie bei nierentransplantierten Patienten.

Brakemeier S, Dürr M, Bachmann F, Schmidt D, Gaedeke J, Budde K. (2016). Risk Evaluation and Outcome of *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in Kidney Transplant Patients. *Transplant Proc* 48: 2924-2930.

PJP gehört zu den opportunistischen Infekten unter Immunsuppression und es wird leitliniengerecht eine mindestens 6-monatige Prophylaxe nach NTx empfohlen (Chapman et al., 2013). In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine PJP unter bestimmten immunsuppressiven Regimen gehäuft auftritt. Insbesondere Patienten nach AB0-inkompatibler Lebendspende, aber auch NTx-Patienten unter Belatacept-basierter Immunsuppression erkrankten häufiger an einer PJP. Gegenüber der Kontrollgruppe mit 0,02 PJP pro 100 Behandlungsmonate lag die Häufigkeit nach AB0-inkompatibler Tx bei 0,22 pro 100 Behandlungsmonate und unter Belatacept-basierter Immunsuppression bei 0,23 Fällen pro 100 Behandlungsmonaten. Für Belatacept als neueres Immunsuppressivum ist die vorliegende Studie die erste, die dieses erhöhte Risiko beschreibt.

Bei 87% der Patienten bestand bei Diagnosestellung eine ausgeprägte Lymphopenie von $0,64 \pm 0,27/nL$ (Normwert 1,5-3/nL). Darüber hinaus konnte bestätigt werden, dass PJP bei Patienten, die eine reguläre Prophylaxe nach NTx erhalten haben, vor allem im Langzeitverlauf nach vielen Jahren nach NTx diagnostiziert wird. Im Mittel lag die Transplantation bei Diagnosestellung 36 Monate zurück.

Bei einigen Patienten führte eine zu Beginn der Infektion unspezifische und milde Symptomatik zu einer verzögerten Diagnosestellung. Im Mittel vergingen $13,7 \pm 10,1$ Tage (Range 2-37 Tage) zwischen den ersten pulmonalen Symptomen und Diagnosestellung. Da die Mortalität von Patienten mit PJP weiterhin hoch ist, sollte eine verzögerte Therapie unbedingt vermieden werden.

Eine Häufung von PJP-Fällen im Sinne eines Erkrankungs-Ausbruches ist bisher in unserem Zentrum nicht aufgetreten.

Brakemeier S, Dürr M, Bachmann F, Schmidt D, Gaedeke J, Budde K. (2016). Risk Evaluation and Outcome of Pneumocystis jirovecii Pneumonia in Kidney Transplant Patients. Transplant Proc 48: 2924-2930.

<https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2016.05.017>

2.3. Immunantwort auf den adjuvanzierten H1N1 Grippeimpfstoff Pandemrix® bei nierentransplantierten Patienten.

Brakemeier S, Schweiger B, Lachmann N, Glander P, Schönemann C, Diekmann F, et al. (2012). Immune response to an adjuvanted influenza A H1N1 vaccine (Pandemrix®) in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 27: 423-428.

Für Patienten nach NTx ist die jährliche Grippeschutzimpfung leitliniengerecht empfohlen, allerdings ist das Ansprechen auf die Immunisierung im Sinne eines protektiven Impftiters eingeschränkt (Kumar et al., 2011; Kumar, 2014). Die im Folgenden präsentierte Arbeit untersuchte das Impfansprechen nach Immunisierung mit dem pandemischen adjuvanzierten Impfstoff Pandemrix®, der 2009/2010 in Deutschland in Zusammenhang mit der H1N1-Pandemie geimpft wurde. Auch in der vorliegenden Studie entwickelten nur 34,5% der NTx-Patienten einen protektiven Titer (Responder). Diese Ansprechrage konnte auch durch eine Booster-Impfung 3 Wochen nach erster Impfung nicht gesteigert werden. Demgegenüber lag die Rate an protektiven Titern in der Kontrollgruppe bei 91%. In der Multivarianzanalyse waren bei NTx-Patienten das Patientenalter sowie die Dosierung von TAC und MPA signifikant höher bei Non-Respondern im Vergleich zu Respondern.

Keiner der in der Studie untersuchten Patienten erkrankte an saisonaler Influenza während des Beobachtungszeitraumes. Zwei Patienten (3,3%) hatten aber bereits Antikörper vor der ersten Impfung im Sinne einer bereits durchgemachten H1N1-Infektion. Beide Patienten waren anamnestisch asymptomatisch in den Wochen vor Titerbestimmung und Impfung.

Nach erfolgter Impfung entwickelten 3 Patienten (5% der Kohorte) de novo DSA, hiervon zeigten 2 Patienten histologische Zeichen einer akuten humoralen Abstoßung. Da die Studie ohne Kontrollgruppe durchgeführt wurde, ist nicht sicher zu belegen, ob die Impfung mit einem adjuvanzierten Impfstoff das Risiko für die Bildung von DSA tatsächlich erhöht.

Insgesamt bleibt das Thema Impfansprechen unter Immunsuppression schwierig. Hierzu wären dringend prospektive multizentrische Studien nötig, um eine valide Nutzen-Risiko-Einschätzung für verschiedene Patientengruppen vornehmen zu können.

Brakemeier S, Schweiger B, Lachmann N, Glander P, Schönemann C, Diekmann F, et al. (2012). Immune response to an adjuvanted influenza A H1N1 vaccine (Pandemrix®) in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 27: 423-428.

<https://doi.org/10.1093/ndt/gfr278>

2.4. ESBL-E positive Harnwegsinfekten nach Nierentransplantation: Risikofaktoren, Therapie und Langzeitverlauf.

Brakemeier S, Taxeidi SI, Zukunft B, Schmidt D, Gaedeke J, Dürr M, Hansen S, Budde K. (2017). ESBL-producing *Enterobacteriaceae*-related urinary tract infection in kidney transplant recipients: risk factors, treatment, long-term outcome. *Transplant Proc* 49: 1757-1765.

Seit einigen Jahren ist eine deutliche Zunahme von multiresistenten Erregern als Auslöser von bakteriellen Infekten zu beobachten. Da Harnwegsinfekte (HWI) die häufigste Infektursache bei NTx-Patienten sind, werden in diesem Zusammenhang auch am häufigsten multiresistente Erreger nachgewiesen.

Die im Folgenden präsentierte Arbeit befasst sich mit durch Extended spectrum Beta-lactamase bildenden Enterobakterien (ESBL-E) verursachten HWI bei NTx-Patienten. In der Studie konnte bestätigt werden, dass HWI an sich mit einer erhöhten Mortalität assoziiert sind verglichen mit NTx-Patienten ohne HWI. Darüber hinaus zeigte sich bei ESBL-E positiven HWI eine höhere Mortalität gegenüber ESBL-E negativen HWI. Risikofaktoren für ESBL-E positive HWI waren vorangegangene Hospitalisierung und antibiotische Therapie, insbesondere der Einsatz von Cephalosporinen.

Die Hospitalisierungsrate bei ESBL-E assoziierten Infekten war signifikant höher. Bei ESBL-E assoziierter Urosepsis lag die Rate an initial resistenzgerechter antibiotischer Therapie bei unter 50%. Dies zeigt erneut, dass Resistogramm-Statistiken, die auf der Basis der Gesamttestungen eines Krankenhauses erarbeitet werden, für Teilgruppen von Patienten, insbesondere Hochrisikopatienten wie z.B. nach NTx, nicht uneingeschränkt übertragbar sind.

Die Prävalenz von ESBL-E positiven HWI entsprach mit ca 6% dem der Allgemeinbevölkerung in Deutschland und war damit deutlich niedriger verglichen mit anderen Ländern, insbesondere im südosteuropäischen Raum. Für Regionen mit niedriger ESBL-E Prävalenz wären Multicenter-Studien wünschenswert, um mögliche Unterschiede in Therapie und Outcome feststellen zu können.

Brakemeier S, Taxeidi SI, Zukunft B, Schmidt D, Gaedeke J, Dürr M, Hansen S, Budde K. (2017). ESBL-producing *Enterobacteriaceae*-related urinary tract infection in kidney transplant recipients: risk factors, treatment, long-term outcome. *Transplant Proc* 49: 1757-1765.

<https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2017.06.033>

2.5. Umstellung auf Belatacept als Rescue-Therapie im Langzeitverlauf nach Nierentransplantation.

Brakemeier S, Kannenkeril D, Dürr M, Braun T, Bachmann F, Schmidt D, Wiesener M, Budde K. (2016) Experience with belatacept rescue therapy in kidney transplant recipients. *Transpl Int* 29: 1184-1195.

Im Langzeitverlauf nach NTx entwickeln viele Patienten eine als chronische Transplantatnephropathie (CAD) bezeichnete Funktionsverschlechterung des NTx. Oft geht diese Funktionsverschlechterung mit einer Zunahme der Proteinurie einher und beide Substanzgruppen CNI und mTOR verstärken mit ihrem Nebenwirkungsprofil den GFR-Verlust bzw. die Proteinurie. Welche Immunsuppression für diese Patienten am günstigsten wäre ist bisher weitgehend ungeklärt. Die nächste vorgestellte Arbeit beschreibt den Effekt einer Umstellung der Immunsuppression auf Belatacept bei 79 NTx-Patienten mit CAD. Zumindest im mittelfristigen Verlauf scheint eine Mehrheit der untersuchten Patienten von einer Umstellung zu profitieren. Die GFR verbesserte sich in der Gesamtkohorte nach 12 Monaten Nachbeobachtung von initial $26,1 \pm 15,0$ ml/min/1,73m² auf $34,0 \pm 15,2$ ml/min/1,73m². Hierbei zeigten Patienten, die von CNI auf Belatacept umgestellt wurden genauso wie Patienten, die von mTOR-I umgestellt wurden eine signifikante Verbesserung von GFR und Proteinurie. Im Vergleich zu einer historischen Kontrollgruppe, die bei CAD und ähnlich schlechter GFR von CNI auf mTOR-I konvertiert wurde resultierte die Umstellung auf Belatacept in einer signifikant stärkeren Verbesserung der GFR. Bei 9 Patienten (11,4%) kam es allerdings zu einer akuten Rejektion nach Umstellung, zwei dieser Patienten verloren ihr Transplantat aufgrund einer fulminanten therapierefraktären Rejektion.

Das allgemeine Transplantatüberleben nach Konversion lag bei 85,6% nach 12 Monaten. Eine erneute Therapieumstellung aufgrund von Nebenwirkungen erfolgte bei 7,6% der auf Belatacept konvertierten Patienten gegenüber 17,1% der historischen Kontrollgruppe, die auf mTOR-I umgestellt worden war.

Ob die Konversion auf Belatacept bei CAD im Langzeitverlauf von Vorteil sein kann und ggf. für welche Gruppe von NTx-Patienten dies besonders günstig ist wird derzeit in einer großen randomisierten Phase III Studie untersucht.

Brakemeier S, Kannenkeril D, Dürr M, Braun T, Bachmann F, Schmidt D, Wiesener M, Budde K. (2016) Experience with belatacept rescue therapy in kidney transplant recipients. *Transpl Int* 29: 1184-1195.

<https://doi.org/10.1111/tri.12822>

2.6. Späte Konversion der Immunsuppression auf Belatacept: welche Patienten profitieren?

Dürr M, Lachmann N, Zukunft B, Schmidt D, Budde K, **Brakemeier S.** (2017). Late conversion to belatacept after kidney transplantation: outcome and prognostic factors. *Transplant Proc* 49: 1747-1756.

In den letzten Jahren wurden mehrere Studien zur Umstellung der Immunsuppression auf Belatacept publiziert (Rostaing et al., 2011; Le Meur et al., 2016; Brakemeier et al., 2016a; Nair et al., 2017). Ein Teil davon befasste sich mit NTx-Patienten mit DGF direkt nach Transplantation, der andere Teil untersuchte NTx-Patienten mit CAD im Langzeitverlauf. Bisher nicht untersucht sind prognostische Faktoren, nach denen eingeschätzt werden kann, ob ein Patient von der Umstellung der Immunsuppression auf Belatacept profitiert. Insbesondere im Langzeitverlauf mit sich progredient verschlechternder Transplantatfunktion ist eine differenzierte Einschätzung der Situation notwendig, um eine individuelle Nutzen-Risiko-Beurteilung hinsichtlich einer Medikamentenumstellung vornehmen zu können.

Die im Folgenden präsentierte Studie knüpft an die vorherige an und untersucht Faktoren, die mit einem günstigen Verlauf nach Umstellung verknüpft sind. Ein günstiger Verlauf wurde dabei definiert als Verbesserung der GFR um mindestens 5 ml/min/1,73m² nach 12 Monaten nach Umstellung ohne Transplantatverlust. Bei insgesamt 69 Patienten und 1540 Behandlungsmonaten verbesserte sich die GFR von 28,9±18,2 ml/min/1,73m² auf 34,8±20,1 ml/min/1,73m². Eine dauerhafte Verbesserung der GFR von mindestens 5ml/min/1,73m² zeigten 26 Patienten (37,7%). Bei diese Patienten lag die Tx noch nicht so lange zurück und sie hatten eine signifikant niedrigere Proteinurie und einen niedrigeren systolischen Blutdruck bei Umstellung.

Ein Patient entwickelte de novo DSA nach Umstellung auf Belatacept.

Bei den 23 DSA-positiven Patienten (33,3%) bei Umstellung war die mittlere Fluoreszenzintensität bei den Respondern signifikant niedriger als bei den Nicht-Respondern. In der Multivarianzanalyse war eine niedrigere Proteinurie vor Umstellung der einzige signifikante Unterschied zwischen den Patienten mit positivem Verlauf und denen ohne Verbesserung der GFR. Dies entspricht den Ergebnissen von Konversionsstudien mit mTOR-Inhibitoren bei Patienten mit CAD.

Die Proteinurie scheint daher ein zuverlässiger Marker für einen irreversiblen chronischen Schaden des NTx zu sein.

Dürr M, Lachmann N, Zukunft B, Schmidt D, Budde K, Brakemeier S. (2017). Late conversion to belatacept after kidney transplantation: outcome and prognostic factors. *Transplant Proc* 49: 1747-1756.

<https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2017.05.013>

2.7. Lebendnierenspende: Das Empfänger- und Transplantatüberleben ist abhängig vom Altersmatch.

Florit EA, Diekmann F, Budde K, Glander P, Liefeldt L, Nistal J, Oppenheimer F, Campistol JM, **Brakemeier S.** (2015). Living Donor Transplantation: Long-Term Evolution Related to Age Matching. *Transplant Proc* 47: 2346-2350.

Im Rahmen der Lebendspende-NTx haben sich die von den jeweiligen Transplantationszentren akzeptierten Altersgrenzen in den letzten Jahren immer weiter ins höhere Alter verschoben. Dies gilt für Spender wie auch für Empfänger. Die folgende Arbeit untersucht Lebendspenden von Spendern über 60 Jahren im Hinblick auf das NTx-Langzeitüberleben, darüber hinaus wurde die Nierenfunktion der Spender über 60 Jahre analysiert und mit der von jüngeren Lebendspendern verglichen.

Jüngere Empfänger eines NTx von einem Lebendspender über 60 Jahre zeigten ein schlechteres NTx-Überleben aber auch das Patientenüberleben war in dieser Gruppe signifikant schlechter als in der Vergleichsgruppe mit jüngeren Lebendspendern. Das Serum-Kreatinin 1 Jahr nach NTx zeigte sich als guter Prädiktor für das Tx-Überleben.

Die Nierenfunktion der Spender über 60 Jahre verbesserte sich über 5 Jahre nach Spende signifikant, ähnlich der der Lebendspender unter 60 Jahren. Während des Beobachtungszeitraumes wurde kein Todesfall dokumentiert und kam es zu keinem terminalen Nierenversagen bei den untersuchten Spendern. Im konkreten Lebendspende-Setting sollten individuelles Risiko des Spenders einerseits und der Benefit einer realisierten NTx für den Empfänger andererseits unabhängig voneinander gründlich untersucht und mit den Patienten diskutiert werden.

Florit EA, Diekmann F, Budde K, Glander P, Liefeldt L, Nistal J, Oppenheimer F, Campistol JM, Brakemeier S. (2015). Living Donor Transplantation: Long-Term Evolution Related to Age Matching. *Transplant Proc* 47: 2346-2350.

<https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2015.09.002>

3. DISKUSSION

Von den möglichen Nierenersatzverfahren Hämodialyse, Peritonealdialyse und NTx zeigt die NTx das beste Patientenüberleben (Robinson et al., 2016; Ortiz et al., 2014; Wolfe et al., 1999). Das NTx-Überleben nach 5 Jahren liegt in Deutschland bei 87,5% für Lebendspenden und 70,9% für postmortal gespendete Nieren (DSO, 2016; AQUA-Report, 2013). Im Vergleich zu anderen Ländern ergeben sich zum Teil große Unterschiede im Langzeitoutcome, die zu einem Teil auf Unterschiede der Nachsorgekonzepte zurückgeführt werden (Kim et al., 2006; Gondos et al., 2013; Ojo et al., 2013; Schold et al., 2014; Wang et al., 2016).

Um das NTx-Überleben langfristig zu sichern, müssen in der Nachsorge spezifische Risikofaktoren einbezogen werden (KDIGO, 2009). Diese Risikofaktoren können unterteilt werden in immunologische Risiken, Risikofaktoren die direkt mit der Immunsuppression verknüpft sind wie Infektneigung und Tumorrisiko, aber auch substanzspezifische Nebenwirkungen sowie spenderbedingte Risikofaktoren wie z.B. Spenderalter und Vorerkrankungen.

Bereits in 2009 wurden von der KDIGO Leitlinien zur Nachsorge nach Nierentransplantation veröffentlicht (KDIGO, 2009; Knoll et al., 2010; Bia et al., 2010; Kasiske et al., 2010; Heemann et al., 2011; Chadban et al., 2012). Auffallend ist, dass ca. 70% dieser Empfehlungen auf Level C oder Level D ausgesprochen wurden, was auf den erstaunlich niedrigen Evidenzgrad in vielen Bereichen der klinischen Nachsorge nach NTx hinweist (Chapman, 2010). Dies unterstützt um so mehr die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen zu klinischen Fragestellungen nach Nierentransplantation, insbesondere differenzierte Betrachtungen der Risikofaktoren für einen späten NTx-Verlust (Nankivell und Kuypers, 2011).

Aus unserem Tx-Zentrum sind in den letzten Jahren mehrere Untersuchungen publiziert worden, die eine zunehmend patientenzentrierte und differenzierte Behandlung im Langzeitverlauf ermöglichen. Angefangen bei pharmakologischen Fragestellungen zur individuellen Steuerung der Immunsuppression (Wehland et al., 2011; Matz et al., 2015; Rissling et al., 2015; Rekers et al., 2016) über die differenzierte Risikobewertung von präformierten oder nach NTx aufgetretenen HLA-Antikörpern (Huber et al., 2015; Bamoulid et al., 2017a) bis hin zu spezifischen Betrachtungen im Falle von Rekurrenz der Grunderkrankung nach NTx (Staeck et al., 2015; Schrezenmeier et al., 2016) decken die Untersuchungen ein breites Themenfeld ab.

Die hier präsentierten Arbeiten befassen sich mit verschiedenen infektiologischen, immunologischen und spenderassoziierten Risikofaktoren für einen späten NTx-Verlust. Ziel ist es, durch angemessene Patientenaufklärung, frühzeitige Diagnose und wenn möglich zeitnahe Therapie von Komplikationen nach NTx das Patienten- und NTx-Überleben weiter zu verbessern.

3.1. Infektrisiko durch Immunsuppression

Ein wesentliches Risiko für Patienten- und NTx-Überleben stellt das erhöhte Infektionsrisiko dar. Die adäquate und zeitnahe Therapie von spezifischen Infekten unter Immunsuppression, aber auch die Kenntnis von besonderen Verläufen von Infekten unter Immunsuppression sind maßgeblich für eine qualifizierte Patientenbetreuung.

In einer der vorliegenden Arbeiten konnte bestätigt werden, dass NoV-Infektionen nach NTx zum Teil mit deutlich prolongierten Verläufen und einem hohen Risiko von NoV-Dauerausscheidung einhergehen (Westhoff et al., 2009; Brakemeier et al., 2016b). Darüber hinaus ist eine chronische NoV Infektion mit einem signifikant schlechteren NTx-Überleben verknüpft. Patienten mit einer Tacrolimus-basierten Immunsuppression zeigen während der NoV-Infektion sehr häufig toxische Spiegel, die zu einem akuten Transplantatversagen beitragen können (Brakemeier et al., 2016b). Vor allem die Entwicklung eines akuten NTx-Versagens sollte unbedingt vermieden werden, da dies häufig mit einem dauerhaften Funktionsverlust einhergeht, hiervon waren in der präsentierten Studie vor allem weibliche NTx-Patientinnen mit einer niedrigeren GFR betroffen. Dies unterstreicht erneut die Notwendigkeit einer engmaschigen Nachsorge mit einer differenzierten Aufklärung transplantierte Patienten über spezielle Aspekte von infektiösen Diarrhoen nach NTx.

Als klassische opportunistische Infektion stellt die PJP eine schwere Komplikation nach NTx dar, die durch eine hohe Mortalität gekennzeichnet ist (Martin und Fishman, 2009). Insbesondere in Phasen intensiverer Immunsuppression ist die Inzidenz hoch, weshalb in der Frühphase nach NTx sowie nach Rejektionstherapie eine allgemeine Prophylaxe empfohlen wird (KDIGO, 2009). Aber auch Jahre nach NTx werden Erkrankungen und sogar Ausbrüche von PJP berichtet (Phipps et al., 2011; Wynckel et al., 2011; de Boer et al., 2011). Risikofaktoren für späte PJP sind

allerdings bisher nur wenig untersucht (Eitner et al., 2011; Iriart et al., 2014; Brakemeier et al., 2016c).

Da in den letzten Jahren die immunsuppressiven Regime in verschiedenen Bereichen der Transplantationsmedizin modifiziert wurden und zunehmend Patienten mit hohem immunologischen Risiko transplantiert werden, befinden sich zunehmend Patienten mit einem sehr effektiven immunsuppressiven Regime in der Langzeitnachsorge (Bamoulid et al., 2017b). Die hier präsentierte Arbeit zu Risikofaktoren für PJP nach NTx konnte zeigen, dass PJP unter den aktuell empfohlenen Prophylaxeregimen nicht mehr in den ersten Monaten nach NTx auftritt, sondern meist nach vielen Monaten bis zu Jahren nach NTx diagnostiziert wird und differentialdiagnostisch bei schweren pulmonalen Infekten immer mitberücksichtigt werden sollte (Brakemeier et al., 2016c). Da die Diagnose bei einigen Patienten erst im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf gestellt werden konnte und sich auch die klinische Symptomatik schleichend über mehrere Wochen bis zur Diagnosestellung erstrecken kann, sollte auch hier eine differenzierte Patientenaufklärung im Hinblick auf opportunistische pulmonale Infekte erfolgen. Dafür sind besondere Nachsorgekonzepte in spezialisierten Kliniken notwendig, damit schon bei Verdachtsfällen eine zeitnahe Abklärung bei entsprechenden Symptomen erfolgen kann.

Durch die Zunahme von NTx-Patienten mit hohem immunologischen Risiko und der daraus resultierenden Änderungen im immunsuppressiven Regime sind auch eine Zunahme von spezifischen Infekten sowie deren Schwere denkbar. Hierzu wären dringend weitere prospektive klinische Studien notwendig, um ggf. die aktuellen Prophylaxeregime entsprechend anzupassen.

Ein weiterer Aspekt des Infektrisikos nach NTx ist die weltweite Zunahme von multiresistenten Erregern als Ursache für bakterielle Infekte. Insbesondere bei HWI nach NTx werden zunehmend gramnegative multiresistente Bakterien nachgewiesen. Die in der vorliegenden Arbeit präsentierte Studie untersucht Risikofaktoren für sowie den Langzeitverlauf nach ESBL-E positiven HWI. Es konnten vorausgegangene Hospitalisierungen sowie antibiotische Therapien insbesondere mit Cephalosporinen als Risikofaktoren bestätigt werden. ESBL-E positive HWI wurden in der untersuchten Kohorte signifikant häufiger stationär behandelt. Da die initiale kalkulierte antibiotische Therapie insbesondere bei Sepsis

nur bei weniger als der Hälfte der Patienten resistenzgerecht war, wurde die Aussagekraft von für das gesamte Krankenhaus erstellten Resistogrammen diskutiert. Hier gibt es zunehmend Daten, die eine spezielle Analyse der Resistenzdaten von Risikosubpopulationen wie z.B. NTx-Patienten favorisieren (Brakemeier et al., 2017).

Als wesentliches Element der Infektionsprophylaxe ist die Gripeschutzimpfung für Patienten nach NTx allgemein empfohlen (Kotton, 2014; Miyairi et al., 2016). Da die Influenza-Mortalität unter Immunsuppression deutlich erhöht ist, sollten alle Patienten nach NTx jährlich geimpft werden (Kumar et al., 2010). Allerdings ist das Impfansprechen bei nierentransplantierten Patienten deutlich schlechter als in der Normalbevölkerung (Kunisaki und Janoff, 2009) und die immunologischen Risiken einer Impfung - vor allem im Hinblick auf die mögliche Entwicklung von DSA bei NTx-Patienten - sind bisher nur in Ansätzen untersucht mit zum Teil widersprüchlichen Ergebnissen (Candon et al., 2009; Katerinis et al., 2011; Fairhead et al., 2012; Vermeiren et al., 2014). Auch mögliche Unterschiede zwischen adjuvanzierten und nicht-adjuvanzierten Impfstoffen im Hinblick auf eine Alloimmunisierung sind bisher nicht untersucht.

In der folgenden hier vorgestellten Studie konnte einerseits das insgesamt niedrige Impfansprechen bestätigt werden, es lag in unserer Studie bei nur 34,5%. Es konnte auch ein gehäuftes Auftreten von DSA nach erfolgter Impfung mit dem adjuvanzierten pandemischen H1N1-Impfstoff Pandemrix® festgestellt werden. Allerdings erfolgte die Untersuchung ohne Kontrollgruppe, was die Studienaussage in Bezug auf de novo DSA limitiert (Brakemeier et al., 2012).

Ob daher eine pandemische Impfung wie sie in 2009/2010 vor allem für Risikogruppen empfohlen wurde auch bei NTx-Patienten grundsätzlich als effektiv betrachtet werden kann, sollte dringend weiter diskutiert werden. Möglicherweise profitieren NTx-Patienten vor allem von einer zusätzlich durchgeführten breiten Umgebungsimpfung. Auch das immunologische Risiko von unterschiedlichen Adjuvanzien bei NTx-Patienten ist weiterhin nicht geklärt. Hier sollten aus Gründen der Patientensicherheit unbedingt prospektive Beobachtungsstudien durchgeführt werden.

3.2. Langzeit-Nebenwirkungen der Immunsuppressiva und späte Umstellung auf Belatacept

CNI stellen nicht nur effektive Immunsuppressiva dar, sie sind auch nephrotoxisch. Der Begriff der CNI-Toxizität wurde bereits früh geprägt und die Langzeitschäden unter CNI-basierter Immunsuppression haben zur Initiierung vieler großer Studien zur CNI-Minimierung oder auch zu CNI-freier Immunsuppression geführt (Bamoulid et al., 2015; Webber und Vincenti, 2016). Für viele Patienten sind jedoch CNI unverzichtbar, insbesondere nach Rejektion oder nach NTx mit erhöhtem immunologischem Risiko.

Eine besondere Herausforderung im Langzeitverlauf nach Nierentransplantation stellt die Immunsuppression bei chronischer Allograftdysfunktion (chronic allograft dysfunction, CAD) dar.

Chronische Allograftdysfunktion ist gekennzeichnet durch einen progredienten Funktionsverlust mit histologischen Zeichen von interstitieller Fibrose und tubulärer Atrophie. Die Ursache dieser chronischen Veränderungen ist multifaktoriell. Entzündungsprozesse, immunologische Schäden und Nebenwirkungen der immunsuppressiven Substanzen spielen eine maßgebliche Rolle (Grinyo et al., 2010; Riella et al., 2017). mTOR-Inhibitoren und CNI zeigen ein Nebenwirkungsprofil, das die im Rahmen einer chronischen Transplantatnephropathie eingeschränkte NTx-Funktion nochmals verstärken kann (Halleck et al., 2012; Grimbert und Thauat, 2017). Für diese Patienten gibt es aktuell nicht viele medikamentöse Alternativen, eine davon ist die späte Umstellung des immunsuppressiven Regimes auf Belatacept. Bei Patienten mit verzögerter Transplantatfunktion unmittelbar nach NTx ('delayed graft function') konnte bereits in mehreren kleineren Studien gezeigt werden, dass eine Umstellung auf Belatacept zu einer Funktionsaufnahme bzw. deutlicher Funktionsverbesserung in dieser Gruppe von Patienten führt (Le Meur et al., 2016; Wojciechowski et al., 2017; Nair et al., 2017). Für Patienten im Langzeitverlauf gibt es bisher nur wenige Daten.

Die hier präsentierte Studie stellt die bislang größte publizierte Patientenkohorte nach später Umstellung auf Belatacept dar. Sie zeigt eine signifikante Verbesserung der GFR nach Umstellung bei einem vergleichbaren Nebenwirkungsprofil. Allerdings konnte auch mit Umstellung auf Belatacept ein terminales Tx-Versagen bei einem Teil der Patienten nicht verhindert werden. Bei 11% der Patienten kam es zu akuten Rejektionen unter Belatacept. Welche Patienten im Langzeitverlauf nach NTx

besonders von einer Umstellung der Immunsuppression auf Belatacept profitieren untersuchte die nachfolgend präsentierte Studie: vor allem Patienten mit einer niedrigeren Proteinurie zum Zeitpunkt der Umstellung zeigten eine dauerhafte Verbesserung der NTx-Funktion (Dürr et al., 2017). Allerdings fehlen bisher Langzeitdaten und auch ein Vergleich mit einer (möglichst randomisierten) Kontrollgruppe wäre notwendig, um den direkten Effekt von Belatacept-basierten immunsuppressiven Regimes zeigen zu können (Brakemeier et al., 2016a). Entsprechende Studien sind in Planung bzw. stehen kurz vor Abschluß und die Ergebnisse werden das Einsatzspektrum von Belatacept bei NTx-Patienten weiter differenzieren.

Aufgrund der bisher noch eingeschränkten Langzeitdaten für eine Belatacept-basierte Immunsuppression kann aktuell das spezifische Risiko für Infekte wie z.B. PJP (Brakemeier et al., 2016c) und insbesondere für PTLD (Masson et al., 2014) noch nicht abschließend beurteilt werden.

3.3. Spenderbedingte Risikofaktoren am Beispiel der Lebendspende

Aufgrund der in den letzten Jahren dramatisch gesunkenen postmortalen Organspenden ist der Anteil der Lebendspende an den durchgeführten NTx in Deutschland deutlich gestiegen und liegt aktuell bei knapp 30% (DSO, 2016). Parallel hat auch der Anteil an älteren Lebendspendern zugenommen (Ahmadi et al., 2015). Die Entscheidung für eine Lebendspende durch einen Spender über 60 Jahre orientiert sich an dem medizinischen Risiko für den Lebendspender und dem erwarteten Benefit des Empfängers nach Transplantation (Abramovicz et al., 2015; Lam und Garg, 2016). Die Risikoeinschätzung für den älteren Spender insbesondere im Hinblick auf die Nierenfunktion nach Nephrektomie ist aber durch eine relativ eingeschränkte Datenlage limitiert (Kasiske et al., 2017; Lam und Lentine, 2017). Insgesamt geht man davon aus, dass das Lebenszeitrisiko für eine terminale Niereninsuffizienz von älteren Lebendspendern besser einschätzbar ist. In den verfügbaren Studien scheint die Lebendspende auch für ältere Spender nach medizinischer Prüfung sicher zu sein, weshalb allgemein die Akzeptanz älterer Spender in den meisten Ländern zugenommen hat (Grams et al., 2016; Maggiore et al., 2017).

In der hier präsentierten Studie konnte bestätigt werden, dass sich auch bei älteren Lebendspendern die Nierenfunktion 5 Jahre nach Lebendspende weiter verbessert,

ein Effekt, der mit der Hyperfiltration der verbleibenden Niere in Verbindung gebracht wird (Dols et al., 2011). Für jüngere Lebendspender konnte dies bereits gezeigt werden (Kasiske et al., 2015).

Auch für die Empfänger von Nieren älterer Lebendspender ist die aktuelle Datenlage limitiert. Wie zu erwarten ist das Transplantatüberleben bei älteren Spendern schlechter als in der jüngeren Vergleichsgruppe (Berger et al., 2011; Englum et al., 2015). In den meisten Studien wurde aber das Empfängerüberleben in Abhängigkeit vom Spenderalter nicht untersucht.

In der hier vorgestellten Arbeit zeigten jüngere Empfänger einer Niere von einem Lebendspender über 60 Jahre sowohl ein schlechteres NTx-Überleben als auch ein schlechteres Patientenüberleben verglichen mit der Gruppe von NTx-Patienten mit Lebendspendern unter 60 Jahren (Florit et al., 2015). Dies bestätigt Ergebnisse einer früheren Studie, in der Empfänger von Lebendspendern über 70 Jahre ein signifikant schlechteres Überleben hatten als Empfänger von Lebendspendern zwischen 50 und 59 Jahren (Berger et al., 2011). Allerdings war das Patientenüberleben bei Empfängern von Lebendspendern über 70 Jahren vergleichbar mit dem von Empfängern postmortal gespendeter Nieren bei einem Spenderalter zwischen 50 und 59 Jahren (Berger et al., 2011).

Da das Patientenüberleben an Dialyse deutlich schlechter ist als nach Transplantation sollte trotzdem der Lebendspende – auch mit älteren Spendern, soweit medizinisch vertretbar – der Vorzug gegeben werden.

4. ZUSAMMENFASSUNG

Eine qualifizierte und regelmäßige Nachsorge ist nach NTx unverzichtbar, denn hiervon hängen Patienten- und Transplantatüberleben ab. Trotz differenzierter Leitlinien, die eine Vielzahl von klinischen Besonderheiten nach NTx behandeln, gibt es bisher nur wenige Studien, die diese Handlungsempfehlungen untermauern. Die vorgestellten Arbeiten befassen sich mit besonderen klinischen Fragestellungen nach NTx und zeigen Besonderheiten dieses Settings auf.

Ein wesentliches Element der NTx-Nachsorge stellt die Prophylaxe, sowie die frühzeitige Diagnose und die zeitnahe und effektive Therapie von spezifischen Infekten dar. Bei der empfohlenen Gripeschutzimpfung als klassische Infektionsprophylaxe konnte ein deutlich vermindertes Ansprechen von NTx-Patienten bei vermutlich erhöhtem Risiko für die Bildung von DSA nach Impfung gezeigt werden. Norovirus-Infektionen verlaufen bei NTx-Patienten mit einem hohen Anteil von Dauerausscheidern, ein akutes NTx-Versagen im Verlauf der Erkrankung führt zu dauerhaftem Funktionsverlust des Transplantates. PJP kann unter den etablierten Prophylaxe-Regimen Jahre nach NTx auftreten, bestimmte immunsuppressive Regime scheinen das Risiko hierfür zu erhöhen. Dies sollte dringend weiter untersucht und ggf. in den allgemeinen Richtlinien für die Prophylaxe nach NTx mit berücksichtigt werden.

Für NTx-Patienten mit chronischer Allograftdysfunktion gibt es nur wenige therapeutische Optionen, die Umstellung der Immunsuppression auf Belatacept kann bei diesen Patienten aber einen weiteren Funktionsverlust verlangsamen. Insbesondere Patienten mit einer nur geringen Proteinurie bei Umstellung zeigen eine dauerhafte Funktionsverbesserung.

Eine Nierenlebendspende durch Spender über 60 Jahre ist nach entsprechender Evaluation des Spenders medizinisch vertretbar. Allerdings sind das NTx-Überleben ebenso wie das Empfängerüberleben signifikant schlechter im Vergleich zu NTx mit Nieren jüngerer Lebendspender. Dies sollte in der Lebendspendevorbereitung mit allen Beteiligten ausführlich diskutiert werden. Da aber das Gesamtüberleben an Dialyse deutlich schlechter ist als nach Lebendspende, auch mit einem Spender über 60 Jahre, sollte der Transplantation weiterhin wenn möglich der Vorzug gegeben werden.

Um eine patientennahe, dem individuellen Risiko des Patienten angepasste NTx-Nachsorge weiter zu verbessern, sind dringend größere Studien vor allem im Langzeitverlauf nach NTx notwendig. Nachsorgekonzepte sollten in spezialisierten Zentren in Abstimmung mit niedergelassenen Nephrologen umgesetzt werden, um eine optimale patientennahe Versorgung zu gewährleisten.

5. LITERATURVERZEICHNIS

Abramowicz D, Cochat P, Claas FH, Heemann U, Pascual J, Dudley C, et al. (2015). European renal best practice guideline on kidney donor and recipient evaluation and perioperative care. *Nephrol Dial Transplant* 30: 1790–1797.

Ahmadi AR, Lafranca JA, Claessens LA, Imamdi RM, IJzermans JN, Betjes MG, et al. (2015). Shifting paradigms in eligibility criteria for live kidney donation: a systematic review. *Kidney Int* 87: 31–45.

Ahmed SM, Hall AJ, Robinson AE, Verhoef L, Premkumar P, Parashar UD, et al. (2014). Global prevalence of norovirus in cases of gastroenteritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 14: 725 – 730.

AQUA-Report, Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen e.V., Qualitätsreport 2013. Verfügbar unter: <https://www.sqg.de/sqg/upload/CONTENT/Qualitaetsberichte/2013/AQUA-Qualitaetsreport-2013.pdf>, abgerufen am 15.05.2017.

Aubert O, Kamar N, Vernerey D, Viglietti D, Martinez F, Duong-Van-Huyen JP, et al. (2015). Long term outcomes of transplantation using kidneys from expanded criteria donors: prospective, population based cohort study. *BMJ*; 351:h3557.

Bamoulid J, Roodenburg A, Staeck O, Wu K, Rudolph B, Brakemeier S, et al. (2017a). Clinical Outcome of Patients with De Novo C1q-Binding Donor-Specific HLA Antibodies after Renal Transplantation. *Transplantation* 101: 2165-2174.

Bamoulid J, Staeck O, Crépin T, Halleck F, Saas P, Brakemeier S, et al. (2017b). Anti-thymocyte globulins in kidney transplantation: focus on current indications and long-term immunological side effects. *Nephrol Dial Transplant* 32: 1601-1608.

Bamoulid J, Staeck O, Halleck F, Khadzhyrov D, Brakemeier S, Dürr M, et al. (2015). The need for minimization strategies: current problems of immunosuppression. *Transpl Int* 28:891-900.

Bia M, Adey DB, Bloom RD, Chan L, Kulkarni S, Tomlanovich S. (2010). KDOQI US commentary on the 2009 KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 56: 189-218.

Berger JC, Muzaale AD, James N, Hoque M, Wang JM, Montgomery RA, et al. (2011). Living kidney donors ages 70 and older: recipient and donor outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 6: 2887e93.

Bok K, Green KY. (2012). Norovirus gastroenteritis in immunocompromised patients. *N Engl J Med* 367: 2126–2132.

Brakemeier S, Taxeidi SI, Zukunft B, Schmidt D, Gaedeke J, Dürr M, et al. (2017). ESBL-producing *Enterobacteriaceae*-related urinary tract infection in kidney transplant recipients: risk factors, treatment, long-term outcome. *Transplant Proc* 49: 1757-1765.

Brakemeier S, Kannenkeril D, Dürr M, Braun T, Bachmann F, Schmidt D, et al. (2016a) Experience with belatacept rescue therapy in kidney transplant recipients. *Transpl Int* 29: 1184-1195.

- Brakemeier S, Taxeidi SI, Dürr M, Hofmann J, Schmidt D, Bachmann F, et al. (2016b). Clinical outcome of norovirus infection in renal transplant patients. *Clin Transplant* 30:1283-1293.
- Brakemeier S, Dürr M, Bachmann F, Schmidt D, Gaedeke J, Budde K. (2016c). Risk Evaluation and Outcome of *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in Kidney Transplant Patients. *Transplant Proc* 48: 2924-2930.
- Brakemeier S, Schweiger B, Lachmann N, Glander P, Schönemann C, Diekmann F, et al. (2012). Immune response to an adjuvanted influenza A H1N1 vaccine (Pandemrix®) in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 27: 423-428.
- Budde K, Lehner F, Sommerer C, Reinke P, Arns W, Eisenberger U, et al; ZEUS Study Investigators. (2015). Five-year outcomes in kidney transplant patients converted from cyclosporine to everolimus: the randomized ZEUS study. *Am J Transplant* 15: 119-128.
- Candon S, Thervet E, Lebon P, Suberbielle C, Zuber J, Lima C, et al. (2009). Humoral and cellular immune responses after influenza vaccination in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 9: 2346-2354.
- Cecka JM. (2010). Calculated PRA (CPRA): the new measure of sensitization for transplant candidates. *Am J Transplant* 10: 26-29.
- Chadban SJ, Barraclough KA, Campbell SB, Clark CJ, Coates PT, Cohny SJ, et al. (2012). Kidney Health Australia Caring for Australians with Renal Impairment (KHA-CARI). KHA-CARI guideline: KHA-CARI adaptation of the KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *Nephrology (Carlton)* 17: 204-214.
- Chapman JR, Marriott DJ, Chen SC, MacDonald PS. (2013). Post-transplant *Pneumocystis jirovecii* pneumonia--a re-emerged public health problem? *Kidney Int* 84: 240-243.
- Chapman JR. (2010). The KDIGO clinical practice guidelines for the care of kidney transplant recipients. *Transplantation* 89: 644-645.
- Cole EH, Johnston O, Rose CL, Gill JS. (2008). Impact of acute rejection and new-onset diabetes on long-term transplant graft and patient survival. *Clin J Am Soc Nephrol* 3: 814-821.
- Cosio FG, Cattran DC. (2017). Recent advances in our understanding of recurrent primary glomerulonephritis after kidney transplantation. *Kidney Int* 91: 304-314.
- Croze LE, Tetaz R, Roustit M, Malvezzi P, Janbon B, Jouve T, et al. (2014). Conversion to mammalian target of rapamycin inhibitors increases risk of de novo donor-specific antibodies. *Transpl Int* 27: 775-783.
- De Boer MGJ, De Fijter JW, Kroon FP. (2011). Outbreaks and clustering of *Pneumocystis pneumonia* in kidney transplant recipients: a systematic review. *Med Mycol* 49: 673-680.
- Djamali A, Samaniego M, Muth B, Muehrer R, Hofmann RM, Pirsch J, et al. (2006). Medical care of kidney transplant recipients after the first posttransplant year. *Clin J Am Soc Nephrol* 1: 623-640.
- Dols LF, Kok NF, Roodnat JI, Tran TC, Terkivatan T, Zuidema WC, et al. (2011). Living kidney donors: impact of age on long-term safety. *Am J Transplant* 11: 737-742.

DSO Deutsche Stiftung Organspende, Jahresbericht 2016. Verfügbar unter: http://www.dso.de/uploads/tx_dsodl/JB_2016_Web.pdf. Abgerufen am 24.05.2017

Dürr M, Lachmann N, Zukunft B, Schmidt D, Budde K, Brakemeier S. (2017). Late conversion to belatacept after kidney transplantation: outcome and prognostic factors. *Transplant Proc* 49: 1747-1756.

Einecke G, Sis B, Reeve J, Mengel M, Campbell PM, Hidalgo LG, et al. (2009). Antibody-mediated microcirculation injury is the major cause of late kidney transplant failure. *Am J Transplant* 9: 2520-2531.

Eitner F, Hauser IA, Rettkowski O, Rath T, Lopau K, Pliquett RU, et al. (2011). Risk factors for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PcP) in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 26: 2013-2017.

Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF Jr, Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, et al. (2011). Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA* 306: 1891–1901.

Englum BR, Schechter MA, Irish WD, Ravindra KV, Vikraman DS, Sanoff SL, et al. (2015). Outcomes in kidney transplant recipients from older living donors. *Transplantation* 99: 309-315.

Eurotransplant Annual Report 2015. Verfügbar unter: https://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=AR_ET_20153.pdf, abgerufen am 24.05.2017.

Fairhead T, Hendren E, Tinckam K, Rose C, Sherlock CH, Shi L, et al. (2012). Poor seroprotection but allosensitization after adjuvanted pandemic influenza H1N1 vaccine in kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 14: 575-583.

Florit EA, Diekmann F, Budde K, Glander P, Liefeldt L, Nistal J, et al. (2015). Living Donor Transplantation: Long-Term Evolution Related to Age Matching. *Transplant Proc* 47: 2346-2350.

Gondos A, Dohler B, Brenner H, Opelz G. (2013). Kidney graft survival in Europe and the United States: striking different long-term outcomes. *Transplantation* 95: 267-274.

Grams ME, Sang Y, Levey AS, Matsushita K, Ballew S, Chang AR, et al. (2016). Kidney-failure risk projection for the living kidney-donor candidate. *N Engl J Med* 374: 411-421.

Grimbert P, Thauinat O. (2017). mTOR inhibitors and risk for chronic antibody-mediated rejection after kidney transplantation: Where are we now? *Transpl Int* 30: 647-657.

Grinyó JM, Bestard O, Torras J, Cruzado JM. (2010). Optimal immunosuppression to prevent chronic allograft dysfunction. *Kidney Int Suppl* 119: S66-S70.

Halleck F, Duerr M, Waiser J, Huber L, Matz M, Brakemeier S, et al. (2012). An evaluation of sirolimus in renal transplantation. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 8: 1337-1356.

Heemann U, Abramowicz D, Spasovski G, Vanholder R; European Renal Best Practice Work Group on Kidney Transplantation. (2011). Endorsement of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) guidelines on kidney transplantation: a European Renal Best Practice (ERBP) position statement. *Nephrol Dial Transplant* 26: 2099-2106.

Huber L, Lachmann N, Niemann M, Naik M, Liefeldt L, Glander P, et al. (2015). Pretransplant virtual PRA and long-term outcomes of kidney transplant recipients. *Transpl Int* 28: 710-719.

Ibrahim HN, Foley RN, Reule SA, Spong R, Kukla A, Issa N, et al. (2016). Renal Funktion Profile in White Kidney Donors: The First 4 Decades. *J Am Soc Nephrol* 27: 2885-2893.

Iriart X, Challan Belval T, Fillaux J, Esposito L, Lavergne RA, Cardeau-Desangles I, et al. (2015). Risk factors of *Pneumocystis pneumonia* in solid organ recipients in the era of the common use of posttransplantation prophylaxis. *Am J Transplant* 15: 190-199.

Jardine AG, Gaston RS, Fellstrom BC, Holdaas H. (2011). Prevention of cardiovascular disease in adult recipients of kidney transplants. *Lancet* 378: 1419–1427.

Johns Hopkins University: ESRD Risk Tool for Kidney Donor Candidates, 2015. Verfügbar unter: <http://www.transplantmodels.com/esrdrisk/>, abgerufen am 01.05. 2017.

Johnson CP, Schiller JJ, Zhu YR, Hariharan S, Roza AM, Cronin DC, et al. (2016). Renal Transplantation With Final Allocation Based on the Virtual Crossmatch. *Am J Transplant* 16: 1503-1515.

Kasiske BL, Asrani SK, Dew MA, Henderson ML, Henrich C, Humar A, et al; Living Donor Collective participants. (2017). The Living Donor Collective: A Scientific Registry for Living Donors. *Am J Transplant* 17: 3040-3048.

Kasiske BL, Anderson-Haag T, Israni AK, Kalil RS, Kimmel PL, Kraus ES, et al. (2015). A prospective controlled study of living kidney donors: three-year follow-up. *Am J Kidney Dis* 66: 114–124.

Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, Craig JC, Ekberg H, Garvey CA, et al. (2010). Kidney Disease: Improving Global Outcomes. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney Int* 77: 299-311.

Katerinis I, Hadaya K, Duquesnoy R, Ferrari-Lacraz S, Meier S, van Delden C, et al. (2011). De novo anti-HLA antibody after pandemic H1N1 and seasonal influenza immunization in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 11: 1727-1733.

KDIGO. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. (2009). KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant Suppl* 3: S1-S155.

Kim SJ, Schaubel DE, Fenton SS, Leichtman AB, Port FK. (2006). Mortality after kidney transplantation: a comparison between the United States and Canada. *Am J Transplant* 6: 109-114.

Knoll GA, Blydt-Hansen TD, Campbell P, Cantarovich M, Cole E, Fairhead T, et al. (2010). Canadian Society of Transplantation and Canadian Society of Nephrology commentary on the 2009 KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 56: 219-246.

Kotton CN. (2014). Immunization after kidney transplantation-what is necessary and what is safe? *Nat Rev Nephrol* 10: 555-562.

Krisl JC, Alloway RR, Shield AR, Govil A, Mogilishetty G, Cardi M, et al. (2015). Acute Rejection Clinically Defined Phenotypes Correlate With Long-term Renal Allograft Survival. *Transplantation* 99: 2167-2173.

Kumar D. (2014). Immunizations following solid-organ transplantation. *Curr Opin Infect Dis* 27: 329-335.

- Kumar D, Blumberg EA, Danziger-Isakov L, Cotton CN, Halasa NB, Ison MG, et al. (2011). Influenza vaccination in the organ transplant recipient: review and summary recommendations. *Am J Transplant* 11: 2020-2030.
- Kumar D, Michaels MG, Morris MI, Green M, Avery RK, Liu C, et al; American Society of Transplantation H1N1 Collaborative Study Group. (2010). Outcomes from pandemic influenza A H1N1 infection in recipients of solid-organ transplants: a multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis* 10: 521-526.
- Kunisaki KM, Janoff EN. (2009). Influenza in immunosuppressed populations: a review of infection frequency, morbidity, mortality, and vaccine responses. *Lancet Infect Dis* 9: 493-504.
- Lachmann N, Duerr M, Schönemann C, Pruß A, Budde K, Waiser J. (2017). Treatment of Antibody-Mediated Renal Allograft Rejection: Improving Step by Step. *J Immunol Res* 2017: 6872046.
- Lachmann N, Terasaki PI, Budde K, Liefeldt L, Kahl A, Reinke P, et al. (2009). Anti-human leukocyte antigen and donor-specific antibodies detected by luminex posttransplant serve as biomarkers for chronic rejection of renal allografts. *Transplantation* 87: 1505-1513.
- Lam NN, Lentine KL, Garg AX. (2017). Renal and cardiac assessment of living kidney donor candidates. *Nat Rev Nephrol.* 13: 420-428.
- Lam NN, Garg AX. (2016). Acceptability of older adults as living kidney donors. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 25: 245-256.
- Lam NN, Lentine KL, Levey AS, Kasiske BL, Garg AX. (2015). Long-term medical risks to the living kidney donor. *Nat Rev Nephrol* 11: 411-419.
- Le Meur Y, Aulagnon F, Bertrand D, Heng AE, Lavaud S, Caillard S, et al. (2016). Effect of an Early Switch to Belatacept Among Calcineurin Inhibitor-Intolerant Graft Recipients of Kidneys From Extended-Criteria Donors. *Am J Transplant* 16: 2181-2186.
- Liefeldt L, Brakemeier S, Glander P, Waiser J, Lachmann N, Schönemann C, et al. (2012). Donor-specific HLA antibodies in a cohort comparing everolimus with cyclosporine after kidney transplantation. *Am J Transplant* 12: 1192-1198.
- Liem YS, Weimar W. (2009). Early living-donor kidney transplantation: a review of the associated survival benefit. *Transplantation* 87: 317-318.
- Lim MA, Kohli J, Bloom RD. (2017). Immunosuppression for kidney transplantation: Where are we now and where are we going? *Transplant Rev (Orlando)* 31: 10-17.
- Maes BD, Lemahieu W, Kuypers D, Evenepoel P, Coosemans W, Pirenne J, et al. (2002). Differential effect of diarrhea on FK506 versus cyclosporine A trough levels and resultant prevention of allograft rejection in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2: 989-992.
- Maggiore U, Budde K, Heemann U, Hilbrands L, Oberbauer R, Oniscu GC, et al. (2017). Long-term risks of kidney living donation: review and position paper by the ERA-EDTA DESCARTES working group. *Nephrol Dial Transplant* 32: 216-223.
- Malvezzi P, Jouve T, Rostaing L. (2016). Costimulation Blockade in Kidney Transplantation: An Update. *Transplantation* 100: 2315-2323.

- Martin SI, Fishman JA. (2009). Pneumocystis pneumonia in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 9: S227–S233.
- Masson P, Henderson L, Chapman JR, Craig JC, Webster AC. (2014). Belatacept for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 11: CD010699.
- Matas AJ, Gillingham KJ, Humar A, Kandaswamy R, Sutherland DE, Payne WD, et al. (2008). 2202 kidney transplant recipients with 10 years of graft function: what happens next? *Am J Transplant* 8: 2410–2419.
- Matz M, Fabritius K, Liu J, Lorkowski C, Brakemeier S, Unterwalder N, et al. (2015). Conversion to Belatacept based regimen does not change T-cell phenotype and function in renal transplantation. *Transpl Immunol* 33: 176-184.
- Miyairi I, Funaki T, Saitoh A. (2016). Immunization practices in solid organ transplant recipients. *Vaccine* 34: 1958-1964.
- Mjøen G, Hallan S, Hartmann A, Foss A, Midtvedt K, Øyen O, et al. (2014). Long-term risks for kidney donors. *Kidney Int* 86: 162-167.
- Moore DR, Serur D, Rudow DL, Rodrigue JR, Hays R, Cooper M; American Society of Transplantation. (2015). Living Donor Kidney Transplantation: Improving Efficiencies in Live Kidney Donor Evaluation--Recommendations from a Consensus Conference. *Clin J Am Soc Nephrol* 10: 1678-1686.
- Muzaale AD, Massie AB, Wang MC, Montgomery RA, McBride MA, Wainright JL, et al. (2014). Risk of end-stage renal disease following live kidney donation. *JAMA* 311: 579-586.
- Nair V, Liriano-Ward L, Kent R, Huprikar S, Rana M, Florman SS, et al. (2017). Early conversion to belatacept after renal transplantation. *Clin Transplant* Mar 7. doi: 10.1111/ctr.12951.
- Nankivell BJ, Kuypers DR. (2011). Diagnosis and prevention of chronic kidney allograft loss. *Lancet* 378: 1428-1437.
- Ojo AO, Moraliés JM, Gonzalez-Molina M, Steffick DE, Luan FL, Merion RM, et al. (2013). Comparison of the long-term outcomes of kidney transplantation: USA versus Spain. *Nephrol Dial Transplant* 28: 213-220.
- Ortiz F, Aronen P, Koskinen PK, Malmström RK, Finne P, Honkanen EO, et al. (2014). Health-related quality of life after kidney transplantation: who benefits the most? *Transpl Int* 27: 1143-1151.
- Pascual M, Theruvath T, Kawai T, Tolkoff-Rubin N, Cosimi AB. et al. (2002). Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med* 346: 580-590.
- Phipps LM, Chen SC, Kable K, Halliday CL, Firacative C, Meyer W, et al. (2011). Nosocomial *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: lessons from a cluster in kidney transplant recipients. *Transplantation* 92: 1327-1334.
- Reese PP, Boudville N, Garg AX. (2015). Living kidney donation: outcomes, ethics, and uncertainty. *Lancet* 385: 2003-2013.
- Rekers NV, Flaig TM, Mallat MJ, Spruyt-Gerritse MJ, Zandbergen M, Anholts JDH, et al. (2017). Donor genotype and intragraft expression of CYP3A5 reflect the response to steroid treatment during acute renal allograft rejection. *Transplantation* 101: 2017-2025.

Riella LV, Djamali A, Pascual J. (2017). Chronic allograft injury: Mechanisms and potential treatment targets. *Transplant Rev (Orlando)* 31: 1-9.

Rissling O, Glander P, Hambach P, Mai M, Brakemeier S, Klonower D, et al. (2015). No relevant pharmacokinetic interaction between pantoprazole and mycophenolate in renal transplant patients: a randomized crossover study. *Br J Clin Pharmacol* 80: 1086-1096.

Robert Koch Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 7, 17. Februar 2017. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2017/Ausgaben/07_17.pdf?__blob=publicationFile, abgerufen am 25.05.2017.

Robinson BM, Akizawa T, Jager KJ, Kerr PG, Saran R, Pisoni RL. (2016). Factors affecting outcomes in patients reaching end-stage kidney disease worldwide: differences in access to renal replacement therapy, modality use, and haemodialysis practices. *Lancet* 388: 294-306.

Rosa R, Simkins J, Camargo JF, Martinez O, Abbo LM. (2016). Solid organ transplant antibiograms: an opportunity for antimicrobial stewardship. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 86: 460-463.

Rostaing L, Massari P, Garcia VD, Mancilla-Urrea E, Nainan G, del Carmen Rial M, et al. (2011). Switching from calcineurin inhibitor-based regimens to a belatacept-based regimen in renal transplant recipients: a randomized phase II study. *Clin J Am Soc Nephrol* 6: 430-439.

Sato K, Amada N, Sato T, Miura S, Ohashi Y, Sekiguchi S, et al. (2004). Severe elevations of FK506 blood concentration due to diarrhea in renal transplant recipients. *Clin Transplant* 18: 585-590.

Sawinski D, Trofe-Clark J, Leas B, Uhl S, Tuteja S, Kaczmarek JL, et al. (2016). Calcineurin Inhibitor Minimization, Conversion, Withdrawal, and Avoidance Strategies in Renal Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Transplant* 16: 2117-2138.

Scheel J, Reber S, Stoessel L, Waldmann E, Jank S, Eckardt KU, et al. (2017). Patient-reported non-adherence and immunosuppressant trough levels are associated with rejection after renal transplantation. *BMC Nephrol* 18: 107.

Schold JD, Buccini LD, Goldfarb DA, Flechner SM, Poggio ED, Sehgal AR. (2014). Association between Kidney Transplant Center Performance and the Survival Benefit of Transplantation Versus Dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 9: 1773-1780.

Schrezenmeier E, Wu K, Halleck F, Liefeldt L, Brakemeier S, Bachmann F, et al. (2017). Successful Recovery of Acute Renal Transplant Failure in Recurrent Hepatitis C Virus-Associated Membranoproliferative Glomerulonephritis. *Am J Transplant* 17: 819-823.

Segall L, Nistor I, Pascual J, Mucsi I, Guirado L, Higgins R, et al. (2016). Criteria for and Appropriateness of Renal Transplantation in Elderly Patients With End-Stage Renal Disease: A Literature Review and Position Statement on Behalf of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association Descartes Working Group and European Renal Best Practice. *Transplantation* 100: e55-65.

Sellares J, Freitas DG, Mengel M, Reeve J, Einecke G, Sis B, et al. (2012). Understanding the Causes of Kidney Transplant Failure: The Dominant Role of Antibody-Mediated Rejection and Nonadherence. *Am J Transplant* 12: 388-399.

Staeck O, Slowinski T, Lieker I, Wu K, Rudolph B, Schmidt D, et al. (2015). Recurrent Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis Managed With Intensified Plasma Exchange and Concomitant Monitoring of Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor-

Mediated Podocyte β 3-integrin Activation. *Transplantation* 299: 2593-2597.

Stegall MD, Gaston RS, Cosio FG, Matas A. (2015). Through a glass darkly: seeking clarity in preventing late kidney transplant failure. *J Am Soc Nephrol* 26: 20–29.

Subramanian AK. (2011). Antimicrobial prophylaxis regimens following transplantation. *Curr Opin Infect Dis* 24: 344-349.

Tomas NM, Hoxha E, Reinicke AT, Fester L, Helmchen U, Gerth J, et al. (2016). Autoantibodies against thrombospondin type 1 domain-containing 7A induce membranous nephropathy. *J Clin Invest* 126: 2519-2532.

Vermeiren P, Aubert V, Sugamele R, Aubert JD, Venetz JP, Meylan P, et al. (2014). Influenza vaccination and humoral alloimmunity in solid organ transplant recipients. *Transpl Int* 27: 903-908.

Vincenti F, Rostaing L, Grinyo J, Rice K, Steinberg S, Gaitte L, et al. (2016). Belatacept and Long-Term Outcomes in Kidney Transplantation. *N Engl J Med* 374: 333-343.

Wang JH, Skeans MA, Israni AK. (2016). Current Status of Kidney Transplant Outcomes: Dying to Survive. *Adv Chronic Kidney Dis* 23: 281-286.

Webber AB, Vincenti F. (2016). An Update on Calcineurin Inhibitor-Free Regimens: The Need Persists, but the Landscape has Changed. *Transplantation* 100: 836-843.

Wehland M, Bauer S, Brakemeier S, Burgwinkel P, Glander P, Kreutz R, et al. (2011). Differential impact of the CYP3A5*1 and CYP3A5*3 alleles on pre-dose concentrations of two tacrolimus formulations. *Pharmacogenet Genomics* 21: 179-184.

Westhoff TH, Vergoulidou M, Loddenkemper C, Schwartz S, Hofmann J, Schneider T, et al. (2009). Chronic norovirus infection in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 24:1051-1053.

Wojciechowski D, Chandran S, Vincenti F. (2017). Early post-transplant conversion from tacrolimus to belatacept for prolonged delayed graft function improves renal function in kidney transplant recipients. *Clin Transplant* Feb 11. doi: 10.1111/ctr.12930.

Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. (1999). Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 341: 1725-1730.

Wong G, Chapman JR, Craig JC. (2014). Death from cancer: a sobering truth for patients with kidney transplants. *Kidney Int* 85: 1262–1264.

Wynckel A, Toubas D, Noël N, Toupance O, Rieu P. (2011). Outbreak of *Pneumocystis pneumonia* occurring in late post-transplantation period. *Nephrol Dial Transplant* 26: 2417.

Zimmermann H, Trappe RU. (2013). EBV and posttransplantation lymphoproliferative disease: what to do? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013: 95-102.

6. DANKSAGUNG

An erster Stelle möchte ich allen Patienten danken, die ich Laufe meiner klinischen Tätigkeit als Ärztin betreuen durfte und die mir ihr Vertrauen geschenkt haben.

Mein Dank gilt weiter Herrn Prof. Dr. Klemens Budde und Herrn Prof. Dr. Kai-Uwe Eckardt, die meine Arbeiten zur Langzeitnachsorge nach Transplantation gefördert haben ebenso wie allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin der Charité. Prof. Budde hat mich klinisch und wissenschaftlich sehr unterstützt - hieraus ist die vorliegende Arbeit entstanden.

Ganz besonders möchte ich auch Herrn Prof. Dr. Joachim Hoyer danken, der den Grundstein zu meiner experimentellen wissenschaftlichen Arbeit gelegt hat und für mich ein wichtiger klinischer Lehrer war. Er hat mich zu jeder Zeit maßgeblich gefördert und motiviert und mir viele Ressourcen zur Verfügung gestellt.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Prof. Dr. Ralph Köhler für die Betreuung der ersten experimentellen Arbeiten, bei Herrn Prof. Dr. Fritz Diekmann für seine langjährige kollegiale Unterstützung und bei Frau PD Dr. Sonja Hansen für ihren guten Rat an richtiger Stelle.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meinem Mann und unseren drei Kindern bedanken. Sie haben mich beruhigt, wenn ich ungeduldig war und angefeuert, wenn ich mutlos wurde. Was für ein Geschenk, sich so verlassen zu können!

7. EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

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

Hiermit erkläre ich, dass

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

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.

.....
Datum

.....
Unterschrift