

Aus dem
CharitéCentrum für Innere Medizin mit Gastroenterologie und
Nephrologie
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische
Intensivmedizin
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Kai-Uwe Eckardt

Habilitationsschrift

Auswirkungen von immunologischen und nicht-immunologischen Faktoren auf den Verlauf einer Nierentransplantation

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Innere Medizin und Nephrologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Fabian Halleck

Eingereicht: April 2021

Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries

1. Gutachter: Prof. Dr. Mario Schiffer, Erlangen

2. Gutachter: Prof. Dr. Martin Zeier, Heidelberg

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	4
1 Einleitung	5
1.1 <i>Chronisch dialysepflichtiges Nierenversagen: Prävalenz und Implikationen</i>	5
1.2 <i>Nierentransplantation als beste Therapieoption bei geeigneten Patienten mit chronisch dialysepflichtigem Nierenversagen</i>	6
1.3 <i>Eurotransplant und Allokation von postmortalen Spenderorganen - Bedeutung des HLA Systems</i>	9
1.4 <i>(Nicht-immunologische) Determinanten für den Transplantationserfolg - Tragweite von Transplantatversagen</i>	11
1.5 <i>(Immunologische) Besonderheiten des Eurotransplant Senioren Programms (ESP)</i>	13
1.6 <i>Kardio-renale Achse und deren Bedeutung nach Transplantation</i>	15
1.7 <i>FSGS und Auswirkung einer Rekurrenz der renalen Grunderkrankung im Transplantat</i>	16
1.8 <i>Chronische Hepatitis C Infektion im Kontext einer Nierentransplantation</i>	18
2 Eigene Arbeiten	21
2.1 <i>Immunologisches Outcome bei älteren nierentransplantierten Patienten: Ist es Zeit für ein DR-Matching?</i>	21
2.2 <i>Nierentransplantatverlust durch kardiorenales Syndrom: Häufigkeit und Diagnose</i>	30
2.3 <i>Verbesserung der linksventrikulären Struktur und Funktion nach erfolgreicher Nierentransplantation</i>	40
2.4 <i>Rekurrenz einer primär fokal segmentalen Glomerulosklerose und deren Behandlung mittels intensiviertem Plasmaaustausch bei gleichzeitigem Monitorisieren der Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor-Medierten Podocyte β3-integrin Aktivierung</i>	51
2.5 <i>Eine prospective Studie zur Behandlung mit Daclatasvir und Sofosbuvir bei chronisch HCV-infizierten Patienten nach Nierentransplantation</i>	58
2.6 <i>Welche Auswirkungen hat ein Transplantatversagen? Eine Langzeit-Zentrumsuntersuchung</i>	71
3 Diskussion	84
3.1 <i>Die Tragweite eines Transplantatversagens</i>	84
3.2 <i>ESP Program und DR-Matching</i>	85
3.3 <i>Kardio-renales Zusammenspiel nach Nierentransplantation</i>	87
3.4 <i>Primäre FSGS und Rekurrenz - suPAR als kausaler Faktor?</i>	88
3.5 <i>Chronische HCV Infektion im Kontext der Nierentransplantation</i>	90
4 Zusammenfassung	92
5 Literaturangaben	94

Danksagung

107

Erklärung

108

Abkürzungen

CKD	Chronic kidney disease
ESKD	End-stage kidney disease
ET	Eurotransplant
ESP	Eurotransplant senior program
HLA	Humanes Leukozytenantigen-System
MHC	Major histocompatibility complex
DSA	Donorspezifische Antikörper
CDC	Complement-dependent cytotoxicity
ECD	Expanded criteria donor
ESP	Eurotransplant Senior Program
ETKAS	Eurotransplant Kidney Allocation System
FSGS	Fokal segmentale Glomerulosklerose
suPAR	Serum urine-type plasminogen activator receptor
HCV	Hepatitis C Virus
DAA	Direct acting antivirals
SVR	Sustained virologic response
PCR	Polymerase chain reaction
TCMR	T-cell mediated rejection
ABMR	B-cell mediated rejection
DCD	Donor after cardiac death
DBD	Donor after brain death
AKI	Acute kidney injury

1 Einleitung

1.1 Chronisch dialysepflichtiges Nierenversagen: Prävalenz und Implikationen

Der Anteil von chronischen Nierenerkrankungen (chronic kidney disease (CKD)) in der Bevölkerung ist weltweit sehr hoch. In vielen Ländern, so auch in Deutschland, liegt die Prävalenz teilweise bei über 10% [1, 2]. Mit zunehmendem Alter ist dieser Anteil in der Bevölkerung zusätzlich noch einmal erhöht und kann so beispielsweise bei Patienten, die über 65 Jahre alt sind - je nach Region - teilweise sogar bei ca. 30% liegen [3]. Dieser Umstand hat weitreichende Implikationen.

Eine bestehende CKD ist prognostisch mit einem ungünstigen klinischen Verlauf vergesellschaftet. Neben dem hohen Risiko einer steten Progression der CKD bis hin zu einem chronisch dialysepflichtigem Nierenversagen (end-stage kidney disease (ESKD)), stellt CKD vor allem einen unabhängigen, kardiovaskulären Risikofaktor dar, so dass Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion je nach CKD-Stadium neben häufiger Komorbiditäten wie etwa einer arteriellen Hypertonie, einem gestörten Säure-Basen-Haushalt oder verschiedenen endokrinologischen Störungen und deren Folgen (z.B. renale Anämie, renale Osteopathie und/oder sekundären Hyperparathyreoidismus) ein teilweise drastisch erhöhtes Mortalitätsrisiko aufweisen [4-8].

CKD ist definiert als „*Anomalie der Nierenstruktur oder Nierenfunktion, die über 3 Monaten besteht*“, die Stadieneinteilung erfolgt gemäß der KDIGO-Leitlinie (Kidney Diseases - Improving Global Outcomes) und wird auf der Grundlage von Ursache, glomerulärer Filtrationsrate (GFR) und der Albuminurie klassifiziert [9].

Die Prävalenz von Patienten mit ESKD liegt in Deutschland bei etwa 950 pro 1 Millionen Einwohner [10]. Prinzipiell stehen beim Vorliegen einer ESKD zwei Möglichkeiten zum Ersatz der Nierenfunktion zur Verfügung: die regelmäßigen Durchführung einer intermittierenden Dialyse - entweder in Form einer Peritonealdialyse oder in Form einer Hämodialyse - oder die Durchführung einer Nierentransplantation.

1.2 Nierentransplantation als beste Therapieoption bei geeigneten Patienten mit chronisch dialysepflichtigem Nierenversagen

Im Vergleich zur Dialyse stellt die Nierentransplantation für geeignete Transplantationskandidaten die beste Therapieoption dar und ist bei erfolgreichem Verlauf in allen Alterskategorien mit einer Verlängerung der Lebenserwartung, einer Reduktion von Begleiterkrankungen sowie einer Verbesserung der Lebensqualität assoziiert [11-14]. Darüber hinaus stellt eine Nierentransplantation im Regelfall langfristig auch das kostengünstigere Nierenersatzverfahren dar, so dass sich überdies ein relevanter sozio-ökonomischer Aspekt als gesamtgesellschaftlicher Nutzen aus einer Nierentransplantation ergibt [15, 16].

Letztlich sollte jeder Patient mit fortgeschrittener CKD in einem Transplantationszentrum vorgestellt werden, um die Möglichkeiten einer Transplantation zu evaluieren. Dabei qualifiziert sich bei weitem nicht jeder Patient mit ESKD für eine Nierentransplantation. Gemäß den Richtlinien der Bundesärztekammer zur Organtransplantation (§ 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5) ist

„...vor Aufnahme in die Warteliste für eine Transplantation der Patient über die Risiken, Erfolgsaussichten und längerfristigen medizinischen, sozialen und psychischen Auswirkungen einer Transplantation aufzuklären. Hierzu gehört auch die Aufklärung über die notwendige Immunsuppression mit den potenziellen Nebenwirkungen und Risiken und die Notwendigkeit von regelmäßigen Kontrolluntersuchungen. Für die Aufnahme in die Warteliste ist der Wunsch des Patienten und seine Einwilligung in eine Transplantation die Voraussetzung“.

Eine wichtige Voraussetzung dieser Statuten (§ 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5) ist ferner die *„Aussicht auf Erfolg einer Transplantation mit gesichertem Überleben und verbesserter Lebensqualität“.*

Mitunter entscheidet ein Transplantationszentrum sich daher explizit gegen die Listung eines Patienten, insbesondere, wenn offensichtliche gesundheitliche Einschränkungen bestehen (z.B. drastisch erhöhtes OP Risiko oder deutlich eingeschränkte Lebenserwartung bei maligner Grunderkrankung), die diese Aussicht auf langfristigen Erfolg substantiell schmälern könnten und die individuelle Lebenserwartung drastisch reduzieren.

Am 31.12.2019 standen in Deutschland 11.827 Patienten auf der Warteliste zur Nierentransplantation, davon waren 7.148 *aktiv*, das heißt als *transplantabel* gelistet [17]. Die Zahl der Dialysepatienten in Deutschland lag 2018 bei 91.914 Patienten [18].

Im Jahr 2019 gab es insgesamt 2.797 *Neuanmeldungen* zur Nierentransplantation sowie 2.968 *Abgänge* von der Warteliste. Die *Abgänge* von der Warteliste setzen sich zusammen aus 2.132 Patienten, die transplantiert wurden, sowie 434 Patienten, die aus den Gründen „*unfit*“ ($n=187$),

„recovered“ (n=47) oder aus „sonstigen Gründen“ (n=200) von der Warteliste abgemeldet wurden. Weiterhin verstarben insgesamt 387 Patienten auf der Warteliste [19].

Der Wartelistenstatus eines Patienten variiert mitunter während der Wartezeit auf ein Spenderorgan. Ursachen hierfür sind u.a. ausstehende transplantationsrelevante Befunde, aktuelle medizinische Komplikationen oder ein zu schlechter Gesundheitsstatus. Mitunter werden Patienten im Verlauf auch aus medizinischen Gründen von der Warteliste abgemeldet.

Von den erfolgten 2.132 Nierentransplantation (inkl. kombinierter Nierentransplantationen), erfolgten 1.612 nach postmortalen Spende. Insgesamt wurden 520 Nierentransplantationen in Form einer Nierenlebendspende durchgeführt [19].

Trotz der Zunahme der Zahl der Dialysepatienten in Deutschland ist die Zahl der erfolgten Nierentransplantationen über die letzten Jahre auf einem eher konstanten teilweise sogar rückläufigen Niveau gewesen.

Die Tatsache, dass Deutschland innerhalb der Eurotransplant Region eines der geringsten Organspenderaufkommen (10.8 pro Millionen Einwohner in 2019) verglichen mit Ländern wie beispielsweise Kroatien oder Belgien (31,4 und 27.2 pro Millionen Einwohner in 2019) aufweist führt hierzulande zunehmend zu längeren Wartezeiten - im Mittel über 8 Jahre - auf ein postmortales Spenderorgan. Damit ist Deutschland im internationalen Vergleich eines der Schlusslichter [20]

Die Tatsache, dass ESKD-Patienten auf der Warteliste nicht übermäßig akkumulieren, ist der hohen Quote an Abgängen von Patienten von der Warteliste geschuldet. Dabei besteht eine hohe Wartelistenmortalität von 4-5% jährlich und ein hoher Anteil (ca. 5% jährlich) von Patienten, die vor allem „unfit“ oder „other“ als Abmeldungsgründe aufweisen [21]. Es ist zu vermuten, dass letztere beiden Kategorien an Dialyse-Patienten, die nicht mehr als Transplantationskandidaten eingeschätzt werden, in Folge auch eine hohe Mortalitätsrate aufweisen.

Die Dramatik des Organmangels in Deutschland und der damit verknüpften immer längeren Wartezeiten führte am 16.01.2020 nach jahrelangen Debatten schließlich zu einer Änderung der Gesetzesgrundlage im Transplantationsgesetz mit einer „*Stärkung der Entscheidungsbereitschaft bei der Organspende*“ [22]. Es bleibt abzuwarten ob die beschlossenen gesetzlichen Änderungen ausreichen, um dem gravierenden Spendermangel in Deutschland substantiell entgegenzuwirken. Die Einführung einer sogenannten Widerspruchslösung bei der Organspende-Regelung, die in vielen anderen Ländern Europas vorherrscht, wurde in Deutschland von vielen Transplantationsmedizinern zwar explizit favorisiert, fand zuletzt aber keine Mehrheit bei der Abstimmung im Bundestag.

Eine wichtige Option für ESKD-Patienten stellt eine Nierenlebendspende dar. Die gesetzlichen Rahmenbedingungen regelt Paragraph 8 des Transplantationsgesetzes (TPG). Eine Lebendspende ist in Deutschland nur „...unter engen Voraussetzungen möglich, weil die Organentnahme für den Spender kein Heileingriff ist, sondern ihn gesundheitlich gefährden kann“.

Die Lebendspende ist weiterhin nach § 8 Absatz 1 Satz 1 Nr. 3 TPG als *subsidiär* eingestuft, das heißt diese ist nur möglich, „wenn zur Zeit der Entnahme ein geeignetes Organ oder Gewebe eines Verstorbenen nicht zur Verfügung steht“.

Ferner regelt § 8 Absatz 1 Satz 2 TPG den begrenzten Personenkreis für eine Lebendspende. Neben Volljährigkeit, individueller Aufklärung im Mehraugenprinzip, freiwilliger Einwilligung und medizinischer Eignung des Spenders ist eine Lebendspende in Deutschland nur erlaubt:

„zum Zwecke der Übertragung auf Verwandte ersten oder zweiten Grades, Ehegatten, eingetragene Lebenspartner, Verlobte oder andere Personen, die dem Spender in besonderer persönlicher Verbundenheit offenkundig nahestehen.“

Besonders bedeutsam ist, dass die Langzeitergebnisse nach Nierenlebendspende besser sind als nach erfolgter postmortalen Nierentransplantation. Schlüsselfaktoren sind dabei vor allem die gute Spenderorganqualität, die kurze kalte Ischämiezeit und die Möglichkeit zur präemptiven Transplantation (vor Beginn der Notwendigkeit der Einleitung der Dialyse-Therapie) [23-25]. Zudem besteht im Kontext der Lebendspende aufgrund der besseren Planbarkeit prinzipiell die Möglichkeit eine immunologische Desensibilisierung vorzunehmen, um beispielsweise die Blutgruppenhürde im Rahmen einer AB0-inkompatiblen Transplantation zu überwinden [26-28]

Nicht jeder Transplantationskandidat hat einen Lebendspender, so dass der Anteil der Nierenlebendspende in Deutschland in 2019 zuletzt bei ca. 24% (n=520) lag [17]. Die Möglichkeit der Lebendspende reicht also bei weitem nicht aus, um dem geringen Aufkommen an Spenderorganen ausreichend entgegenzuwirken.

In Anbetracht des Organmangels und der langen Wartezeiten ist ein optimales Langzeitergebnis bei jeder Transplantation von großer Bedeutung. Letzteres wird nur durch ausreichende Berücksichtigung sowohl immunologischer als auch nicht-immunologischer Faktoren erreicht.

1.3 Eurotransplant und Allokation von postmortalen Spenderorganen - Bedeutung des HLA Systems

Eurotransplant (ET) ist eine internationale gemeinnützige Organisation, die seit der Gründung im Jahr 1967 die Vermittlung von Organtransplantationen zwischen Spenderkrankenhäusern und Transplantationszentren übernimmt. Die Mitgliedsstaaten in Europa sind Österreich, Belgien, Kroatien, Deutschland, Ungarn, Luxemburg, Niederlande und Slowenien. Die Bevölkerung in der ET-Region umfasst derzeit etwa 137 Millionen Menschen. Ein übergeordnetes Ziel ist es eine gute Übereinstimmung zwischen verfügbaren Spenderorganen und Patienten auf der Transplantationswarteliste zu ermöglichen, um so letztlich ein optimales Ergebnis bei jeder Transplantation zu erreichen [29, 30].

Die Transplantationskandidaten der jeweiligen Transplantationszentren und die Daten aller Organspender werden mit den für die Organvergabe relevanten Befunden in der zentralen Datenbank von Eurotransplant geführt. Im Rahmen der *Allokation* - der Vergabe von Spenderorganen - werden auf Grundlage definierter Allokations-Regeln zutreffende Patienten ausgewählt. Dabei fließen Faktoren wie Wartezeit, Blutgruppe, Alter und Dringlichkeit in die Vergabekriterien unter Berücksichtigung nationaler Vergabekriterien mit ein. Die Allokations-Regeln sind in den Statuten von Eurotransplant hinterlegt und werden bei Bedarf in den jeweiligen Ausschüssen und Allokationsgremien überarbeitet [30, 31].

Von besonderer Bedeutung bei der Zuteilung von Spenderorganen ist der Grad der Übereinstimmung zwischen Spender und Empfänger mit Bezug zum humanen Leukozytenantigen-System (HLA-System). Die Entdeckung des HLA-Systems geht zurück Jean Dausset Ende der 1950er Jahre. Dieser Meilenstein für die Transplantationsmedizin wurde 1980 schließlich mit dem Medizin-Nobelpreis gewürdigt [32-34]. Auf Grundlage dieses HLA-Systems wird bis heute ein HLA-Matching bei der Allokation im Eurotransplant Kidney Allocation System (ETKAS) vorgenommen wird [31].

Im Kontext einer Organtransplantation werden den T-Zellen des Empfängers körperfremde Antigene über Peptide auf der Oberfläche von sogenannten MHC-Molekülen (major histocompatibility complex) präsentiert. Das menschliche MHC umfasst dabei eine große Familie von Genen, die das HLA System determinieren [35]. Das Immunsystem reguliert dabei „Eigen-“ und „Fremderkennung“ durch diese antigenpräsentierenden Proteine. Dabei liegt beim Menschen eine enorme Varianz an MHC vor. Dadurch wird es dem körpereigenem Immunsystem ermöglicht bei der Abwehr von pathogenen Erregern oder etwa Tumorzellen eine entscheidende Abwehrfunktion einzunehmen, indem eine Kaskade von antigenspezifischen Mechanismen in Gang gesetzt werden können [36, 37].

Im Kontext einer Transplantation werden diese dem Menschen ureigenen, überlebenswichtigen Abwehrprinzipien gezielt pharmakologisch beeinflusst. Aufgrund der HLA-Inkompatibilität zwischen Spender und Empfänger würde es sonst zu hyperakuten Abstoßungen des Transplantats kommen. Neben einer direkten zellulären Antwort gibt es auch humorale Abwehrmechanismen. Hierbei kommt es zur Ausbildung HLA-spezifischer Antikörper. Diese Donor-spezifischen Antikörper (DSA) können aus einer Schwangerschaft, einer Bluttransfusion oder einer bereits im Vorfeld stattgehabten Transplantation resultieren und dann wiederum zu einer raschen Abstoßung eines nachfolgend transplantierten Organs führen. Vor allem im Kontext einer Nierentransplantation kommt diesem Phänomen große Relevanz zu [38, 39].

Bereits in den 1970er wurde daher ein sogenannter complement-dependent cytotoxicity (CDC) Test eingeführt, der den Nachweis von präformierten Antikörpern bei einer Transplantation, die dann zu einer akuten Organabstoßung führen könnten, ermöglichen soll [40].

Detektion und Vermeidung von präformierten DSA ist unerlässlich, um eine langfristig erfolgreiche Transplantation zu ermöglichen. Patienten, die DSA aufweisen, werden als *sensibilisiert* bezeichnet. Eine HLA-Sensibilisierung (auch allgemein Immunisierung genannt) vor der Transplantation verringert die Zahl der zur Verfügung stehenden geeigneten HLA-kompatiblen Spender und erhöht somit letztlich die Wartezeit auf ein „passendes“ Organ: der Pool HLA-kompatibler Spender schrumpft.

Mit längerem Verbleib auf der Warteliste - und an der Dialyse - steigt wiederum auch das Mortalitätsrisiko für die betroffenen Patienten [37]. Ein großer Pool an potentiell zu Verfügung stehenden Spenderorganen, soll helfen ein „passendes“ Spenderorgan zu finden, so dass das in der ET-Region gelebte Konzept des überregionalen Teilens von Spenderorganen aus immunologischer Sicht sinnvoll erscheint. Eurotransplant bietet zudem ein sogenanntes *Hochimmunisierten*-Programm, das sogenannte AM Programm (acceptable mismatch), bei dem Patienten mit besonders starker HLA-Sensibilisierung privilegiert in der Allokation behandelt werden [41, 42]. Letztlich werden hier vor allem Spenderorgane an Patienten vermittelt, bei denen die Empfänger im Rahmen der normalen Allokation aufgrund Ihrer Vorimmunisierung kaum noch eine Chance hätten, berücksichtigt zu werden.

Im HLA System werden Klasse I Antigene (HLA-A, -B und -C) und Klasse II Antigene (HLA-DR, -DQ und -DP) unterschieden [43]. Diesen HLA-Merkmalen kommt im Kontext einer Transplantation eine Schlüsselstellung zu [44-47]. Es hat sich gezeigt, dass ein höherer Grad an HLA-Übereinstimmung mit einem geringeren Risiko für akute und chronische Abstoßung, Entstehung von DSA und vorzeitigen Transplantatverlust einhergeht [43, 48-50].

Der ET Allokationsalgorithmus basiert bislang nur auf den HLA-A-, -B- und -DR-Loci, da diese den größten Teil an Polymorphismen tragen [51]. Es bestehen dabei jeweils 2 HLA-Merkmale (ein mütterliches und ein väterliches), die vererbt werden [52, 53]. Es hat sich gezeigt, dass das schlechteste Transplantatüberleben bei sechs HLA-Mismatches (6 MM) auftritt. Den HLA-DR-Mismatches kommen dabei gefolgt von HLA-B und HLA-A die wichtigste Rolle zu [54-56].

In den letzten Jahren formierte sich eine zunehmende Evidenz, dass jedoch auch weitere HLA-Loci wie etwa HLA-DQ und HLA-DP ebenfalls einen relevanten immunologischen Einfluss bei der Transplantation besitzen [47, 57-59]. Weiterhin sind aktuell über das herkömmliche HLA-System hinausgehende Matching-Strategien Gegenstand der Forschung - allen voran das sogenannte Epitop-Matching. Ein Epitop ist letztlich die relevante Aminosäurestruktur eines HLA-Moleküls, mit der ein HLA-Antikörper reagieren kann, wobei unterschiedliche HLA-Loci gemeinsame Epitope aufweisen. Es hat sich gezeigt, dass ein Epitop-Matching eine Prädiktion für immunologische Ereignisse machen kann, die das herkömmliche HLA-Matching zu übertreffen vermag [43, 60-62].

1.4 (Nicht-immunologische) Determinanten für den Transplantationserfolg - Tragweite von Transplantatversagen

Für den langfristigen Transplantationserfolg sind neben dem maßgeblichen Einfluss des HLA-Systems eine Vielzahl an weiteren nicht-immunologischen Faktoren von Relevanz. Neben der optimalen Immunsuppression, der regelmäßigen Nachsorge, der exzellenten Mitarbeit und Therapietreue des Patienten - als teilweise modifizierbare Faktoren nach einer Transplantation - gibt es fixe Spender und Empfängerfaktoren, die maßgeblich über den Verlauf der Transplantation mitentscheiden.

Als wichtigster Spenderfaktor gilt dabei die Spenderorganqualität, die sich u.a. aus Faktoren wie Alter, body-mass Index, Nierenfunktion, Vorerkrankungen (z.B. art. Hypertonus) und der Todesursache zusammensetzt [63]. Aufgrund des Spenderorganmangels ist über die letzten Jahre ein kontinuierlicher Trend hin zu älteren Spenderorganen mit grenzwertiger Organqualität zu verzeichnen, die mittlerweile fast ein Drittel aller Transplantationen in der ET-Region umfassen [64, 65]. Diese mitunter grenzwertigen Spenderorgane werden als „expanded criteria donor“ (ECD) zusammengefasst. Kriterien sind Spenderalter >60 Jahre oder Spenderalter zwischen 50-59 Jahre mit mindestens zwei der folgenden Charakteristika: Kreatinin >1,5 mg/dl, Hypertonus oder zerebrovaskuläre Todesursache [65, 66]. Trotz der verminderten Organqualität können diese Spenderorgane ein zufriedenstellendes Langzeitergebnis bewirken [67, 68].

Hinzu kommen ferner eine Reihe an Empfängerfaktoren wie Alter, Geschlecht, Ethnie, Dialysedauer, Vortransplantation und Komorbiditäten [69]. Unlängst wurde versucht viele dieser Spender- und Empfängerfaktoren in verschiedenen Scoring-Systemen Rechnung zu tragen, die letztlich bereits vor einer Transplantation eine Langzeit-Prädiktion für den Erfolg einer Transplantation bei einer bestimmten Spender-Empfänger Konstellation ermöglichen sollen [70-72].

Weitere Determinanten, die den Erfolg einer Transplantation beeinträchtigen können, sind verzögerte Aufnahme der Transplantatfunktion (Delayed graft function), Ischämiezeit, spezifische nach bzw. durch die Transplantation erworbene Erkrankungen wie Diabetes, opportunistische Infektionen und Malignome, die wiederkehrende renale Grunderkrankung im Transplantat (Rekurrenz) oder spezielle Medikamentennebenwirkungen (z.B. Nephrotoxizität durch Calcineurininhibitoren) mit zum Teil erheblichen Auswirkungen für Langzeitüberleben von Empfänger und Transplantat [23, 73, 74]. Die individuelle Transplantatnierenfunktion und das resultierende Patienten- und Transplantatüberleben sind schließlich Ergebnis all dieser einfließenden Faktoren.

Ein Transplantatversagen kann aufgrund der Vielzahl an transplantationsrelevanten Faktoren sehr unterschiedliche Ursachen haben [75]. Es hat sich gezeigt, dass Patienten mit einem Transplantatverlust einem besonderen Risiko für nachfolgende medizinischen Komplikationen ausgesetzt sein können. Dabei reduzieren Vorimmunisierung, verabreichte Immunsuppression und der verschlechterte Gesundheitsstatus häufig die Chance auf eine erneute Transplantation. Über die Jahre steigt die Last der kumulativen Immunsuppression, das heißt das Risiko für Langzeitfolgen der Immunsuppression. Gegenwärtig gibt es jedoch nur wenig strukturierte Analysen, die den Verlauf von Patienten nach einem Transplantatversagen mit Rückkehr an die Dialyse analysiert haben [76, 77].

Letztlich stellt jedes Transplantatversagen in einem Land des Organmangels auch eine außerordentliche Belastung für die Gesellschaft dar, da alle Patienten, die auf die Warteliste für postmortale Spenden innerhalb der ET-Region angewiesen sind, gleichermaßen um die wenigen verfügbaren Organangebote konkurrieren. Kern und Wesen der Transplantationsmedizin ist es das bestmögliche Ergebnis für jeden transplantierten Patienten entlang eines komplexen, jahrelangen - mitunter lebenslangen - Behandlungswegs zu erzielen.

1.5 (Immunologische) Besonderheiten des Eurotransplant Senioren Programms (ESP)

In Zeiten des Organmangels und einer zunehmend alternden Gesellschaft bedarf es innovativer Lösungsansätze, um vor allem ältere Patienten auf der Warteliste zeitnah durch eine Transplantation zu versorgen. Ein Trend, der sich über die letzten beiden Dekaden abgezeichnet hat, ist ein funktionelles Alters-Matching bei der Allokation herzustellen [78, 79]. Grundüberlegung hierfür ist, dass ältere Transplantationskandidaten eine höhere Wahrscheinlichkeit haben mit ihrem (funktionierenden) Transplantat zu versterben, während jüngere Transplantierte im Laufe ihres Lebens die Chance haben nach einem Transplantatverlust erneut transplantiert zu werden.

1999 wurde daher das Eurotransplant Senior Program (ESP) in Ergänzung zu dem bestehenden Allokationssystem - Eurotransplant Kidney Allocation System (ETKAS) - eingeführt [31]. Während im ETKAS alle erwachsenen (≥ 18 Jahre) Wartelistepatienten zwischen 18-64 Jahren geführt werden, können im ESP Patienten mit ≥ 65 Jahren gelistet werden. Hierbei werden auch Organe von Spendern über 65 Jahren an diese Patienten allokiert. Die Listung im ESP ist optional und erfolgt nach entsprechender Aufklärung und Einwilligung des Patienten. Im ESP wird dabei das HLA-Matching vernachlässigt. Die Allokation erfolgt überwiegend lokal oder geographisch gesehen nahen Region [31]. Durch die Akzeptanz solcher älteren, vermeintlich marginalen Organe wird eine Verkürzung der Gesamtwartezeit auf der Warteliste erreicht. Ein wesentlicher Vorteil ist eine kurze kalte Ischämie-Zeit. Diese wird erreicht, indem die Allokation zumeist lokal für einen Transplantationskandidaten an dem nahegelegenen Transplantationsort realisiert wird [31, 80].

Das ESP Konzept - auch „old for old“ genannt - hat sich dabei für ältere Patienten als erfolgreich erwiesen. Es fand sich ein hoher Anteil an Patienten, bei denen diese Transplantate bis zum Lebensende funktioniert haben [81, 82]. Der Tod mit funktionierendem Transplantat stellt einen wichtigen Qualitätsparameter in der Transplantationsmedizin dar. Dabei ist impliziert das die Organe die längst mögliche Zeit funktionieren und die Transplantation gleichzeitig wirklich zu einer Lebensverlängerung geführt hat.

Unter Umständen können sogar Patienten, die älter als 70 Jahre sind noch von einer Transplantation profitieren [83]. Um ein ideales Transplantationsergebnis zu erzielen, was impliziert, dass der Patient noch ausreichend von seiner Transplantation profitiert, bleibt jedoch sicherlich stets eine zeitnahe Transplantation. Besonders eindrucksvoll erscheint auch der Aspekt der Verbesserung der Lebensqualität einer Transplantation selbst im hohen Patientenalter [84].

Das Vernachlässigen des HLA-Matchings hat jedoch einen Preis. Es hat sich gezeigt, dass Patienten im ESP einem höheren Abstoßungsrisiko und einer häufigeren Entwicklung von *de novo* DSA aufweisen [80, 81]. Beide immunologischen Ereignisse vermögen das Langzeitergebnis einer Transplantation substantiell zu verschlechtern.

Weiterhin zieht eine Abstoßung sowie die Ausbildung von DSA auch eine entsprechende Behandlung nach sich - zumeist eine immunsuppressive Abstoßungstherapie und/oder Intensivierung der immunsuppressiven Erhaltungstherapie - die wiederum mit einem nachfolgenden gesundheitlichen Risiko für den älteren Patienten einhergehen kann [85, 86]. Mit zunehmendem Alter zeigt das Immunsystem das Phänomen der Immunoseneszenz, was eine Verringerung der Effektivität bei der Immunabwehr bedeuten kann. Letztere führt beispielsweise zu einer erhöhten Vulnerabilität bei Infektionen. Ein ausgeprägte Immunsuppression vermag im Alter daher schwerwiegende gesundheitliche Konsequenzen zu bewirken [87-89].

Insgesamt ist die Datenlage bezüglich der optimalen (Erhaltungs-)Immunsuppression gerade im Alter schlecht. Ältere Patienten wurden in der Vergangenheit zumeist von prospektiv randomisierten Studien ausgeschlossen [85]. Zusätzlich können Gebrechlichkeit, reduzierte kognitive Leistungsfähigkeit sowie Demenz die Nachsorge einer Transplantation, angesichts des mitunter komplexen Therapieregimes, das nach einer Transplantation vonnöten ist, deutlich erschweren [90].

Aufgrund der gravierenden Auswirkungen von Rejektionen und Entwicklung von *de novo* DSA wurde in der Vergangenheit immer wieder die Einführung ein gewisses HLA-Matching auch im ESP in Erwägung gezogen. Dem HLA-DR Locus kommt dabei eine übergeordnete Rolle im Kontext einer Nierentransplantation zu [91, 92]. Dabei besteht vor allem eine relevante Kreuzassoziation mit weiteren HLA Merkmalen, beispielsweise vor allem HLA-DQ im Klasse II Bereich. Die Kombination aus HLA-DR und -DQ Mismatches zeigt das schlechteste Langzeitergebnis [47, 93-97]. Zudem hat sich gezeigt, dass der Einfluss des HLA-DR Matching im Klasse II Bereich relevanter ist als der von HLA Klasse I [94].

Zum besseren Verständnis dieser immunologischen Aspekte und deren Auswirkung auf den Transplantationserfolg untersuchten wir die Relevanz des DR-Matchings bei älteren Patienten nach Nierentransplantation [80].

1.6 Kardio-renale Achse und deren Bedeutung nach Transplantation

Neben immunologischen gibt es eine Reihe von nicht-immunologischen Einflussfaktoren auf den Transplantationserfolg. Insbesondere kardiovaskuläre Voraussetzungen des Empfängers können maßgeblich das Transplantat- und Patientenüberleben beeinflussen. Unter dem Terminus „kardioresenal“ verbirgt sich der Versuch die komplexe Interaktion zwischen „Herz und Niere“ zu beschreiben. Das kardioresenale Syndrom wurde 2008 erstmals von C. Ronco et al. anhand von 5 Kategorien klassifiziert, die Zeitachse und Ursache der kardialen bzw. renalen Dysfunktion berücksichtigt [98]. Danach verursacht eine akute oder chronische Schädigung eines der beiden Organe eine Schädigung des jeweils anderen. Typ 1 beinhaltet die akute Schädigung der kardialen Funktion (z.B. kardiogener Schock, akute dekompensierte Herzinsuffizienz), während Typ 2 chronische kardiale Schädigungsmuster zusammenfasst (chronische Herzinsuffizienz). Beiden Typen gemeinsam ist die folgende Schädigung der Nierenfunktion. Typ 3 beinhaltet eine akute Nierenfunktionsschädigung (z.B. akute Ischämie, Glomerulitis), Typ 4 eine chronische Nierenfunktionsschädigung. Diese beiden Typen können wiederum maßgeblich zur kardialen Dysfunktion beitragen und perspektivisch auch kardiale Ereignisse triggern. Typ 5 beschreibt letztlich systemische Erkrankungen (z.B. Sepsis, systemischer Lupus erythematodes), die gleichzeitig beide Organe schädigen [98]. Die Klassifikation soll helfen ein Verständnis für die ursächliche Grunderkrankung zu gewinnen, um entsprechend kausal-therapeutisch geeignete Maßnahmen ergreifen zu können, die beiden Organen zu Gute kommen.

Patienten mit CKD weisen sehr häufig eine kardiale Begleiterkrankung auf. Insbesondere bei Dialyse-Patienten besteht hierfür eine sehr hohe Prävalenz mit fast 75% [99]. Bei einem Großteil der Dialysepatienten entsteht im Verlauf vor allem aufgrund der chronischen Druck- und Volumenbelastung eine kardiale Dysfunktion mit zunächst führend linksventrikulärer Hypertrophie und langfristig ungünstigem kardialen Remodeling, das weitere ungünstige strukturelle und funktionelle Veränderungen bis hin zu ischämischen Ereignissen begünstigen kann [100, 101]. Einflussfaktoren, die diesen Prozess ungünstig verstärken sind endokriner (z.B. Hyperparathyreoidismus, Renin-Angiotensin-System), metabolischer (Hyperphosphatämie) oder auch direkt toxischer (Urämie, Azidose) Natur.

Die folgenden strukturelle Alterationen des Myokards bedingen letztlich eine Abnahme der linksventrikulären Perfusion und -Funktion, eine Abnahme der myokardialen Kapillardichte und eine Verschlechterung der myokardialen Sauerstoffversorgung und Flussreserve [102-104]. Die genannten, federführenden pathophysiologischen Veränderungen verursachen zum großen Teil die erhöhte kardiale Morbidität und Mortalität von ESKD-Patienten, die um das 10-20-fache im Vergleich zu dem Risiko der Normalbevölkerung erhöht ist [105].

Nach einer erfolgreichen Nierentransplantation können viele der kardialen Veränderungen mit Zunahme der Nierenfunktion eine Verbesserung erfahren. Letztlich kann dies auch zu einer Reduktion der kardio-vaskulären Mortalität führen, wenngleich auch zumeist nicht auf das Niveau einer nierengesunden Vergleichspopulation. Letzteres ist sicherlich Ausdruck einer längeren (prätransplant) Phase als CKD Patient sowie einer zumeist langen Wartezeit auf ein Spenderorgan mit intermittierender Dialyse-Therapie als Nierenersatzverfahren und sich dabei manifestierenden bzw. perpetuierenden kardialen Erkrankung. Letztlich kommen noch post-transplant Komplikationen wie etwa Rejektionen, gehäuftes Auftreten von Diabetes mellitus oder spezifische Medikamentennebenwirkungen (z.B. durch Calcineurin-Inhibitoren) dazu [106, 107].

Eine besondere Herausforderung stellt die Tatsache dar, dass sich die Prognose der weiteren Interaktion zwischen Herz und Niere nach einer Nierentransplantation schwer abschätzen lässt.

Wir führten eine Analyse zur Diagnose und Inzidenz des kardialen Syndroms nach Nierentransplantation durch. Diese Analyse beinhaltet eine Erstbeschreibung in der gängigen Literatur zum Risiko des Transplantatversagens durch ein kardio-renales Syndrom. Weiterhin leisteten wir in einer weiteren Untersuchung einen wissenschaftlichen Beitrag zum besseren Verständnis der möglichen Verbesserung der kardialen Funktion im Falle einer erfolgreichen Transplantation [108, 109].

1.7 FSGS und Auswirkung einer Rekurrenz der renalen Grunderkrankung im Transplantat

Neben dem kardio-renalem Syndrom kann die renale Grunderkrankung des Patienten eine entscheidende Bedeutung auf den Verlauf der Transplantation haben, insbesondere, wenn diese sich erneut im Transplantat manifestiert, was auch als Rekurrenz der Grunderkrankung bezeichnet wird. Als fokal segmentale Glomerulosklerose (FSGS) wird die charakteristische histo-morphologische Endstrecke unterschiedlicher renaler Erkrankungen am Podozyten zusammengefasst. Man unterscheidet primäre, genetische und sekundäre Formen einer FSGS, die mit zunehmender Dauer und Schwere der Verlaufsform zunächst nur eine fokale, dann eine segmentale und schließlich eine komplette sklerosierende Schädigung des Podozyten verursacht. Die FSGS ist dabei eine der häufigsten glomerulären Erkrankungen, die zur Dialysepflichtigkeit führen kann [110, 111].

Die primäre FSGS ist gegenwärtiger Meinung nach eine immunologische Erkrankung, die durch einen zirkulierenden Faktor verursacht wird durch den es zum Verlust des Podozyten-

Fußfortsatzes kommt. In der Regel führt diese zu einem nephrotischen Syndrom mit erheblicher Proteinurie. Es zeigt sich bei der primäre FSGS mitunter ein therapeutischer Erfolg durch eine immunsuppressive Behandlung. Eine Rekurrenz einer primären FSGS wird häufig in der Frühphase nach Transplantation beobachtet und wird mit unterschiedlicher Häufigkeit, teilweise ca. 40%, angegeben [112-114]

Besonders eindrucksvoll als Evidenz für einen zirkulierenden krankheitsverursachenden Faktor ist die Fallbeschreibung einer Nierentransplantation mit einer fulminanten, bioptischen FSGS-Rekurrenz und Ihrer vollständigen Resolution nach Explantation und Re-Transplantation in einen anderen Patienten [115]. Verschiedene zirkulierende Faktoren wurden als Verursacher postuliert. Mitunter wurde auch ein Panel unterschiedlicher Faktoren zusammengestellt, dass u.a. auch eine Prädiktion zu der Erkrankung ermöglichen soll [116].

Einer der bestuntersuchteten, möglichen Pathogenitätsfaktoren bis heute ist dabei der *serum urine-type plasminogen activator receptor* (suPAR). Es findet sich hierbei eine starke Assoziation mit dem Auftreten einer FSGS und deren Verlauf [117, 118].

Eine FSGS-Rekurrenz ist mit einem deutlich verschlechterten Langzeit-Ergebnis einer Transplantation assoziiert. Hinsichtlich des 5-Jahres Transplantatüberlebens zeigte sich im Vergleich mit Patienten ohne Rekurrenz beispielsweise ein Transplantatüberleben von 52% versus 83% [119]. Als Risikofaktoren für eine Rekurrenz ließen sich eine ausgeprägte Proteinurie vor der Transplantation, eine FSGS-Rekurrenz in den vorangegangenen Transplantaten, ein Auftreten der Erkrankung in der Kindheit sowie ein Ansprechen auf Steroide identifizieren [120, 121].

Als sekundären FSGS bezeichnet man nicht-primäre Formen der FSGS, die auch zu einer podozytären Schädigung führen können. Darunter fallen heterogene Schädigungsmuster bei vielen Erkrankungen mit Nephronmassenverlust, wie z.B. ein arterieller Hypertonus, Adipositas per magna, Infektionen (z.B. durch Viren) oder Medikamententoxizität [110].

Schließlich ist eine genetische Ursache als weitere Ursache einer FSGS zu nennen, wobei hierfür gegenwärtig über 50 verschiedene Kandidatengene identifiziert sind, die häufig bereits eine frühe Manifestation der Erkrankung aufgrund angeborener struktureller Schädigung des Podozyten bedingen [122].

Die Eingruppierung in primäre, sekundär sowie genetisch Ursachen hat dabei neben einer prognostischen auch einen kausal-therapeutischen Gesichtspunkt. Während eine genetische FSGS schlecht auf eine medikamentöse Behandlung anspricht, gibt es für die primäre Form und deren Rekurrenz im Transplantat unterschiedliche Behandlungsstrategien, gegenwärtig zumeist basierend auf Plasmaaustausch, Steroidstößen, einem intensivierten Calcineurin-Inhibitor (CNI)-Regime (zumeist Ciclosporin) oder der Gabe von B-Zell depletierenden

Antikörpern. Studien in diesem Kontext betrachten aber bislang nur kleinere Fallserien. Große randomisiert-prospektive Studien stehen aus [123-125]. Zudem gibt es einige neuere therapeutische Ansätze, wie Abatacept, einem T-Zell Co-Stimulationsinhibitor, oder Ofatumumab, als ein neueres B-Zell gerichtetes anti-CD20 Molekül, die in ersten Studien untersucht werden [126, 127].

Die von uns durchgeführte Studie betrachtet vor allem den Effekt eines multimodalen Behandlungskonzepts mit Plasmapherese-Therapie bei einer FSGS-Rekurrenz im Transplantat unter Berücksichtigung eines Monitorings der im Serum des Patienten gemessenen suPAR Spiegel [128].

1.8 Chronische Hepatitis C Infektion im Kontext einer Nierentransplantation

Infektionen stellen eine weitere relevante Einflussgröße für den individuellen Transplantationsverlauf dar. Lange Zeit stellten vor allem eine chronische Hepatitis C Infektion ein nicht behandelbares Problem in Kontext der Transplantationsmedizin dar.

Zu Beginn der 2010er Jahre kamen eine Reihe neuer Substanzen auf den Markt, die die Behandlung einer chronischen Hepatitis C (HCV) Infektion jedoch substantiell verbessern sollten. Die ersten Generationen der neuen antiviralen Substanzen, sogenannte direct acting antivirals (DAAs), stellten dabei die Protease-Inhibitoren Telaprevir und Boceprevir dar [129, 130]. Kurz darauf erfolgte 2013 von der FDA die Zulassung des NS5B RNA-Polymerase Sofosbuvir, der letztlich zu einem Durchbruch hinsichtlich der Behandlungseffektivität mit weit über 90% Therapieerfolg, ausgedrückt als *sustained virologic response* (SVR), bei der Behandlung von Patienten mit chronischer HCV Infektion führte [131]. Die SVR ist dabei definiert als anhaltende Nichtnachweisbarkeit des Virus im Blut mittels PCR (polymerase chain reaction).

Das HCV Virus ist ein RNA-Virus aus der Familie der Flaviviridae, wobei bis heute 7 Genotypen und 67 Subtypen beschrieben sind. Das Virus weist eine hohe Mutationsfrequenz auf [132]. Die Übertragung erfolgt zumeist über Körperflüssigkeiten wie Blut oder Sekrete z.B. durch infizierte Nadeln (z.B. bei Drogenabusus), über Schleimhäute beim Geschlechtsverkehr oder (seltener) vertikal - im Rahmen der Geburt - von Mutter zu Kind [133]. Es ist charakterisiert durch eine hohe Virulenz sowie einem hohen Risiko der Chronifizierung in bis zu 80% der Fälle. Von einer chronischen Infektion spricht man nach einem Fortbestehen einer HCV Infektion über mehr als 6 Monate [134].

Durch den Einsatz der neuen DAA konnte die Anzahl der HCV Infektionen weltweit reduziert werden. Lag die Zahl der Infizierten 2016 noch bei 200 Millionen, liegt sie nach Schätzung der

WHO gegenwärtig noch bei ca. 71 Millionen Menschen [135]. Interessanterweise zeigte sich nicht zuletzt auch im Rahmen der rezenten Opiod-Krise in den USA und der damit assoziierten hohen Rate an iv-Drogenabusus zuletzt wieder ein Anstieg der HCV Infektionen [136].

Früher zum Einsatz gekommene Therapeutika, wie beispielsweise Interferon und Ribavirin, zeichneten sich durch eine niedrige Heilungsrate bei gleichzeitig ausgeprägtem Nebenwirkungsprofil aus [137]. Nicht selten erfolgten Therapieabbrüche aufgrund starker Unverträglichkeit. Die Heilungsquote lag in der „Peg-Interferon/Ribavirin“ Ära noch bei maximal ca. 55% [138, 139]. Es blieb häufig das Risiko für gesundheitliche Langzeitfolgen der häufig persistierenden, chronischen HCV Infektion, das Risiko einer HCV-Transmission an andere Menschen und die soziale Stigmatisierung.

Zu den Langzeit-Folgen einer chronischen HCV Infektion fallen klassischer Weise hepatische Komplikationen, in der Sequenz: Fibrose -> Zirrhose -> hepatozelluläres Karzinom (HCC) [140]. Aus ca. 1-5% aller HCV-assoziierten Leberzirrhosen entsteht langfristig (über einen Zeitraum von ca. 20 Jahre) ein HCC. Eine Leberzirrhose, die sich in ca. 20% der chronischen HCV-Infektion entwickelt, entsteht zumeist schon viel früher. Die Folgen der Leberzirrhose sind Lebersynthesestörungen, Aszitesausbildung, portale Hypertension mit (u.a.) Bildung von Ösophagusvarizen, erhöhtes Risiko für Infektionen bis hin zum Leberversagen [141]. Neben den hepatischen werden eine Reihe extrahepatische Beteiligungen bei einer chronischen HCV-Infektion unterschieden. Darunter fallen u.a. die Entstehung eines Diabetis mellitus, eine Eisenstoffwechselstörungen, eine Kryoglobulinämie, Glomerulonephritiden und Hautveränderungen aufgrund einer HCV-assoziierten Vaskulitits [142-144].

Es hat sich gezeigt das bei ESKD Patienten mit langjähriger Dialyse eine gehäufte Prävalenz einer chronischen HCV-Erkrankungen besteht [145]. ESKD Patienten sind insbesondere durch eine renale Anämie charakterisiert. Viele HCV-Infektionen rühren aus der Non-A-Non-B Ära, einer Zeit, in der HCV noch nicht bekannt bzw. diagnostizierbar gewesen ist [146, 147]. Bevor Erythropoetin-Präparate bei ESKD Patienten flächendeckend zur Unterstützung der Blutbildung zum Einsatz kamen, erfolgten vielfach Bluttransfusionen bei Patienten mit renaler Anämie. Die Folge war eine Häufung von letztlich vom Patienten „unverschuldeten“ HCV Infektionen durch infizierte Bluttransfusionen.

Aufgrund der eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten ergab sich auch eine erhöhte Prävalenz von HCV Infektionen bei nierentransplantierten Patienten [148]. Eine Behandlung mit Interferon als HCV Therapie ist bei Nierentransplantierten dabei obsolet. Es besteht aufgrund der immunmodulatorischen Wirkung ein deutlich erhöhtes Risiko für Rejektionen. Ribavirin, die zweite Säule in der einstigen HCV Therapie, führt häufig zu Therapie-assoziierten Nebenwirkungen, insbesondere Blutbildveränderungen und Anämien. Die Dosis der Medikation muss zudem bei einer GFR<50ml/min deutlich angepasst werden. Bislang

rieten die Leitlinien dazu, eine HCV-Behandlung nach Möglichkeit vor einer Nierentransplantation durchzuführen [149, 150].

Eine fortbestehende chronische HCV Infektionen ist im Vergleich zu nicht-infizierten Patienten mit einem schlechteren Langzeitergebnis hinsichtlich Transplantat- und Patientenüberleben verknüpft [151, 152]. Die neuen DAAs stellten erstmal die Möglichkeit dar, eine effektive HCV Therapie auch bei Nierentransplantierten insbesondere unter Berücksichtigung etwaiger Nebenwirkungen sowie GFR-Limitationen durchführen zu können [153, 154]. Die erste Evidenz hierfür lieferten Sawinski et al. in einer Serie HCV positiver, Genotyp 1-infizierter, nierentransplantierte Patienten [155].

Wir führten eine prospektive kontrollierte Studie durch, um die Wirksamkeit der neuen DAAs mittels eines pangenotypischen Therapieregimes in einer Kohorte HCV-positiver Patienten nach Nierentransplantation zu prüfen [156].

2 Eigene Arbeiten

2.1 Immunologisches Outcome bei älteren nierentransplantierten Patienten: Ist es Zeit für ein DR-Matching?

Für den Erfolg jeder Transplantation gibt es stets eine Reihe immunologischer und nicht-immunologischer Einflussfaktoren. Einiger dieser Faktoren sollen im Folgenden, insbesondere bei speziellen Patientengruppen, genauer betrachtet werden.

Ältere Patienten stellen im Kontext einer Nierentransplantation eine besonders vulnerable Patientengruppe dar. ET ermöglicht älteren Patienten (>65 Jahre) eine Listung im ESP. Im Rahmen dieser besonderen Allokation werden ältere Spenderorgane (>65 Jahre) zugunsten einer kurzen Ischämie-Zeit durch eine überwiegend regionale Allokation (mit kurzer Distanz zum Empfänger) vermittelt. Das HLA-Matching wird dabei vernachlässigt. Ziel ist es, durch die Akzeptanz marginaler Organe von älteren Spendern (>65 Jahre) - im Vergleich zu jüngeren Patienten (18-65 Jahre) auf der Warteliste, die durch jüngere Spenderorgane versorgt werden - deutlich kürzere Wartezeiten auf ein Spenderorgan zu ermöglichen.

Die Datenlage über mögliche Konsequenzen der ESP-spezifischen Allokation mit Hinblick auf das immunologische Outcome ist dabei ungenügend untersucht.

Von besonderer Tragweite erscheint ein besseres Verständnis, wie die Inzidenz von zellulären und humoralen Rejektionen sowie das Entstehen von *de novo* DSA in dieser Patientenpopulation ist, da diese immunologischen Ereignisse maßgeblich das Transplantatüberleben beeinflussen. Da jede diagnostizierte Rejektion und die Ausbildung von DSA unweigerlich Konsequenzen wie beispielsweise eine spezielle immunsuppressive Therapie und/oder Intensivierung der Immunsuppression nach sich ziehen kann, sind folglich direkte und indirekte Einflüsse auf den individuellen Transplantationserfolg aufgrund der individuellen immunologischen Gegebenheiten zu erwarten. Von großem Interesse ist dabei die Kenntnis, welche Einflussfaktoren im ESP einen unabhängigen Einfluss auf das immunologische Ergebnis nach der Transplantation ausüben.

Wir führten eine retrospektive Langzeitanalyse in unserem Zentrum durch, um Einflussfaktoren für ein besseres Langzeitergebnis innerhalb des ESP unter besonderer Berücksichtigung immunologischer Ereignisse zu identifizieren.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit:

Halleck F, Khadzhynov D, Liefeldt L, Schrezenmeier E, Lehner L, Duerr M, Schmidt D, Bamoulid J, Lachmann N, Waiser J, Budde K, Staeck O. Immunologic outcome in elderly kidney transplant recipients: is it time for HLA-DR matching? *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2016;31(12):2143-9. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfw248>

“Background. *The Eurotransplant Senior Program (ESP) neglects HLA matching for elderly (≥65 years) kidney transplant recipients (KTR). Few data regarding the influence of DR matching on clinical and immunologic outcome in elderly KTR exist.*

Methods. *This retrospective long-term observational study included 244 elderly out of n = 972 adult KTR between 2004 and 2014. Data analysis included patient and graft survival, biopsyproven rejections [T-cell-mediated rejections (TCMR) and antibody-mediated rejections] and development of de novo donor-specific HLA antibodies (DSA). Outcome data were assessed over a maximum period of 10 years.*

Results. *Due to the nature of the ESP, elderly KTR showed significantly more HLA mismatches, shorter time on dialysis and shorter cold ischaemia time. Elderly KTR had significantly worse graft and patient survival, and after 7 years, the rate of de novo DSA (33 versus 25%, $P = 0.034$) and TCMR (39 versus 27%, $P < 0.001$) was significantly higher compared with younger KTR. Multivariate analysis identified donor age, delayed graft function and HLA-DR mismatches as independent risk factors for TCMR. Within the group of elderly KTR, HLA-DR mismatches were associated with a significantly higher incidence of TCMR and development of de novo DSA. Occurrence of TCMR and de novo DSA in elderly KTR resulted in significantly worse graft survival.*

Conclusions. *In elderly KTR, HLA-DR mismatches are independent risk factors for TCMR and the development of all classes of de novo DSA, both of which significantly impair graft survival. Introduction of HLA-DR matching in elderly KTR might significantly improve immunologic and overall outcome.”*

2.2 Nierentransplantatverlust durch kardioresnales Syndrom: Häufigkeit und Diagnose

Neben strategischen Überlegungen in einer zunehmend alternden Gesellschaft auch älteren Transplantatempfängern das bestmögliche immunologische Outcome zu ermöglichen - z.B. durch Einführung eines HLA-DR Matchings im ESP - bestehen eine Reihe von nicht-immunologischen Faktoren, die für den Transplantationserfolg in allen Alterskategorien von großer Bedeutung sind.

Da ein Großteil der ESKD-Patienten auf der Warteliste durch kardiale Vorerkrankungen charakterisiert ist, birgt jede Transplantation auch die Gefahr, dass es zu einer weiteren Verschlechterung der kardialen Situation mit akuten und chronischen Auswirkungen auf den Transplantationsverlauf kommt. Nachdem sich ein besseres Verständnis des komplexen Zusammenspiels der kardio-renalen Interaktion über die letzten Jahre entwickelt hat, sind die Auswirkungen eines kardio-renalen Syndroms für Patienten mit CKD bereits gut beschrieben. Zuletzt blieb jedoch unklar, welche Implikationen für Patienten nach einer Nierentransplantation bestehen. Insbesondere die Veränderungen bezüglich der kardialen, aber auch renalen Situation im Verlauf und der Einfluss dieser möglichen Interaktionen auf den Erfolg einer Nierentransplantation wurde daher Gegenstand unserer Untersuchungen.

Ausgehend von klinischen Einzelfallbeobachtungen führten wir eine 5-Jahres Analyse in einer Kohorte nierentransplantierte Patienten an unserem Zentrum durch. Das Ziel war dabei, ein besseres Verständnis des kardio-renalen Syndroms nach Nierentransplantation zu entwickeln. Inkludiert wurden differenzierte klinische, echokardiographische sowie histo-pathologische Befunde. Ergebnis war eine Erstbeschreibung pathophysiologischer Veränderungen bei Patienten mit kardio-renalen Syndrom nach erfolgter Nierentransplantation.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit:

Waiser J, Knebel F, Rudolph B, Wu K, Müller E, Sanad W, Budde K, Neumayer HH, **Halleck F**. Renal allograft loss caused by cardiorenal syndrome: frequency and diagnosis. *Transplantation*. 2015 Jun;99(6):1208-15. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000000501>

“Background: *Scientific interest in cardiorenal syndrome (CRS) affecting the native kidneys is increasing. In contrast, no relevant literature exists on CRS after kidney transplantation.*

Methods: Prompted by the clinical course of a renal allograft recipient, who lost his graft because of CRS, we systematically investigated the frequency, the clinical appearance, the underlying cardiac pathophysiology, and the renal pathology of patients with graft loss caused by CRS between 2006 and 2011 at our center.

Results: We identified seven cases of graft loss caused by CRS, six cases of CRS type II, and one case of CRS type I. The proportion of death-censored graft losses caused by CRS was 4.6% (7/152 patients). Median graft survival after diagnosis was 6 (1-62) months. Clinically, all patients suffered from repeated episodes of decreasing renal function together with severe volume overload necessitating multiple hospitalizations (range, 23-308 days) and ultrafiltration treatments (range, 4-45). Cardiac investigation revealed a combination of left heart failure, right heart failure and moderate-to-severe tricuspid regurgitation in 5/6 CRS type II patients. Renal allograft pathology showed the same pattern of tubular injury in all biopsy specimens: microvesicular tubular epithelial cytoplasmic vacuolization and luminal dilatation with flattening of the epithelium.

Conclusion: We propose that the diagnosis of CRS after renal transplantation should be based on the following triad: (i) otherwise unexplained decrease of renal function together with severe volume overload; (ii) functionally relevant heart disease, predominantly left heart failure in combination with right heart failure, and tricuspid regurgitation; and (iii) a typical histopathologic pattern of tubular injury.”

2.3 Verbesserung der linksventrikulären Struktur und Funktion nach erfolgreicher Nierentransplantation

Neben der dezidierten Beschreibung eines kardio-renalen Syndroms bei Patienten nach Nierentransplantation und dessen oftmals verheerenden Auswirkungen auf den Transplantationsverlauf bis hin zum Transplantatverlust, stellte sich uns die Frage der Prognose einer vor der Transplantation erworbenen kardialen Dysfunktion mit Blick auf eine mögliche weitere Progression bzw. Reversibilität nach erfolgter Nierentransplantation.

Zu diesem Zweck führten wir eine prospektive Studie bei 31 Patienten im Verlauf einer Nierentransplantation durch. Dabei nutzten wir u.a. neueste Strain-Echokardiographie Untersuchungsmethoden zur besseren Abschätzung - vor allem - der linksventrikulären Funktionsänderung über die Zeit. Ziel war es dabei auch diskrete kardiale Funktionsveränderungen zu erfassen und in den Kontext eines möglichen Zugewinns an Nierenfunktion zu setzen.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit:

Hewing B, Dehn AM, Staeck O, Knebel F, Spethmann S, Stangl K, Baumann G, Dreger H, Budde K, **Halleck F**. Improved Left Ventricular Structure and Function After Successful Kidney Transplantation. *Kidney Blood Press Res.* 2016;41(5):701-709. <https://doi.org/10.1159/000450559>

*„**Background/aims:** Cardiac changes observed in chronic kidney disease patients are of multifactorial origin including chronic uremia, hemodynamics or inflammation. Restoration of renal function by kidney transplantation (KTX) may reverse cardiac changes. Novel echocardiographic methods such as speckle tracking echocardiography (STE) allow early and sensitive detection of subtle changes of cardiac parameters. We evaluated changes of cardiac structure and function after KTX by advanced echocardiographic modalities.*

***Methods:** Thirty-one KTX recipients (female n=11) were evaluated by medical examination, laboratory testing and echocardiography before and after KTX (median follow-up 19 months). Left ventricular (LV) and right ventricular (RV) diameters and function were assessed by echocardiographic standard parameters. Longitudinal 2D strain of the LV (GLPS) and left atrium (LA) was determined by 2D STE.*

Results: After KTX, median serum creatinine level was 1.3 mg/dl (IQR, 1.2-1.5). Systolic blood pressure decreased significantly after KTX. Echocardiography showed a significant reduction in LV end-diastolic septal and posterior wall thickness and LV mass index after KTX, which was accompanied by an improvement of GLPS. There were no relevant changes in parameters of LA (reservoir, conduit or contractile) function, LV diastolic or RV function after KTX.

Conclusion: LV hypertrophy reversed after successful KTX and was accompanied by an improvement in longitudinal LV function as assessed by STE. Diastolic function and STE-derived LA function parameters did not change significantly after KTX.“

2.4 Rekurrenz einer primär fokal segmentalen Glomerulosklerose und deren Behandlung mittels intensiviertem Plasmaaustausch bei gleichzeitigem Monitorisieren der Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor-Medierten Podocyte β 3-integrin Aktivierung

Ein weiterer relevanter Einflussfaktor für das Transplantationsergebnis stellt die renale Grunderkrankung des Patienten dar, die letztlich zur ESKD geführt hat. Die Rekurrenz - das Wiederkehren der renalen Grunderkrankung - im Transplantat kann je nach Ausprägung dabei zu einer erheblichen Transplantatdysfunktion bis hin zum vorzeitigen, mitunter fulminantem Transplantatverlust führen.

Eine bislang noch nicht vollständig verstandene renale Erkrankung stellt die primäre FSGS dar. Aufgrund der eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten ist die Prognose einer FSGS-Rekurrenz im Nierentransplantat ungünstig.

Wir untersuchten den Verlauf einer FSGS-Rekurrenz bei Patienten nach Nierentransplantation unter Berücksichtigung des Einflusses entsprechender therapeutischer Behandlungsmodalitäten.

Zuletzt wurde ein im Plasma befindlicher Permeabilitätsfaktor, genannt suPAR, identifiziert, dem in der Pathogenese die entscheidende Rolle zukommen soll. Neuere therapeutische Ansätze involvieren daher auch den Effekt einer Elimination dieses schädigenden Plasmafaktors bei der Behandlung einer FSGS bzw. deren Rekurrenz im Transplantat. Die in dieser Studie näher untersuchten Patienten erhielten daher im Rahmen eines multimodalen Behandlungskonzepts u.a. eine Plasmapherese-Therapie. Ziel war es vor allem den Einfluss einer suPAR-Elimination durch eine Plasmapherese auf die FSGS-Rekurrenz und deren Verlauf zu untersuchen.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit:

Staeck O, Slowinski T, Lieker I, Wu K, Rudolph B, Schmidt D, Brakemeier S, Neumayer HH, Wei C, Reiser J, Budde K, **Halleck F**, Khadzhynov D (Halleck F and Khadzhynov D contributed equally to this work). 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*. 2015 Dec;99(12):2593-7. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000000914>.

Background: Primary focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) often causes nephrotic proteinuria and frequently results in end-stage renal disease and recurrence after kidney transplantation. Recent studies describe soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR) as a circulating factor implicated in FSGS.

Methods: This single-center study included 12 adult patients with histologically proven primary FSGS ($n = 2$) or recurrent FSGS after transplantation ($n = 10$). The effect of plasma exchange (PE) on clinical outcome, suPAR levels, and in vitro podocyte β 3-integrin activation was investigated over a median of 11 (6-18) sessions of PE.

Results: The course of treatment was monitored in a total of 70 sessions of PE, which partly eliminated suPAR, with a mean reduction of $37 \pm 12\%$ of serum concentration per session. However, a substantial rebound was observed between sessions, with suPAR levels reaching $99 \pm 22\%$ of the pretreatment levels after a median of 4 days. Podocyte β 3-integrin activation dropped significantly after PE but rebounded within 4 days concomitant with a rising suPAR level. In 11 of 12 patients, multimodal treatment (including extensive PE) reduced proteinuria significantly (from 5.3 [2.0-7.8] to 1.0 [0.4-1.6] g/d), indicating clinical efficacy of the therapy. One patient suffered allograft loss due to FSGS recurrence. A persisting response was independent of a lasting reduction in the level of total suPAR because there was no sustained significant change in suPAR levels before and after the course of intensified treatment (3814 ± 908 to 3595 ± 521 pg/mL; $P = 0.496$).

Conclusions: We conclude that multimodal therapy including extensive PE was associated with stabilization of recurrent FSGS and a temporary lowering of plasma suPAR as well as podocyte β 3-integrin activation. Whether a sustained lowering of total suPAR results in further improved outcomes requires additional study.”

2.5 Eine prospective Studie zur Behandlung mit Daclatasvir und Sofosbuvir bei chronisch HCV-infizierten Patienten nach Nierentransplantation

Eine chronische HCV-Infektion bei nierentransplantierten Patienten ist aufgrund hepatischer und extrahepatischer Manifestationen mit einem schlechterem Langzeit-Ergebnis hinsichtlich Transplantat- und Patientenüberleben verbunden. Die chronische HCV Erkrankung steht dabei stellvertretend für eine zumeist bereits zu Dialysezeit auf der Warteliste erworbene, chronische Infektionserkrankung mit bislang reduzierten Therapieoptionen.

In den letzten Jahren haben neue antivirale Substanzen, die sogenannten DAAs, die Möglichkeiten zur Behandlung der chronischen HCV Infektion revolutioniert. Detaillierte Kenntnis über eine Behandlung mit diesen neuern antiviralen Substanzen bei besonderen Patientengruppen, wie beispielsweise Patienten nach einer Nierentransplantation, sind dabei unerlässlich um u.a. ein grundlegendes Verständnis über Nebenwirkungen und Wechselwirkungsprofil mit der verabreichten Immunsuppression sowie die Erfolgsrate der Therapie zu erhalten.

Wir führten eine prospektiv kontrollierte Studie bei Patienten mit HCV-Infektion an unserem Zentrum durch.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit:

Duerr M, Schrezenmeier EV, Lehner LJ, Bergfeld L, Glander P, Marticorena Garcia SR, Althoff CE, Sack I, Brakemeier S, Eckardt KU, Budde K, **Halleck F**. A prospective study of daclatasvir and sofosbuvir in chronic HCV-infected kidney transplant recipients. BMC Nephrol. 2019 Feb 4;20(1):36. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1218-0>

“Background: Only a few prospective trials exist regarding the use of novel direct-acting antiviral agents (DAAs) in kidney transplant recipients (KTR) with chronic hepatitis C virus (HCV) infection.

Methods: This prospective single-center trial evaluated treatment with daclatasvir (DCV) and sofosbuvir (SOF) over 12 weeks in 16 adult chronic HCV infected KTR and eGFR > 30 ml/min/1.73m². Primary endpoint was sustained virological response 12 weeks after end of therapy (SVR12). Beside baseline liver biopsy, hepatic function and glucose metabolism were regularly assessed.

Results: Four of 16 study patients had previously failed interferon-based HCV treatment. Liver biopsy showed mostly moderate fibrosis score before therapy with

DCV/SOF was initiated at a median of 10.3 years after transplantation. In total, 15 of 16 KTR achieved SVR12. One patient showed early viral relapse because of resistance-associated variants (RAVs) in the HCV NS5A region. Rescue treatment with SOF/velpatasvir/voxilaprevir resulted in SVR12. DAAs treatment led to significant improvement of liver metabolism and glucose tolerance accompanied with no therapy-associated major adverse events and excellent tolerability.

Conclusions: *Our study demonstrates safety, efficacy and functional benefit of DCV/SOF treatment in KTR with chronic HCV infection. We provide data on rescue strategies for treatment failures due to present RAVs and amelioration of hepatic function and glucose tolerance.”*

2.6 Welche Auswirkungen hat ein Transplantatversagen? Eine Langzeit-Zentrumsuntersuchung

Unterschiedliche immunologische und nicht-immunologische Einflussfaktoren entscheiden maßgeblich über Erfolg und Misserfolg einer Transplantation. Um deren Bedeutung besser zu verstehen bedarf es eines besseren Verständnisses der Tragweite einer nicht-erfolgreichen Transplantation. Insbesondere die Auswirkungen eines Transplantatversagens auf den weiteren Verlauf des Patienten sind gegenwärtig nicht ausreichend untersucht.

Häufig geraten Patienten mit einem Transplantatversagen aus dem Blickfeld von systematischen Erhebungen, da sie in den Transplantationszentren nicht mehr „präsent“ sind. Schaffen es diese Patienten wieder auf die Warteliste für eine erneute Transplantation? Welche Faktoren sind hierfür ausschlaggebend? Welche Rolle spielt eine mögliche, durch die Transplantation entstandene HLA-Immunsierung bei diesen Patienten auch mit Hinblick auf die Wartezeit auf ein geeignetes Spenderorgan?

Zum besseren Verständnis der Tragweite eines Transplantatversagens führten wir eine retrospektive Langzeit-Analyse in unserem Zentrum durch.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit:

E. Schrezenmeier, L. Lehner, M. Merkel, M. Mayrdorfer, W. Düttmann-Rehnolt, M. Naik, F. Fröhlich, L. Liefeldt, M. Pigorsch, F. Friedersdorff, D. Schmidt, M. Niemann, N. Lachmann, K. Budde, **F. Halleck**. What happens after graft loss? A large, long-term, single center observation. *Transpl Int.* 2021 Feb 1. <https://doi.org/10.1111/tri.13834>

“Background: *The number of patients returning to dialysis after graft failure increases. Surprisingly, little is known about the clinical and immunological outcomes of this cohort.*

Methods: *We retrospectively analyzed 254 patients after kidney allograft loss between 1997 and 2017 and report clinical outcomes such as mortality, relisting, retransplantations, transplant nephrectomies as well as immunization status.*

Results: *Of the 254 patients, 49% of patients had died 5 years after graft loss. Importantly, 111/254 patients (43.7%) were relisted but only 52 patients (20.5%) had received another kidney transplant during follow-up. Of the 111 relisted patients, 72.1% patients were under 55 years of age at time of graft loss and only 15 patients were >65 years. Of the 52 retransplanted patients only 4 (7.6%) were >65 years at time of graft loss. The presence of dnDSA did not impact relisting but had a negative effect on*

waiting time, excepting patients that were listed in the acceptable mismatch program. Nephrectomy had no impact on survival, relisting or development of dnDSA.

Conclusion: *Patients after allograft loss have a high overall mortality. Immunization contributes to long waiting times. Only a very limited number of patients are retransplanted especially when >65 years at time of graft loss.”*

3 Diskussion

3.1 Die Tragweite eines Transplantatversagens

Die Auswirkungen eines Transplantatversagens sind gegenwärtig wenig untersucht. Faktisch finden sich jedoch zunehmend Patienten mit Transplantatversagen, die eine Dialysetherapie wiederaufnehmen müssen. Ein Teil dieser Patienten strebt in Folge eine erneute Transplantation an.

Wir führten eine retrospektive 10Jahres-Analyse der Patienten mit Transplantatversagen in unserem Zentrum durch. Dabei zeigte sich zunächst, dass in etwa die Hälfte (49%) der Patienten mit Transplantatversagen bereits in den folgenden 5 Jahren nach Transplantatversagen an der Dialyse verstarb [157]. Es zeigte sich zudem, dass nur ca. 21% erneut eine Nierentransplantation erhalten haben. Diese re-transplantierten Patienten waren zumeist (ca. 72%) unter 55 Jahre alt. Eine wesentliche Aussage unserer Studie ist neben der hohen Mortalität in Folge eines Transplantatversagens, dass die Chance im Alter für eine Transplantation erneut gelistet zu werden und eine Re-Transplantation zu erhalten, gering ist [157].

Eine stattgehabte Immunisierung (Entwicklung von *de novo* DSA) durch die vorangegangene Transplantation verschlechtert die Chancen auf eine Re-Transplantation zusätzlich. Die Wartezeiten für immunisierte Patienten verlängern sich signifikant im Vergleich zu nicht-immunisierten Patienten [157].

Unsere Ergebnisse spiegeln sich in der aktuellen Literatur wider. So steigt insgesamt die Zahl der Patienten auf der Warteliste die re-transplantiert werden [158]. Die Mortalitätsrate dieser Patienten ist dabei hoch und es zeigt sich eine Übersterblichkeit [159]. In einer Schweizer Studie an 77 Patienten mit einem medianen follow-up von ca. 2 Jahren nach Transplantatversagen zeigte sich beispielsweise bereits eine Gesamtmortalität von 30% bei diesen Patienten [77].

Unsere Studie ist gegenwärtig die größte Ihrer Art mit dem längsten Beobachtungszeitraum. Wir konnten bestätigen, dass es vor allem jüngere Patienten (<65Jahre) schaffen, wieder *aktiv* auf die Warteliste aufgenommen zu werden. Der Einfluss des Alters auf eine erfolgreiche Re-Listung und Re-Transplantation führt auch dazu, dass viele ältere Patienten bereits vorab von niedergelassenen Nephrologen als ungeeignet für eine erneute Transplantation „ausortiert“ und dem Transplantationszentrum nicht erneut vorgestellt werden [157, 158, 160].

Somit ergibt sich ab einem gewissen Alter - in unserer Untersuchung, für Patienten am Ende der 5. Lebensdekade - die Schlussfolgerung, dass diese Patienten Zeit ihres Lebens nur eine Chance auf eine Transplantation haben. Diese sollte erfolgreich sein. Die Chance auf eine Re-Transplantation im Alter (>65Jahre) lag in unseren Untersuchungen bei nur noch ca. 4% [157].

Ein wesentlicher zusätzlicher Faktor ist, dass eine stattgehabte Immunisierung zu einem Anstieg der Wartezeit für ein immunologisch geeignetes Organ führt. Lange Wartezeiten sind für diese besonders vulnerable Patientengruppe, die häufig bereits eine Reihe an Co-Morbiditäten zur Re-Transplantation mitbringen, besonders ungünstig. Einen Ausweg besonders hoch immunisierte stellte das AM-Programm innerhalb der Allokation bei ET dar [161]. Allerdings adressiert dieses nur einen sehr kleinen Prozentteil hochimmunisierten Patienten [31].

Eine HLA-Immunisierung ist demnach nicht nur mit einem schlechteren Transplantatüberleben, sondern auch mit einer Benachteiligung aufgrund längerer Wartezeiten im Falle einer erneuten Listung assoziiert [62, 157]. Eine verbessertes initiales HLA-Matching, welches die Möglichkeit bietet über das bestehende System hinaus eine Immunantwort zu verhindern, könnte zukünftig einen wichtigen Baustein darstellen, um ein vorzeitiges Transplantatversagen zu verhindern [162]. Darüber hinaus könnten sich die Chancen ein immunologisch geeignetes Transplantat im Fall einer Re-Transplantation zu finden verbessern.

Wir untersuchten in unserer Studie neuere Ansätze das bei der aktuellen Allokation seitens ET verwendete HLA-Matching zu optimieren. Wir betrachteten den hierbei den Einfluss eines Epitopmatching und fanden, dass Patienten mit einem besseren Matching (niedrigerem Score) eine geringere Inzidenz an *de novo* DSA aufwiesen und ein besseres Transplantatüberleben aufwiesen [157].

Eine simple Möglichkeit für ein besseres immunologisches Ergebnis für >65Jährige im ESP könnte zudem das Wiedereinführen eines minimalen HLA-Matchings, beispielsweise eines DR-Matchings sein auf die im Folgenden eingegangen werden soll [80].

3.2 ESP Program und DR-Matching

Ältere Patienten stellen vor allem im Kontext einer Nierentransplantation eine besonders vulnerable Gruppe dar. Unsere Untersuchungen hatten das Ziel eine nähere Betrachtung immunologischer Einflussfaktoren in dieser Kohorte vorzunehmen.

Wir konnten belegen, dass Patienten im ESP (> 65 Jahre) zwar kürzeren Wartezeiten und kürzere kalte Ischämie-Zeiten haben als Patienten im ETKAS (< 65 Jahre), allerdings werden dafür marginale Spenderorgane mit signifikant mehr HLA-Mismatches, höherer Rate an DGF und Rejektionen sowie die Entstehung von DSA provoziert [80].

Während Frei et al. in Ihrer Analyse des ESP eine erfolgreiche Zwischenbilanz bzgl. des Programms ziehen konnten, kommt eine rezente Studie aus den Niederlanden in einer retrospektiven Untersuchung von 3597 adulten Nierentransplantierten zwischen 2002–2012 zu einem etwas ernüchterndem Fazit. Danach war die 5-Jahres Mortalitätsrate im Vergleich zu den Patienten, die noch auf der Warteliste an Dialyse waren, vergleichbar: es zeigte sich kein Überlebensvorteil [81, 163]. Die Studie stratifiziert auch nach älteren DCD (donor after cardiac death) Spenden, die sogar ein schlechteres Patientenüberleben im Vergleich zum Verbleib an Dialyse zeigen. In Deutschland ist aufgrund der Gesetzgebung diese Form der Spenden nicht erlaubt, hierzulande gibt es lediglich DBD-Spenden (donor after brain death). Nichtsdestotrotz verweisen die Autoren der Studie für Patienten, die im ESP transplantiert wurden, auf eine verkürzte Wartezeit im Vergleich zur regulären Allokation und mögliche Vorteile für sorgfältig ausgewählte Patienten. Die Autoren heben auch den Effekt für die Allokation bei jüngeren Empfängern auf der Warteliste hervor, da ein binäres System, das nach Alter stratifiziert, jüngere Spenderorgane mit besserem Langzeitergebnis ganz im Sinne eines „*funktionalen Altersmatchings*“ eher an jüngere Empfänger zu vermitteln vermag. Ein wichtiges Fazit bleibt somit die kritische Auswahl von älteren Empfängerkandidaten, damit diese von einer Transplantation profitieren [163].

Ein bedeutender Umstand, den wir in unserer Studie belegen konnten, ist, dass ältere Patienten häufig Rejektionen aufweisen. Es zeigte sich dabei vor allem eine signifikant höhere Rate im ESP (39 % versus 27% ETKAS), wobei sich die Rejektionen vor allem im ersten Jahr ereigneten. In der Multivarianzanalyse zeigte sich ein HLA-DR Mismatch als unabhängiger Risikofaktor, der auch für die Entstehung von konsekutiven *de novo* DSA und einer ABMR mit deutlich eingeschränktem Transplantatüberleben Patienten verantwortlich war [80].

Tullius et al. postulierten in Ihren Untersuchungen zur Immunoseneszenz, dass das Risiko einer Rejektion mit dem Alter sinkt. Dieser Effekt ist vermutlich durch „*eine kompromittierte T-cell Effektor Immunantwort und einem Shift von einem naiven zu einem Memory T-cell Phänotyp geprägt*“ [164, 165]. Dieser eigentlich günstige Umstand für eine Transplantation im Alter wird offensichtlich durch die erhöhte Immunogenität älterer Spenderorgane und einem Negieren des HLA-Matchings im ESP konterkariert [80, 166].

In unserer Studie lebten im ESP nach 7 Jahren noch 60% (versus 89% im ETKAS) der transplantierten Patienten. Es zeigt sich prinzipiell ein akzeptables Langzeit-Ergebnis durch

das im ESP erfolgte Altersmatching unter Berücksichtigung der Lebenserwartung des Empfängers und des Transplantatüberleben eines marginalen Spenderorgans [80].

Als wichtiger Faktor für eine erfolgreiche Transplantation im ESP ist neben einer zeitnahen Transplantation sicherlich die Vermeidung eines Transplantatverlusts und die Wiederaufnahme einer Dialysetherapie anzusehen (s. auch 3.1), da diese mit einer erhöhten Mortalität einhergeht [82]. Die Einführung eines minimalen HLA-Matchings im ESP unter Berücksichtigung des DR-Lokus hat das Potential die gegenwärtig bestehenden (immunologischen) Probleme im ESP weiter zu verbessern und das Transplantat- und möglicherweise somit auch das Patientenüberleben zu steigern. Diesbezüglich bedarf es entsprechender bestätigender, prospektiver Langzeituntersuchungen.

3.3 Kardio-renales Zusammenspiel nach Nierentransplantation

In einer von uns durchgeführten 5 Jahres-Analyse konnten wir erstmals zeigen, dass der Anteil der Transplantatverluste durch ein kardio-renales Syndrom (aller Subtypen) fast 5% ausmacht und somit einen erheblichen Anteil an nicht-immunologischen Ursachen für ein Transplantatversagen darstellt. Es zeigt sich dabei ein typischer klinischer Verlauf nach Transplantation mit häufigen Re-Hospitalisierungen aufgrund hydropischer Dekompensationen und Transplantatfunktionsverschlechterung. Dabei finden sich sowohl charakteristische morphologische als auch funktionelle Befunde des linken und rechten Herzens sowie damit einhergehend eine funktionelle Nierenfunktionsstörung mit GFR-Verlust und bioptisch nachweisbarem Schädigungsmuster der transplantierten Niere [108].

Während einige Patienten offensichtlich prädisponiert sind ein kardio-renales Syndrom zu entwickeln, konnten wir in einer weiteren Studie jedoch nachweisen, dass Patienten nach einer erfolgreichen Nierentransplantation mit stabiler Transplantatfunktion ebenso eine Verbesserung der Herzfunktion- und morphologie vor allem im Sinne einer Abnahme der linksventrikulären Hypertrophie und einer Verbesserung der linksventrikulären Funktion aufweisen [109].

Ein erheblicher Teil der Patienten scheint demnach von einer Nierentransplantation auch hinsichtlich der kardialen Situation zu profitieren. Es zeigt sich sogar eine gewisse Reversibilität an vorbestehenden kardialen Schädigungsmustern. Dafür verantwortlich sind u.a. die Verbesserung des „prätransplant“ Zustands des Patienten durch Reduktion der Urämie und Inflammation, Verbesserung der metabolischen Situation sowie (z.B.) Verbesserung des Blutdruckprofils [109, 167].

Vor allem die hämodynamische Verbesserung insbesondere durch eine geringere Volumenüberlastung und eine günstigere ventrikuläre Volumen-Druck-Relation kann dabei offensichtlich langfristig zur Abnahme der linksventrikulären Hypertrophie führen [168]. In unserer Studie findet sich ebenfalls ein Hinweis für eine Reduktion der vorbestehenden arteriellen Hypertonie u.a. auch durch eine signifikante Reduktion der benötigten anti-hypertensiven Medikation. Wir konnten weiterhin zeigen, dass auch Patienten, die nur eine milde oder sogar erhaltene LVEF-Funktion zum Zeitpunkt der Transplantation aufweisen, bereits eine subtile Verbesserung der LV-Parameter erfahren. Diese konnte durch Messung in der Strain-Echokardiographie gezeigt werden, die die Deformationskapazität des Ventrikels genauer erfassen kann und letztlich auch eine prognostische Wertigkeit hat [109, 169]. Eine reduzierter GLPS (global longitudinale strain) nach einer Transplantation ist beispielsweise mit kardiovaskulärer Mortalität assoziiert [170].

Eine besondere Herausforderung scheint die generelle Prognoseabschätzung vor einer Nierentransplantation, ob ESKD-Patienten mit einer vorbestehenden kardialen Dysfunktion ein Risiko für ein kardio-renales Syndrom nach einer Transplantation mit entsprechenden negativen Auswirkung auf die Transplantatfunktion und konsekutiver weiterer Verschlechterung der kardialen Situation erfahren. Gemäß der KDIGO Leitlinien sollten ESKD-Transplantationskandidaten mit einer dauerhaft reduzierten LVEF (<30%) hinsichtlich einer kombinierten Herz-Nierentransplantation evaluiert werden (www.kdigo.org). Da sich jedoch auch bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter LVEF ein Verbesserung der kardialen Parameter nach erfolgreicher isolierter Nierentransplantation finden lässt, bedarf es zur besseren Risikoabschätzung weitere prospektive Studien um besser einzuschätzen, welche Patienten ein Hoch-Risikoprofil für ein kardio-renales Syndrom nach der Transplantation haben und welche Patienten ein gute Chance mit einer Verbesserung der Nierenfunktion auch eine Verbesserung der kardialen Funktion zu erfahren [171].

Abschließend sollte insbesondere bei kardial vorerkrankten Patienten ein optimaler Verlauf der Nierentransplantation erreicht werden. Insbesondere die Vermeidung von DGF, Rejektionen oder immunsuppressiven Nebenwirkungen (z.B. CNI-induzierte Hypertonie) führtsonst zu additiven Negativ-Effekten für den Transplantationsverlauf.

3.4 Primäre FSGS und Rekurrenz - suPAR als kausaler Faktor?

Eine FSGS-Rekurrenz zählt zu den häufigsten Rekurrenz-Formen der renalen Grunderkrankungen nach Nierentransplantation. Die Verläufe variieren mitunter stark.

Teilweise kommt es zu einer fulminanten Rekurrenz mit ausgeprägter Transplantatdysfunktion, starker Proteinurie und raschem Transplantatverlust [112-114].

Nachdem suPAR als pathogenetischer Permeabilitätsfaktor bei der primären FSGS postuliert wurde, untersuchten wir 12 Patienten mit einer bioptisch gesicherten FSGS-Rekurrenz im Transplantat hinsichtlich einer suPAR Elimination mittels Plasmapherese.

Wir stellten einen ausgeprägten Effekt der Plasmapherese bzgl. der Reduktion von suPAR im Plasma fest (38%). Allerdings kam es unabhängig von der Anzahl der Verfahren zu einem raschen Rebound-Effekt mit einem Anstieg auf das Ausgangsniveau. 7 der Patienten erhielten zusätzlich eine multimodale Therapie nach Canaud et al., die im Wesentlichen auf ein intensiviertes Regime mit dem Calcineurin-Inhibitor Ciclosporin, Steroidstößen und Rituximab (einem CD-20 Antikörper) basiert [124]. Darunter gingen interessanterweise 92% in komplette bzw. partielle Remission, so dass sich ein Effekt der Plasmapherese vermuten lässt [128].

Die Hypothese, dass suPAR wirklich ein kausaler Pathomechanismus zukommt ist dabei weiterhin umstritten [172]. So hat sich vor allem gezeigt, dass suPAR eine inverse Korrelation mit der GFR hat, was eine GFR-unabhängige Interpretation von suPAR cut-off Werten zur FSGS-Diagnostik in Frage stellt [173].

Unterdessen zeigte sich suPAR jedoch als relevanter Biomarker in vielen anderen Krankheitsentitäten wie z.B. CKD, AKI aber auch als Mortalitätsprädiktor bei Dialysepatienten, Patienten mit Sepsis oder koronarer Herzerkrankung [174-178]. Mitunter wurden hierbei jedoch auch verschiedene ISO-Formen von suPAR als krankheitsauslösend postuliert [179].

Zuletzt zeigt sich suPAR auch in anderen proteinurischen Erkrankungen wie dem Alport Syndrom, der diabetischen Nephropathie oder auch einer sekundären FSGS erhöht, so dass eine pathogenetische Rolle bei einer Vielzahl von Glomerulopathien prinzipiell möglich erscheint [180].

Die primäre FSGS, deren prognostische Einordnung im Kontext einer Transplantation sowie deren Behandlung im Fall einer Rekurrenz bleibt somit weiterhin eine Herausforderung. Ob suPAR als Biomarker speziell für eine primäre FSGS geeignet ist, ist derzeit eher unwahrscheinlich. Es scheint sich hierbei nach gegenwärtiger Meinung eher um einen Faktor zu handeln der eine Krankheits-Prognose in einer Vielzahl von Erkrankungen, insbesondere bei Erkrankungen mit renaler Manifestation und proteinurischem Schädigungsmuster zu handeln.

3.5 Chronische HCV Infektion im Kontext der Nierentransplantation

Die Zulassung der neuen DAAs ermöglichte eine hocheffiziente Therapie der chronischen HCV Infektion. Um ein besseres Verständnis über die Sicherheit und Effektivität der Behandlung bei chronisch HCV infizierten Nierentransplantierten zu erhalten, führten wir eine kontrollierte prospektive Studie durch, in der wir eine pangentypisch wirksame Kombination aus Daclatasvir und Sofosbuvir in einem 12-wöchigem Behandlungs-Regime untersuchten. Dabei zeigte sich, dass 15 von 16 Patienten initial erfolgreich behandelt werden konnten [181]. Dieses außerordentlich gute Ansprechen von Patienten nach Nierentransplantation auf die neuen DAAs mit einer SVR von >95% 12 Wochen nach Therapieende konnte auch in anderen prospektiven Studien bei Nierentransplantierten nachgewiesen werden [155, 182]. Besonders interessant erscheint, dass sich kein negativer Effekt der bestehenden Immunsuppression bzgl. einer anhaltenden Viruselimination durch die neuen DAAs ergibt.

Selten finden sich aufgrund von Virus-Resistenzen gegen die DAAs virale Durchbrüche bzw. ein Wiederaufflammen des Virus (Relapse) nach Ende der Therapie [183]. Letzteres konnten wir auch bei einem unserer Studienpatienten nachweisen. Durch eine Rescue-Therapie mit einer der neusten DAA Kombinationen - in diesem Fall mittels Vosevi (Kombination Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir) gelang aber letztlich auch hier eine anhaltende HCV Viruselimination [181]. Mittlerweile konnte sich bestätigen, dass Therapieversager einer primären 1.Generations-DAA HCV-Therapie und ebenso „harder-to-treat“ Patientengruppen (z.B. mit fortgeschrittener Zirrhose) ein exzellentes Therapieansprechen (>95%) unter dieser second-line Kombination aufweisen [184]. Weitere neue DAAs sind in Erprobung.

Besonders eindrucksvoll ist weiterhin die Tatsache, dass die in unserer Studie HCV-behandelten Patienten im Median bereits 12.8 Jahre (nach Transplantation) mit einer chronischen HCV Infektion lebten, bevor innerhalb von nur wenigen Wochen - im Mittel nach 4 Wochen - durch die initiierte DAA Therapie eine vollständige Virus-Elimination möglich war.

Ein Großteil der Patienten zeigte in der im Rahmen unserer Studie erfolgten Leberbiopsie bereits eine fortgeschrittene Leber-Fibrose. Innerhalb des Beobachtungszeitraums der Studie zeigte sich bereits eine Verbesserung einzelner hepatischer Funktionsparameter. Überdies zeigte sich auch eine Verbesserung der extrahepatischen Begleitmanifestationen der HCV Infektion, insbesondere eine Verbesserung des Glucose- und Eisenmetabolismus [181]. Während eine Verbesserung der diabetischen Stoffwechsellage begründet ist durch eine Verbesserung einer peripheren Insulinresistenz, der Beta-Zell Funktion und Insulinrezeptorendichte [185], kommt einer verstärkte Hepcidin-Expression nach ausgeheilter HCV-Infektion für letzteren Effekt eine tragende Rolle zu [186].

Von besonderer Bedeutung einer Behandlung mit DAAs bei Organtransplantierten sind Schwankungen der Spiegel der Immunsuppressiva, insbesondere der CNIs. Ursächlich hierfür können einerseits Interaktionen der DAAs mit der CytochromP450 Enzymaktivität sein, bzw. andererseits eine insgesamt verbesserte hepatische Stoffwechselaktivität nach überstandener HCV-Infektion und sich erholender Leberfunktion [187]. Aufgrund der Wirkspiegelschwankungen - wenngleich diese in unserer Studie nur dezent waren - empfiehlt sich letztlich ein engmaschiges Monitoring der CNIs mit bedarfsweiser Dosis-Anpassung der Immunsuppression.

Zusätzlich gibt es aufgrund der renalen Elimination einiger DAAs (z.B. Sofosbuvir) laut Hersteller eine GFR Grenze (30ml/min), wenngleich es auch zu keiner substantiellen Akkumulation zu kommen scheint [156].

Die neuen DAAs stellen somit eine sichere und hocheffektive Option zur dar, bei Nierentransplantierten eine chronische HCV Infektion dauerhaft erfolgreich zu behandeln. Die Ergebnisse sind vergleichbar mit nicht-immunsupprimierten und nicht renal erkrankten Patienten [188, 189]. Letztlich ist eine HCV-Behandlung heutzutage sowohl auf der Warteliste als Dialysepatient als auch nach erfolgter Nierentransplantation denkbar. In jedem Fall sollte eine zeitnahe Behandlung erfolgen.

Ein naheliegender nächster Schritt ist die Akzeptanz Hepatitis HCV-positiver Spenderorgane [190]. Bis heute sind einige Studien in diesem Kontext von unterschiedlichen Arbeitsgruppen weltweit auf den Weg gebracht (unsere Arbeitsgruppe eingeschlossen), die dieses Szenario erfolgreich durchgeführt haben. Das hohe Transmissionsrisiko einer HCV-Infektion, kann durch die exzellente Wirksamkeit der DAAs minimiert werden. Weiterhin stehen wirksame Rescue-Kombinationstherapien zur Verfügung. In Anbetracht des eklatanten Spenderorganmangels, könnte zukünftig demnach auch auf HCV-positive Spender zurückgegriffen werden.

4 Zusammenfassung

Angesichts des ausgeprägten Organspendermangels sollte aktuell mehr denn je das bestmögliche Ergebnis für jede individuelle Transplantation erreicht werden. Ein vorzeitiges Transplantatversagen, und eine damit eventuell verbundene erneute Listung zur Transplantation vergrößern die Konkurrenz und somit die Wartezeit auf ein Spenderorgan. Eine Re-Transplantation ist in der Regel komplizierter als eine primäre Transplantation und birgt ein höheres Risiko für ein schlechteres Gesamtergebnis. Dabei gibt es eine Reihe von immunologischen und nicht-immunologischen Einflussfaktoren, die relevant sind, um ein optimales Transplantat- und Patientenüberleben zu erreichen. Eine Auswahl wichtiger Einflussfaktoren erfolgte in dieser Habilitationsschrift.

Wir konnten zeigen, dass ein Transplantatversagen und die Wiederaufnahme der Dialyse im Verlauf mit einer hohen Mortalität für Patienten einhergeht und dass eine häufig damit einhergehende Immunsierung die Wartezeiten für Patienten, die eine erneute Transplantation anstreben, verlängert. Letzteres begünstigt wiederum die hohe Übersterblichkeit dieser Population. Eine besondere Herausforderung stellt dabei eine Transplantation bei älteren Patienten dar. Oftmals gibt es hier für die Patienten nur eine Chance für eine Transplantation. Die Transplantation sollte erfolgreich sein und ein optimales Langzeitergebnis erreichen.

Wir zeigten ferner die Besonderheiten des ESP auf und den möglichen Vorteil, den es mit sich bringen könnte, ein HLA-DR Matching für diese Patientengruppe einzuführen. Das Ziel ist es weniger immunologische Ereignisse zu provozieren, die das Transplantatüberleben und letztlich somit auch das Patientenüberleben gefährden.

Als Beispiel eines nicht-immunologischen Einflussfaktor für das Transplantationsergebnis dient das kardio-renale Syndrom im Kontext einer Nierentransplantation. Wir zeigten die Kriterien für die Diagnostik eines kardio-renalen Syndroms und dessen mögliche negative Auswirkung. Darüber zeigten wir das Potential der Verbesserung der Herzfunktion mit erfolgreicher Nierentransplantation, was letztlich auch einen relevanten Beitrag für einen Überlebensvorteil der Transplantation im Vergleich zum Verbleib an der Dialyse präsentieren kann.

Eine immer noch nicht vollständige geklärte Erkrankung mit einer hohen Inzidenz für eine Dialysepflichtigkeit stellt die FSGS dar. In unseren Untersuchungen soll diese Erkrankung repräsentativ für weitere glomeruläre Grunderkrankungen stehen, die den Erfolg einer Transplantation maßgeblich - beispielsweise durch deren Rekurrenz - negativ beeinflussen können. Wir zeigten modellhaft wie eine multimodale Therapie, insbesondere eine Plasmapherese-Behandlung, einen Einfluss auf die Rekurrenz haben kann und dabei den

derzeitig postulierten Permeabilitätsfaktor suPAR im Plasma zu reduzieren vermag. Ob suPAR letztlich der Schlüsselfaktor bei der FSGS und deren Rekurrenz bleiben wird, bleibt jedoch abzuwarten.

Wir zeigten ferner die Auswirkungen chronischer Infektionserkrankungen bei Nierentransplantation - hier am Beispiel der chronischen HCV-Infektion. Neuere antivirale Therapeutika haben die Tür zu einer effektiven Behandlung der HCV-Infektion aufgestoßen. In einer prospektiven Studie zeigten wir die Sicherheit bei gleichzeitig exzellenter Effektivität dieser Behandlung bei Patienten nach Nierentransplantation. Damit ebneten wir in unserem Transplantationszentrum auch den Weg für eine prospektive Studie im Kontext der Transplantation HCV-positiver Spenderorgane für HCV-negative Empfänger, die in Zeiten der Organknappheit einen individuellen Ausweg für einige Patienten mit langen Wartezeiten auf eine Spenderorgan bieten sollen (EudraCT Number 2014-004551-32).

Zusammenfassend untersuchten wir bedeutsame immunologische und nicht-immunologische Faktoren hinsichtlich ihrer Relevanz für den langfristigen Erfolg einer Nierentransplantation. Ein optimales Transplantationsergebnis ist in Zeiten der Organmangels von außerordentlicher Bedeutung. Letzteres wird sich nur unter Berücksichtigung sämtlicher transplantationsrelevanter Faktoren erzielen lassen.

5 Literaturangaben

1. Eckardt KU, Coresh J, Devuyst O, Johnson RJ, Kottgen A, Levey AS, et al. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *Lancet*. 2013;382(9887):158-69. Epub 2013/06/04. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60439-0. PubMed PMID: 23727165.
2. James MT, Hemmelgarn BR, Tonelli M. Early recognition and prevention of chronic kidney disease. *Lancet*. 2010;375(9722):1296-309. Epub 2010/04/13. doi: 10.1016/S0140-6736(09)62004-3. PubMed PMID: 20382326.
3. Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. *BMC Public Health*. 2008;8:117. Epub 2008/04/15. doi: 10.1186/1471-2458-8-117. PubMed PMID: 18405348; PubMed Central PMCID: PMC2377260.
4. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int*. 2011;80(1):17-28. Epub 2010/12/15. doi: 10.1038/ki.2010.483. PubMed PMID: 21150873.
5. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet*. 2013;382(9889):339-52. Epub 2013/06/04. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60595-4. PubMed PMID: 23727170.
6. Thomas B, Matsushita K, Abate KH, Al-Aly Z, Arnlov J, Asayama K, et al. Global Cardiovascular and Renal Outcomes of Reduced GFR. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(7):2167-79. Epub 2017/04/15. doi: 10.1681/ASN.2016050562. PubMed PMID: 28408440; PubMed Central PMCID: PMC5491277.
7. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351(13):1296-305. Epub 2004/09/24. doi: 10.1056/NEJMoa041031. PubMed PMID: 15385656.
8. Grams ME, Sang Y, Ballew SH, Carrero JJ, Djurdjev O, Heerspink HJL, et al. Predicting timing of clinical outcomes in patients with chronic kidney disease and severely decreased glomerular filtration rate. *Kidney Int*. 2018;93(6):1442-51. Epub 2018/04/02. doi: 10.1016/j.kint.2018.01.009. PubMed PMID: 29605094; PubMed Central PMCID: PMC5967981.
9. 2013;3:1-150. KDIGOKCWGKcpgfteamockdKIS.
10. Girndt M, Trocchi P, Scheidt-Nave C, Markau S, Stang A. The Prevalence of Renal Failure. Results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults, 2008-2011 (DEGS1). *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113(6):85-91. Epub 2016/03/05. doi: 10.3238/arztebl.2016.0085. PubMed PMID: 26931624; PubMed Central PMCID: PMC4782264.
11. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med*. 1999;341(23):1725-30. Epub 1999/12/02. doi: 10.1056/NEJM199912023412303. PubMed PMID: 10580071.
12. Schold JD, Buccini LD, Goldfarb DA, Flechner SM, Poggio ED, Sehgal AR. Association between kidney transplant center performance and the survival benefit of transplantation versus dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(10):1773-80. Epub 2014/09/23. doi: 10.2215/CJN.02380314. PubMed PMID: 25237071; PubMed Central PMCID: PMC4186511.
13. Keown P. Improving quality of life--the new target for transplantation. *Transplantation*. 2001;72(12 Suppl):S67-74. Epub 2002/02/09. PubMed PMID: 11833144.
14. Jofre R, Lopez-Gomez JM, Moreno F, Sanz-Guajardo D, Valderrabano F. Changes in quality of life after renal transplantation. *Am J Kidney Dis*. 1998;32(1):93-100. Epub 1998/07/21. doi: 10.1053/ajkd.1998.v32.pm9669429. PubMed PMID: 9669429.
15. Mohnen SM, van Oosten MJM, Los J, Leegte MJH, Jager KJ, Hemmelder MH, et al. Healthcare costs of patients on different renal replacement modalities - Analysis of Dutch

- health insurance claims data. PLoS One. 2019;14(8):e0220800. Epub 2019/08/16. doi: 10.1371/journal.pone.0220800. PubMed PMID: 31415578; PubMed Central PMCID: PMC6695145.
16. Meguid El Nahas A, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet*. 2005;365(9456):331-40. Epub 2005/01/25. doi: 10.1016/S0140-6736(05)17789-7. PubMed PMID: 15664230.
 17. Jahresbericht Organspende und Transplantation in Deutschland 2019 <https://www.dso.de/SiteCollectionDocuments/DSO-Jahresbericht%202019.pdf> abgerufen am 18.08.2020.
 18. Jahresbericht für den G-BA für das Berichtsjahr 2018. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3977/2019-09-19_QSD-RL_IQTIG-Jahresbericht-2018-Datenanalysten.pdf abgerufen am 19.08.2020.
 19. Eurotransplant Statistics Report Library https://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_type=waiting+list&search_organ=kidney&search_region=by+country&search_period=2019&search_characteristic=&search_text=&search_collection= abgerufen am 18.08.2020.
 20. Eurotransplant Statistics Report Library https://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_type=donors&search_organ=kidney&search_region=by+country&search_period=2019&search_characteristic=&search_text=&search_collection= abgerufen am 18.08.2020.
 21. Eurotransplant Statistics Report Library https://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_type=WL+removals&search_organ=kidney&search_region=by+country&search_period=2019&search_characteristic=&search_text=&search_collection= abgerufen am 18.08.2020.
 22. Deutscher Bundestag <https://www.bundestag.de/dokumente/textarchiv/2020/kw03-de-transplantationsgesetz-674682> abgerufen am 18.08.2020.
 23. Legendre C, Canaud G, Martinez F. Factors influencing long-term outcome after kidney transplantation. *Transpl Int*. 2014;27(1):19-27. Epub 2013/10/22. doi: 10.1111/tri.12217. PubMed PMID: 24138291.
 24. Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes: a paired donor kidney analysis. *Transplantation*. 2002;74(10):1377-81. Epub 2002/11/27. doi: 10.1097/00007890-200211270-00005. PubMed PMID: 12451234.
 25. Mange KC, Joffe MM, Feldman HI. Effect of the use or nonuse of long-term dialysis on the subsequent survival of renal transplants from living donors. *N Engl J Med*. 2001;344(10):726-31. Epub 2001/03/10. doi: 10.1056/NEJM200103083441004. PubMed PMID: 11236776.
 26. Massie AB, Orandi BJ, Waldram MM, Luo X, Nguyen AQ, Montgomery RA, et al. Impact of ABO-Incompatible Living Donor Kidney Transplantation on Patient Survival. *Am J Kidney Dis*. 2020. Epub 2020/07/16. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.03.029. PubMed PMID: 32668318.
 27. Jordan SC, Lorant T, Choi J, Kjellman C, Winstedt L, Bengtsson M, et al. IgG Endopeptidase in Highly Sensitized Patients Undergoing Transplantation. *N Engl J Med*. 2017;377(5):442-53. Epub 2017/08/03. doi: 10.1056/NEJMoa1612567. PubMed PMID: 28767349.
 28. Vo AA, Lukovsky M, Toyoda M, Wang J, Reinsmoen NL, Lai CH, et al. Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation. *N Engl J Med*. 2008;359(3):242-51. Epub 2008/07/19. doi: 10.1056/NEJMoa0707894. PubMed PMID: 18635429.
 29. Langer RM, Cohen B, Rahmel A. History of eurotransplant. *Transplant Proc*. 2012;44(7):2130-1. Epub 2012/09/15. doi: 10.1016/j.transproceed.2012.07.125. PubMed PMID: 22974933.
 30. Eurotransplant <https://www.eurotransplant.org/about-eurotransplant/cooperating-saves-lives/> abgerufen am 18.08.2020.
 31. Eurotransplant Manual <http://www.eurotransplant.org/wp-content/uploads/2020/01/H4-Kidney.pdf> abgerufen am 18.08.2020.

32. Dausset J, Brecy H. Identical nature of the leucocyte antigens detectable in monozygotic twins by means of immune iso-leuco-agglutinins. *Nature*. 1957;180(4599):1430. Epub 1957/12/21. doi: 10.1038/1801430a0. PubMed PMID: 13493557.
33. Dausset J. [Immuno-hematology of leukocytes]. *Bibl Paediatr*. 1958;(66):29-56. Epub 1958/01/01. PubMed PMID: 13499333.
34. The Nobel Prize <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1980/summary/> abgerufen am 18.08.2020.
35. Complete sequence and gene map of a human major histocompatibility complex. The MHC sequencing consortium. *Nature*. 1999;401(6756):921-3. Epub 1999/11/30. doi: 10.1038/44853. PubMed PMID: 10553908.
36. Shiina T, Inoko H, Kulski JK. An update of the HLA genomic region, locus information and disease associations: 2004. *Tissue Antigens*. 2004;64(6):631-49. Epub 2004/11/18. doi: 10.1111/j.1399-0039.2004.00327.x. PubMed PMID: 15546336.
37. Montgomery RA, Tatapudi VS, Leffell MS, Zachary AA. HLA in transplantation. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(9):558-70. Epub 2018/07/10. doi: 10.1038/s41581-018-0039-x. PubMed PMID: 29985463.
38. Guidicelli G, Guerville F, Lepreux S, Wiebe C, Thaunat O, Dubois V, et al. Non-Complement-Binding De Novo Donor-Specific Anti-HLA Antibodies and Kidney Allograft Survival. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(2):615-25. Epub 2015/06/07. doi: 10.1681/ASN.2014040326. PubMed PMID: 26047793; PubMed Central PMCID: PMC4731103.
39. Loupy A, Lefaucheur C, Vernerey D, Prugger C, Duong van Huyen JP, Mooney N, et al. Complement-binding anti-HLA antibodies and kidney-allograft survival. *N Engl J Med*. 2013;369(13):1215-26. Epub 2013/09/27. doi: 10.1056/NEJMoa1302506. PubMed PMID: 24066742.
40. Patel R, Terasaki PI. Significance of the positive crossmatch test in kidney transplantation. *N Engl J Med*. 1969;280(14):735-9. Epub 1969/04/03. doi: 10.1056/NEJM196904032801401. PubMed PMID: 4886455.
41. Claas FH, Gijbels Y, von Veen A, de Waal LP, D'Amaro J, Persijn GG, et al. Selection of cross-match negative HLA-A and/or -B mismatched donors for highly sensitized patients. *Transplant Proc*. 1989;21(1 Pt 1):665-6. Epub 1989/02/01. PubMed PMID: 2650216.
42. De Meester J, Persijn GG, Wujciak T, Opelz G, Vanrenterghem Y. The new Eurotransplant Kidney Allocation System: report one year after implementation. *Eurotransplant International Foundation. Transplantation*. 1998;66(9):1154-9. Epub 1998/11/24. doi: 10.1097/00007890-199811150-00007. PubMed PMID: 9825810.
43. Lim WH, Wong G, Heidt S, Claas FHJ. Novel aspects of epitope matching and practical application in kidney transplantation. *Kidney international*. 2017. Epub 2017/10/25. doi: 10.1016/j.kint.2017.08.008. PubMed PMID: 29061333.
44. Opelz G. Correlation of HLA matching with kidney graft survival in patients with or without cyclosporine treatment. *Transplantation*. 1985;40(3):240-3. Epub 1985/09/01. doi: 10.1097/00007890-198509000-00003. PubMed PMID: 3898488.
45. Doxiadis I, de Fijter JW, Mallat MJ, Haasnoot GW, Ringers J, Persijn GG, et al. Simpler and equitable allocation of kidneys from postmortem donors primarily based on full HLA-DR compatibility. *Transplantation*. 2007;83(9):1207-13. Epub 2007/05/15. doi: 10.1097/01.tp.0000261108.27421.bc. PubMed PMID: 17496537.
46. Mytilineos J, Deufel A, Opelz G. Clinical relevance of HLA-DPB locus matching for cadaver kidney retransplants: a report of the Collaborative Transplant Study. *Transplantation*. 1997;63(9):1351-4. Epub 1997/05/15. doi: 10.1097/00007890-199705150-00025. PubMed PMID: 9158032.
47. Lim WH, Chapman JR, Coates PT, Lewis JR, Russ GR, Watson N, et al. HLA-DQ Mismatches and Rejection in Kidney Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(5):875-83. Epub 2016/04/02. doi: 10.2215/CJN.11641115. PubMed PMID: 27034399; PubMed Central PMCID: PMC4858494.
48. Williams RC, Opelz G, McGarvey CJ, Weil EJ, Chakkera HA. The Risk of Transplant Failure With HLA Mismatch in First Adult Kidney Allografts From Deceased Donors.

- Transplantation. 2016;100(5):1094-102. Epub 2016/02/24. doi: 10.1097/TP.0000000000001115. PubMed PMID: 26901078.
49. Lachmann N, Terasaki PI, Schonemann C. Donor-specific HLA antibodies in chronic renal allograft rejection: a prospective trial with a four-year follow-up. *Clinical transplants*. 2006;171-99. Epub 2008/03/28. PubMed PMID: 18365377.
 50. Susal C, Opelz G. Current role of human leukocyte antigen matching in kidney transplantation. *Current opinion in organ transplantation*. 2013;18(4):438-44. Epub 2013/07/11. doi: 10.1097/MOT.0b013e3283636ddf. PubMed PMID: 23838649.
 51. Eurotransplant International Foundation. Annual Report 2013. Available at: <https://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=AR20135.pdf>. Accessed: May 10.
 52. Klein J, Sato A. The HLA system. Second of two parts. *N Engl J Med*. 2000;343(11):782-6. Epub 2000/09/14. doi: 10.1056/NEJM200009143431106. PubMed PMID: 10984567.
 53. Klein J, Sato A. The HLA system. First of two parts. *N Engl J Med*. 2000;343(10):702-9. Epub 2000/09/07. doi: 10.1056/NEJM200009073431006. PubMed PMID: 10974135.
 54. Opelz G, Wujciak T, Dohler B, Scherer S, Mytilineos J. HLA compatibility and organ transplant survival. Collaborative Transplant Study. *Rev Immunogenet*. 1999;1(3):334-42. Epub 2001/03/21. PubMed PMID: 11256424.
 55. Zantvoort FA, D'Amato J, Persijn GG, Cohen B, Schreuder GM, Van Rood JJ, et al. The impact of HLA-A matching on long-term survival of renal allografts. *Transplantation*. 1996;61(5):841-4. Epub 1996/03/15. doi: 10.1097/00007890-199603150-00030. PubMed PMID: 8607195.
 56. Begovich AB, McClure GR, Suraj VC, Helmuth RC, Fildes N, Bugawan TL, et al. Polymorphism, recombination, and linkage disequilibrium within the HLA class II region. *J Immunol*. 1992;148(1):249-58. Epub 1992/01/01. PubMed PMID: 1727870.
 57. Takemoto S, Port FK, Claas FH, Duquesnoy RJ. HLA matching for kidney transplantation. *Human immunology*. 2004;65(12):1489-505. Epub 2004/12/18. doi: 10.1016/j.humimm.2004.06.008. PubMed PMID: 15603878.
 58. Willicombe M, Brookes P, Sergeant R, Santos-Nunez E, Steggar C, Galliford J, et al. De novo DQ donor-specific antibodies are associated with a significant risk of antibody-mediated rejection and transplant glomerulopathy. *Transplantation*. 2012;94(2):172-7. Epub 2012/06/28. doi: 10.1097/TP.0b013e3182543950. PubMed PMID: 22735711.
 59. Hormann M, Dieplinger G, Rebellato LM, Briley KP, Bolin P, Morgan C, et al. Incidence and impact of anti-HLA-DP antibodies in renal transplantation. *Clinical transplantation*. 2016;30(9):1108-14. Epub 2016/06/22. doi: 10.1111/ctr.12794. PubMed PMID: 27327607.
 60. Duquesnoy RJ. Antibody-reactive epitope determination with HLAMatchmaker and its clinical applications. *Tissue antigens*. 2011;77(6):525-34. Epub 2011/03/18. doi: 10.1111/j.1399-0039.2011.01646.x. PubMed PMID: 21410655.
 61. Otten HG, Calis JJ, Kesmir C, van Zuilen AD, Spierings E. Predicted indirectly recognizable HLA epitopes presented by HLA-DR correlate with the de novo development of donor-specific HLA IgG antibodies after kidney transplantation. *Human immunology*. 2013;74(3):290-6. Epub 2012/12/13. doi: 10.1016/j.humimm.2012.12.004. PubMed PMID: 23232063.
 62. Lachmann N, Niemann M, Reinke P, Budde K, Schmidt D, Halleck F, et al. Donor-Recipient Matching Based on Predicted Indirectly Recognizable HLA Epitopes Independently Predicts the Incidence of De Novo Donor-Specific HLA Antibodies Following Renal Transplantation. *Am J Transplant*. 2017;17(12):3076-86. Epub 2017/06/15. doi: 10.1111/ajt.14393. PubMed PMID: 28613392.
 63. Massie AB, Leanza J, Fahmy LM, Chow EK, Desai NM, Luo X, et al. A Risk Index for Living Donor Kidney Transplantation. *Am J Transplant*. 2016;16(7):2077-84. Epub 2016/01/12. doi: 10.1111/ajt.13709. PubMed PMID: 26752290; PubMed Central PMCID: PMC6114098.
 64. Hart A, Smith JM, Skeans MA, Gustafson SK, Wilk AR, Robinson A, et al. OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report: Kidney. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant*

- Surgeons. 2018;18 Suppl 1:18-113. Epub 2018/01/03. doi: 10.1111/ajt.14557. PubMed PMID: 29292608; PubMed Central PMCID: PMC5772947.
65. Eurotransplant International Foundation. Annual Report 2016. www.eurotransplant.org.
66. Port FK, Bragg-Gresham JL, Metzger RA, Dykstra DM, Gillespie BW, Young EW, et al. Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors. *Transplantation*. 2002;74(9):1281-6. Epub 2002/11/27. doi: 10.1097/01.tp.0000034060.18738.0b. PubMed PMID: 12451266.
67. Rege A, Irish B, Castleberry A, Vikraman D, Sanoff S, Ravindra K, et al. Trends in Usage and Outcomes for Expanded Criteria Donor Kidney Transplantation in the United States Characterized by Kidney Donor Profile Index. *Cureus*. 2016;8(11):e887. Epub 2016/12/27. doi: 10.7759/cureus.887. PubMed PMID: 28018757; PubMed Central PMCID: PMC5179248.
68. Lehner LJ, Kleinstaub A, Halleck F, Khadzhyonov D, Schrezenmeier E, Duerr M, et al. Assessment of the Kidney Donor Profile Index in a European cohort. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(8):1465-72. Epub 2018/04/05. doi: 10.1093/ndt/gfy030. PubMed PMID: 29617898.
69. Clayton PA, McDonald SP, Snyder JJ, Salkowski N, Chadban SJ. External validation of the estimated posttransplant survival score for allocation of deceased donor kidneys in the United States. *Am J Transplant*. 2014;14(8):1922-6. Epub 2014/06/07. doi: 10.1111/ajt.12761. PubMed PMID: 24903739.
70. Bae S, Massie AB, Thomas AG, Bahn G, Luo X, Jackson KR, et al. Who can tolerate a marginal kidney? Predicting survival after deceased donor kidney transplant by donor-recipient combination. *Am J Transplant*. 2019;19(2):425-33. Epub 2018/06/24. doi: 10.1111/ajt.14978. PubMed PMID: 29935051; PubMed Central PMCID: PMC6309666.
71. Grams ME, Kucirka LM, Hanrahan CF, Montgomery RA, Massie AB, Segev DL. Candidacy for kidney transplantation of older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(1):1-7. Epub 2012/01/14. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03652.x. PubMed PMID: 22239290; PubMed Central PMCID: PMC3760014.
72. Rao PS, Schaubel DE, Guidinger MK, Andreoni KA, Wolfe RA, Merion RM, et al. A comprehensive risk quantification score for deceased donor kidneys: the kidney donor risk index. *Transplantation*. 2009;88(2):231-6. Epub 2009/07/23. doi: 10.1097/TP.0b013e3181ac620b. PubMed PMID: 19623019.
73. Sellares J, de Freitas DG, Mengel M, Reeve J, Einecke G, Sis B, et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant*. 2012;12(2):388-99. Epub 2011/11/16. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03840.x. PubMed PMID: 22081892.
74. Hernandez D, Estupinan S, Perez G, Rufino M, Gonzalez-Posada JM, Luis D, et al. Impact of cold ischemia time on renal allograft outcome using kidneys from young donors. *Transpl Int*. 2008;21(10):955-62. Epub 2008/06/21. doi: 10.1111/j.1432-2277.2008.00708.x. PubMed PMID: 18564990.
75. Van Loon E, Senev A, Lerut E, Coemans M, Callemeyn J, Van Keer JM, et al. Assessing the Complex Causes of Kidney Allograft Loss. *Transplantation*. 2020. Epub 2020/02/25. doi: 10.1097/TP.0000000000003192. PubMed PMID: 32091487.
76. Fuquay R, Teitelbaum I. Care of the patient after renal allograft failure: managing the present and planning for the future. *Am J Nephrol*. 2012;36(4):348-54. Epub 2012/09/29. doi: 10.1159/000342626. PubMed PMID: 23018200.
77. Bonani M, Achermann R, Seeger H, Scharfe M, Muller T, Schaub S, et al. Dialysis after graft loss: a Swiss experience. *Nephrol Dial Transplant*. 2020. Epub 2020/03/15. doi: 10.1093/ndt/gfaa037. PubMed PMID: 32170950.
78. Waiser J, Schreiber M, Budde K, Fritsche L, Bohler T, Hauser I, et al. Age-matching in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15(5):696-700. Epub 2000/05/16. doi: 10.1093/ndt/15.5.696. PubMed PMID: 10809813.
79. Matas AJ, Smith JM, Skeans MA, Lamb KE, Gustafson SK, Samana CJ, et al. OPTN/SRTR 2011 Annual Data Report: kidney. *Am J Transplant*. 2013;13 Suppl 1:11-46. Epub 2013/01/31. doi: 10.1111/ajt.12019. PubMed PMID: 23237695.

80. Halleck F, Khadzhyrov D, Liefeldt L, Schrezenmeier E, Lehner L, Duerr M, et al. Immunologic outcome in elderly kidney transplant recipients: is it time for HLA-DR matching? *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(12):2143-9. Epub 2016/07/03. doi: 10.1093/ndt/gfw248. PubMed PMID: 27369852.
81. Frei U, Noeldeke J, Machold-Fabrizii V, Arbogast H, Margreiter R, Fricke L, et al. Prospective age-matching in elderly kidney transplant recipients--a 5-year analysis of the Eurotransplant Senior Program. *Am J Transplant*. 2008;8(1):50-7. Epub 2007/11/02. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.02014.x. PubMed PMID: 17973969.
82. Rose C, Schaeffner E, Frei U, Gill J, Gill JS. A Lifetime of Allograft Function with Kidneys from Older Donors. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(10):2483-93. Epub 2015/03/31. doi: 10.1681/ASN.2014080771. PubMed PMID: 25814474; PubMed Central PMCID: PMC4587698.
83. Rao PS, Merion RM, Ashby VB, Port FK, Wolfe RA, Kayler LK. Renal transplantation in elderly patients older than 70 years of age: results from the Scientific Registry of Transplant Recipients. *Transplantation*. 2007;83(8):1069-74. Epub 2007/04/25. doi: 10.1097/01.tp.0000259621.56861.31. PubMed PMID: 17452897.
84. Pinter J, Hanson CS, Craig JC, Chapman JR, Budde K, Halleck F, et al. 'I feel stronger and younger all the time'-perspectives of elderly kidney transplant recipients: thematic synthesis of qualitative research. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(9):1531-40. Epub 2016/06/23. doi: 10.1093/ndt/gfv463. PubMed PMID: 27333617.
85. Lehner LJ, Staeck O, Halleck F, Liefeldt L, Bamouliid J, Budde K. Need for optimized immunosuppression in elderly kidney transplant recipients. *Transplant Rev (Orlando)*. 2015;29(4):237-9. Epub 2015/09/29. doi: 10.1016/j.trre.2015.08.001. PubMed PMID: 26411381.
86. Meier-Kriesche HU, Ojo A, Hanson J, Cibrik D, Lake K, Agodoa LY, et al. Increased immunosuppressive vulnerability in elderly renal transplant recipients. *Transplantation*. 2000;69(5):885-9. Epub 2001/02/07. doi: 10.1097/00007890-200003150-00037. PubMed PMID: 10755545.
87. Heinbokel T, Hock K, Liu G, Edtinger K, Elkhail A, Tullius SG. Impact of immunosenescence on transplant outcome. *Transpl Int*. 2013;26(3):242-53. Epub 2012/11/30. doi: 10.1111/tri.12013. PubMed PMID: 23190423.
88. El-Zoghby ZM, Stegall MD, Lager DJ, Kremers WK, Amer H, Gloor JM, et al. Identifying specific causes of kidney allograft loss. *Am J Transplant*. 2009;9(3):527-35. Epub 2009/02/05. doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02519.x. PubMed PMID: 19191769.
89. Martins PN, Pratschke J, Pascher A, Fritsche L, Frei U, Neuhaus P, et al. Age and immune response in organ transplantation. *Transplantation*. 2005;79(2):127-32. Epub 2005/01/25. doi: 10.1097/01.tp.0000146258.79425.04. PubMed PMID: 15665758.
90. McAdams-DeMarco MA, Chu NM, Segev DL. Frailty and Long-Term Post-Kidney Transplant Outcomes. *Curr Transplant Rep*. 2019;6(1):45-51. Epub 2019/11/27. doi: 10.1007/s40472-019-0231-3. PubMed PMID: 31768307; PubMed Central PMCID: PMC6876846.
91. Dreyer GJ, Hemke AC, Reinders ME, de Fijter JW. Transplanting the elderly: Balancing aging with histocompatibility. *Transplantation reviews (Orlando, Fla)*. 2015;29(4):205-11. Epub 2015/09/29. doi: 10.1016/j.trre.2015.08.003. PubMed PMID: 26411382.
92. de Fijter JW. An old virtue to improve senior programs. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2009;22(3):259-68. Epub 2008/10/29. doi: 10.1111/j.1432-2277.2008.00777.x. PubMed PMID: 18954372.
93. Robinson J, Halliwell JA, Hayhurst JD, Flicek P, Parham P, Marsh SG. The IPD and IMGT/HLA database: allele variant databases. *Nucleic acids research*. 2015;43(Database issue):D423-31. Epub 2014/11/22. doi: 10.1093/nar/gku1161. PubMed PMID: 25414341; PubMed Central PMCID: PMC4383959.
94. Connolly JK, Dyer PA, Martin S, Parrott NR, Pearson RC, Johnson RW. Importance of minimizing HLA-DR mismatch and cold preservation time in cadaveric renal transplantation. *Transplantation*. 1996;61(5):709-14. Epub 1996/03/15. doi: 10.1097/00007890-199603150-00007. PubMed PMID: 8607172.

95. Leeaphorn N, Pena JRA, Thamcharoen N, Khankin EV, Pavlakis M, Cardarelli F. HLA-DQ Mismatching and Kidney Transplant Outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(5):763-71. Epub 2018/04/25. doi: 10.2215/CJN.10860917. PubMed PMID: 29685925; PubMed Central PMCID: PMC5968890.
96. Freedman BI, Thacker LR, Heise ER, Adams PL. HLA-DQ matching in cadaveric renal transplantation. *Clin Transplant*. 1997;11(5 Pt 2):480-4. Epub 1997/11/15. PubMed PMID: 9361945.
97. Dreyer GJ, de Fijter JW. Transplanting the Elderly: Mandatory Age- and Minimal Histocompatibility Matching. *Front Immunol*. 2020;11:359. Epub 2020/04/01. doi: 10.3389/fimmu.2020.00359. PubMed PMID: 32226428; PubMed Central PMCID: PMC7080649.
98. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(19):1527-39. Epub 2008/11/15. doi: 10.1016/j.jacc.2008.07.051. PubMed PMID: 19007588.
99. Foley RN. Clinical epidemiology of cardiac disease in dialysis patients: left ventricular hypertrophy, ischemic heart disease, and cardiac failure. *Semin Dial*. 2003;16(2):111-7. Epub 2003/03/19. doi: 10.1046/j.1525-139x.2003.160271.x. PubMed PMID: 12641874.
100. Levin A, Thompson CR, Ethier J, Carlisle EJ, Tobe S, Mendelssohn D, et al. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis*. 1999;34(1):125-34. Epub 1999/07/13. doi: 10.1016/s0272-6386(99)70118-6. PubMed PMID: 10401026.
101. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9(12 Suppl):S16-23. Epub 2001/07/11. PubMed PMID: 11443763.
102. Amann K, Tornig J, Kugel B, Gross ML, Tyralla K, El-Shakmak A, et al. Hyperphosphatemia aggravates cardiac fibrosis and microvascular disease in experimental uremia. *Kidney Int*. 2003;63(4):1296-301. Epub 2003/03/13. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00864.x. PubMed PMID: 12631346.
103. Amann K, Ritz E. Cardiac disease in chronic uremia: pathophysiology. *Adv Ren Replace Ther*. 1997;4(3):212-24. Epub 1997/07/01. doi: 10.1016/s1073-4449(97)70030-x. PubMed PMID: 9239426.
104. Rostand SG, Sanders C, Kirk KA, Rutsky EA, Fraser RG. Myocardial calcification and cardiac dysfunction in chronic renal failure. *Am J Med*. 1988;85(5):651-7. Epub 1988/11/01. doi: 10.1016/s0002-9343(88)80237-7. PubMed PMID: 3055977.
105. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, Berkoben M, Heyka R, Kaufman A, et al. Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: results of the HEMO Study. *Kidney Int*. 2004;65(6):2380-9. Epub 2004/05/20. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00657.x. PubMed PMID: 15149351.
106. Wyld MLR, De La Mata NL, Masson P, O'Lone E, Kelly PJ, Webster AC. Cardiac Mortality in Kidney Transplant Patients: A Population-Based Cohort Study 1988-2013 In Australia and New Zealand. *Transplantation*. 2020. Epub 2020/03/14. doi: 10.1097/TP.0000000000003224. PubMed PMID: 32168042.
107. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Reed A, Kaplan B. Kidney transplantation halts cardiovascular disease progression in patients with end-stage renal disease. *Am J Transplant*. 2004;4(10):1662-8. Epub 2004/09/16. doi: 10.1111/j.1600-6143.2004.00573.x. PubMed PMID: 15367222.
108. Waiser J, Knebel F, Rudolph B, Wu K, Muller E, Sanad W, et al. Renal allograft loss caused by cardiorenal syndrome: frequency and diagnosis. *Transplantation*. 2015;99(6):1208-15. Epub 2014/12/30. doi: 10.1097/TP.0000000000000501. PubMed PMID: 25539469.
109. Hewing B, Dehn AM, Staeck O, Knebel F, Spethmann S, Stangl K, et al. Improved Left Ventricular Structure and Function After Successful Kidney Transplantation. *Kidney Blood Press Res*. 2016;41(5):701-9. Epub 2016/10/21. doi: 10.1159/000450559. PubMed PMID: 27721315.

110. Shabaka A, Tato Ribera A, Fernandez-Juarez G. Focal Segmental Glomerulosclerosis: State-of-the-Art and Clinical Perspective. *Nephron*. 2020;1-15. Epub 2020/07/30. doi: 10.1159/000508099. PubMed PMID: 32721952.
111. Schwartz MM, Korbet SM. Primary focal segmental glomerulosclerosis: pathology, histological variants, and pathogenesis. *Am J Kidney Dis*. 1993;22(6):874-83. Epub 1993/12/01. doi: 10.1016/s0272-6386(12)70349-9. PubMed PMID: 8250036.
112. Ponticelli C. Recurrence of focal segmental glomerular sclerosis (FSGS) after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(1):25-31. Epub 2009/10/31. doi: 10.1093/ndt/gfp538. PubMed PMID: 19875378.
113. Maas RJ, Deegens JK, van den Brand JA, Cornelissen EA, Wetzels JF. A retrospective study of focal segmental glomerulosclerosis: clinical criteria can identify patients at high risk for recurrent disease after first renal transplantation. *BMC Nephrol*. 2013;14:47. Epub 2013/02/26. doi: 10.1186/1471-2369-14-47. PubMed PMID: 23433074; PubMed Central PMCID: PMC3585752.
114. Canaud G, Dion D, Zuber J, Gubler MC, Sberro R, Thervet E, et al. Recurrence of nephrotic syndrome after transplantation in a mixed population of children and adults: course of glomerular lesions and value of the Columbia classification of histological variants of focal and segmental glomerulosclerosis (FSGS). *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(4):1321-8. Epub 2009/09/24. doi: 10.1093/ndt/gfp500. PubMed PMID: 19773419.
115. Gallon L, Leventhal J, Skaro A, Kanwar Y, Alvarado A. Resolution of recurrent focal segmental glomerulosclerosis after retransplantation. *N Engl J Med*. 2012;366(17):1648-9. Epub 2012/04/27. doi: 10.1056/NEJMc1202500. PubMed PMID: 22533598.
116. Delville M, Sigdel TK, Wei C, Li J, Hsieh SC, Fornoni A, et al. A circulating antibody panel for pretransplant prediction of FSGS recurrence after kidney transplantation. *Sci Transl Med*. 2014;6(256):256ra136. Epub 2014/10/03. doi: 10.1126/scitranslmed.3008538. PubMed PMID: 25273097; PubMed Central PMCID: PMC3585752.
117. Wei C, Trachtman H, Li J, Dong C, Friedman AL, Gassman JJ, et al. Circulating suPAR in two cohorts of primary FSGS. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(12):2051-9. Epub 2012/11/10. doi: 10.1681/ASN.2012030302. PubMed PMID: 23138488; PubMed Central PMCID: PMC3507361.
118. Wei C, El Hindi S, Li J, Fornoni A, Goes N, Sageshima J, et al. Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Med*. 2011;17(8):952-60. Epub 2011/08/02. doi: 10.1038/nm.2411. PubMed PMID: 21804539; PubMed Central PMCID: PMC3507361.
119. Francis A, Trnka P, McTaggart SJ. Long-Term Outcome of Kidney Transplantation in Recipients with Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(11):2041-6. Epub 2016/11/01. doi: 10.2215/CJN.03060316. PubMed PMID: 27797890; PubMed Central PMCID: PMC3507361.
120. Briganti EM, Russ GR, McNeil JJ, Atkins RC, Chadban SJ. Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. *The New England journal of medicine*. 2002;347(2):103-9. Epub 2002/07/12. doi: 10.1056/NEJMoa013036. PubMed PMID: 12110738.
121. Vinai M, Waber P, Seikaly MG. Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in renal allograft: an in-depth review. *Pediatric transplantation*. 2010;14(3):314-25. Epub 2010/06/04. doi: 10.1111/j.1399-3046.2009.01261.x. PubMed PMID: 20519016.
122. Rood IM, Deegens JK, Wetzels JF. Genetic causes of focal segmental glomerulosclerosis: implications for clinical practice. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(3):882-90. Epub 2012/02/16. doi: 10.1093/ndt/gfr771. PubMed PMID: 22334613.
123. Messina M, Gallo E, Mella A, Pagani F, Biancone L. Update on the treatment of focal segmental glomerulosclerosis in renal transplantation. *World journal of transplantation*. 2016;6(1):54-68. Epub 2016/03/25. doi: 10.5500/wjt.v6.i1.54. PubMed PMID: 27011905; PubMed Central PMCID: PMC3507361.
124. Canaud G, Zuber J, Sberro R, Royale V, Anglicheau D, Snanoudj R, et al. Intensive and prolonged treatment of focal and segmental glomerulosclerosis recurrence in adult kidney transplant recipients: a pilot study. *Am J Transplant*. 2009;9(5):1081-6. Epub 2009/04/07. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02580.x. PubMed PMID: 19344432.

125. Staeck O, Halleck F, Budde K, Khadzhyrov D. Long-Term Outcomes of Kidney Transplant Recipients With Primary Idiopathic Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Transplantation proceedings*. 2017;49(10):2256-9. Epub 2017/12/05. doi: 10.1016/j.transproceed.2017.10.001. PubMed PMID: 29198656.
126. Yu CC, Fornoni A, Weins A, Hakrrouch S, Maiguel D, Sageshima J, et al. Abatacept in B7-1-positive proteinuric kidney disease. *N Engl J Med*. 2013;369(25):2416-23. Epub 2013/11/12. doi: 10.1056/NEJMoa1304572. PubMed PMID: 24206430; PubMed Central PMCID: PMC3951406.
127. Basu B. Ofatumumab for rituximab-resistant nephrotic syndrome. *N Engl J Med*. 2014;370(13):1268-70. Epub 2014/03/29. doi: 10.1056/NEJMc1308488. PubMed PMID: 24670185.
128. Staeck O, Slowinski T, Lieker I, Wu K, Rudolph B, Schmidt D, et al. Recurrent Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis Managed With Intensified Plasma Exchange and Concomitant Monitoring of Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor-Mediated Podocyte beta3-integrin Activation. *Transplantation*. 2015;99(12):2593-7. Epub 2015/09/16. doi: 10.1097/TP.0000000000000914. PubMed PMID: 26371597; PubMed Central PMCID: PMC4900174.
129. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011;364(25):2405-16. Epub 2011/06/24. doi: 10.1056/NEJMoa1012912. PubMed PMID: 21696307.
130. Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011;364(13):1195-206. Epub 2011/04/01. doi: 10.1056/NEJMoa1010494. PubMed PMID: 21449783; PubMed Central PMCID: PMC3766849.
131. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2013;368(20):1878-87. Epub 2013/04/24. doi: 10.1056/NEJMoa1214853. PubMed PMID: 23607594.
132. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology*. 2014;59(1):318-27. Epub 2013/10/12. doi: 10.1002/hep.26744. PubMed PMID: 24115039; PubMed Central PMCID: PMC4063340.
133. Falcon V, Acosta-Rivero N, Gonzalez S, Duenas-Carrera S, Martinez-Donato G, Menendez I, et al. Ultrastructural and biochemical basis for hepatitis C virus morphogenesis. *Virus Genes*. 2017;53(2):151-64. Epub 2017/02/25. doi: 10.1007/s11262-017-1426-2. PubMed PMID: 28233195.
134. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*. 2013;57(4):1333-42. Epub 2012/11/23. doi: 10.1002/hep.26141. PubMed PMID: 23172780.
135. World Health Organization (WHO). Fact Sheet Hepatitis C uAGAfhwimffe.
136. Liang TJ, Ward JW. Hepatitis C in Injection-Drug Users - A Hidden Danger of the Opioid Epidemic. *N Engl J Med*. 2018;378(13):1169-71. Epub 2018/03/31. doi: 10.1056/NEJMp1716871. PubMed PMID: 29601263; PubMed Central PMCID: PMC5993680.
137. Falck-Ytter Y, Kale H, Mullen KD, Sarbah SA, Sorescu L, McCullough AJ. Surprisingly small effect of antiviral treatment in patients with hepatitis C. *Ann Intern Med*. 2002;136(4):288-92. Epub 2002/02/19. doi: 10.7326/0003-4819-136-4-200202190-00008. PubMed PMID: 11848726.
138. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med*. 1998;339(21):1485-92. Epub 1998/11/20. doi: 10.1056/NEJM199811193392101. PubMed PMID: 9819446.
139. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncalves FL, Jr., et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*.

- 2002;347(13):975-82. Epub 2002/09/27. doi: 10.1056/NEJMoa020047. PubMed PMID: 12324553.
140. Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology*. 1990;11(1):74-80. Epub 1990/01/01. doi: 10.1002/hep.1840110114. PubMed PMID: 2295475.
141. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol*. 2014;61(1 Suppl):S58-68. Epub 2014/12/03. doi: 10.1016/j.jhep.2014.07.012. PubMed PMID: 25443346.
142. Cacoub P, Gragnani L, Comarmond C, Zignego AL. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Dig Liver Dis*. 2014;46 Suppl 5:S165-73. Epub 2014/12/03. doi: 10.1016/j.dld.2014.10.005. PubMed PMID: 25458776.
143. Mason AL, Lau JY, Hoang N, Qian K, Alexander GJ, Xu L, et al. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 1999;29(2):328-33. Epub 1999/01/27. doi: 10.1002/hep.510290235. PubMed PMID: 9918906.
144. Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, Charlotte F, Olivi M, Piette JC, et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. Multidepartment Virus C. *Arthritis Rheum*. 1999;42(10):2204-12. Epub 1999/10/19. doi: 10.1002/1529-0131(199910)42:10<2204::AID-ANR24>3.0.CO;2-D. PubMed PMID: 10524695.
145. Rahnavardi M, Hosseini Moghaddam SM, Alavian SM. Hepatitis C in hemodialysis patients: current global magnitude, natural history, diagnostic difficulties, and preventive measures. *Am J Nephrol*. 2008;28(4):628-40. Epub 2008/02/21. doi: 10.1159/000117573. PubMed PMID: 18285684.
146. Seeff LB, Buskell-Bales Z, Wright EC, Durako SJ, Alter HJ, Iber FL, et al. Long-term mortality after transfusion-associated non-A, non-B hepatitis. The National Heart, Lung, and Blood Institute Study Group. *N Engl J Med*. 1992;327(27):1906-11. Epub 1992/12/31. doi: 10.1056/NEJM199212313272703. PubMed PMID: 1454085.
147. Alter MJ. The epidemiology of acute and chronic hepatitis C. *Clin Liver Dis*. 1997;1(3):559-68, vi-vii. Epub 2004/11/25. doi: 10.1016/s1089-3261(05)70321-4. PubMed PMID: 15560058.
148. Santos L, Alves R, Macario F, Parada B, Campos M, Mota A. Impact of hepatitis B and C virus infections on kidney transplantation: a single center experience. *Transplant Proc*. 2009;41(3):880-2. Epub 2009/04/21. doi: 10.1016/j.transproceed.2009.01.074. PubMed PMID: 19376378.
149. Cornberg M, Wedemeyer H, Manns MP. Treatment of chronic hepatitis C with PEGylated interferon and ribavirin. *Curr Gastroenterol Rep*. 2002;4(1):23-30. Epub 2002/02/05. doi: 10.1007/s11894-002-0034-y. PubMed PMID: 11825538.
150. S1. KdigoKKI.
151. Legendre C, Garrigue V, Le Bihan C, Mamzer-Bruneel MF, Chaix ML, Landais P, et al. Harmful long-term impact of hepatitis C virus infection in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 1998;65(5):667-70. Epub 1998/04/01. doi: 10.1097/00007890-199803150-00011. PubMed PMID: 9521201.
152. Mahmoud IM, Elhabashi AF, Elsayy E, El-Husseini AA, Sheha GE, Sobh MA. The impact of hepatitis C virus viremia on renal graft and patient survival: a 9-year prospective study. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(1):131-9. Epub 2004/01/09. doi: 10.1053/j.ajkd.2003.09.018. PubMed PMID: 14712436.
153. Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, Liapakis A, Silva M, Monsour H, Jr., et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naive and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet*. 2015;386(10003):1537-45. Epub 2015/10/13. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00349-9. PubMed PMID: 26456905.
154. Sato K, Yamazaki Y, Ohyama T, Kobayashi T, Horiguchi N, Kakizaki S, et al. Combination therapy with daclatasvir and asunaprevir for dialysis patients infected with hepatitis C virus. *World J Clin Cases*. 2016;4(3):88-93. Epub 2016/03/19. doi: 10.12998/wjcc.v4.i3.88. PubMed PMID: 26989674; PubMed Central PMCID: PMC4792170.

155. Sawinski D, Kaur N, Ajeti A, Trofe-Clark J, Lim M, Bleicher M, et al. Successful Treatment of Hepatitis C in Renal Transplant Recipients With Direct-Acting Antiviral Agents. *Am J Transplant*. 2016;16(5):1588-95. Epub 2015/11/26. doi: 10.1111/ajt.13620. PubMed PMID: 26604182.
156. Schrezenmeier E, Hoffmann F, Jaeger C, Schrezenmeier J, Lisec J, Glander P, et al. Pharmacokinetics of Daclatasvir, Sofosbuvir, and GS-331007 in a Prospective Cohort of Hepatitis C Virus-Positive Kidney Transplant Recipients. *Ther Drug Monit*. 2019;41(1):53-8. Epub 2018/11/14. doi: 10.1097/FTD.0000000000000567. PubMed PMID: 30422962.
157. Schrezenmeier E, Lehner LJ, Merkel M, Mayrdorfer M, Duettmann W, Naik MG, et al. What happens after graft loss? A large, long-term, single center observation. *Transpl Int*. 2021. Epub 2021/02/03. doi: 10.1111/tri.13834. PubMed PMID: 33527467.
158. Heaphy EL, Poggio ED, Flechner SM, Goldfarb DA, Askar M, Fatica R, et al. Risk factors for retransplant kidney recipients: relisting and outcomes from patients' primary transplant. *Am J Transplant*. 2014;14(6):1356-67. Epub 2014/04/16. doi: 10.1111/ajt.12690. PubMed PMID: 24731101.
159. Kaplan B, Meier-Kriesche HU. Death after graft loss: an important late study endpoint in kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2002;2(10):970-4. Epub 2002/12/17. doi: 10.1034/j.1600-6143.2002.21015.x. PubMed PMID: 12482151.
160. Virmani S, Asch WS. The Role of the General Nephrologist in Evaluating Patients for Kidney Transplantation: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis*. 2020. Epub 2020/03/23. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.01.001. PubMed PMID: 32199707.
161. Heidt S, Haasnoot GW, van Rood JJ, Witvliet MD, Claas FHJ. Kidney allocation based on proven acceptable antigens results in superior graft survival in highly sensitized patients. *Kidney Int*. 2018;93(2):491-500. Epub 2017/09/28. doi: 10.1016/j.kint.2017.07.018. PubMed PMID: 28947279.
162. Geneugelijk K, Thus KA, Spierings E. Predicting alloreactivity in transplantation. *J Immunol Res*. 2014;2014:159479. Epub 2014/05/29. doi: 10.1155/2014/159479. PubMed PMID: 24868561; PubMed Central PMCID: PMC4020392.
163. Peters-Sengers H, Berger SP, Heemskerk MB, Al Arashi D, Homan van der Heide JJ, Hemke AC, et al. Stretching the Limits of Renal Transplantation in Elderly Recipients of Grafts from Elderly Deceased Donors. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(2):621-31. Epub 2016/10/13. doi: 10.1681/ASN.2015080879. PubMed PMID: 27729570; PubMed Central PMCID: PMC4528003.
164. McKay D, Jameson J. Kidney transplantation and the ageing immune system. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8(12):700-8. Epub 2012/11/14. doi: 10.1038/nrneph.2012.242. PubMed PMID: 23147756.
165. Tullius SG, Milford E. Kidney allocation and the aging immune response. *N Engl J Med*. 2011;364(14):1369-70. Epub 2011/03/18. doi: 10.1056/NEJMc1103007. PubMed PMID: 21410395.
166. Johnson RJ, Fuggle SV, O'Neill J, Start S, Bradley JA, Forsythe JL, et al. Factors influencing outcome after deceased heart beating donor kidney transplantation in the United Kingdom: an evidence base for a new national kidney allocation policy. *Transplantation*. 2010;89(4):379-86. Epub 2010/02/24. doi: 10.1097/TP.0b013e3181c90287. PubMed PMID: 20177338.
167. Ferreira SR, Moises VA, Tavares A, Pacheco-Silva A. Cardiovascular effects of successful renal transplantation: a 1-year sequential study of left ventricular morphology and function, and 24-hour blood pressure profile. *Transplantation*. 2002;74(11):1580-7. Epub 2002/12/20. doi: 10.1097/00007890-200212150-00016. PubMed PMID: 12490792.
168. Peteiro J, Alvarez N, Calvino R, Penas M, Ribera F, Castro Beiras A. Changes in left ventricular mass and filling after renal transplantation are related to changes in blood pressure: an echocardiographic and pulsed Doppler study. *Cardiology*. 1994;85(5):273-83. Epub 1994/01/01. doi: 10.1159/000176695. PubMed PMID: 7850816.
169. Blessberger H, Binder T. NON-invasive imaging: Two dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles. *Heart*. 2010;96(9):716-22. Epub 2010/04/29. doi: 10.1136/hrt.2007.141002. PubMed PMID: 20424157.

170. Fujikura K, Peltzer B, Tiwari N, Shim HG, Dinhofer AB, Shitole SG, et al. Reduced global longitudinal strain is associated with increased risk of cardiovascular events or death after kidney transplant. *Int J Cardiol.* 2018;272:323-8. Epub 2018/08/08. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.07.088. PubMed PMID: 30082119; PubMed Central PMCID: PMC6325639.
171. Aliasgari M, Dadkhah F, Tara A, Noshad H, Akhavizadegan H, Birashk G. Improvement of severe heart failure with multivalvular dysfunction after kidney transplantation. *Urol J.* 2005;2(3):171-3. Epub 2007/07/03. PubMed PMID: 17602424.
172. Harel E, Shoji J, Abraham V, Miller L, Laszik ZG, King A, et al. Further Evidence That the Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor Does Not Directly Injure Mice or Human Podocytes. *Transplantation.* 2020;104(1):54-60. Epub 2019/08/27. doi: 10.1097/TP.0000000000002930. PubMed PMID: 31449183; PubMed Central PMCID: PMC6933079.
173. Meijers B, Maas RJ, Sprangers B, Claes K, Poesen R, Bammens B, et al. The soluble urokinase receptor is not a clinical marker for focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int.* 2014;85(3):636-40. Epub 2014/01/10. doi: 10.1038/ki.2013.505. PubMed PMID: 24402090.
174. Hayek SS, Leaf DE, Samman Tahhan A, Raad M, Sharma S, Waikar SS, et al. Soluble Urokinase Receptor and Acute Kidney Injury. *N Engl J Med.* 2020;382(5):416-26. Epub 2020/01/30. doi: 10.1056/NEJMoa1911481. PubMed PMID: 31995687; PubMed Central PMCID: PMC67065830.
175. Sommerer C, Zeier M, Morath C, Reiser J, Scharnagl H, Stojakovic T, et al. Soluble urokinase plasminogen activation receptor and long-term outcomes in persons undergoing coronary angiography. *Sci Rep.* 2019;9(1):475. Epub 2019/01/27. doi: 10.1038/s41598-018-36960-6. PubMed PMID: 30679668; PubMed Central PMCID: PMC6346054.
176. Torino C, Pizzini P, Cutrupi S, Postorino M, Tripepi G, Mallamaci F, et al. Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor (suPAR) and All-Cause and Cardiovascular Mortality in Diverse Hemodialysis Patients. *Kidney Int Rep.* 2018;3(5):1100-9. Epub 2018/09/11. doi: 10.1016/j.ekir.2018.05.004. PubMed PMID: 30197976; PubMed Central PMCID: PMC6127402.
177. Hayek SS, Sever S, Ko YA, Trachtman H, Awad M, Wadhvani S, et al. Soluble Urokinase Receptor and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2015;373(20):1916-25. Epub 2015/11/06. doi: 10.1056/NEJMoa1506362. PubMed PMID: 26539835; PubMed Central PMCID: PMC4701036.
178. Giamarellos-Bourboulis EJ, Norrby-Teglund A, Mylona V, Savva A, Tsangaris I, Dimopoulou I, et al. Risk assessment in sepsis: a new prognostication rule by APACHE II score and serum soluble urokinase plasminogen activator receptor. *Crit Care.* 2012;16(4):R149. Epub 2012/08/10. doi: 10.1186/cc11463. PubMed PMID: 22873681; PubMed Central PMCID: PMC3580738.
179. Wei C, Li J, Adair BD, Zhu K, Cai J, Merchant M, et al. uPAR isoform 2 forms a dimer and induces severe kidney disease in mice. *J Clin Invest.* 2019;129(5):1946-59. Epub 2019/02/08. doi: 10.1172/JCI124793. PubMed PMID: 30730305; PubMed Central PMCID: PMC6486353.
180. Sun P, Yu L, Huang J, Wang S, Zou W, Yang L, et al. Soluble Urokinase Receptor Levels in Secondary Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Kidney Dis (Basel).* 2019;5(4):239-46. Epub 2019/11/27. doi: 10.1159/000497353. PubMed PMID: 31768381; PubMed Central PMCID: PMC6873037.
181. Duerr M, Schrezenmeier EV, Lehner LJ, Bergfeld L, Glander P, Marticorena Garcia SR, et al. A prospective study of daclatasvir and sofosbuvir in chronic HCV-infected kidney transplant recipients. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):36. Epub 2019/02/06. doi: 10.1186/s12882-019-1218-0. PubMed PMID: 30717681; PubMed Central PMCID: PMC6360788.
182. Colombo M, Aghemo A, Liu H, Zhang J, Dvory-Sobol H, Hyland R, et al. Treatment With Ledipasvir-Sofosbuvir for 12 or 24 Weeks in Kidney Transplant Recipients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 or 4 Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2017;166(2):109-17. Epub 2016/11/15. doi: 10.7326/M16-1205. PubMed PMID: 27842383.
183. Hirotsu Y, Kanda T, Matsumura H, Moriyama M, Yokosuka O, Omata M. HCV NS5A resistance-associated variants in a group of real-world Japanese patients chronically infected

- with HCV genotype 1b. *Hepatol Int.* 2015;9(3):424-30. Epub 2015/03/21. doi: 10.1007/s12072-015-9624-2. PubMed PMID: 25791176.
184. Bourliere M, Gordon SC, Flamm SL, Cooper CL, Ramji A, Tong M, et al. Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection. *N Engl J Med.* 2017;376(22):2134-46. Epub 2017/06/01. doi: 10.1056/NEJMoa1613512. PubMed PMID: 28564569.
185. Kawaguchi T, Ide T, Taniguchi E, Hirano E, Itou M, Sumie S, et al. Clearance of HCV improves insulin resistance, beta-cell function, and hepatic expression of insulin receptor substrate 1 and 2. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(3):570-6. Epub 2007/01/16. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.01038.x. PubMed PMID: 17222321.
186. Fujita N, Sugimoto R, Takeo M, Urawa N, Mifuji R, Tanaka H, et al. Hepcidin expression in the liver: relatively low level in patients with chronic hepatitis C. *Mol Med.* 2007;13(1-2):97-104. Epub 2007/05/23. doi: 10.2119/2006-00057.Fujita. PubMed PMID: 17515961; PubMed Central PMCID: PMC1869620.
187. Badri PS, Parikh A, Coakley EP, Ding B, Awni WM, Dutta S, et al. Pharmacokinetics of Tacrolimus and Cyclosporine in Liver Transplant Recipients Receiving 3 Direct-Acting Antivirals as Treatment for Hepatitis C Infection. *Ther Drug Monit.* 2016;38(5):640-5. Epub 2016/06/17. doi: 10.1097/FTD.0000000000000315. PubMed PMID: 27310199.
188. Rostaing L, Alric L, Kamar N. Use of direct-acting agents for hepatitis C virus-positive kidney transplant candidates and kidney transplant recipients. *Transpl Int.* 2016;29(12):1257-65. Epub 2016/10/08. doi: 10.1111/tri.12870. PubMed PMID: 27717014.
189. Gaur N, Malhotra V, Agrawal D, Singh SK, Beniwal P, Sharma S, et al. Sofosbuvir-Velpatasvir Fixed Drug Combination for the Treatment of Chronic Hepatitis C Infection in Patients With End-Stage Renal Disease and Kidney Transplantation. *J Clin Exp Hepatol.* 2020;10(3):189-93. Epub 2020/05/15. doi: 10.1016/j.jceh.2019.10.004. PubMed PMID: 32405174; PubMed Central PMCID: PMC7212294.
190. Goldberg DS, Abt PL, Reese PP, Investigators TT. Transplanting HCV-Infected Kidneys into Uninfected Recipients. *N Engl J Med.* 2017;377(11):1105. Epub 2017/09/14. doi: 10.1056/NEJMc1709315. PubMed PMID: 28902585.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meiner Frau Eva und meiner Familie, die mich über diese Arbeit hinaus in allen Lebenslagen immer liebevoll unterstützt haben.

Ich bedanke mich bei meinen Freunden und Kollegen, allen voran Herrn PD. Dr. Oliver Staeck, Herrn Dr. Dmytro Khadzhynov, Herrn Dr. Lukas Lehner, Herrn Dr. Michael Dürr und Herrn Dr. Danilo Schmidt. Mein Dank gilt weiterhin Herrn PD. Dr. Johannes Waiser sowie den Mitgliedern unserer Arbeitsgruppe.

Als einen Mentor, der mich stets gefördert und unterstützt hat, möchte ich mich insbesondere bei Herrn Prof. Dr. Klemens Budde herzlich bedanken.

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

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.