

Institut für Transfusionsmedizin
Universitätsklinikums Schleswig-Holstein
Campus Lübeck
Leitung: Prof. Dr. med. Siegfried Görg

Epidemiologische Untersuchungen der Prävalenz und Inzidenz
Donorspezifischer HLA-Antikörper
nach Nierentransplantation sowie der Risikofaktoren für ihre Entwicklung

Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades
an der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Lübeck
vorgelegt von Lisa Marie Meyer
aus Kassel, 2021

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Malte Ziemann
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Achim Peters

Tag der mündlichen Prüfung: 12.05.2022

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 12.05.2022

Promotionskommission der Sektion Medizin

Universität zu Lübeck

1 Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-------|--|-----|
| 1 | Inhaltsverzeichnis..... | I |
| 2 | Abkürzungsverzeichnis..... | III |
| 3 | Einleitung..... | 1 |
| 3.1 | Chronische Niereninsuffizienz und Nierenersatztherapie | 1 |
| 3.2 | Geschichte der Nierentransplantation..... | 1 |
| 3.3 | Arten der Organspende..... | 2 |
| 3.3.1 | Postmortale Spende | 2 |
| 3.3.2 | Lebendspende | 2 |
| 3.4 | Vorteile einer Nierentransplantation..... | 3 |
| 3.5 | Prognose nach einer Nierentransplantation..... | 3 |
| 3.6 | Immunologische Grundlagen | 3 |
| 3.6.1 | Humane Leukozyten Antigene (HLA) | 4 |
| 3.6.2 | HLA-Antikörper..... | 4 |
| 3.6.3 | Donorspezifische HLA-Antikörper (DSA) | 4 |
| 3.7 | Bestimmung der HLA-Antikörper | 5 |
| 3.7.1 | Zellbasierte Verfahren..... | 6 |
| 3.7.2 | Festphasentests..... | 6 |
| 3.8 | Abstoßungsreaktionen gegen ein Transplantat..... | 8 |
| 3.8.1 | Zelluläre Abstoßungsreaktion | 8 |
| 3.8.2 | Antikörpervermittelte Abstoßungsreaktion..... | 9 |
| 3.9 | Immunsuppressive Therapie nach der Transplantation | 9 |
| 4 | Fragestellung | 11 |
| 5 | Patienten und Methoden..... | 12 |
| 5.1 | Patientenkollektiv | 12 |
| 5.2 | Datenquellen..... | 12 |
| 5.3 | Beschreibung der Studie | 13 |
| 5.3.1 | Zeiträume | 13 |
| 5.3.2 | Projektbeschreibung | 13 |
| 5.3.3 | Rahmendaten der Patienten | 13 |
| 5.3.4 | PRA-Werte..... | 14 |
| 5.3.5 | Einordnung der HLA-Antikörper als DSA..... | 14 |
| 5.3.6 | Parameter DSA-positiver Transplantate | 18 |
| 5.4 | Datensicherheit | 19 |
| 5.5 | Software und statistische Tests..... | 20 |

| | | |
|-------|--|----|
| 5.6 | Gruppeneinteilung | 20 |
| 5.6.1 | Vergleich der Gruppen DSA-negativ und DSA-positiv | 20 |
| 5.6.2 | Vergleich der Untergruppen der DSA-positiven Transplantate | 20 |
| 6 | Ergebnisse | 22 |
| 6.1 | Beschreibung Studienkollektiv | 22 |
| 6.2 | Prävalenz und Inzidenz von DSA | 23 |
| 6.3 | Risikofaktoren für die Entwicklung von DSA: ein Vergleich der Gruppen der DSA-negativen und DSA-positiven Patienten..... | 26 |
| 6.3.1 | Vor Transplantation bestehende Risikofaktoren | 26 |
| 6.3.2 | Risikofaktoren in Bezug auf das Transplantat und die Transplantation | 28 |
| 6.3.3 | Risikofaktoren nach der Transplantation..... | 31 |
| 6.4 | Risikofaktoren in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des erstmaligen DSA-Nachweises..... | 34 |
| 6.4.1 | DSA-Erstdiagnose während des stationären Transplantations-aufenthaltes | 36 |
| 6.4.2 | DSA-Erstdiagnose innerhalb des ersten postoperativen Jahres aber nach dem Transplantationsaufenthalt..... | 37 |
| 6.4.3 | DSA-Erstdiagnose innerhalb des zweiten bis vierten Jahres nach der Transplantation | 38 |
| 6.4.4 | DSA-Erstdiagnose ab dem fünften Jahr nach der Transplantation | 38 |
| 7 | Diskussion..... | 40 |
| 7.1 | Häufigkeit spenderspezifischer Antikörper | 40 |
| 7.2 | Risikofaktoren für die Bildung von DSA..... | 43 |
| 8 | Zusammenfassung..... | 52 |
| 9 | Literaturverzeichnis..... | 54 |
| 10 | Anhang | 64 |
| 10.1 | Abbildungsverzeichnis..... | 64 |
| 10.2 | Tabellenverzeichnis..... | 64 |
| 11 | Danksagung | 65 |

2 Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------|--|
| ABMR | Antikörpervermittelte Abstoßungsreaktion |
| ATG | Antithymoglobulin |
| Bzw. | Beziehungsweise |
| CA | Karzinom |
| LCT | Lymphozytotoxizitätstest |
| CMV | Cytomegalievirus |
| CNI | Calcineurininhibitor |
| CyA | Cyclosporin A: CNI |
| DSA | Donorspezifische Antikörper |
| EBV | Epstein Barr Virus |
| ED | Erstdiagnose |
| ELISA | Enzyme Linked Immunosorbent Assay |
| ENIS | Eurotransplant Network Information System: Datenbank von Eurotransplant für Empfänger-, Spender- und Transplantatdaten |
| ESP | Eurotransplant Senior Program: Warteliste für ≥ 65-Jährige |
| ET | Eurotransplant International Foundation |
| FSGS | Fokal Segmentale Glomerulosklerose |
| GFR | Glomeruläre Filtrationsrate |
| GN | Glomerulonephritiden |
| HUS | Hämolytisch-Urämisches Syndrom |
| Ig | Immunglobulin |
| J | Jahr |
| KDIGO | Kidney Disease Global Outcome |
| KHK | Koronare Herzkrankheit |
| HLA | Humane Leukozyten Antikörper |
| Max. | Maximal |
| MCGN | Minimal Change Glomerulonephritis |
| MDRD | Modification of Diet in Renal Disease |
| MFI | Mean Fluorescence Intensity |
| MHC | Histokompatibilitätskomplex |
| Min. | Minimal |
| MMF | Mycophenolat-Mofetil |
| MPA | Mycophenolat |
| MPGN | Membranproliferative Glomerulopathie |
| MPO | Myeloperoxidase |
| NAST | Nierenarterienstenose |
| NODAT | New Onset Diabetes after Transplantation |
| NTx | Nierentransplantation |
| pAVK | Periphere Arterielle Verschlusskrankheit |
| Pos. | Positiv |
| PRA | Panelreaktive Antikörper |
| SAB | Single Antigen Bead |
| Tac | Tacrolimus: CNI |
| UKSH | Universitätsklinikum Schleswig-Holstein |

3 Einleitung

3.1 Chronische Niereninsuffizienz und Nierenersatztherapie

Die chronische Niereninsuffizienz ist ein irreversibler Funktionsverlust von Nephronen mit Abnahme der Glomerulären Filtrationsrate (GFR). Folglich können bei Betroffenen (aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit das generische Maskulinum verwendet, gemeint sind jedoch Personen jeden Geschlechts) harnpflichtige Substanzen nicht mehr ausreichend ausgeschieden werden, auch die endokrine Nierenfunktion geht verloren¹. Die häufigsten Ursachen einer terminalen chronischen Nierenerkrankungen sind Bluthochdruck, primäre Glomerulonephritiden und Diabetes mellitus². Die chronische Niereninsuffizienz geht mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einher und kann unbehandelt zum Tod führen, beispielsweise durch Akkumulation toxischer Substanzen¹. Sie wird international nach der GFR und dem Vorhandensein von einer Albuminurie in fünf Stadien eingeteilt (*Kidney Disease Global Outcome, KDIGO*). Das Stadium 5 wird als terminale Niereninsuffizienz bezeichnet¹ und ist gekennzeichnet durch eine GFR < 15ml/min³. Als Ersatzverfahren bei terminaler Niereninsuffizienz stehen eine lebenslange Dialyse oder eine Nierentransplantation zur Verfügung¹. In Deutschland beträgt die Inzidenz der chronischen Nierenerkrankung derzeit 13,5 pro 100.000 Einwohner pro Jahr. Es werden etwa 80.000 Menschen dialysiert und 23.000 Patienten befinden sich in der Nachsorge nach erfolgreicher Nierentransplantation².

3.2 Geschichte der Nierentransplantation

Die erste erfolgreiche Nierentransplantation wurde 1902 bei einem Hund durchgeführt⁴. In den kommenden Jahren verbesserte sich unter anderem die immunsuppressive Therapie nach der Transplantation, sodass im Jahre 1959 die erste menschliche Niere zwischen genetisch unterschiedlichen Patienten erfolgreich transplantiert werden konnte⁵. Durch weitere medikamentöse Therapiestrategien zur Immunsuppression wurden mit der Zeit auch Transplantationen anderer Organe⁶ sowie ABO-Blutgruppen-inkompatible

Nierentransplantationen erfolgreich möglich⁷. Eine Niere kann mittlerweile lebend oder postmortal gespendet werden⁸.

3.3 Arten der Organspende

3.3.1 Postmortale Spende

Die Zahl der verfügbaren Nieren kann derzeit den Bedarf an Organen nicht decken⁹. Die Vergabe der Organe erfolgt über Wartelisten durch die Stiftung *Eurotransplant International Foundation* (ET, im Folgenden *Eurotransplant* genannt) für die acht europäischen Länder Belgien, Deutschland, Kroatien, Niederlande, Luxemburg, Österreich, Slowenien und Ungarn. Die Datenbank *ENIS*, die Informationen über mögliche Organspender und -empfänger sammelt, wird von *Eurotransplant* organisiert¹⁰. Es existieren derzeit drei Programme zur Organvergabe. Über das Programm *Acceptable Mismatch* werden Nierenspenden für hochimmunisierte Patienten (PRA \geq 85%, PRA s. 3.7) geregelt. Das *Eurotransplant Senior Program* (ESP) enthält nur Spender und Empfänger mit einem Alter von mindestens 65 Jahren. Alle anderen Patienten werden auf der Warteliste des Programms *Eurotransplant Kidney Allocating System* (ETKAS) geführt und nach fünf Kriterien mit einem Punktescore versehen, um den optimalen Nierenempfänger für eine Nierenspende zu finden¹¹. Dabei werden Übereinstimmungen im HLA-System, Wartezeit und geographische Gegebenheiten berücksichtigt⁹.

3.3.2 Lebendspende

Findet sich ein passender Nierenspender für eine Lebendspende, so ist das Organ im Vergleich zu einer postmortalen Spende unmittelbar verfügbar⁹. Eine Lebendspende ist hinsichtlich des Langzeiterfolgs die bessere Option als eine postmortale Spende¹². Sowohl kurz- als auch langfristige Komplikationen bei den Spendern sind selten¹³.

3.4 Vorteile einer Nierentransplantation

Eine Nierentransplantation ist mittlerweile die Therapie der Wahl bei fortgeschrittener chronischer Niereninsuffizienz^{9,14}. Im Vergleich zu einer dauerhaften Dialysetherapie geht eine erfolgreich transplantierte Niere mit einer höheren Lebensqualität und einem verbesserten Langzeitüberleben einher^{9,15}. Neben den gesundheitlichen Vorteilen erreichen Nierentransplantierte eine bessere soziale Rehabilitation bei geringeren ökonomischen Kosten als dauerhaft dialysierte Patienten. Die Mortalität während einer Nierentransplantation ist durch die Risiken des operativen Eingriffes nur kurzfristig höher verglichen mit der einer langfristigen Dialyse¹⁶.

3.5 Prognose nach einer Nierentransplantation

Das Ein-Jahres-Überleben postmortal gespendeter Nieren beträgt 92% und das lebend gespendeter Nieren 96%, das Fünf-Jahres-Überleben 77% bzw. 85%². Die durchschnittliche Lebenserwartung einer postmortal gespendeten Niere liegt bei 14 Jahren und das einer lebend gespendeten Niere bei 20 Jahren⁹. In einer Studie aus dem Jahr 1997 erreichten 44% der überwiegend postmortal gespendeten Nieren eine Überlebenszeit von 25 Jahren¹⁷. Die häufigsten Todesursachen von Nierentransplantierten sind kardiovaskuläre Komplikationen, Infektionen und Malignome².

3.6 Immunologische Grundlagen

Eine Nierentransplantation geht mit einer immunologischen Reaktion einher, bei der verschiedene Antigene auf der Organoberfläche des Transplantats eine entscheidende Rolle spielen. Die wichtigsten Antigene einer Transplantatabstoßung werden Humane Leukozyten Antigene (HLA) genannt¹⁸. Antigene aus dem AB0-Blutgruppensystem können besonders in der frühen Phase nach der Transplantation zu einem Transplantatverlust führen¹⁹. Zu weiteren immunogenen Faktoren gehören beispielsweise endotheliale Antigene⁹.

3.6.1 Humane Leukozyten Antigene (HLA)

Humane Leukozyten Antigene (HLA) sind Gruppen von hochpolymorphen Oberflächenproteinen auf menschlichen Zellen, die einen wichtigen Teil der Immunabwehr darstellen². Sie präsentieren den T-Lymphozyten körperfremde Peptide, welche eine Immunantwort induzieren können⁸. HLA-Antigene der Klasse I (HLA-A, -B und -C) befinden sich auf allen kernhaltigen Zellen und präsentieren intrazelluläre Proteine. Bei der Präsentation einer körperfremden Peptidfolge werden CD8⁺-zytotoxische T-Lymphozyten aktiviert. HLA-Antigene der Klasse II (HLA-DP, -DQ und -DR) auf speziellen Antigen-präsentierenden Zellen präsentieren extrazelluläre Antigene, die eine Immunantwort durch T-Helferzellen induzieren können¹⁸. Der HLA-Phänotyp eines Individuums besteht aus einer Reihe von HLA-Antigenen, die durch verschiedene Gene im Histokompatibilitätskomplex (MHC) auf dem kurzen Arm des Chromosom 6 kodiert sind^{9,20}. Aufgrund des großen Polymorphismus für jeden einzelnen HLA-Gen-Locus können sich die Muster aus HLA-Antigenen zwischen zwei Menschen stark unterscheiden¹⁸. Nach einer Transplantation können die fremden HLA-Antigene des Transplantates vom Immunsystem des Empfängers erkannt werden und zu einer Immunantwort mit der Gefahr einer Transplantatabstoßung führen⁸.

3.6.2 HLA-Antikörper

Das Immunsystem kann als Reaktion auf fremde HLA-Antigene HLA-Antikörper produzieren²¹. Sie werden von B-Zellen und Plasmazellen produziert und können zu einer Beeinträchtigung der Mikrozirkulation sowie zu Gewebeschäden führen²². Aufgrund ihres Einflusses bei Abstoßungsreaktionen spielt die Berücksichtigung von HLA-Antikörpern eine zentrale Rolle bei der Zuweisung von Organen^{14,23,24}. Auch darüber hinaus wird eine möglichst große Übereinstimmung der Merkmale zwischen Spendern und Empfängern angestrebt¹⁴.

3.6.3 Donorspezifische HLA-Antikörper (DSA)

Von den etwa 40 HLA-Gen-Loci gibt es einige, die für die Transplantation relevanter sind als andere²⁰ und für die Typisierung eines Transplantats analysiert werden²⁵. Unterschiede der HLA-Antigene zwischen Spendern und Empfängern werden als

HLA-Mismatche bezeichnet²¹. Für eine Transplantation wird durch *Eurotransplant* standardmäßig die Anzahl der Mismatche für die HLA-Antigene der Loci A, B und DR berücksichtigt⁹. Die Anzahl dieser HLA-Mismatche korreliert direkt mit dem Risiko von Immunreaktionen und damit mit dem Risiko einer Abstoßungsreaktion^{26,27}. Mittlerweile hat jedoch auch die Bestimmung der Mismatche von HLA-C, -DQ und -DP an Bedeutung gewonnen²⁸. Bei Vorliegen von HLA-Mismatches können gegen das Transplantat gerichtete, sogenannte *Donorspezifische Antikörper* (DSA) entstehen¹². DSA können präformiert sein und damit bereits vor der Transplantation vorliegen oder als sogenannte de novo DSA nach der Transplantation neu gebildet werden. Präformierte DSA können durch eine sogenannte HLA-Sensitivierung entstehen, das heißt bei der Exposition gegen andere als die körpereigenen HLA-Antigene. Zu den häufigsten Ereignissen dieser Art zählen vorangegangene Transplantationen, Schwangerschaften und Bluttransfusionen⁸. Neu gebildete Antikörper können beispielsweise bei der Reduktion der immunsuppressiven Therapie infolge einer Infektion entstehen²⁹. Sowohl präformierte DSA als auch de novo DSA sind mit antikörpervermittelten Abstoßungsreaktion (ABMR, s. 3.7.4.2) und vermindertem Transplantatüberleben assoziiert³⁰. Die klinische Relevanz der DSA für einen konkreten Patienten lässt sich jedoch schwer beurteilen³¹.

3.7 Bestimmung der HLA-Antikörper

Zur Bestimmung der HLA-Antikörper stehen zahlreiche Untersuchungsmethoden zur Verfügung³¹. In den letzten 20 Jahren wurden die Methoden verfeinert. So wurde der komplementabhängige Lymphozytotoxizitätstest (LCT) von den Festphasentests (FT) abgelöst, bei welchen man statt lebendiger Zellen lösliche, aber an eine Festphasenmatrix gebundene HLA-Antigene nutzt³⁰. Sensitivität und Spezifität in der HLA-Antikörper-Bestimmung konnten so erhöht werden^{30,32}. Zu den Festphasentests gehören der enzymgekoppelte Immunosorbens-Test (ELISA), welcher heutzutage nicht mehr genutzt wird²⁹, und der Luminex®-Test, welcher der derzeitige Goldstandard für die Detektion von HLA-Antikörpern und ihren Verlauf ist²².

Bei einem HLA-Test, der menschliche Zellen oder daraus isolierte HLA-Merkmale verwendet, wird die prozentuale Häufigkeit positiver Testreaktionen als PRA-Wert (Panel Reaktive Antibodies) angegeben. Der PRA-Wert ist ein Indikator für die Wahrscheinlichkeit, mit der ein Patient ein positives Kreuzproben-Ergebnis in demselben Testsystem (z. B. LCT, ELISA) mit einem zufällig ausgewählten Spender erhält²³.

3.7.1 Zellbasierte Verfahren

3.7.1.1 Komplementabhängiger Lymphozytotoxizitätstest (LCT)

Der komplementabhängige Lymphozytotoxizitätstest untersucht ein Empfänger-serum auf zytotoxische Antikörper gegen lebende Spenderlymphozyten²³. Dabei wird ein Satz von Zellspendern ausgewählt, der das Vorkommen häufiger HLA-Antigene einer bestimmten Bevölkerungsgruppe repräsentieren soll³³. Jedes *Panel* besteht aus mindestens 50 verschiedenen Spenderlymphozyten und wird mit Patientenserum, Farbstoff und Komplement inkubiert. Wenn Antikörper sich in ausreichender Dichte an die Zelloberfläche der Spenderlymphozyten binden, wird das Komplementsystem aktiviert. Dies führt zum Zelltod und zur Aufnahme des Farbstoffes¹⁴, das Testergebnis wird positiv^{23,30}. Das Ergebnis dieser Untersuchung stellt den Prozentsatz der positiv reagierenden Zellen der Platte dar und wird als PRA-Wert angegeben. Bis vor wenigen Jahrzehnten war der LCT der Standardtest für die Antikörperuntersuchungen²³. LCT-Untersuchungen sind kostengünstig und ihre Ergebnisse zeigen eine signifikante Korrelation mit dem Ausgang einer Nierentransplantation³⁰. Allerdings ist die Sensitivität im Vergleich zu anderen Testmethoden geringer^{30,31}. Antikörper, die allgemein gegen Lymphozyten gerichtet sind, können ein falsch-positives Ergebnis erzeugen³⁴. Dennoch ist der LCT nach wie vor ein wichtiger Bestandteil vortransplantärer Testung für alle Nierentransplantate.

3.7.2 Festphasentests

Die Festphasentests nutzen isolierte, fest an eine Matrix gebundene Antigene zum Antikörpernachweis³¹ und benötigen so keine lebenden Lymphozyten. Festphasentests können in verschiedenen Auflösungsgraden durchgeführt werden.

Ein Screeningtest liefert ein qualitatives Ergebnis: das Vorhandensein oder Nicht-Vorhandensein von HLA-Antikörpern³⁰. Dabei werden HLA-Antigene aus verschiedenen Zelllinien getestet²³.

3.7.2.1 Enzymgekoppelter Immunsorbens-Test (ELISA)

Der enzymgekoppelte Immunsorbens-Test (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*, ELISA) war wegen seiner verhältnismäßig sensitiven und zeitsparenden Messung³³ seit den 90er Jahren eine gängige Antikörpernachweismethode³⁵, die in letzter Zeit durch Luminex-basierte Tests verdrängt wurde (s. 3.7.2.2). Das Testserum wird auf einer mit isolierten HLA-Antigenen beschichteten Platte inkubiert³⁶. Nach Waschung der Platte wird ein mit einem Enzym markierter Antikörper hinzugefügt und bindet seinerseits an die gebundenen HLA-Antikörper. Nach erneuter Waschung und Substratzugabe für das Enzym ist der Nachweis einer Antikörperbindung über das vom Enzym ausgesandte Signal möglich^{36,37}.

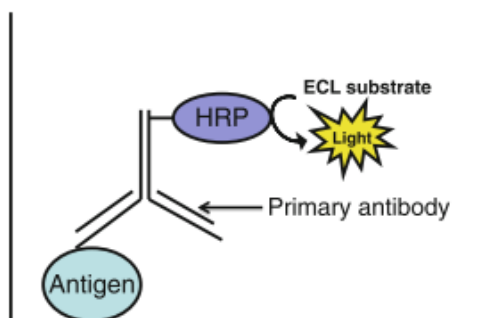


Abb. 1: Schematische Darstellung eines direkten ELISAs mit Lichtsignal durch einen enzymatischen Prozess bei Bindung des mit dem Enzym gekoppelten Antikörpers an ein Antigen³⁸.

3.7.2.2 Luminex©-basierter Festphasentest

Der Luminex©-basierte Festphasentest (hier Luminex©-Test genannt) ist als hochsensitives Testverfahren³⁹ der derzeitige Goldstandard für die Detektion von HLA-Antikörpern und ihren Verlauf²². Es werden mit gentechnologisch hergestellten HLA-Antigenen beladene *Beads* getestet und durch Kombination verschiedener Fluorochrome mit einem individuellen Signal markiert²³.

Neben Screeningtesten, bei denen die *Beads* mit HLA-Antigenen mehrerer Individuen beschichtet sind, existieren auf Luminex-Basis auch Einzelantigentests, bei denen ein *Bead* nur mit jeweils einem einzelnen Antigen getestet wird³⁰. Zunächst werden die *Beads* mit dem Patientenserum inkubiert und vorhandene

HLA-Antikörper binden an die entsprechenden *Beads*. Nach einem Waschschrift wird die Platte mit einem zweiten Antikörper inkubiert, der mit dem Farbstoff Phycoerythrin markiert ist und an die zu testenden HLA-Antikörper bindet. Im Luminex®-Fluorozytometer werden die Platten mithilfe von zwei Lasern ausgelesen, von denen einer das individuelle Fluorochrom-Signal des *Beads* misst und der andere das Phycoerythrin erkennt. Die gebundenen Antikörper können so einzelnen Antigenespezifitäten zugeordnet werden²³.

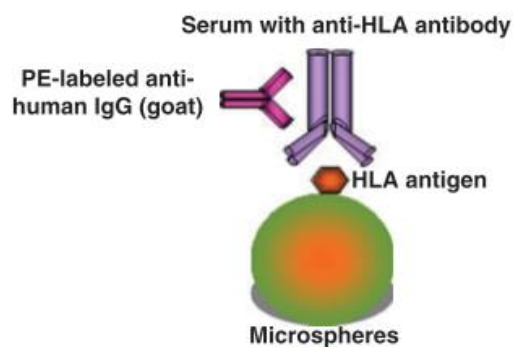


Abb. 2: Beim Luminex®-Test wird das Patientenserum mit fluoreszierenden *Beads* (*Microspheres*), welche mit gereinigten HLA-Antigenen beladen sind, inkubiert. An die HLA-Antigene bindende HLA-Antikörper werden von Anti-humanen Antikörpern gebunden. Ein Laser erkennt die einzelnen *Beads* anhand der Stärke ihrer Fluoreszenz, ein weiterer Laser misst die Färbung durch die Anti-humanen Antikörper³³.

3.8 Abstoßungsreaktionen gegen ein Transplantat

Bei der Abstoßungsreaktion gegen ein Transplantat richten sich die T-Lymphozyten des Empfängers gegen das körperfremde Transplantat¹⁴, welches als Folge auf verschiedene komplexe Arten Schaden nehmen kann²². Es können sowohl zelluläre als auch antikörpervermittelte Prozesse zu einer Abstoßung führen⁹; sie können einzeln oder gemischt auftreten⁴⁰. Abstoßungsreaktionen werden derzeit mittels der *Banff Klassifikation* anhand pathophysiologischer Kriterien klassifiziert²².

3.8.1 Zelluläre Abstoßungsreaktion

Bei der T-Zell-vermittelten Abstoßungsreaktion (*T-cell Mediated Rejection*, TCMR) reagieren zytotoxische T-Lymphozyten auf HLA-Antigene auf dem gespendeten

Organ⁴⁰ und infiltrieren das Gewebe gemeinsam mit Makrophagen. Es entsteht eine Entzündungsreaktion⁴¹. Früher wurde die zelluläre Abstoßung durch T-Lymphozyten als einziger immunologischer Einfluss auf einen Transplantatverlust verstanden. Mittlerweile ist davon auszugehen, dass humorale Abwehrreaktionen, insbesondere antikörpervermittelte Abstoßungsreaktionen, mindestens ebenso wichtig sind⁴². Die TCMR kann immunsuppressiv behandelt werden⁴¹ und hat eine vergleichsweise gute Prognose⁴³.

3.8.2 Antikörpervermittelte Abstoßungsreaktion

Es kann zu einer Abstoßungsreaktion kommen, wenn das Immunsystem des Empfängers die transplantierte Niere als körperfremd erkennt⁸. Die antikörpervermittelte Abstoßung (*Antibody Mediated Rejection*, ABMR) ist eine der Hauptursachen für einen Transplantatverlust^{44,45}. Die ABMR kann sich auf unterschiedlichste Weise klinisch und histopathologisch manifestieren und besteht aus einem Kontinuum von akuter und chronischer Abstoßung⁴⁵. Der C1-Komplex des Komplementsystems kann an HLA-DSA-Komplexe binden⁴⁶ und so das Komplementsystem aktivieren, welches Leukozyten und natürliche Killerzellen oder Monozyten rekrutiert. Dies kann endothelialen Schaden in der Transplantatniere hervorrufen und langfristig zu einer Glomerulopathie mit Proteinurie und erhöhtem Serumkreatinin führen²². Die Rate an ABMR nach Nierentransplantationen beträgt 1 - 10%⁴⁶. Bei Transplantation trotz Vorliegen von präformierten DSA steigt die Wahrscheinlichkeit auf über 50%⁴⁵. Je ähnlicher die Muster der HLA-Merkmale zwischen Spender und Empfänger sind, umso niedriger ist das Risiko für eine Abstoßungsreaktion^{8,47}.

3.9 Immunsuppressive Therapie nach der Transplantation

Durch Fortschritte in der immunsuppressiven Therapie nach der Nierentransplantation konnte der langfristige Erfolg der Transplantate deutlich verbessert werden. Heutzutage wird meist zur Basistherapie eine zusätzliche Induktionstherapie verschrieben⁴⁸. Es gibt kein Standardschema für alle Transplantierten⁴⁹, stattdessen muss die Immunsuppression nach einem individuell

erstellten Schema erfolgen, passend zum immunologischen und medizinischen Risiko des Patienten⁴⁸ und seiner Therapietreue⁴⁷. Der Goldstandard der letzten Jahre setzt sich aus Tacrolimus und Mycophenolat-Mofetil (MMF) zusammen, ggf. zusammen mit einem Kortikosteroid. Weitere mögliche Immunsuppressiva sind Cyclosporin A oder Mycophenolsäure (MPA)⁴⁸. Die Basistherapie wird initial höher dosiert und dann als Erhaltungstherapie reduziert gegeben⁴⁷, da langfristig Nebenwirkungen durch die Medikamente selbst oder die Immunsuppression minimiert werden sollen. Oft wird das Kortikosteroid, wenn möglich, ganz ausgeschlichen⁴⁸. Dieser Prozess dauert meist mehrere Monate und die immunsuppressive Therapie muss langfristig nach Klinik und Risikofaktoren angepasst werden⁴⁹. Die zusätzliche Induktionstherapie bei Transplantation soll eine frühe akute Abstoßungsreaktion verhindern⁹. Zu den Medikamenten gehören vor allem hochdosierte Kortikosteroide⁴⁸, Antithymozytenglobulin (ATG) und Basiliximab (IL2-Antikörper)⁹. Durch eine Induktionstherapie kann der Calcineurininhibitor (Cyclosporin A oder Tacrolimus) später und in niedrigerer Dosierung gegeben werden⁴⁸. So können seine Nebenwirkungen, besonders seine Nephrotoxizität, verringert werden⁵⁰.

Da eine immunsuppressive Therapie das gesamte Immunsystem betrifft und alle Immunantworten unterdrückt, ist das Risiko für Infektionen und Malignome erhöht. Beide Erkrankungen sind häufige Todesursachen Nierentransplantierte⁹.

4 Fragestellung

Das Missverhältnis zwischen Angebot und Nachfrage von Nierentransplantaten ist groß. Daher ist ein langfristig erfolgreicher Transplantationsverlauf ohne Abstoßungsreaktionen besonders wichtig. Eine immunsuppressive Therapie kann immunologische Prozesse abschwächen oder sogar verhindern. Doch eine hochdosierte immunsuppressive Therapie zieht andere Nachteile mit sich, wie Infektionen und Malignome. Daher sind die Auswahl und Dosierung von Immunsuppressiva sowie die Nachsorge der Transplantierten essenziell. Das Ziel dieser Arbeit war es, zu untersuchen, wie häufig gegen Nierentransplantate gerichtete *donorspezifische HLA-Antikörper* (DSA) auftreten. Außerdem sollte ermittelt werden, welche Risikofaktoren die Entwicklung von DSA begünstigen können. Es wurden die Gruppen der DSA-negativen und der DSA-positiven Transplantierten verglichen und in einem zweiten Schritt die DSA-positiven Patienten in Abhängigkeit von dem Zeitpunkt des DSA-Erstnachweises in vier Gruppen genauer untersucht. Der Schwerpunkt lag auf den empfänger- und spenderspezifischen Risikofaktoren, Infektionen und anderen Vorerkrankungen sowie der immunsuppressiven Therapie. Besonders genau wurde das Jahr vor der DSA-Erstdiagnose untersucht. Die Ergebnisse sollen einen Beitrag dazu leisten, die Entstehung von DSA besser zu verstehen und ihnen vorbeugen zu können. Durch zusätzliche Erkenntnisse über das Auftreten von DSA können hoffentlich langfristig sinnvolle Teststrategien für DSA ermöglicht werden.

5 Patienten und Methoden

5.1 Patientenkollektiv

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive monozentrische Beobachtungsstudie. Die Kohorte wurde im Längsschnitt betrachtet. Berücksichtigung fanden alle Patienten, die mindestens einmal im Zeitraum vom 01.01.2010 bis zum 31.12.2016 mit einem funktionsfähigen Nierentransplantat im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH) Campus Lübeck in der nephrologischen Ambulanz zur Nachsorge erschienen und auf HLA-Antikörper getestet worden sind. Bei Patienten mit mehrfachen Nierentransplantationen wurde jedes Transplantat als eigenständiger Fall gewertet und als „Patient“ bezeichnet. Ein in die Studie eingeschlossener Patient wurde bis zum 31.07.2019 oder bis zu seinem Funktionsverlust beobachtet. Ein Funktionsverlust wurde definiert als erneute Dialysepflichtigkeit über mindestens drei Monate oder Transplantatektomie. Es wurden sechs Patienten ausgeschlossen, da sie Antikörper gegen HLA-Merkmale aufwiesen, für die das Transplantat nicht typisiert waren (z.B. DQA und DP). Weitere zwei Patienten mussten ausgeschlossen werden, da nicht ausreichend Informationen in Bezug auf die Transplantation und die DSA-Testungen bei Transplantation durch andere Transplantationszentren als dem UKSH vorlagen.

5.2 Datenquellen

Als digitale Datenquellen wurden laborinterne, krankenhausinterne und internationale Datenbanken verwendet. Ausgewertet wurden Daten aus dem Laborprogramm *Eurolab* des Instituts für Transfusionsmedizin des UKSH, Campus Lübeck, aus dem Krankenhausinformationssystem des UKSH, Campus Lübeck, sowie aus der Datenbank *ENIS* der Stiftung *Eurotransplant International Foundation*. Zur Vervollständigung wurden eingescannte Papierakten des Instituts für Transfusionsmedizin des UKSH sowie Ambulanzakten und stationäre Akten des Bereichs Nephrologie und Transplantation der Medizinischen Klinik I des UKSH, Campus Lübeck, gesichtet. Ein Teil dieser Akten ist im Archiv der Medizinischen Klinik I eingelagert.

5.3 Beschreibung der Studie

5.3.1 Zeiträume

Der Beobachtungszeitraum der Patienten in der nephrologischen Ambulanz umfasste die Zeit vom 01.01.2010 bis zum Funktionsverlust des jeweiligen Nierentransplantates und bei den bis zum Abschluss der Erhebung intakten Transplantaten bis zum 31.07.2019. Der Erhebungszeitraum der zuletzt erhobenen Daten zur Transplantatfunktion erstreckte sich vom 01.06.2018 bis zum 31.07.2019, sie werden als „aktuell“ betitelt. Die Daten erstrecken sich über den Zeitraum von 1986 (früheste eingeschlossene Nierentransplantation) bis zum 31.07.2019. Ein Monat wird als 30 Tage und ein Jahr als 365 Tage definiert.

5.3.2 Projektbeschreibung

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Patientendaten sind für zwei Dissertationen verwendet worden. Die Untersuchungen wurden am 08. Juni 2017 von der Ethikkommission der Universität zu Lübeck geprüft und zustimmend zur Kenntnis genommen (Aktenzeichen 17-076). Die Datenerhebung für beide Dissertationen erfolgte gemeinsam durch beide Doktorandinnen, die Auswertung der Daten erfolgte mit unterschiedlichen Fragestellungen von jeder Doktorandin getrennt und unabhängig von der anderen Dissertation. Die vorliegende Dissertation befasst sich mit epidemiologischen Daten zum Vorkommen von DSA und den Risikofaktoren für die Entwicklung dieser DSA. Die andere Dissertation wurde von Johanna Katharina Busch verfasst und wertet den Einfluss von einem DSA-Nachweis auf die immunsuppressive Therapie, die Transplantatfunktion und den Krankheitsverlauf der Patienten nach Nierentransplantation aus.

5.3.3 Rahmendaten der Patienten

Für jeden Patienten wurden die im Folgenden aufgelisteten Angaben erhoben. Zum einen waren dies Angaben über den Organempfänger: die von Eurotransplant zugeordnete individuelle Nummer (ET-Nummer), das Geschlecht, das Geburtsdatum, das Transplantationsdatum, das Alter zum Transplantationszeitpunkt sowie

die Anzahl und Art der Vortransplantationen in den Kategorien „Niere“, „Pankreas“ und „sonstige“. Ferner wurde ermittelt, ob im Rahmen des ESP transplantiert wurde und ob das Nierentransplantat eine Lebend- oder eine postmortale Spende war. Die spenderspezifischen Angaben umfassten Alter und Geschlecht des Organspenders. Die Anzahl der HLA-Mismatche in Bezug auf die Allele A, B und DR fanden Berücksichtigung ebenso wie die ABO-Kompatibilität zwischen Organ und Empfänger. Stattgefundene Bluttransfusionen (Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate) wurden vor und nach der Transplantation erfasst. Schwangerschaften vor der Transplantation wurden nach gynäkologischer Kodierung in *Gravida* und *Para* erfasst und bei Schwangerschaften, die nach der jeweiligen Nierentransplantation stattfanden, wurden diese als Datum der Geburt vermerkt. Der CMV-Status des Empfängers und des Nierentransplantats wurden für den Zeitpunkt der Transplantation erhoben. Die Informationen über Dialysewiedereinstieg, Todesdatum und -ursache wurden notiert.

5.3.4 PRA-Werte

Im Institut für Transfusionsmedizin des UKSH wurden von jedem Empfänger PRA-Werte der HLA-Antikörper vor und nach der Nierentransplantation durch einen LCT und/ oder einen Festphasentest untersucht. Mehrere PRA-Werte wurden erhoben: der vor der Transplantation maximale, der zuletzt vor der Transplantation gemessene und der aktuelle PRA-Wert. Ein positiver HLA-Antikörper-Nachweis wurde durch einen PRA Wert von $\geq 5\%$ definiert. Für die Einordnung der HLA-Antikörper als DSA wurden die Typisierungen der Nierentransplantate betrachtet und mit den gemessenen HLA-Antikörper-Spezifitäten verglichen. Bei Übereinstimmung galt der Patient als DSA-positiv. Das Datum des letzten DSA-negativen Nachweises wurde für alle Nierentransplantate vermerkt. Darunter fielen alle Untersuchungen, bei denen kein auf die Typisierung des Transplantates passender DSA mit einem PRA $> 5\%$ nachweisbar war.

5.3.5 Einordnung der HLA-Antikörper als DSA

Die Untersuchungen auf HLA-Antikörper wurden im Institut für Transfusionsmedizin durchgeführt. Alle Patienten wurden vierteljährlich vor der Transplantation und

halbjährlich nach der Transplantation über die ersten zwei Jahre mit einem Screeningtest auf HLA-Antikörper untersucht, der bis zum 20.02.2014 als *ELISA* und ab dem 21.02.2014 als *Luminex®-Suchtest* durchgeführt wurde. Bei negativem Testergebnis wurde die Testfrequenz nach Transplantation auf einmal jährlich reduziert. Positiv getestete Seren wurden einem Differenzierungstest mittels *ELISA* oder *Luminex®* unterzogen. Die Spezifitäten der detektierten HLA-Antikörper wurden mit den Typisierungen der gespendeten Nieren verglichen. Patienten mit vor der Transplantation vorhandenen DSA, die nach der Transplantation nicht erneut nachgewiesen wurden, wurden als DSA-negativ gewertet. Wenn Antikörper gegen HLA-Merkmale nachgewiesen wurden, für die das Transplantat nicht ausreichend typisiert war, so wurde zunächst versucht, die Typisierung zu ergänzen. Sechs Patienten, bei denen dieses nicht möglich war, mussten aus der Studie ausgeschlossen werden, da sie nicht zu den Gruppen „DSA-positiv“ bzw. „DSA-negativ“ zugeordnet werden konnten. DSA-Kontrolluntersuchungen wurden für die ersten zwei Jahre nach der DSA-Erstdiagnose alle drei Monate vorgenommen, danach halbjährlich. Über einen SAB-Test wurde die Reaktionsstärke der DSA als MFI auf die HLA-Antigene bestimmt. Die MFI im Verlauf wurde in Bezug auf die Ursprungs-MFI in erniedrigt (< 70%), gleich (70 - 130%) und erhöht (> 130%) eingeteilt.

5.3.5.1 Immunsuppression und Nierentransplantatfunktion

Nach der Transplantation wurde mit einer sogenannten initialen Immunsuppression therapiert, welche in eine Erhaltungstherapie mündete. Die initiale Immunsuppression nach der Nierentransplantation wurde in den meisten Fällen durch eine Kombinationstherapie aus Kortison, einem Calcineurininhibitor (CNI; Cyclosporin A oder Tacrolimus) und MMF oder MPA durchgeführt und dementsprechend in die Tabelle aufgenommen. Die Kortisongabe wurde in Methylprednisolon-Einheiten erhoben, vier Methylprednisolon-Einheiten entsprechen fünf Prednisolon-Einheiten. Wurde das Kortison bereits innerhalb von zehn Tagen nach der Transplantation abgesetzt, so wurde dieses als keine Gabe gewertet. Die Gabe einer zusätzlichen Induktionstherapie mit Basiliximab (CD20-Antikörper), Rituximab (IL2-Antikörper) oder ATG wurde vermerkt. Für den ersten sowie den aktuellen Ambulanzbesuch nach der Nierentransplantation wurden die Laborwerte zur Transplantatfunktion und die jeweilige

Immunsuppression erfasst. Wurden nicht alle Laborwerte an einem Tag erhoben, so wurden die Ergebnisse von maximal einem Monat zeitlicher Differenz berücksichtigt. Fehlten die Werte zur Organfunktion und Immunsuppression des ersten Ambulanzbesuchs, wurden stattdessen die Werte aus den Entlassbriefen des Transplantationsaufenthaltes verwendet. Die Angaben umfassten das Datum der Untersuchung, den Talspiegel des CNI, den Serumkreatininwert im Blut, die Kreatinin-Clearance, die Proteinurie (Albumin im Urin bezogen auf das Kreatinin im Urin, eingeteilt in A1 (< 30mg/g, normal), A2 (30 - 300 mg/g, mäßig erhöht) und A3 (> 300 mg/g, stark erhöht)) sowie die Anzahl der Leukozyten im Blut. Die errechnete GFR wurde bis 2012 mittels der MDRD-Formel (geschätzte GFR (ml/min pro 1,73m²) = 1,86 x Serumkreatinin (mg/dl)^{-1,154} x Alter^{-0,203}; für Frauen x 0,742)⁵¹ und ab 2012 mittels der CKD-Formel (GFR = 141 x min(Serumkreatinin/K, 1)^a x max(Serumkreatinin/K, 1)^{-1,200} x 0,993^{Alter}; für Frauen x 0,018; K(Frauen) = 0,7 und K(Männer) = 0,9); a(Frauen) = -0,329 und a(Männer = -0,411))⁵¹ berechnet. Als dauerhafte Immunsuppression wurden die Gabe von Kortison in Methylprednisolon-Einheiten, die Gabe eines CNI und die Gabe von MMF bzw. MPA erfasst. Eine sonstige Immunsuppression wurde ergänzend eingetragen. Analog zu den Daten des ersten Ambulanzbesuchs wurden die Parameter für die Transplantatfunktion und Immunsuppression am Ende des Beobachtungszeitraums erfasst.

5.3.5.2 Vorerkrankungen

Die Erkrankungen der Organempfänger vor der Transplantation wurden in die folgenden Kategorien eingeteilt: zu den hereditären Nierenerkrankungen zählten Zystennieren, Alport-Syndrome, Nierenfehlanlagen, Wilms-Tumore, Stoffwechselstörungen mit daraus resultierender Niereninsuffizienz, Konkrementablagerungen, Amyloidosen, unklare hereditäre Nierenerkrankungen und sonstige Formen hereditärer Nierenerkrankungen. Die Glomerulonephritiden (GN) umfassten Vaskulitiden, Rapid Progressive GN (RPGN), Antikörper gegen die glomeruläre Basalmembran (Anti-GBM), IgA-Nephritiden, Membranproliferative GN (MPGN), Nephrosen, systemische Lupus Erythematodes (SLE) und sonstige Formen von GN. Interstitielle Nephritiden (Nephropathien) wurden aufgenommen. Vorerkrankungen mit Diabetes mellitus wurden in Typ 1, Typ 2, Schwangerschaftsdiabetes und *New Onset Diabetes after Transplantation*

(NODAT) unterteilt. Die Pyelonephritiden umfassten Nephrosklerosen. Hämatologische Erkrankungen schlossen Osteomyelofibrosen, Monoklonale Gammopathien Unklarer Signifikanz (MGUS), Phospholipid-Antikörper, onkologische Erkrankungen mit hämatologischen Folgen, Hyperhomozysteinämien, Protein-C-Erkrankungen, thrombogene Gerinnungsfaktormängel, Polyzythämia vera sowie sonstige hämatologische Erkrankungen ein. Außerdem wurden arterielle Hypertonien, HUS sowie Malignome festgehalten. Zu anderen Vorerkrankungen zusammengefasst wurden nicht-polypöse Tumore, KHK, Sepsen, Schilddrüsenerkrankungen mit Ausnahme von Tumoren, thrombotische Geschehen ohne pAVK, diabetische Nephropathien, Schrumpfnieren, andere Systemerkrankungen sowie Autoimmunerkrankungen, Polyomavirusinfektionen, Hydronephrosen, infektiologische Erkrankungen (nicht dazu zählten Myokarditiden, Sepsen, Harnwegsinfektionen, Gastritiden mit anderer Ursache als H. pylori, Nierentraumata, toxische Nephropathien, Gicht und Psoriasis. Das Polyoma-BK-Virus-Screening im Urin wurde in der nephrologischen Ambulanz des UKSH ab 2009 standardmäßig durchgeführt und die Viruslast des ersten Screenings nach der Transplantation erfasst.

5.3.5.3 Neuerkrankungen

Neuerkrankungen wurden ab der Nierentransplantation bis zum Funktionsverlust des Nierentransplantates dokumentiert. Als nephrologische bzw. urologische Neuerkrankungen wurden erfasst: Akutes Nierenversagen, Nephrosklerosen, rezidivierende chronische Harnstauungen, Ureternekrosen, renale Mikroangiopathien, (a)HUS, NAST, Rekurrenzen der Grunderkrankung (IgA-Nephritiden, Morbus Wegener, membranöse GN, MPGN, MPO-ANCA-Vaskulitiden) und Transplantatglomerulopathien (Mikroskopische Polyangiitis, FSGS, IgA, Immunkomplex GN, MCGN, Membranöse GN, Mesangioproliferative GN, Extra- und Intrakapilläre GN). Zu den kardiovaskulären Neuerkrankungen zählten arterielle Hypertonien, Herzrhythmusstörungen, pAVK, Klappenvitien, KHK sowie thrombotische Ereignisse (Hirnfarkte, Myokardinfarkte, andere thrombotische Ereignisse). Informationen über Neuerkrankungen mit Diabetes mellitus (Typ2 oder NODAT) wurden erhoben. Zu der Kategorie der Malignome gehörten Basaliome, Spinaliome, Mamma-Karzinome, Metastasen, Lymphome, Nierenzell-Karzinomen sowie andere Karzinome.

5.3.5.4 Biopsien

Alle nach der Transplantation erfolgten Biopsien wurden mit Datum, Banff-Klassifikation und schriftlichem Diagnosetext übernommen. Anschließend wurden sie eingeteilt in akute oder chronische ABMR bzw. akute oder chronische zelluläre Abstoßung.

5.3.5.5 Ausgang des Nierentransplantates

Bei erneut erforderlicher Dialysetherapie wurde das Datum der ersten Dialyse angegeben. Zudem wurde notiert, ob die Dialyse über einen längeren Zeitraum als drei Monate notwendig war. Letzteres wurde als Funktionsverlust durch chronisches Nierentransplantatversagen gewertet. Das Todesdatum sowie die Todesursache verstorbener Patienten wurden erfasst.

5.3.6 Parameter DSA-positiver Transplantate

5.3.6.1 DSA

Der Zeitpunkt der DSA-Erstdiagnose war das Datum der Probenentnahme mit erstmalig positivem DSA-Nachweis. Alle zum Zeitpunkt der DSA-Erstdiagnose vorhandenen DSA wurden mit der jeweiligen Spezifität und dem Datum der DSA-Erstdiagnose aufgenommen. Weitere später neu aufgetretene DSA anderer Spezifitäten wurden nicht berücksichtigt. Es wurde ermittelt, ob die DSA bereits vor der Transplantation vorhanden waren. Alle Transplantate mit DSA-Erstdiagnose innerhalb der ersten fünf Tage nach der Nierentransplantation galten automatisch als DSA-positiv während des Transplantationsaufenthaltes. Für alle Transplantate mit DSA-Erstdiagnose innerhalb von sechs bis 180 Tagen nach der Transplantation wurde das Entlassdatum aus dem stationären Transplantationsaufenthalt ermittelt für die Unterscheidung des ersten DSA-Nachweises während oder nach dem Transplantationsaufenthalt. Die Reaktionsstärke der einzelnen DSA als Mittlere Fluoreszenzintensitäten (*Mean-Flourescence-Intensity*, MFI) wurde zu den Zeitpunkten der Erstdiagnose, 12 ± 3 Monate nach DSA-Erstdiagnose und aktuell übernommen. Für den aktuellen MFI-Wert wurde zudem das entsprechende Datum erfasst.

5.3.6.2 Infektionen ein Jahr vor der DSA-Erstdiagnose

Von den Infektionen nach der Nierentransplantation während des Jahres vor der DSA-Erstdiagnose wurden folgende erfasst: bakterielle Infektionen mit oder ohne Antibiose, Sepsis (mit Erreger, Infektionsort und Antibiotikum), CMV-, EBV- und Polyomavirus-Neuinfektionen und Reaktivierungen von CMV, EBV oder Polyomaviren. Eine Polyomavirusinfektion wurde für die Virusvarianten BK und JC sowie für das Vorliegen einer Polyomavirusnephropathie zusammengefasst und die maximale Schwere der Polyomavirämien erhoben. Waren die DSA bereits vor der Transplantation bekannt, so entfielen diese Angaben, da diese Infektionen nicht als ursächlich für die DSA-Entstehung zu werten sind. Auch der CMV-Status zum Zeitpunkt der DSA-Erstdiagnose wurde berücksichtigt.

5.3.6.3 Immunsuppression und Nierentransplantatfunktion

Die DSA-positiven Transplantate wurden auf die Transplantatfunktionswerte und Immunsuppression für die Zeitpunkte 12, 9, 6, 3, 2 und 1 Monat vor DSA-Erstdiagnose und zur Erstdiagnose untersucht. Bei den Zeiträumen 12, 9 und 6 Monate vor DSA-Erstdiagnose wurden Werte +/- 1 Monat in die Tabelle aufgenommen, bei den Zeiträumen 3, 2 und 1 Monat vor DSA-Erstdiagnose Werte von +/- 1 Woche. Die Immunsuppression wurde in die Tabelle aufgenommen (Kortison, CNI (CyA bzw. Tac), MMF bzw. MPA, Everolimus, Leflunomid, ATG, Azathioprin und Belatacept). Die Spiegel des CNI und Leflunomid wurden erfasst. Die Parameter der Nierenfunktion waren dieselben wie unter 5.3.5.1.

5.4 Datensicherheit

Nach der Datenerhebung wurden Namen und Geburtsdaten der Patienten gelöscht. Mithilfe eines Schlüssels aus der Eurotransplant-Nummer und weiteren personenunbezogenen Parametern wurden die Daten pseudonymisiert. Alle Daten wurden auf einem Server des UKSH gespeichert, auf den nur Studienmitarbeiter zugreifen konnten.

5.5 Software und statistische Tests

Die Auswertung erfolgte mittels *Microsoft Excel, Version 2010*, (*Microsoft Corporation, Redmond, USA*) und *IBM SPSS Statistics, Version 25* (*IBM Corporation, Armonk, USA*). Das zweiseitige Signifikanzniveau wurde auf $< 5\%$ festgelegt. Für den Vergleich kategorialer Variablen wurde der *Chi-Quadrat-Test nach Pearson* berechnet. Zum Vergleich numerischer Variablen wurde der *T-Test* angewendet. Die Tabellen und Grafiken wurden im Präsentationsprogramm *PowerPoint, Version 2016* (*Microsoft Corporation, Redmond, USA*) erstellt.

5.6 Gruppeneinteilung

5.6.1 Vergleich der Gruppen DSA-negativ und DSA-positiv

Zur Auswertung der Risikofaktoren für das Vorkommen von DSA nach der Transplantation wurden die untersuchten Transplantate in zwei Gruppen eingeteilt. Die Gruppe der negativen DSA-Nachweise umfasste alle Transplantate, die im gesamten Untersuchungszeitraum mit funktionierendem Transplantat mindestens einen negativen und keinen positiven DSA-Nachweis erhielten. Die Transplantate der Gruppe der positiven DSA-Nachweise erhielten mindestens einen positiven DSA-Nachweis während des Untersuchungszeitraums mit funktionierendem Transplantat. Im Februar 2021 wurde die Gruppeneinteilung korrigiert, da vier Patienten fälschlicherweise als DSA-positiv klassifiziert worden waren. Daher unterscheiden sich die Gruppengrößen der DSA-negativen und der DSA-positiven Patienten bei dieser Dissertation im Vergleich zu der bereits im November 2020 eingereichten Dissertation von Johanna Katharina Busch.

5.6.2 Vergleich der Untergruppen der DSA-positiven Transplantate

Zur Auswertung des Zusammenhangs derselben Risikofaktoren mit dem Zeitpunkt der DSA-Erstdiagnose wurden die DSA-positiven Transplantate in vier Untergruppen eingeteilt. Eine Untergruppe beinhaltete alle DSA-Erstdiagnosen während des Transplantationsaufenthaltes. Eine weitere Untergruppe setzte sich aus allen DSA-Erstdiagnosen zwischen Entlassung aus dem

Transplantationsaufenthalt und dem ersten postoperativen Jahr nach Transplantation zusammen. Alle Transplantate mit DSA-Erstdiagnose in den Jahren zwei bis vier nach der Transplantation wurden ebenfalls zu einer Untergruppe zusammengefasst. Eine Untergruppe setzte sich aus allen Transplantaten mit erstem positiven DSA-Nachweis ab dem fünften Jahr nach Transplantation zusammen.

6 Ergebnisse

6.1 Beschreibung Studienkollektiv

Eingeschlossen in die Studie wurden 623 Transplantate von insgesamt 613 Patienten überwiegend europäischer Abstammung. Die Transplantatempfänger waren während der Transplantation im Median 51 Jahre (25.-75. Perzentil: 40-62 Jahre) alt und erhielten ihr Transplantat zwischen 1986 und 2016. Das mediane Alter der Spender betrug ebenfalls 51 Jahre (25.-75. Perzentil: 43-63 Jahre). Über das *Europäische Seniorentransplantationsprogramm* (ESP) wurden 102 Transplantate vergeben. Die anderen Patienten wurden über das Standardallokationsschema *Eurotransplant Kidney Allocating System* (EKTAS) oder in einzelnen Fällen über das *Acceptable Mismatch Program* für hochimmunisierte Patienten transplantiert. Es wurden 386 Nieren bei Männern und 237 Nieren bei Frauen transplantiert, 325 Nieren stammten von männlichen und 290 von weiblichen Spendern. Für 494 Patienten (80,1%) stellte die untersuchte Nierentransplantation die erste Nierentransplantation dar, 123 (19,9%) wurden bereits im Vorfeld mindestens einmal und maximal viermal nierentransplantiert. Die gespendeten Organe wurden 422-mal postmortal entnommen und 196-mal lebend gespendet, AB0-inkompatibel wurden 35 Organe transplantiert. Abbildungen 3 und 4 zeigen die Häufigkeiten der HLA-Mismatche für die Loci A, B und DR zwischen den Transplantatempfängern und den Transplantaten. Im Schnitt wies ein Empfänger 2,6 Mismatche zu seinem Transplantat auf.

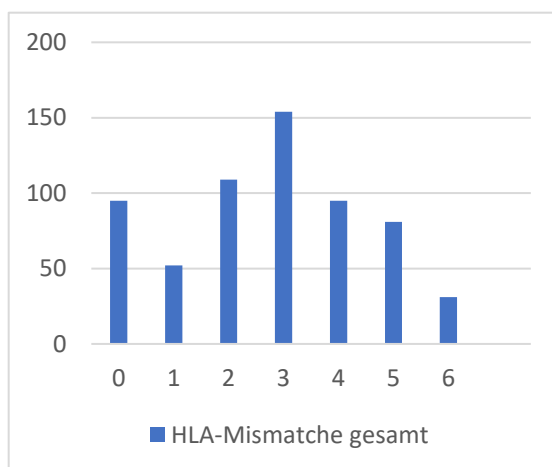


Abb. 3: Anzahl der HLA-Mismatche für HLA-A, -B, -DR.

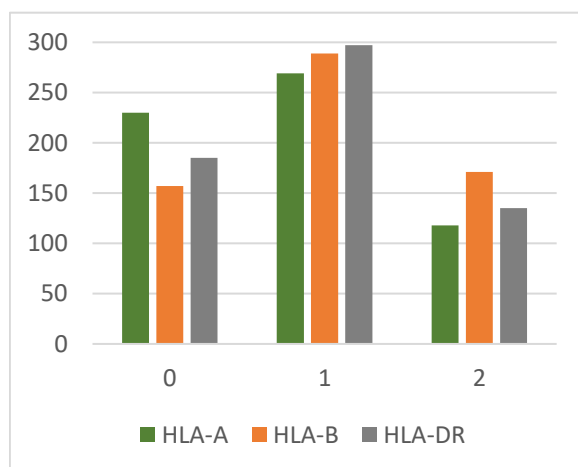


Abb. 4: Anzahl der HLA-Mismatche nach HLA-Loci.

Die initiale Immunsuppression bestand für 261 Patienten aus Cyclosporin A plus einem Steroid plus MMF oder MPA. 297 Patienten erhielten Tacrolimus plus ein Steroid plus MMF oder MPA. 34 Patienten wurden nach abweichenden Schemata therapiert, davon erhielt ein Patient nur Tacrolimus plus einem Steroid und 28 Patienten nur Cyclosporin A plus einem Steroid. Eine zusätzliche immunsuppressive Induktionstherapie erhielten 405 Patienten (243 x Basiliximab, 157 x ATG, 56 x Rituximab).

6.2 Prävalenz und Inzidenz von DSA

Nach der Transplantation wurden 117 Patienten (18,8%) mindestens einmal positiv und 506 Patienten (81,2%) ausschließlich negativ auf DSA getestet. Tabelle 1 zeigt die Zusammensetzung der vier Untergruppen, in die die DSA-positiven Patienten nach den Zeitpunkten ihrer DSA-Erstdiagnosen eingeteilt wurden.

| | DSA-ED während NTx-Aufenthalt | DSA-ED zwischen Entlassung und 1J nach NTx | DSA 2-4J nach NTx | DSA-ED ab 5.J nach NTx |
|------------------------------|-------------------------------|--|-------------------|------------------------|
| Anzahl, n | 38 | 15 | 35 | 29 |
| Anteil an DSA-positiven, % | 32,5% | 12,8% | 29,9% | 24,8% |
| Anteil am Gesamtkollektiv, % | 6,1% | 2,4% | 5,6% | 4,7% |

Tab. 1: Inzidenz der DSA nach Untergruppen

Die Zeitpunkte der DSA-Erstdiagnosen pro Jahr nach der Transplantation insgesamt und mit negativem Testergebnis zwischen der Transplantation und der DSA-Erstdiagnose sind in Abbildung 5 dargestellt.

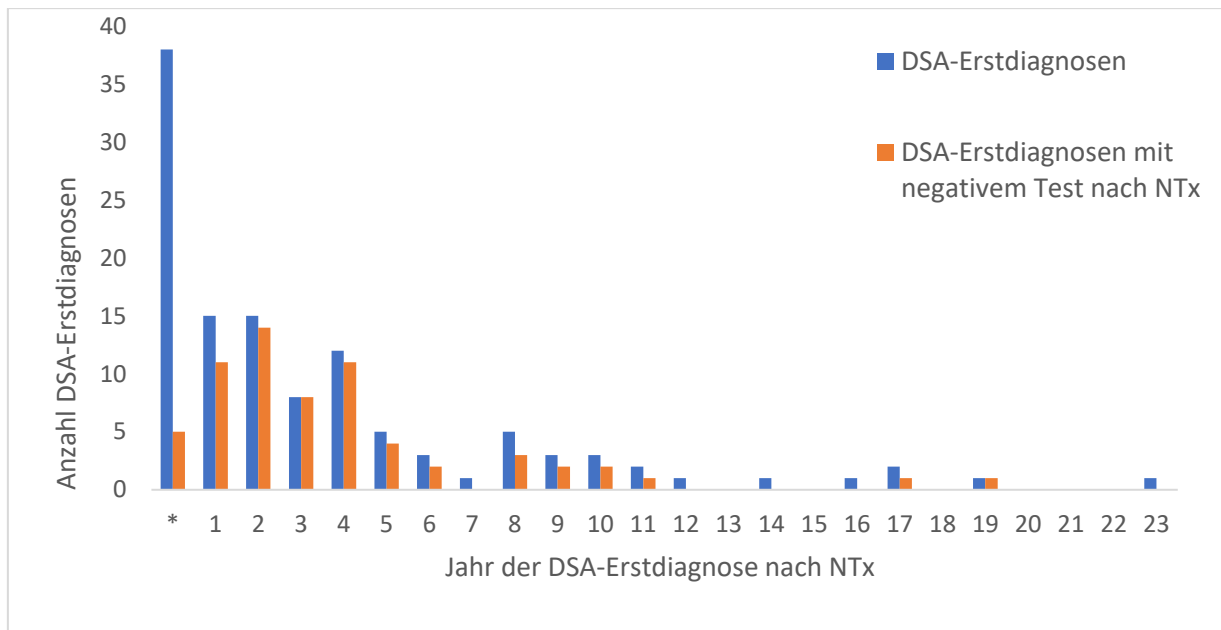


Abb. 5: Zeitpunkte der DSA-Erstdiagnosen nach Jahren absolut; * = stationärer Transplantationsaufenthalt, 1 = nach Ende des stationären Aufenthalts, aber noch im 1. postoperativen Jahr nach Transplantation, NTx = Nierentransplantation

Im Jahr vor der DSA-Erstdiagnose wiesen fünf Patienten aus der Untergruppe der DSA-Erstdiagnose während des Transplantationsaufenthaltes und elf Patienten aus der Untergruppe mit DSA-Erstdiagnose zwischen dem Transplantationsaufenthalt und dem ersten postoperativen Jahr einen negativen DSA-Test auf. 28 Patienten mit DSA-Erstdiagnose in den Jahren zwei bis vier nach der Transplantation sowie elf Patienten mit DSA-Erstdiagnose ab dem fünften Jahr nach der Transplantation wurden innerhalb des Jahres vor der DSA-Erstdiagnose negativ auf DSA getestet. Von den 117 Patienten mit positivem DSA-Nachweis hatten 27 (23,9%) präformierte DSA, de novo DSA wurden bei 86 Transplantierten (73,5%) nachgewiesen. Bei den restlichen vier Patienten lagen keine ausreichenden Informationen über die vor Transplantation vorhandenen HLA-Antikörper vor, um zwischen präformierten DSA und de novo DSA unterscheiden zu können. Die Prävalenz der präformierten DSA lag bei 4,3% und die der de novo DSA bei 13,8%. Bei vier Patienten (0,8%) waren DSA vor, aber nicht mehr nach der Transplantation nachweisbar. Wurden die DSA nach der Transplantation bereits während des stationären Aufenthaltes nachgewiesen, lag der Anteil der Patienten mit präformierten DSA bei 65,8%. Bei allen Patienten mit präformierten DSA, bei denen auch nach der Transplantation DSA nachweisbar waren, erfolgte der erste Nachweis bereits im ersten Jahr nach der Transplantation.

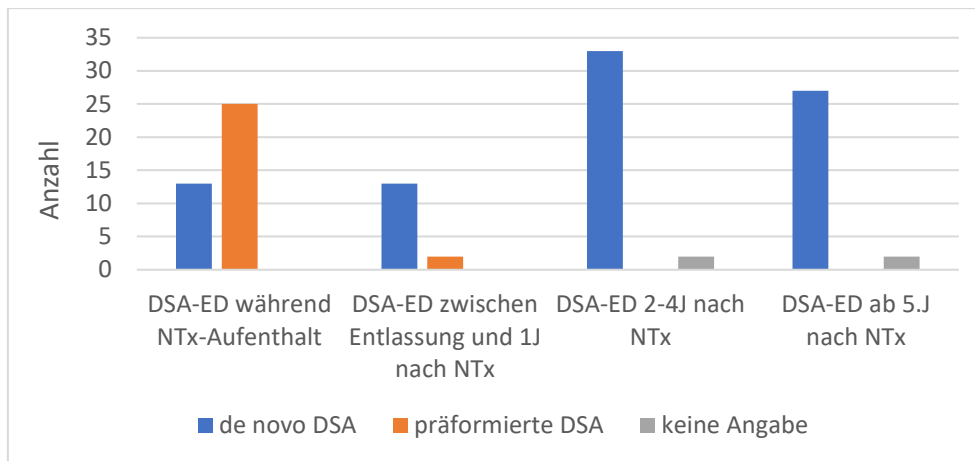


Abb. 6: Inzidenz der DSA aufgegliedert nach de novo DSA und präformierte DSA

Einen DSA-negativen Nachweis erhielten 65 der DSA-positiven Patienten (55,6%) zwischen der Transplantation und der DSA-Erstdiagnose. Von den Patienten mit präformierten DSA wurden sieben zwischen der Transplantation und dem erneuten DSA-Nachweis negativ auf DSA getestet. Bei 20 (17,2%) der DSA-positiven Patienten waren zum Ende des Beobachtungszeitraums keine DSA mehr nachweisbar. Von 32 Patienten mit präformierten DSA waren in 5 Fällen (4,3%) postoperativ keine DSA mehr nachweisbar. In den übrigen 27 Fällen (23,1%) traten nach im Median sieben Tagen (Range: 2 - 268 Tage) erneut DSA auf.

Von den 27 DSA-positiven Patienten mit präformierten DSA waren in fünf Fällen (4,3%) am Ende des Beobachtungszeitraums keine DSA mehr nachweisbar.

Einen genaueren Vergleich der Intensität der DSA zwischen Zeitpunkt des DSA-Erstnachweises und Ende des Beobachtungszeitraums zeigt Tabelle 2.

| | | DSA-positiv nach NTx (n = 117) | fehlende Angaben |
|---------------|---|--------------------------------|------------------|
| MFI kumulativ | DSA Verlust, n (%) | 20 (18,9%) | 11 |
| | MFI erniedrigt, n (%) | 33 (31,1%) | |
| | MFI gleich, n (%) | 34 (32,1%) | |
| | MFI erhöht, n (%) | 19 (17,9%) | |
| | MFI bei ED, Median (25.-75. Perzentil) | 4900 (1700-14000) | 4 |
| | MFI aktuell, Median (25.-75. Perzentil) | 2100 (700-9000) | 10 |
| MFI maximal | DSA Verlust, n (%) | 20 (19,8%) | 11 |
| | MFI erniedrigt, n (%) | 33 (31,1%) | |
| | MFI gleich, n (%) | 34 (32,1%) | |
| | MFI erhöht, n (%) | 19 (17,9%) | |
| | MFI bei ED, Median (25.-75. Perzentil) | 4500 (1700 - 11000) | 4 |
| | MFI aktuell, Median (25.-75. Perzentil) | 2000 (700 - 7000) | 10 |

Tab.2: Veränderungen der MFI bei den DSA-positiven Patienten; erniedrigt: < 70% des Ursprungs-MFI, gleich: 70 - 130% des Ursprungs-MFI, erhöht: > 130% des Ursprungs-MFI

6.3 Risikofaktoren für die Entwicklung von DSA: ein Vergleich der Gruppen der DSA-negativen und DSA-positiven Patienten

6.3.1 Vor Transplantation bestehende Risikofaktoren

6.3.1.1 Demographische Daten der Empfänger

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang des Alters der Transplantatempfänger mit dem Auftreten von DSA gezeigt werden. Mit einem nicht signifikanten Trend lag der Anteil der Frauen in der Gruppe der DSA-positiven Empfänger um knapp 20% über dem der Frauen in der DSA-negativen Gruppe ($p = 0,073$). Eine Transplantation über ESP ergab kein erhöhtes Risiko für eine DSA-Bildung.

| | DSA-negativ nach NTx (n = 506) | DSA-positiv nach NTx (n = 117) | p-Wert | fehlende Angaben |
|---|--------------------------------|--------------------------------|--------|------------------|
| Alter Empfänger [Jahre], Median (25.-75. Perzentil) | 51 (41-62) | 50 (38-61) | 0,36 | 0 |
| Geschlecht Empfänger, n (%) | | | 0,073 | 0 |
| - Männlich | 322 (63,6%) | 64 (54,7%) | | |
| - Weiblich | 184 (36,4%) | 53 (45,3%) | | |
| NTx im ESP, n (%) | 78 (15,4%) | 22 (18,8%) | 0,37 | 1 |

Tabelle 3: Demographische Daten der Empfänger

6.3.1.2 Immunisierende Ereignisse

Bezüglich einer Schwangerschaft vor der Transplantation konnten 55 der 237 Patientinnen ausgewertet werden, es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang mit dem Vorkommen von DSA. Es zeigten sich ebenfalls keine Assoziationen einer Bluttransfusion oder einer Transplantation bei AB0-Inkompatibilität mit dem Vorkommen von DSA. Vor der untersuchten Nierentransplantation erhielten 133 Patienten bereits mindestens ein Transplantat. Patienten mit DSA waren häufiger bereits mehrfach transplantiert als Patienten ohne DSA (30,2% versus 19,6%, $p = 0,012$). In nur 14 Fällen wurde ein anderes Organ als eine Niere im Vorfeld transplantiert, es zeigte sich aufgrund der niedrigen Fallzahl kein Zusammenhang zu dem Auftreten von DSA. Mit steigender Anzahl an Nieren-Vortransplantationen ging eine erhöhte Wahrscheinlichkeit zum DSA-Nachweis einher.

| | DSA-negativ nach NTx (n = 506) | DSA-positiv nach NTx (n = 117) | p-Wert | fehlende Angaben |
|--|--------------------------------|--------------------------------|--------|------------------|
| Schwangerschaft vor NTx, n (%) | 13 (33,3%) | 7 (43,8%) | 0,47 | 182 |
| Transfusion von Erythrozyten- oder Thrombozytenkonzentraten vor NTx, n (%) | 24 (4,7%) | 9 (7,7%) | 0,20 | 0 |
| AB0-Inkompatibilität, n (%) | 27 (5,3%) | 8 (6,8%) | 0,53 | 0 |
| Transplantation vor NTx gesamt, n (%) | 98 (19,6%) | 35 (30,2%) | 0,012 | 6 |
| Nierentransplantation vor NTx, n (%) | | | 0,021 | 6 |
| - 1 | 64 (12,8%) | 23 (19,8%) | | |
| - 2 | 21 (4,2%) | 8 (6,9%) | | |
| - 3 | 4 (0,8%) | 2 (1,7%) | | |
| - 4 | 0 (0,0%) | 1 (0,9%) | | |
| Pankreastransplantation vor NTx, n (%) | 11 (2,2%) | 1 (0,9%) | 0,35 | 1 |
| Andere Transplantation vor NTx, n (%) | 1 (0,2%) | 1 (0,9%) | 0,26 | 1 |

Tab. 4: Immunisierende Ereignisse

6.3.1.3 Immunisierungsgrad

Obwohl die aktuellen PRA-Werte vor der Transplantation unabhängig vom Untersuchungsverfahren im Median bei 0% lagen, waren DSA-positive Patienten bereits vor Transplantation höher immunisiert.

| | DSA-negativ nach NTx (n = 506) | DSA-positiv nach NTx (n = 117) | p-Wert | fehlende Angaben |
|---|--------------------------------|--------------------------------|--------|------------------|
| PRA aktuell vor NTx, Median (25.-75. Perzentil) | | | | |
| - LCT | 0 (0-0) | 0 (0-2) | 0,007 | 62 |
| - FT | 0 (0-0) | 0 (0-78) | <0,001 | 183 |
| PRA maximal vor NTx, Median (25.-75. Perzentil) | | | | |
| - LCT | 0 (0-4) | 2 (0-13) | <0,001 | 62 |
| - FT | 0 (0-0) | 7 (0-80) | <0,001 | 183 |

Tab. 5: PRA-Werte aktuell und maximal vor Transplantation, angegeben als Median (25.-75. Perzentile)

6.3.1.4 Sonstige vor Transplantation bestehende Risikofaktoren

Eine bereits vor Transplantation bestehende arterielle Hypertonieerkrankung war seltener ($p = 0,048$) und hämatologische Vorerkrankungen waren häufiger bei später DSA-positiven Patienten bekannt ($p = 0,021$). Eine klare Assoziation mit bestimmten hämatologischen Erkrankungen war nicht erkennbar.

| | DSA-negativ nach NTx (n = 506) | DSA-positiv nach NTx (n = 117) | p-Wert | fehlende Angaben |
|---|--------------------------------------|--------------------------------------|--------|---------------------|
| Angeborene Nierenerkrankung bis NTx, n (%) | 144 (28,6%) | 36 (31,0%) | 0,60 | 3 |
| Glomerulonephritis bis NTx, n (%) | 204 (40,5%) | 50 (43,1%) | 0,60 | 3 |
| Diabetes mellitus bis NTx, n (%) | | | 0,57 | 3 |
| - Typ 1 | 28 (5,6%) | 6 (5,2%) | | |
| - Typ 2 | 34 (6,7%) | 7 (6,0%) | | |
| - NODAT | 2 (0,4%) | 2 (1,7%) | | |
| - Gestationsdiabetes | 1 (0,2%) | 0 (0,0%) | | |
| Nephrosklerose bis NTx, n (%) | 51 (10,1%) | 10 (8,6%) | 0,62 | 4 |
| HUS bis NTx, n (%) | 14 (2,8%) | 4 (3,4%) | 0,70 | 3 |
| Hämatologische Erkrankung gesamt bis NTx, n (%) | 30 (6,0%) | 14 (12,1%) | 0,021 | 3 |
| Hämatologische Erkrankung bis NTx, n (%) | | | 0,043 | 3 |
| - APC Resistenz | 10 (2,0%) | 4 (3,4%) | | |
| - APC Resistenz + Hodgkin | 0 (0,0%) | 1 (0,9%) | | |
| - AT3 Mangel | 1 (0,2%) | 0 (0,0%) | | |
| - B-Thalassämie minor | 1 (0,2%) | 0 (0,0%) | | |
| - B-Zelllymphom | 0 (0,0%) | 1 (0,9%) | | |
| - Erhöhung Faktor VIII | 1 (0,2%) | 0 (0,0%) | | |
| - Faktor V Mangel | 0 (0,0%) | 1 (0,9%) | | |
| - Faktor XIII Mangel | 2 (0,4%) | 0 (0,0%) | | |
| - Hyperhomozysteinämie | 2 (0,4%) | 1 (0,9%) | | |
| - MGUS | 6 (1,2%) | 3 (2,6%) | | |
| - Osteomyelofibrose | 1 (0,2%) | 0 (0,0%) | | |
| - Phospholipid Ak Syndrom | 0 (0,0%) | 1 (0,9%) | | |
| - Phospholipid Ak Syndrom + Hyperhomozysteinämie | 1 (0,2%) | 0 (0,0%) | | |
| - Polyzythämia vera | 2 (0,4%) | 0 (0,0%) | | |
| - Protein C Mangel | 3 (0,6%) | 1 (0,9%) | | |
| - Sichelzellanämie | 0 (0,0%) | 1 (0,9%) | | |
| Arterieller Hypertonus bis NTx, n (%) | 341 (67,9%) | 67 (58,3%) | 0,048 | 6 |
| Interstitielle Nephritis bis NTx, n (%) | 17 (3,4%) | 5 (4,3%) | 0,63 | 0 |
| Malignom bis NTx, n (%) | 46 (9,1%) | 11 (9,4%) | 0,92 | 0 |

Tab. 6: Vorerkrankungen bis NTx

6.3.2 Risikofaktoren in Bezug auf das Transplantat und die Transplantation

6.3.2.1 Demographische Daten der Spender

Alter und Geschlecht der Spender zeigten keine Assoziation mit dem Vorhandensein von DSA. Nach Lebendspende war die Auftrittswahrscheinlichkeit von DSA nicht erhöht.

| | DSA-negativ nach NTx (n = 506) | DSA-positiv nach NTx (n = 117) | p-Wert | fehlende Angaben |
|---|--------------------------------|--------------------------------|--------|------------------|
| Alter Spender [Jahre], Median (25.-75. Perzentil) | 51 (43-63) | 55 (43-64) | 0,48 | 11 |
| Geschlecht Spender, n (%) | | | 0,60 | 8 |
| - Männlich | 259 (51,9%) | 66 (56,9%) | | |
| - Weiblich | 240 (48,1%) | 50 (43,1%) | | |
| Art der Spende, n (%) | | | 0,28 | 5 |
| - Lebendspende | 154 (30,7%) | 42 (35,9%) | | |
| - Postmortale Spende | 347 (69,3%) | 75 (64,1%) | | |

Tab. 7: Demographische Daten der Spender

6.3.2.2 HLA-Mismatche

Transplantat und Patient wiesen bei DSA-positiven Patienten mehr Mismatche bezüglich der Loci A, B und DR auf als bei DSA-negativen Patienten ($p = 0,003$).

| | DSA-negativ nach NTx (n = 506) | DSA-positiv nach NTx (n = 117) | p-Wert | fehlende Angaben |
|-----------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------|------------------|
| ABDR-Mismatche, n (%) | | | 0,003 | 6 |
| - 0 | 95 (18,3%) | 0 (0,0%) | | |
| - 1 | 45 (9,1%) | 7 (5,8%) | | |
| - 2 | 86 (17,3%) | 23 (19,2%) | | |
| - 3 | 116 (23,3%) | 38 (31,7%) | | |
| - 4 | 72 (14,5%) | 23 (19,2%) | | |
| - 5 | 63 (12,7%) | 18 (15,0%) | | |
| - 6 | 24 (4,8%) | 7 (5,8%) | | |

Tab. 8: HLA-Mismatche für die HLA-Antigene HLA-A, -B und -DR

6.3.2.3 Initiale Immunsuppression

Die am häufigsten verwendeten Therapieschemata zur initialen Immunsuppression umfassten eine Kombination aus Cyclosporin A oder Tacrolimus mit einem Steroid plus MMF bzw. MPA, es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit bzw. ohne DSA. DSA-positive Patienten erhielten häufiger eine Induktionstherapie mit ATG, ATG plus CD20-Antikörpern, CD20-Antikörpern oder IL2-Antikörpern plus CD20-Antikörpern. Ein größerer Anteil der DSA-negativen als der DSA-positiven erhielt IL2-Antikörper.

| | DSA-negativ nach NTx (n = 506) | DSA-positiv nach NTx (n = 117) | p-Wert | fehlende Angaben |
|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------|------------------|
| Basisimmunsuppression, n (%) | | | 0,14 | 31 |
| - CyA + Steroid + MMF oder MPA | 221 (46,0%) | 40 (35,7%) | | |
| - Tac + Steroid + MMF oder MPA | 233 (48,5%) | 64 (57,1%) | | |
| - Andere | 26 (5,4%) | 8 (7,1%) | | |
| Induktionstherapie, n (%) | | | <0,001 | 31 |
| - Keine | 149 (31,0%) | 21 (18,8%) | | |
| - ATG | 109 (22,7%) | 46 (41,1%) | | |
| - ATG + Anti-CD20 | 0 (0,0%) | 1 (0,9%) | | |
| - Anti-CD20 | 11 (2,3%) | 5 (4,5%) | | |
| - Anti-IL2 | 181 (37,7%) | 30 (26,8%) | | |
| - Anti-IL2 + Anti-CD20 | 30 (6,3%) | 9 (8,0%) | | |

Tab. 9: Initiale Immunsuppression nach NTx

6.3.2.4 Immunsuppression und Nierenfunktion beim ersten Ambulanzbesuch

Immunsuppression und Nierenfunktion beim ersten Ambulanzbesuch zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen DSA-positiven und DSA-negativen Patienten, mit Ausnahme einer gelegentlich bereits beendeten Steroidtherapie bei DSA-negativen Patienten.

| | DSA-negativ nach NTx (n = 506) | DSA-positiv nach NTx (n = 117) | p-Wert | fehlende Angaben |
|---|--------------------------------|--------------------------------|--------|------------------|
| Kortisontherapie 1. Ambulanzbesuch, n (%) | 461 (96,4%) | 110 (100,0%) | 0,045 | 35 |
| Tac-Spiegel 1. Ambulanzbesuch [ng/ml], Median (25.-75. Perzentil) | 10,0 (7,6-12,3) | 9,6 (8,3-11,5) | 0,49 | 302 |
| CyA-Spiegel 1. Ambulanzbesuch [ng/ml], Median (25.-75. Perzentil) | 164 (126-216) | 173 (126-227) | 0,79 | 372 |
| Kreatinin 1. Ambulanzbesuch [μ mol/l], Median (25.-75. Perzentil) | 149 (116-194) | 141 (111-194) | 0,34 | 40 |
| Kreatininclearance 1. Ambulanzbesuch [mg/min], Median (25.-75. Perzentil) | 46,3 (35,0-61,8) | 46,0 (37,0-57,9) | 0,52 | 161 |
| GFR 1. Ambulanzbesuch [ml/min], Median (25.-75. Perzentil) | | | | |
| - MDRD | 42 (32-51) | 43 (21-60) | 0,88 | 585 |
| - CKD | 37 (28-55) | 45 (27-55) | 0,55 | 554 |
| Leukozyten im Blut 1. Ambulanzbesuch [μ l], Median (25.-75. Perzentil) | 8360 (6410-10810) | 8275 (6435-10145) | 0,69 | 46 |
| Proteinurie 1. Ambulanzbesuch, n (%) | | | 0,17 | 297 |
| - < 30mg Albumin/g Kreatinin | 74 (28,7%) | 12 (17,6%) | | |
| - 30 - 300mg Albumin/ g Kreatinin | 152 (58,9%) | 45 (66,2%) | | |
| - > 300mg Albumin/ g Kreatinin | 32 (12,4%) | 11 (16,2%) | | |

Tab. 10: Immunsuppression und Nierenfunktion beim ersten Ambulanzbesuch nach NTx

6.3.3 Risikofaktoren nach der Transplantation

6.3.3.1 Bluttransfusionen

DSA-positive Patienten wurden häufiger nach oder während der Transplantation transfundiert als DSA-negative Patienten.

| | DSA-negativ nach NTx (n = 506) | DSA-positiv nach NTx (n = 117) | p-Wert | fehlende Angaben |
|-------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--------|---------------------|
| Transfusionen nach NTx, n (%) | 192 (37,9%) | 59 (50,4%) | 0,013 | 0 |

Tab. 11: Bluttransfusionen während oder nach NTx, berücksichtigt wurden Erythrozyten- oder Thrombozytenkonzentrate

6.3.3.2 Infektionen nach Transplantation

Für einen Zusammenhang zwischen einem DSA-Nachweis und einer Infektion nach der Transplantation zeigte sich ein nicht statistisch signifikanter Trend ($p = 0,060$). Die Analyse der einzelnen Infektionen ergab keinen Zusammenhang.

| | DSA-negativ nach NTx (n = 506) | DSA-positiv nach NTx (n = 117) | p-Wert | fehlende Angaben |
|--|-----------------------------------|-----------------------------------|--------|---------------------|
| Infektionen gesamt nach NTx, n (%) | 252 (49,8%) | 47 (40,2%) | 0,060 | 0 |
| CMV-Infektion nach NTx, n (%) | 75 (14,8%) | 11 (9,4%) | 0,13 | 0 |
| Polyomainfektion nach NTx, n (%) | 92 (18,2%) | 14 (12,0%) | 0,11 | 0 |
| Pos. Polyomascreening nach NTx (BK), n (%) | 47 (10,3%) | 12 (11,7%) | 0,68 | 62 |
| Harnwegsinfektion nach NTx, n (%) | 113 (22,3%) | 31 (26,5%) | 0,34 | 0 |
| Pyelonephritis nach NTx, n (%) | 9 (1,8%) | 3 (2,6%) | 0,58 | 0 |
| Urosepsis nach NTx, n (%) | 36 (7,1%) | 9 (7,7%) | 0,83 | 0 |

Tab. 12: Infektionen nach der Transplantation. Das Polyomascreening im Urin auf die BK-Variante fand während des ersten Ambulanzbesuchs statt oder wurde bei Transplantationen vor 2012 später nachgeholt.

6.3.3.3 Andere Neuerkrankungen nach Transplantation

Es ließ sich keine statistisch signifikante Assoziation zwischen Neuerkrankungen nach der Transplantation und der Bildung von DSA nachweisen (s. Tabelle 13). Ein akutes Nierenversagen war häufig und trat bei 84 der DSA-negativen (16,7%) und bei 24 der DSA-positiven Patienten (20,0%) auf. Die anderen nephrologischen und urologischen Erkrankungen betrafen meistens einzelne Patienten.

| | | DSA-negativ nach NTx (n = 506) | DSA-positiv nach NTx (n = 117) | p-Wert | fehlende Angaben |
|--|---|--------------------------------|--------------------------------|--------|------------------|
| Nephrologische und urologische Erkrankungen, n (%) | Akutes Nierenversagen | 81 (16,0%) | 23 (19,7%) | 0,34 | 0 |
| | Rekurrenz der Grunderkrankung | 14 (2,8%) | 2 (1,7%) | 0,52 | 0 |
| | Transplantatglomerulopathie | 19 (3,8%) | 8 (6,8%) | 0,14 | 0 |
| | Andere | 14 (2,8%) | 6 (5,1%) | 0,19 | 0 |
| | - Nephrosklerose | 3 (0,5%) | 0 (0,0%) | | |
| | - Rezidivierende chronische Harnstauung | 1 (0,2%) | 0 (0,0%) | | |
| | - Ureternekrose | 1 (0,2%) | 1 (0,9%) | | |
| | - Renale Mikroangiopathie | 7 (1,4%) | 3 (2,6%) | | |
| - HUS, aHUS | 2 (0,4%) | 1 (0,9%) | | | |
| - NAST | 4 (0,8%) | 1 (0,9%) | | | |
| Kardiovaskuläre Erkrankungen, n (%) | | 116 (22,9%) | 28 (23,9%) | 0,82 | 0 |
| Diabetes mellitus | | 53 (10,5%) | 10 (8,5%) | 0,53 | 0 |
| Malignom | | 74 (14,6%) | 18 (15,4%) | 0,84 | 0 |

Tab. 13: Neuerkrankungen im Zeitraum von der Nierentransplantation bis zum Beobachtungsende bzw. bis zur DSA-ED

6.3.3.4 Abstoßungsreaktionen

Über den gesamten Untersuchungszeitraum betrachtet hatten DSA-positive Patienten häufiger eine antikörpervermittelte Abstoßungsreaktion (ABMR). Eine Assoziation einer zellulären Abstoßungsreaktion zur Bildung von DSA zeigte sich nicht. Von den DSA-positiven Patienten zeigten vor der DSA-Erstdiagnose neun (7,7%) eine ABMR und 22 (18,8%) eine zelluläre Abstoßungsreaktion.

| | DSA-negativ nach NTx (n = 506) | DSA-positiv nach NTx (n = 117) | p-Wert | fehlende Angaben |
|----------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------|------------------|
| ABMR nach NTx, n (%) | 38 (14,7%) | 23 (30,3%) | 0,002 | 289 |
| TCMR nach NTx, n (%) | 119 (46,1%) | 31 (40,8%) | 0,41 | 289 |

Tab. 14: Abstoßungsreaktionen nach der Nierentransplantation

6.3.3.5 Infektionen im Jahr vor der DSA-Erstdiagnose

Knapp ein Drittel der DSA-positiven Patienten hatte nachweislich eine Infektion im Jahr vor der DSA-Erstdiagnose nach der Transplantation. Zwei von ihnen hatten präformierte DSA.

| | | DSA-positiv nach NTx, (n = 117) |
|---|---|--------------------------------------|
| Gesamt, n (%) | | 34 (29,1%) |
| Bakterielle Infektion ohne Antibiose, n (%) | | 3 (2,6%) |
| Bakterielle Infektion mit Antibiose, n (%) | Gesamt, n (%) Harnwegsinfektion, n (%) Pneumonie, n (%) | 19 (16,2%) 15 (12,8%) 5 (4,3%) |
| CMV-Infektion, n (%) | | 9 (7,7%) |
| Polyomavirusinfektion, n (%) | | 9 (7,7%) |
| EBV-Infektion, n (%) | | 2 (1,7%) |

Tab. 15: Infektionen nach NTx im Jahr vor der DSA-Erstdiagnose

6.3.3.6 Änderung der Immunsuppression nach Erreichen der Erhaltungstherapie im Jahr vor der DSA-Erstdiagnose

Bei 44 der Patienten mit positivem DSA-Nachweis wurde im Jahr vor der DSA-Erstdiagnose die Dosis des Calcineurin-Inhibitors oder des Steroids reduziert, was einem Anteil von 66,7% der DSA-positiven Transplantierten entspricht. Bei 27 Patienten (38,6%) wurde allein die Dosis des Steroids und bei 23 Patienten (22,8%) allein die Dosis des Calcineurin-Inhibitors reduziert. Zum Zeitpunkt der DSA-Erstdiagnose erhielten noch 86 der DSA-positiven Patienten (71,1%) ein Steroid.

| | DSA-positiv nach NTx (n = 117) | fehlende Angaben |
|---|--------------------------------|------------------|
| CNI oder Steroid reduziert 1J vor DSA-ED, n (%) | 44 (66,7%) | 51 |
| Steroid reduziert 1J vor DSA-ED, n (%) | 27 (38,6%) | 47 |
| CNI reduziert 1J vor DSA-ED, n (%) | 23 (22,8%) | 22 |
| Steroidtherapie bei DSA-ED, n (%) | 85 (72,6%) | 0 |

Tab. 16: Veränderungen der Immunsuppression im Jahr vor DSA-Erstdiagnose

6.3.3.7 Mangelnde Therapietreue

In den Daten fanden sich keine objektiven Größen zur Beurteilung der Therapietreue der Patienten, auch subjektive Angaben wurden nicht vermerkt. Daher reichte die Datengrundlage nicht zur Auswertung der Therapietreue der Patienten. Als einziger objektivierbarer Parameter konnte der gemessene CNI-Spiegel im Vergleich zum CNI-Zielspiegel erfasst werden, jedoch lagen nur für 31 Patienten ausreichende Informationen vor, weshalb diese Angabe hier nicht genannt wird.

6.4 Risikofaktoren in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des erstmaligen DSA-Nachweises

Tabelle 17 zeigt die Parameter, die im Hinblick auf den Zeitpunkt der DSA-Erstdiagnose nach den vier Untergruppen ausgewertet wurden.

| | | DSA-ED während NTx-Aufenthalt (n = 38) | DSA-ED zwischen Entlassung und 1J nach NTx (n = 15) | DSA-ED 2-4J nach NTx (n = 35) | DSA-ED ab 5.J nach NTx (n = 29) | p-Wert | fehlend |
|-------------------------------|---|--|---|-------------------------------|---------------------------------|--------|---------|
| Empfänger | Alter [Jahre], Median (25.-75. Perzentil) | 49 (40-58) | 61 (40-69) | 54 (38-66) | 40 (28-57) | 0,065 | 0 |
| | Geschlecht, n (%) | | | | | 0,082 | 0 |
| | - Männlich | 20 (52,6%) | 4 (26,7%) | 23 (65,7%) | 17 (58,6%) | | |
| | - Weiblich | 18 (47,4%) | 11 (73,3%) | 12 (34,3%) | 12 (41,4%) | | |
| ESP | n (%) | 6 (15,8%) | 5 (33,3%) | 9 (25,7%) | 2 (6,9%) | 0,11 | 0 |
| Schwangerschaft vor NTx | n (%) | 3 (37,5%) | 3 (75,0%) | 1 (50,0%) | 0 (0,0%) | 0,35 | 101 |
| ABO-Inkompatibilität | n (%) | 2 (5,3%) | 1 (6,7%) | 5 (14,3%) | 0 (0,0%) | 0,15 | 0 |
| Transfusionen | Vor NTx, n (%) | 5 (13,2%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 4 (13,8%) | 0,063 | 0 |
| | Nach NTx, n (%) | 26 (68,4%) | 8 (53,3%) | 14 (40,0%) | 11 (37,9%) | 0,040 | 0 |
| Transplantation vor NTx | Gesamt, n (%) | 20 (52,6%) | 4 (26,7%) | 5 (14,3%) | 6 (21,4%) | 0,002 | 1 |
| | Niere, n (%) | | | | | 0,013 | 1 |
| | - 1 | 15 (39,5%) | 2 (13,3%) | 3 (8,6%) | 3 (10,7%) | | |
| | - 2 | 3 (7,9%) | 2 (13,3%) | 0 (0,0%) | 3 (10,7%) | | |
| | - 3 | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 2 (5,7%) | 0 (0,0%) | | |
| | - 4 | 1 (2,6%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | | |
| Pankreas, n (%) | 1 (2,6%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0,55 | 0 | |
| | Andere, n (%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 1 (2,9%) | 0 (0,0%) | 0,50 | 0 |
| PRA vor NTx | Aktuell, Median (25.-75. Perzentil) | | | | | | |
| | - LCT | 0 (0-12) | 0 (0-2) | 0 (0-2) | 0 (0-1) | 0,56 | 20 |
| | - FT | 83 (52-96) | 0 (0-23) | 0 (0-0) | 0 (0-0) | <0,001 | 27 |
| | Maximal, Median (25.-75. Perzentil) | | | | | | |
| - LCT | 4 (0-22) | 8 (0-12) | 3 (0-16) | 1 (0-10) | 0,38 | 20 | |
| - FT | 83 (56-97) | 4 (0-23) | 0 (0-0) | 0 (0-0) | <0,001 | 27 | |
| Erkrankung vor NTx | Angeb. Nierenerkrankung, n (%) | 14 (36,8%) | 2 (13,3%) | 10 (29,4%) | 10 (34,5%) | 0,39 | 1 |
| | Glomerulonephritis, n (%) | 16 (42,1%) | 7 (46,7%) | 14 (41,2%) | 13 (44,8%) | 0,98 | 1 |
| | Interstitielle Nephritis, n (%) | 2 (5,3%) | 1 (6,7%) | 0 (0,0%) | 2 (6,9%) | 0,50 | 0 |
| | Diabetes m., n (%) | | | | | 0,59 | 1 |
| | - Typ 1 | 1 (2,6%) | 1 (6,7%) | 2 (5,9%) | 2 (6,9%) | | |
| | - Typ 2 | 3 (7,9%) | 1 (6,7%) | 3 (8,8%) | 0 (0,0%) | | |
| | - NODAT | 2 (5,3%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | | |
| | Nephrosklerose, n (%) | 5 (13,2%) | 0 (0,0%) | 5 (14,7%) | 0 (0,0%) | 0,081 | 1 |
| | HUS, n (%) | 1 (2,6%) | 1 (6,7%) | 2 (5,9%) | 0 (0,0%) | 0,54 | 1 |
| | Hämatologisch, n (%) | 4 (10,5%) | 1 (6,7%) | 8 (23,5%) | 1 (3,4%) | 0,081 | 1 |
| Arterieller Hypertonus, n (%) | 19 (50,0%) | 9 (60,0%) | 23 (67,6%) | 16 (57,1%) | 0,51 | 2 | |
| Malignom, n (%) | 3 (7,9%) | 2 (13,3%) | 3 (8,6%) | 3 (10,3%) | 0,93 | 0 | |

| | | DSA-ED während NTx- Aufenthalt (n = 38) | DSA-ED zwischen Entlassung und 1J nach NTx (n = 15) | DSA-ED 2-4J nach NTx (n = 35) | DSA-ED ab 5.J nach NTx (n = 29) | p-Wert | fehlend |
|---|--|---|--|--|--|-----------------|---------|
| Spender | Alter [Jahre], Median (25.-75. Perzentil) | 56 (44-62) | 62 (33-67) | 58 (48-66) | 48 (31-58) | 0,074 | 2 |
| | Geschlecht, n (%) - Männlich - Weiblich | 26 (68,4%) 12 (31,6%) | 11 (73,3%) 4 (26,7%) | 12 (35,3%) 22 (64,7%) | 17 (58,6%) 12 (41,4%) | 0,017 | 1 |
| Art der Spende | - Lebendspende, n (%) | 13 (34,2%) | 3 (20,0%) | 15 (42,9%) | 11 (37,9%) | 0,48 | 0 |
| | - Postmortal, n (%) | 25 (65,8%) | 12 (80,0%) | 20 (57,1%) | 18 (62,1%) | | |
| Immun- suppression nach NTx | Initial, n (%) - CyA + Steroid + MMF oder MPA - Tac + Steroid + MMF oder MPA - Andere | 4 (10,8%) 32 (86,5%) 1 (2,7%) | 7 (46,7%) 8 (53,3%) 0 (0,0%) | 18 (54,5%) 15 (45,5%) 0 (0,0%) | 11 (40,7%) 9 (33,3%) 7 (25,9%) | <0,001 | 5 |
| | Induktion, n (%) - Keine - ATG - ATG + Anti-CD20 - Anti-CD20 - Anti-IL2 - Anti-IL2 + Anti-CD20 | 0 (0,0%) 27 (73,0%) 1 (2,7%) 1 (2,7%) 3 (8,1%) 5 (13,5%) | 1 (6,7%) 9 (60,0%) 0 (0,0%) 1 (6,7%) 3 (20,0%) 1 (6,7%) | 7 (21,2%) 9 (27,3%) 0 (0,0%) 3 (9,1%) 11 (33,3%) 3 (9,1%) | 13 (48,1%) 1 (3,7%) 0 (0,0%) 0 (0,0%) 13 (48,1%) 0 (0,0%) | <0,001 | 5 |
| 1. Ambulanz- besuch | Immunsuppressions- schema, n (%) - CyA + MMF/MPA - Tac + MMF/MPA - Andere | 1 (2,9%) 33 (97,1%) 0 (0,0%) | 5 (33,3%) 8 (53,3%) 2 (13,3%) | 17 (50,0%) 17 (50,0%) 0 (0,0%) | 10 (37,0%) 10 (37,0%) 7 (25,9%) | <0,001 | 7 |
| | Kortison, n (%) | 34 (100%) | 15 (100%) | 34 (100%) | 27 (100%) | 1,00 | 7 |
| | Proteinurie, n (%) - A1: < 30mg/g* - A2: 30 - 300mg/g* - A3: > 300mg/g* | 4 (17,4%) 16 (69,6%) 3 (13,0%) | 3 (25,0%) 7 (58,3%) 2 (16,7%) | 3 (12,5%) 16 (66,7%) 5 (20,8%) | 2 (22,2%) 6 (66,7%) 1 (11,1%) | 0,95 | 49 |
| Änderung der Immun- suppression im Jahr vor DSA-ED | CNI oder Steroid reduziert, n (%) - präDSA - dnDSA | 0 (0,0%) 0 (0,0%) | 2 (14,3%) 12 (85,7%) | 0 (0,0%) 16 (59,3%) | 0 (0,0%) 11 (55,0%) | 0,083 0,020 | 55 |
| | Steroid reduziert, n (%) - präDSA - dnDSA | 0 (0,0%) 0 (0,0%) | 2 (14,3%) 12 (85,7%) | 0 (0,0%) 13 (46,4%) | 0 (0,0%) 0 (0,0%) | 0,083 <0,001 | 55 |
| | CNI reduziert, n (%) - präDSA - dnDSA | 0 (0,0%) 0 (0,0%) | 1 (7,7%) 2 (15,4%) | 0 (0,0%) 6 (21,4%) | 0 (0,0%) 11 (47,8%) | 0,001 0,021 | 20 |
| Immun- suppression bei DSA-ED | Steroidtherapie, n (%) | 36 (100,0%) | 11 (78,6%) | 19 (54,3%) | 12 (42,9%) | <0,001 | 4 |
| Infektionen vor DSA-ED nach NTx | Gesamt, n (%) | 10 (26,3%) | 7 (46,7%) | 16 (45,7%) | 14 (48,3%) | 0,21 | 0 |
| | CMV, n (%) | 1 (2,6%) | 2 (13,3%) | 5 (14,3%) | 3 (10,3%) | 0,34 | 0 |
| | Polyomavirus, n (%) | 0 (0,0%) | 4 (26,7%) | 6 (17,1%) | 4 (13,8%) | 0,026 | 0 |
| | Polyomascreening Urin (BK), n (%) | 4 (12,1%) | 2 (13,3%) | 5 (15,2%) | 1 (4,5%) | 0,68 | 14 |
| | Harnwegsinfektion, n (%) | 8 (21,1%) | 3 (20,0%) | 10 (28,6%) | 10 (34,5%) | 0,59 | 0 |
| | Pyelonephritis, n (%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 3 (10,3%) | 0,025 | 0 |
| | Urosepsis, n (%) | 3 (7,9%) | 0 (0,0%) | 3 (8,6%) | 3 (10,3%) | 0,66 | 0 |

| | | DSA-ED während NTx-Aufenthalt (n = 38) | DSA-ED zwischen Entlassung und 1J nach NTx (n = 15) | DSA-ED 2-4J nach NTx (n = 35) | DSA-ED ab 5.J nach NTx (n = 29) | p-Wert | fehlend |
|---|--|--|---|-------------------------------|---------------------------------|--------|---------|
| Nephrologische und urologische Erkrankungen vor DSA-ED nach NTx | Akutes Nierenversagen, n (%) | 6 (15,8%) | 1 (6,7%) | 7 (20,0%) | 9 (31,0%) | 0,23 | 0 |
| | Rekurrenz der Grunderkrankung, n (%) | 1 (2,6%) | 0 (0,0%) | 1 (2,9%) | 0 (0,0%) | 0,75 | 0 |
| | Transplantatglomerulopathie, n (%) | 1 (2,6%) | 0 (0,0%) | 4 (11,4%) | 3 (10,3%) | 0,28 | 0 |
| | Andere, n (%) | 4 (10,5%) | 0 (0,0%) | 1 (2,9%) | 1 (3,4%) | 0,31 | 0 |
| Andere Neuerkrankungen vor DSA-ED nach NTx | Kardiovaskuläre Erkrankungen, n (%) | 6 (15,8%) | 5 (33,3%) | 5 (14,3%) | 12 (41,4%) | 0,033 | 0 |
| | Diabetes mell., n (%) | 4 (10,5%) | 1 (6,7%) | 1 (2,9%) | 4 (13,8%) | 0,44 | 0 |
| | Malignome, n (%) | 4 (10,5%) | 4 (26,7%) | 3 (8,6%) | 7 (24,1%) | 0,16 | 0 |
| Infektionen im Jahr vor DSA-ED nach NTx | Gesamt, n (%) | 1 (2,6%) | 7 (46,6%) | 16 (45,7%) | 6 (20,7%) | <0,001 | 0 |
| | Bakterielle Infektion mit Antibiose, n (%) | 1 (2,6%) | 5 (33,3%) | 10 (28,6%) | 3 (10,3%) | 0,005 | 0 |
| | CMV-Infektion, n (%) | 0 (0,0%) | 3 (20,0%) | 5 (14,3%) | 1 (3,4%) | 0,026 | 0 |
| | Polyomavirusinfektion, n (%) | 0 (0,0%) | 2 (13,3%) | 6 (17,1%) | 1 (3,4%) | 0,030 | 0 |
| | EBV-Infektion, n (%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 2 (6,9%) | 0,10 | 0 |
| Abstoßungsreaktion nach NTx | ABMR gesamt, n (%) | 8 (33,3%) | 3 (33,3%) | 7 (29,2%) | 5 (26,3%) | 0,96 | 41 |
| | ABMR vor DSA-ED, n (%) | 1 (14,3%) | 2 (33,3%) | 3 (15,8%) | 3 (17,6%) | 0,79 | 68 |
| | TCMR gesamt, n (%) | 7 (29,2%) | 5 (55,6%) | 11 (45,8%) | 8 (42,1%) | 0,49 | 41 |
| | TCMR vor DSA-ED, n (%) | 4 (57,1%) | 4 (66,7%) | 6 (31,6%) | 8 (47,1%) | 0,40 | 68 |

Tab. 17: Risikofaktoren für den Zeitpunkt der DSA-Erstdiagnose; * = bezogen auf Albumin im Urin pro Kreatinin im Urin, Diabetes mell. = Diabetes mellitus

6.4.1 DSA-Erstdiagnose während des stationären Transplantationsaufenthaltes

Im Vergleich mit den anderen Subgruppen ließen sich statistisch signifikante Assoziationen zwischen folgenden Risikofaktoren und dem DSA-Erstnachweis während des stationären Transplantationsaufenthaltes feststellen: Besonders viele Patienten mit Vortransplantationen im Allgemeinen und mit vorherigen Nierentransplantationen im Speziellen befanden sich in dieser Untergruppe ($p = 0,002$ und $p = 0,013$). Je früher die DSA nachgewiesen wurden, desto häufiger hatten diese Patienten während oder nach der Transplantation Bluttransfusionen erhalten ($p = 0,040$). Sowohl der vor Transplantation aktuelle PRA-Wert als auch der vor der Transplantation maximale PRA-Wert lagen nach Festphasentest für diese Untergruppe im Median bei 83% (LCT aktuell: 0%, LCT maximal: 4%). Die vor der Transplantation aktuellen Mediane aller anderen Untergruppen lagen nach Festphasentest bei 0% (LCT: 0%). Dieser Zusammenhang ist statistisch signifikant

($p < 0,001$). Die Untersuchungen der Vorerkrankungen vor der Transplantation ergaben lediglich für hämatologische Vorerkrankungen und Nephrosklerosen einen nicht signifikanten Trend zum DSA-Erstnachweis während des Transplantationsaufenthaltes (und in den Jahren zwei bis vier nach der Transplantation). Die initiale immunsuppressive Therapie bestand für 86,5% dieser Untergruppe aus einer Kombination aus Tacrolimus, einem Steroid und MMF oder MPA, während in den anderen Untergruppen eher Cyclosporin A, ein Steroid und MMF oder MPA verwendet wurde ($p < 0,001$). Patienten mit früher DSA-Diagnose erhielten statistisch signifikant häufiger eine zusätzliche Induktionstherapie, besonders häufig mit ATG. Je später der DSA-Erstnachweis, umso höher der Anteil der Patienten ohne weitere immunsuppressive Therapie. Zu erwarten gewesen wäre ein Zusammenhang zwischen niedriger Immunsuppression und der Bildung von DSA. Möglicherweise liegt hier eine umgekehrte Kausalität vor: Patienten mit hohem immunologischem Risiko erhielten eine stärkere Immunsuppression und gehörten zugleich zu den Risikopatienten für eine DSA-Bildung. Demnach stünde die Immunsuppression in der vorliegenden Studie nicht direkt, sondern indirekt im Zusammenhang mit der DSA-Bildung bei diesen Patienten.

6.4.2 DSA-Erstdiagnose innerhalb des ersten postoperativen Jahres aber nach dem Transplantationsaufenthalt

Der Anteil an weiblichen Organempfängern lag in dieser Untergruppe bei 73,3%, wohingegen er in den anderen Untergruppen und in der Gruppe der DSA-negativen Transplantierten meistens zwischen einem Drittel und der Hälfte der Gruppengröße betrug. Beide Zusammenhänge waren nicht statistisch signifikant, zeigten aber einen Trend ($p = 0,065$ und $p = 0,082$). Patienten dieser Untergruppe erkrankten - ebenso wie Patienten im zweiten bis vierten Jahr nach der Transplantation - häufiger an einer Infektion im Jahr vor der DSA-Erstdiagnose als Patienten ab dem fünften Jahr nach der Transplantation oder während des stationären Aufenthaltes ($p < 0,001$), dies betraf insbesondere die bakteriellen Infektionen mit antibiotischer Therapie ($p = 0,005$) und die Polyomavirusinfektionen ($p = 0,030$).

6.4.3 DSA-Erstdiagnose innerhalb des zweiten bis vierten Jahres nach der Transplantation

Die Untersuchungen der Vorerkrankungen vor der Transplantation ergaben keine statistisch signifikanten Zusammenhänge. Lediglich in Bezug auf hämatologische Vorerkrankungen und Nephrosklerosen zeigten sie einen Trend zum DSA-Erstnachweis während des Transplantationsaufenthaltes und in den Jahren zwei bis vier nach der Transplantation. Patienten mit DSA-Erstnachweis in den Jahren zwei bis vier nach der Transplantation bekamen eher Transplantate von Spenderinnen ($p = 0,017$). Eine Infektion im Jahr vor der DSA-Erstdiagnose betraf Patienten dieser Untergruppe - ebenso wie Patienten im ersten Jahr nach der Transplantation - häufiger als Patienten ab dem fünften Jahr nach der Transplantation oder während des stationären Aufenthaltes ($p < 0,001$).

6.4.4 DSA-Erstdiagnose ab dem fünften Jahr nach der Transplantation

Die Prävalenz der meisten untersuchten Neuerkrankungen stieg mit der Beobachtungszeit, sodass die Untergruppe mit DSA-Erstdiagnose ab dem fünften Jahr nach der Transplantation die prozentual höchste Rate an Neuerkrankungen aufwies. Einzig Malignome und Diabetes mellitus traten prozentual in etwa gleich häufig in den Untergruppen mit früheren Zeitpunkten der ersten positiven DSA-Nachweise auf. Die Patienten, die ab dem fünften Jahr nach Transplantation DSA entwickelten, schienen mit einem nicht signifikanten Trend jünger zu sein als die anderen DSA-positiven Patienten. Mit Ausnahme der Untergruppe der Patienten mit DSA-Erstdiagnose während des stationären Aufenthaltes waren die Patienten im Median jünger, je später die DSA-Erstdiagnose fiel. Patienten mit DSA-Erstdiagnose ab dem fünften Jahr nach Transplantation erhielten mit einer Wahrscheinlichkeit von 25,9% initial nach der Transplantation eine andere immunsuppressive Therapie als die Kombination aus Tacrolimus oder Cyclosporin A mit Kortison und MMF oder MPA. Im Jahr vor der DSA-Erstdiagnose erkrankten sie signifikant häufiger an Pyelonephritiden als die Patienten anderer Untergruppen ($p = 0,025$). Die Prävalenz der meisten untersuchten Neuerkrankungen stieg mit der Beobachtungszeit, sodass die Untergruppe mit DSA-Erstdiagnose ab dem fünften Jahr nach Transplantation die prozentual höchste Rate an Neuerkrankungen aufwies. Einzig Malignome und Diabetes mellitus traten prozentual in etwa gleich

häufig in den Untergruppen mit früheren Zeitpunkten der ersten positiven DSA-Nachweise auf.

7 Diskussion

7.1 Häufigkeit spenderspezifischer Antikörper

In dieser Studie betrug die Prävalenz von DSA nach der Transplantation 18,8% (117 von 623 Patienten), die Prävalenz der de novo DSA lag bei 13,8%. In der Literatur variieren die Angaben für die Prävalenz von DSA bei vergleichbaren Studienkollektiven. Bei großen Studien an deutschen Transplantatzentren zeigte sich eine ähnliche Verteilung des Alters und des Geschlechts von Spendern und Empfängern sowie der Anzahl an (Nieren-) Vortransplantationen^{35,52}. Die Verteilung von Lebendspenden und postmortalen Spenden betrug, wie auch in der Jahresstatistik von *Eurotransplant* beschrieben, etwa ein Drittel zu zwei Drittel⁵³. Terasaki, Ozawa und Castro beschreiben in ihrer Studie an 1239 Patienten des *Imperial College Kidney and Transplant Centre* in den USA eine durchschnittliche Prävalenz von 23%. Sie stellen einen Einfluss der Art der DSA-Testung auf die Höhe der Prävalenz fest: In der Testung der identischen Proben liegt der von ihnen errechnete Anteil der DSA-positiven Patienten mittels ELISA bei durchschnittlich 15,9% und mittels Luminex© bei 25,7%⁵⁴. Ursächlich dafür sind die unterschiedlichen Sensitivitäten und Spezifitäten der verschiedenen diagnostischen Verfahren (vgl. 3.7 Labordiagnostische Bestimmung der HLA-Antikörper). Lachmann et al. wiesen bei 9,0% von 1014 in Berlin transplantierten Patienten DSA nach. Sie untersuchten postmortal gespendete deutsche Nieren, der DSA-Nachweis erfolgte über ELISA-Testungen⁵⁵. In der vorliegenden Studie wurde der DSA-Screening-Test bis zum 20.02.2014 als ELISA und ab dem 21.02.2014 als Luminex©-Screeningtest durchgeführt, weshalb es im Februar 2014 zu einem sprunghaften Anstieg der DSA-Erstdiagnosen kam.

Eine zu der vorliegenden Studie sehr ähnliche Prävalenz von de novo DSA von 15,4% aus einem Gesamtkollektiv von 597 in Griechenland Nierentransplantierten wird in einer Studie von Lionaki et al. aus dem Jahr 2013 dargelegt⁵⁶. Auch Willicombe et al. verzeichneten einen prozentualen Anteil an Patienten mit de novo DSA von 18,2% unter den 505 eingeschlossenen Patienten des *Imperial College Kidney and Transplant Centre*, allerdings wurden in der retrospektiv durchgeführten Studie HLA-inkompatible Transplantationen mit positiven Kreuzproben ausgeschlossen⁵⁷.

Die meisten DSA-Erstdiagnosen (45,3% aller DSA-Erstdiagnosen) wurden innerhalb des ersten Jahres nach der Transplantation gestellt (32,5% bereits während des stationären Transplantationsaufenthaltes). Die Auftrittswahrscheinlichkeit für DSA im ersten Jahr nach der Transplantation lag somit bei 8,5% (6,1% noch während des Transplantationsaufenthaltes und 2,4% zwischen Entlassung und Ende des ersten postoperativen Jahres).

Unter alleiniger Berücksichtigung der de novo DSA lag der Wert bei 4,2% (2,1% und 2,1%). Mit zunehmendem zeitlichen Abstand zur Transplantation nahm die Anzahl an neuen DSA-Erstdiagnosen ab. In der Literatur werden recht stark variierende Auftrittswahrscheinlichkeiten veröffentlicht, vor allem für den Zeitraum bis zu einem Jahr nach der Transplantation. Rebellato et al. beschreiben in ihrem Paper aus dem Jahre 2011 in ihrer in den USA durchgeführten Studie eine Inzidenz von de novo DSA von 12,1% und eine durchschnittliche jährliche Inzidenz von 4,7%⁵⁸. Eine Inzidenz von 11% für de novo DSA im ersten Jahr nach der Transplantation wird 2013 in einer ebenfalls US-amerikanischen Studie von Everly et al. beschrieben⁵⁹. Beide Studien verzeichnen eine deutliche Abnahme der jährlichen Inzidenz von DSA mit jedem weiteren Jahr nach Transplantation^{58,59}. Auch Gschwendtner berichtet in seiner deutschen Studie von einer maximalen Wahrscheinlichkeit einer DSA-Erstdiagnose innerhalb des ersten halben Jahres nach der Transplantation³⁵.

Etwa ein Prozent aller untersuchter Patienten wurde trotz präformierter DSA transplantiert. Gschwendtner berichtet von etwas mehr als 5% Patienten mit präformierten DSA³⁵. In einer anderen Studie mit 239 Teilnehmern wurden präformierte DSA am Tag der Nierentransplantation bei 37 Patienten (15,5%) nachgewiesen⁶⁰. In der vorliegenden Studie wurden alle 27 nach der Transplantation erneut messbaren präformierten DSA bereits innerhalb des ersten Jahres nach der Transplantation erneut nachgewiesen, überwiegend noch während des Transplantationsaufenthaltes. Die Wahrscheinlichkeit eines erneuten DSA-Nachweises nach der Transplantation ist demnach innerhalb des ersten postoperativen Jahres am größten und nimmt im weiteren Verlauf ab. Bei 7 der 27 Patienten mit präformierten DSA fiel mindestens eine DSA-Testung zwischen der Transplantation und dem erneuten DSA-Nachweis negativ aus.

In der vorliegenden Studie sanken bei etwa einem Fünftel der DSA-positiven Patienten die DSA im Verlauf unter die Nachweisgrenze, vier Fünftel der DSA blieben nachweisbar. Persistierende DSA gehen mit einem schlechteren langfristigen Transplantationserfolg einher⁶¹.

DSA können ein weites Spektrum an Effekten auf Allotransplantate ausüben, der Schaden kann inapparent sein oder in einen Transplantatfunktionsverlust münden. Daher kann das langfristige Ergebnis für ein Transplantat nicht allein durch den Nachweis zirkulierender DSA ausreichend beurteilt werden. Genauere Aussagen zu den detektierten DSA zu treffen, ist laut Lefaucheur eine der drängendsten Notwendigkeiten für ein besseres langfristiges Ergebnis. Dabei scheinen nicht alle DSA dasselbe Risiko für einen Transplantatverlust mit sich zu bringen, einige DSA könnten klinisch irrelevant sein⁶². Als mögliche Unterscheidungskriterien zwischen relevanten und irrelevanten DSA werden unter anderem die Bindungsstärke der DSA, ihre Kapazität Komplement zu binden und die IgG Unterklassen diskutiert⁶³, eindeutige Ergebnisse gibt es derzeit noch nicht. Eine regelmäßige Kontrolle von DSA wird, besonders bei bereits diagnostizierten DSA oder bei Vorliegen von bestimmten Risikofaktoren, empfohlen⁶⁴.

Die Zeitspanne, in der die Transplantationen stattfanden, war weit gefasst von 1986 bis 2016. Mit der Zunahme an Erkenntnissen besonders im immunologischen und laborchemischen Bereich über die letzten Jahre und Jahrzehnte waren die Daten zu den neueren Transplantationen häufig detaillierter als die zu den älteren Transplantationen. Die Kontrolluntersuchungen der Nierentransplantierten waren in den ersten Jahren nach der Transplantation in der Regel engmaschig, mit der Zeit wurden die Abstände zwischen den Kontrolluntersuchungen vor allem bei unauffälligen Verläufen größer. Wahrscheinlich wurden einige DSA-Erstdiagnosen später gestellt, als die DSA tatsächlich erstmalig aufgetreten waren. Außerdem wurden die Parameter retrospektiv anhand unterschiedlicher Quellen erhoben und wiesen besonders bei den Verlaufsparemtern der Immunsuppression, der Neuerkrankungen und der Nierenfunktion Lücken auf.

Weil DSA eine bedeutsame Rolle für den langfristigen Transplantaterfolg spielen und auch Jahre bis Jahrzehnte nach einer Transplantation auftreten können (in der vorliegenden Studie bis über 20 Jahre nach der Transplantation), sollten Transplantierte auf lange Sicht regelmäßig untersucht und auf DSA getestet werden. Das Intervall der DSA-Kontrolluntersuchungen sollte unmittelbar nach der Transplantation am kleinsten sein, da hier die größte Gefahr der DSA-Bildung besteht. Ein negativer DSA-Nachweis bedeutet keinesfalls einen langfristigen Schutz vor DSA, weshalb auch in diesen Fällen DSA-Testungen weiterhin regelmäßig durchgeführt werden sollten.

7.2 Risikofaktoren für die Bildung von DSA

DSA-positive Patienten wurden mit mehr Mismatches transplantiert als DSA-negative Patienten. Dieses Ergebnis ist plausibel, da mit zunehmender Anzahl der Mismatches die Wahrscheinlichkeit einer DSA-Bildung steigt^{27,65}. Die PRA-Werte gemessen im Festphasentest fielen höher als im LCT aus, was in der höheren Sensitivität des Festphasentests begründet liegt⁶⁶. Präformierte DSA sind ein Risikofaktor für DSA nach der Transplantation, da diese Patienten bereits vor der Transplantation gegen das Transplantat immunisiert sind. In dieser Studie hatten 23,9% aus der Gruppe der DSA-positiven Patienten präformierte DSA. Ein hoher PRA-Wert vor der Transplantation war mit einer höheren Wahrscheinlichkeit eines DSA-Nachweises nach der Transplantation assoziiert. Es ist bekannt, dass präformierte DSA mit einem hohen PRA-Wert vor der Transplantation assoziiert sind⁵². Eine Ursache für die Assoziation hoher PRA-Werte vor der Transplantation mit einem DSA-Nachweis nach der Transplantation ist daher die höhere Wahrscheinlichkeit für präformierte DSA bei Patienten mit hohem PRA. Eine andere Möglichkeit ist, dass hochimmunisierte Patienten auch weitere, vor der Transplantation nicht messbare Immunisierungen aufweisen, welche durch die Transplantation geboostert werden.

Laut anderer Studien begünstigen immunisierende Ereignisse höhere PRA-Werte^{24,34}. Dazu passen die Ergebnisse dieser Studie, dass der prozentuale Anteil der positiven DSA-Nachweise erstens nach vorheriger Transplantation

größer war als bei Ersttransplantation und zweitens mit zunehmender Anzahl an Nierentransplantationen im Vorfeld stieg. Nach zuvor erfolgter (Nieren-) Transplantation war die Untergruppe mit DSA-Erstdiagnose während des Transplantationsaufenthaltes signifikant größer, als die anderen Untergruppen es waren. Das ist vereinbar mit der Boosterung von Antikörpern, die bereits vor der Transplantation vorhanden waren, aber unter der Nachweisgrenze lagen.

Der Einfluss von Vortransplantationen anderer Organe auf die Bildung von DSA konnte aufgrund der geringen Fallzahl nicht ausreichend gut beurteilt werden.

Schwangerschaften und Bluttransfusionen vor der Transplantation zeigten überraschenderweise keine Assoziation mit einem Nachweis von DSA. Allerdings wiesen die zugrundeliegenden Daten wahrscheinlich Lücken auf: Standardmäßig in Datenbanken erfasste Daten wie demographische Angaben und Vortransplantationen waren leichter zu erheben als andere Daten aus dem Zeitraum vor der Transplantation. Bluttransfusionen nach der Transplantation wurden umfassender als vor der Transplantation erfasst und ergaben in ihrer Auswertung eine Assoziation mit dem Nachweis von DSA mit 50,4 vs. 37,9% ($p = 0,013$).

Transfusionen nach der Transplantation begünstigen laut mehreren Studien die Bildung von DSA^{14,67}, weshalb die Indikation zur Transfusion von transplantierten Patienten vorsichtig gestellt werden sollte.

Eine Sensitivierung der Patienten durch eine Schwangerschaft, durch Vortransplantationen oder Bluttransfusionen muss Einfluss auf die immunsuppressive Therapie haben, da sie das Risiko zur DSA-Bildung erhöht. Bei passender Therapie stellt sie so keine Kontraindikation zur Transplantation dar.

Die Therapietreue durch die Patienten konnte in dieser Studie nicht ermittelt werden, da es hierfür keine Aufzeichnungen in ausreichender Fallzahl gab. Jedoch wäre es interessant, sie weiter zu erforschen, da DSA öfter bei nicht-adhärenenten als bei therapietreuen Patienten nachweisbar sind³².

Außerdem wurden in dieser Studie die Infektionen und Neuerkrankungen nach der Transplantation bis zur DSA-Erstdiagnose für die DSA-positiven Patienten und bis zum Ende des Beobachtungszeitraums für die DSA-negativen Patienten verglichen. Dadurch war der untersuchte Zeitraum der DSA-negativen Patienten im Schnitt deutlich länger. Nach diesem Vergleich stellte diese Studie keinen statistisch

signifikanten Zusammenhang zwischen Infektionen und anderen Neuerkrankungen nach der Transplantation und dem Nachweis von DSA fest.

In der Literatur werden besonders eine Aktivierung des Immunsystems, beispielsweise durch virale Infektionen⁶⁸, als auch ischämischer Schaden des Transplantats als Risikofaktoren für eine DSA-Bildung angesehen⁶². Die unterschiedliche Länge der Zeiträume könnte das Ergebnis dieser Studie verzerren. Passend dazu war der Anteil der Infektionen und Neuerkrankungen in der Untergruppe mit DSA-Erstnachweis ab dem fünften Jahr nach der Transplantation unter den DSA-positiven Patienten am höchsten. Andererseits zeigte sich kein Unterschied im Vergleich der DSA-negativen Patienten gegenüber den DSA-positiven Patienten mit DSA-Erstdiagnose ab dem fünften Jahr nach der Transplantation. Generell sollten Nierentransplantierte vor Infektionen geschützt werden, indem sie beispielsweise auf die Dringlichkeit einer ausreichenden Hygiene und ein vor Ansteckungen schützendes Verhalten hingewiesen werden. Die Impfpfehlungen sollten geprüft und Impfungen gegebenenfalls nachgeholt werden (auch bereits in der Vorsorge).

In einer zukünftigen Studie sollte zur besseren Aussagekraft ein für die zu vergleichenden Gruppen gleich großer zeitlicher Beobachtungszeitraum gewählt werden.

Besonders Polyomaviruserkrankungen und CMV-Erkrankungen gelten als Risikofaktoren zur Entstehung von DSA^{32,69}. Die Primärinfektion mit dem Polyomavirus (BK und JC) findet meistens asymptomatisch in der Kindheit statt, 80% der Erwachsenen hatten Kontakt zu dem Virus. Die BK-Virusvariante persistiert in den Zellen der Nierentubuli. Später kann das Virus vor allem bei Immunschwäche reaktiviert werden, besonders gefährdet sind Nierentransplantierte. Die Verläufe können im besten Fall asymptomatisch sein und im schlimmsten Fall als BK-assoziierte Nephropathie zum Transplantatverlust führen⁷⁰. Statistisch signifikant fiel eine Häufung an Polyomavirusinfektionen mit dem erstmaligen DSA-Nachweis zwischen Entlassung aus dem Transplantationsaufenthalt und dem ersten postoperativen Jahr zusammen, mit zunehmend späterem Zeitpunkt der DSA-Erstdiagnose sank die Inzidenz der Polyomavirusinfektionen. Während des Transplantationsaufenthaltes erkrankte niemand an einer Polyomavirusinfektion. Laut Pinto und Dobson erleben 30 bis 50%

der Nierentransplantierten eine BK-Polyomavirus-Reaktivierung innerhalb der ersten drei Monate nach Transplantation⁷⁰. Während eine Infektion häufig ist und etwa 70 bis 90% der Erwachsenen Kontakt mit dem Polyomavirus hatten, ist die Morbidität der Erstinfektion gering. Eine Reaktivierung wird besonders durch eine Immunsuppression begünstigt und kann zu einem Transplantatverlust führen⁷¹. Eine BK-Polyomavirus Nephropathie wird bei 5 bis 10% der Nierentransplantierten diagnostiziert und steht in Zusammenhang mit einem Transplantatverlust während der ersten Jahre nach der Transplantation⁷².

Insgesamt war die Datengrundlage zur Auswertung der Infektionen nicht sehr genau. Es blieb unklar, ob insbesondere bei den ambulanten Kontrollterminen alle Infektionen erfragt und in die Krankenakte aufgenommen wurden. Besonders virale Infektionen ohne medikamentöse Therapie könnten nicht erhoben worden sein. Auch bleibt fraglich, ob sich die Patienten bei der Kontrolluntersuchung dezidiert an alle Infektionen in der Zeit seit ihrem letzten Kontrolltermin erinnerten. Auch andere Neuerkrankungen könnten beispielsweise in den Gesprächen in der Ambulanz nicht vollständig erfasst worden sein. Für die Auswertung von Infektionen in Bezug auf den zeitlichen Auftritt der DSA standen meistens nur kleine Fallzahlen zur Verfügung.

Von den DSA-positiven Patienten erkrankten 29,1% an einer Infektion im Jahr vor der DSA-Erstdiagnose, es handelte sich vor allem um bakterielle Harnwegsinfektionen und Pneumonien, die mit Antibiotika therapiert wurden. Infektionen stellen einen Risikofaktor für die Entwicklung von DSA dar^{62,73}, da beispielsweise die immunsuppressive Therapie reduziert wird⁷³. Patienten mit DSA-Erstdiagnose ab dem fünften Jahr nach der Transplantation erkrankten laut der vorliegenden Studie seltener an Infektionen im Jahr vor der DSA-Erstdiagnose. Dieses kann auf die mit zunehmendem zeitlichen Abstand zur Transplantation schlechtere Datenlage für den Zeitraum ein Jahr vor der DSA-Erstdiagnose zurückzuführen sein. Allerdings ist die immunsuppressive Therapie in den meisten Fällen im Vergleich zur Anfangszeit nach der Transplantation niedriger dosiert.

Die DSA-positiven Patienten bekamen initial häufiger zusätzlich zur Standardimmunsuppression eine immunsuppressive Therapie verschrieben als DSA-negative Patienten (81,2% versus 69%). Bis zum ersten Ambulanzbesuch wurden sie außerdem häufiger mit Kortison behandelt (100,0% versus 96,4%). Zu

erwarten wäre eher eine gegenteilige Assoziation gewesen: bei geringerer immunsuppressiver Therapie steigt die Wahrscheinlichkeit eines DSA-Nachweises³². Eine mögliche Erklärung für die Ergebnisse der vorliegenden Studie ist, dass besonders Hochrisikopatienten eine stärkere immunsuppressive Therapie erhielten und dennoch DSA entwickelten. Demnach hätte man möglicherweise die Betroffenen noch stärker immunsupprimieren sollen, um die Entstehung der DSA zu verhindern.

Es konnte kein Unterschied der beiden Gruppen zwischen der Gabe von Tacrolimus oder Cyclosporin A mit einem Steroid und MMF bzw. MPA festgestellt werden. In einer pädiatrischen Studie wurde ebenfalls kein Unterschied in der Gabe von Tacrolimus oder Cyclosporin A in Bezug auf die Entstehung von DSA beobachtet⁷⁴. Bei etwa einem Drittel der DSA-positiven Patienten wurde die immunsuppressive Therapie im Jahr vor der DSA-Erstdiagnose reduziert. Eine Reduktion dieser Therapie geht mit einem höheren Risiko der DSA-Bildung einher³². Die Reduktion der initialen Immunsuppression hin zur Erhaltungstherapie kann sich über einen Zeitraum von bis zu 18 Monaten erstrecken, weshalb die Patienten mit DSA-Erstdiagnose während des Transplantationsaufenthaltes nicht ausgewertet werden konnten. Außerdem wurden keine Änderungen der immunsuppressiven Therapie in diesem Zeitraum erhoben, sondern erst ab dem ersten Ambulanzbesuch.

Unmittelbar nach der Transplantation ist die immunsuppressive Therapie am höchsten dosiert, dann wird sie reduziert. Dieser Prozess zieht sich in der Regel über mehrere Monate hin⁴⁹. Die planmäßige Reduktion der Immunsuppression in der frühen Phase nach der Transplantation verzerrte bei Patienten mit DSA-Erstdiagnose in diesem Zeitraum die Ergebnisse. Es konnte aufgrund der Datenlage keine Unterscheidung zwischen nach Therapieschema geplanter und aus anderen Gründen durchgeführter Immunsuppressionsreduktion gemacht werden. Dennoch scheint die frühe Phase nach der Transplantation besonders vulnerabel für die DSA-Bildung bei verringerter immunsuppressiver Therapie zu sein.

Bei der Dosierung der immunsuppressiven Therapie müssen Nutzen und Schaden sehr genau abgewogen werden. Es gilt, die Minimierung des Risikos zur Entstehung der DSA innerhalb des ersten Jahres nach der Transplantation durch eine ausreichend hohe immunsuppressive Therapie gegen die möglichen langfristigen

Folgen abzuwägen. Aktuell gibt es keine eindeutige Meinung, ob das Risiko einer Transplantatschädigung durch DSA größer ist als die Nebenwirkungen einer erhöhten Immunsuppression es sind. Manche Studien berichten von keinen nachteiligen Effekten einer höher dosierten Immunsuppression bei DSA-positiven Patienten oder Patienten mit hohem DSA-Risiko^{75,76}. Eskandary et al. hingegen schreiben 2018 für ihr österreichisches Studienkollektiv von einem fehlenden Schutz vor Transplantatverlust bei verstärkter Immunsuppression mittels Bortezomib in einer Dosierung, die nicht mit einem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen einhergeht⁷⁷.

Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen der DSA-positiven und der DSA-negativen Gruppe in Bezug auf AB0-inkompatible Transplantationen. In mehreren Studien konnte ein protektiver Einfluss einer AB0-inkompatiblen Nierentransplantation auf die Bildung DSA festgestellt werden (besonders auf die Bildung eines HLA-DR Antikörpers). Allerdings erhielten die meisten der AB0-inkompatibel Transplantierten eine höhere immunsuppressive Therapie^{78,79}.

Die Gruppe der DSA-positiven Patienten verzeichnete prozentual mehr als doppelt so häufig eine antikörpervermittelte Abstoßungsreaktion (ABMR) wie die Gruppe der DSA-negativen Patienten. In der aktuellen Literatur wird von einem statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen einer ABMR und DSA ausgegangen^{47,80}. Zhang führt die ABMR als führenden Grund eines Transplantatverlusts auf. Laut seines Artikels aus dem Jahr 2018 verursachen präformierte DSA hyperakute und früh akute ABMR, wohingegen de novo DSA spät akute und chronische ABMR sowie Transplantatglomerulopathien herbeiführen⁶².

Zu zellulären Abstoßungsreaktionen wurde kein Zusammenhang gefunden, auch in der Literatur wird der Zusammenhang von DSA und zellulären Abstoßungsreaktionen als gering angesehen⁴⁷.

Abstoßungsreaktionen wurden auf der Grundlage von Biopsien bestimmt. Eine Biopsie erfolgte nicht routinemäßig, sondern bei Verdacht auf ein krankhaftes Geschehen. Dementsprechend gingen Biopsien häufig mit einer Abstoßungsreaktion einher. Möglicherweise blieben klinisch inapparente Abstoßungen unentdeckt. Die DSA- und Biopsie-Untersuchungen wurden nicht

engmaschig genug durchgeführt, um beurteilen zu können, ob eine ABMR oder die DSA zuerst auftraten.

Der arterielle Hypertonus schien in der vorliegenden Studie ein protektiver Faktor für die Bildung von DSA zu sein. Hierzu lässt sich keine vergleichbare Literatur finden. Der gefundene Zusammenhang erscheint jedoch als unwahrscheinlich und könnte durch multiples Testen zufällig entstanden sein.

Ebenfalls wurde eine Assoziation von DSA-Bildung mit dem Vorliegen hämatologischer Vorerkrankungen ausgewertet, der bei genauerer Untersuchung der einzelnen hämatologischen Vorerkrankungen nur für das Vorliegen von APC Resistenzen (insgesamt 15 Erkrankte) und MGUS (insgesamt neun Erkrankte) bestätigt wurde. Auch dieser Zusammenhang könnte durch multiples Testen entstanden sein. Die Fallzahl der hämatologischen Vorerkrankungen war in dieser Studie sehr gering und die Auswertung ist damit nicht sehr aussagekräftig. In der Literatur finden sich lediglich Hinweise, dass insbesondere Thrombophilien Risikofaktoren für eine Transplantation darstellen⁸¹. In Zukunft bietet sich gegebenenfalls eine weiterführende Untersuchung mit ausgewählten hämatologisch vorerkrankten Nierentransplantierten an.

Passend zu den Ergebnissen dieser Studie wird in der Literatur kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem medianen Alter des Empfängers und dem Vorhandensein von DSA beschrieben^{35,52,82}. Hingegen haben Kinder ein größeres Risiko zur Entwicklung von DSA als Erwachsene. In der Literatur findet sich eine Studie an 48 Kindern (im Median 12 Jahre alt) mit einer Prävalenz der DSA von 56,3%⁸³. Dieser Umstand könnte darauf zurückzuführen sein, dass bei jungen Patienten, insbesondere bei Kindern, mit ihrem im Vergleich zu Erwachsenen aktiveren Immunsystem die Bildung von DSA wahrscheinlicher ist. Auch von Moos et al. stellten 2019 an ihrem schweizerischen Studienkollektiv fest, dass erwachsene Transplantatempfänger ein niedrigeres Risiko zur Entwicklung von de novo DSA als Kinder haben, und führen dies auf die reduziertere Aktivität des Immunsystems im Alter zurück⁸⁴. Wiebe et al. fanden in Kanada ebenfalls heraus, dass in ihrer Studie die DSA-positiven Patienten jünger waren als die DSA-negativen Patienten. Ihr Patientenkollektiv war mit 42 bzw. 33 Jahren im Schnitt jünger als in der vorliegenden Studie, 14% der eingeschlossenen

Studienteilnehmer waren Kinder⁸⁵. O'Leary et al. erkannten in einer internationalen Vergleichsstudie ein jüngeres Alter von unter 50 Jahren als Risikofaktor für die Entstehung von DSA³². In der vorliegenden Studie war möglicherweise die Altersspanne, in der sich die meisten Transplantierten befanden (25. bis 75. Perzentil: 40 bis 62 Jahre), zu eng, um eine statistische Signifikanz des Alters belegen zu können. Außerdem sind mittels ESP vergebene Transplantate schlechter gematcht, was einen Vorteil der über 65-Jährigen ausgleichen könnte. Der relative Anteil an Frauen war in der Gruppe der DSA-positiven Transplantierten mit einem nicht signifikanten Trend höher als in der Gruppe der DSA-negativen, besonders in der Untergruppe der DSA-Erst Diagnosen zwischen Entlassung aus dem Transplantationsaufenthalt und dem ersten postoperativen Jahr. Verschiedene Studien sehen einen Zusammenhang zwischen dem weiblichen Geschlecht und einem höheren Risiko der DSA-Bildung^{86,87}. In der Literatur lassen sich jedoch kontroverse Ergebnisse finden, der Zusammenhang scheint allenfalls recht gering zu sein. Für das weibliche Geschlecht als Risikofaktor aber spricht die mögliche Sensibilisierung durch Schwangerschaften⁴⁷.

Die Spender der DSA-positiven Gruppe waren, wie auch die Empfänger, nicht signifikant älter als die Spender der DSA-negativen Patienten. In Bezug auf das Alter des Empfängers oder des Spenders ließ sich in mehreren Studien, auch mit in das Studienkollektiv eingeschlossenen Kindern, kein signifikanter Einfluss auf die Entwicklung von DSA feststellen^{85,88}. Strommen et al. fanden in ihrer pädiatrischen Studie (n = 67) in den USA aus dem Jahr 2019 einen Zusammenhang zwischen der DSA-Bildung und einem höheren Alter des Spenders⁷⁴. Aufgrund des unterschiedlichen Studienkollektivs lassen sich jedoch keine direkten Vergleiche zu der vorliegenden Studie ziehen.

Gut die Hälfte der Nieren sowohl der DSA-positiven als auch der DSA-negativen Patienten stammte von männlichen Spendern. Die Analyse der Untergruppen nach Zeitpunkt des DSA-Erstnachweises zeigte, dass für die meisten Untergruppen der Anteil der von Männern gespendeten Organe bei etwa zwei Dritteln lag. Lediglich die Gruppe mit DSA-Erstnachweis in den Jahren zwei bis vier nach der Transplantation unterschied sich hiervon, der Anteil der Männer betrug nur ein

Drittel. Vergleichbare Untersuchungen und Ergebnisse ließen sich bisher nicht finden, möglicherweise ist der ausgewertete Zusammenhang zufällig entstanden.

Ob das Spenderorgan lebend oder postmortal entnommen worden war, schien nicht mit einem DSA-Nachweis in Zusammenhang zu stehen. Früher war die Rate an Abstoßungen für postmortal entnommene Nieren höher, jedoch gibt es heutzutage kaum einen Unterschied mehr zwischen lebend und postmortal gespendeten Organen in Bezug auf Abstoßungsreaktionen⁴⁷.

Als Risikofaktoren ergaben sich in dieser Studie insbesondere Vortransplantationen, Transplantation bei Vorliegen von mehreren HLA-Mismatchen und Bluttransfusionen nach der Transplantation. DSA-positive Patienten erhielten öfter eine stärkere Immunsuppression nach der Transplantation. Besonders Risikopatienten sollten engmaschig kontrolliert und die immunsuppressive Therapie sollte ausreichend hoch eingestellt werden. Die Indikation von Bluttransfusionen sollte zurückhaltend gestellt werden. Dies bestätigt die Ergebnisse anderer Studien. Im Vergleich zu vielen anderen Publikationen ist ein Vorteil der vorliegenden Studie die Größe des Studienkollektivs von 623 eingeschlossenen Patienten, welches über einen sehr langen Zeitraum beobachtet worden ist. Einzelne Ausreißer in den Daten fielen dadurch weniger stark ins Gewicht und langfristige Zusammenhänge konnten untersucht werden. Außerdem wurden zahlreiche Parameter erhoben, sodass insgesamt eine sehr große Datenmenge zur Auswertung zur Verfügung stand. Nachteilig war, dass nicht alle Parameter von jedem eingeschlossenen Patienten erhoben werden konnten.

8 Zusammenfassung

Die Nierentransplantation stellt die beste Therapieoption bei terminaler Niereninsuffizienz dar. Für ein langfristig erfolgreiches Ergebnis muss immunsuppressiv therapiert werden, um eine Abstoßung des Transplantates zu verhindern. Eine zentrale Rolle dieser Reaktion spielen gegen HLA-Antigene gerichtete *Donorspezifische Antikörper* (DSA), auf die daher regelmäßig getestet werden sollte. Diese Studie befasst sich mit den epidemiologischen Grundlagen der Prävalenz und der Inzidenz von DSA und untersucht Risikofaktoren für ihren Auftritt. Es handelt sich um eine retrospektive monozentrische Studie. Es wurden alle Patienten eingeschlossen, die in dem Zeitraum von 2010 bis 2016 mindestens einmal mit funktionierendem Nierentransplantat in der nephrologischen Ambulanz des UKSH, Campus Lübeck, untersucht und auf HLA-Antikörper getestet worden waren.

Das Studienkollektiv bestand aus 623 Patienten, die durchschnittlich 51 Jahre alt, zu zwei Dritteln männlich und überwiegend europäischer Herkunft waren. Bei 506 Patienten (81,2%) blieben alle DSA-Nachweise nach der Transplantation negativ, bei 117 Patienten (18,8%) war der Test auf DSA mindestens einmal nach der Transplantation positiv. Von den DSA-positiven Transplantierten entwickelten 38 (32,5%) ihre DSA noch während des Transplantationsaufenthaltes und 15 (12,8%) zwischen der Entlassung aus dem Aufenthalt und dem ersten postoperativen Jahr. Bei 35 Patienten (29,9%) fand der DSA-Erstnachweis in den Jahren zwei bis vier und bei 29 Patienten (24,8%) ab dem fünften Jahr nach Transplantation statt.

Präformierte DSA wiesen 32 Patienten (27,4%) auf. Alle 27 Patienten mit präformierten DSA, die auch nach der Transplantation positiv auf DSA getestet wurden, erhielten diesen Nachweis bereits innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation. Im Verlauf sanken die DSA von 20 der 117 nach Transplantation DSA-positiven Transplantierten (17,1%) unter die Nachweisgrenze. Risikofaktoren für einen DSA-Nachweis nach der Transplantation waren Vortransplantationen (vor allem für einen DSA-Erstnachweis während des Transplantationsaufenthaltes), eine Transplantation bei Vorliegen von mehreren HLA-Mismatches und Bluttransfusionen nach der Transplantation. DSA-positive Patienten, insbesondere mit früher DSA-Entwicklung, erhielten signifikant häufiger eine stärkere Immunsuppression nach Transplantation. Antikörpervermittelte Abstoßungsreaktionen traten häufiger bei Patienten mit DSA als ohne DSA auf. Als

klinische Konsequenz ergibt sich die Notwendigkeit einer engmaschigen Betreuung der Transplantierten und regelmäßige Kontrolle auf DSA. Besonders in den ersten Jahren nach der Transplantation scheint das Risiko der DSA-Entwicklung hoch zu sein, weshalb Nierentransplantierte insbesondere in der frühen Phase nach der Transplantation regelmäßig auf DSA untersucht werden sollten. Da DSA auch Jahrzehnte nach der Transplantation noch gebildet werden können, lohnt sich eine lange Nachbeobachtungszeit und Transplantatnachsorge. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für DSA (Vortransplantierte und Patienten, die nach Transplantation transfundiert wurden) sollte verstärkt auf eine ausreichende immunsuppressive Therapie geachtet werden.

9 Literaturverzeichnis

1. Bargman JM, Skorecki K, Gabriels G, et al. Chronische Niereninsuffizienz. In: *D. Kasper, A. Fauci, S. Hauser, D. Longo, J. Jameson, J. Loscalzo, N. Suttorp, M. Möckel, B. Siegmund, M. Dietel (Hrsg.): Harrisons Innere Medizin*. 19. Auflag. Berlin; 2016:2225-2238.
2. Gerd Herold. *Innere Medizin 2021 - Herold*. Köln; 2021.
3. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global prevalence of chronic kidney disease - A systematic review and meta-analysis. Remuzzi G, ed. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158765. doi:10.1371/journal.pone.0158765
4. Hatzinger M, Stastny M, Grützmacher P, Sohn M. The history of kidney transplantation. *Urologe*. 2016;55(10):1353-1359. doi:10.1007/s00120-016-0205-3
5. Castro JE. Clinical renal transplantation: a review. *J R Soc Med*. 1978;71(1):44-49.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/344878><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1436396>. Accessed May 6, 2019.
6. Dangoor JY, Hakim DN, Singh RP, Hakim NS. Transplantation: A brief history. *Exp Clin Transplant*. 2015;13(1):1-5. doi:10.6002/ect.2014.0258
7. Warren DS, Zachary AA, Sonnenday CJ, et al. Successful Renal Transplantation across Simultaneous ABO Incompatible and Positive Crossmatch Barriers. *Am J Transplant*. 2004;4(4):561-568.
doi:10.1111/j.1600-6143.2004.00364.x
8. Alelign T, Ahmed MM, Bobosha K, Tadesse Y, Howe R, Petros B. Kidney Transplantation: The Challenge of Human Leukocyte Antigen and Its Therapeutic Strategies. 2018. doi:10.1155/2018/5986740
9. Azzi J, Milford EL, Sayegh MH, et al. Transplantation in der Therapie des Nierenversagens. In: *D. Kasper, A. Fauci, S. Hauser, D. Longo, J. Jameson, J. Loscalzo, N. Suttorp, M. Möckel, B. Siegmund, M. Dietel (Hrsg.): Harrisons Innere Medizin*. 19. Auflag. Berlin; 2016:2246-2255.

10. Eurotransplant International Foundation. Eurotransplant. <https://www.eurotransplant.org/>. Published 2021. Accessed January 24, 2021.
11. Mayer G, Persijn GG. Eurotransplant kidney allocation system (ETKAS): Rationale and implementation. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(1):2-3. doi:10.1093/ndt/gfi269
12. Malvezzi P, Jouve T, Noble J, Rostaing L. Desensitization in the Setting of HLA-Incompatible Kidney Transplant. *Exp Clin Transplant*. 2018;16(4):367-375. http://ectrx.org/forms/ectrxcontentshow.php?doi_id=10.6002/ect.2017.0355.
13. Delanaye P, Weekers L, Dubois BE, et al. Outcome of the living kidney donor. *Nephrol Dial Transpl*. 2012;27:41-50. doi:10.1093/ndt/gfr669
14. Althaf MM, El Kossi M, Jin JK, Sharma A, Halawa AM. Human leukocyte antigen typing and crossmatch: A comprehensive review. *World J Transplant*. 2017;7(6):339-348. doi:10.5500/wjt.v7.i6.339
15. Lorent M, Foucher Y, Kerleau K, et al. The EKITE network (epidemiology in kidney transplantation-a European validated database): an initiative epidemiological and translational European collaborative research. 2019. doi:10.1186/s12882-019-1522-8
16. Khalil MAM, Tan J, Khan TFT, Khalil MAU, Azmat R. Dual Kidney Transplantation: A Review of Past and Prospect for Future. *Int Sch Res Not*. 2017;2017:2693681. doi:10.1155/2017/2693681
17. Arend SM, Mallat MJK, Westendorp RJW, Van Der Woude FJ, Van Es LA. Patient survival after renal transplantation; more than 25 years follow-up. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12(8):1672-1679. doi:10.1093/ndt/12.8.1672
18. Nepom GT, Kamradt T, Kasper DL, et al. Der Haupthistokompatibilitätskomplex. In: *D. Kasper, A. Fauci, S. Hauser, D. Longo, J. Jameson, J. Loscalzo, N. Suttorp, M. Möckel, B. Siegmund, M. Dietel (Hrsg.): Harrison's Innere Medizin*. 19. Auflag. Berlin; 2016. <https://eref.thieme.de/cockpits/0/0/coHarrison0004/4-95>.

19. Fehr T, Stussi G. ABO-incompatible kidney transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2012;17(4):376-385. doi:10.1097/MOT.0b013e328355f013
20. Schmitz JL. HLA Typing Using Molecular Methods. In: Coleman WB, Tsongalis GJ, eds. *Molecular Diagnostics - For the Clinical Laboratorian*. Humana Press; 2006:485-493. doi:https://doi.org/10.1385/1592599281
21. Haynes BF, Soderberg KA, Fauci AS, et al. Einführung in das Immunsystem. In: *Harrisons Innere Medizin*. 19. Auflag. ; 2016. <https://eref.thieme.de/cockpits/0/0/coHarrison0004/4-94>.
22. Garces JC, Giusti S, Staffeld-Coit C, Bohorquez H, Cohen AJ, Loss GE. Antibody-Mediated Rejection: A Review. *Ochsner J*. 2017:46-55.
23. Tait BD. Detection of HLA antibodies in organ transplant recipients - triumphs and challenges of the solid phase bead assay. *Front Immunol*. 2016;7(DEC). doi:10.3389/fimmu.2016.00570
24. Hussain M, Mukarram Bashir M, Tipu HN, Dawood M, Alam M. Frequency of Panel Reactive Antibodies (PRA) among Renal Transplant Recipients and its Effect Modifiers. *J Coll Physicians Surg Pakistan*. 2016;2020(09):966-969. doi:10.29271/jcpsp.2020.09.966
25. Reindl-Schwaighofer R, Heinzl A, Kainz A, et al. Contribution of non-HLA incompatibility between donor and recipient to kidney allograft survival: genome-wide analysis in a prospective cohort. *Lancet*. 2019;393(10174):910-917. doi:10.1016/S0140-6736(18)32473-5
26. Kanda J. Effect of HLA mismatch on acute graft-versus-host disease. *Int J Hematol*. 2013;98(3):300-308. doi:10.1007/s12185-013-1405-x
27. Manski CF, Tambur AR, Gmeiner M. Predicting kidney transplant outcomes with partial knowledge of HLA mismatch. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(41):20339-20345. doi:10.1073/pnas.1911281116
28. Wiebe C, Nickerson PW. Human leukocyte antigen molecular mismatch to risk stratify kidney transplant recipients. *Curr Opin Organ Transplant*. 2020;25(1):8-14. doi:10.1097/MOT.0000000000000714

29. Hirai T, Furusawa M, Omoto K, Ishida H, Tanabe K. Analysis of predictive and preventive factors for de Novo DSA in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2014;98(4):443-450. doi:10.1097/TP.0000000000000071
30. Haarberg KMK, Tambur AR. Detection of donor-specific antibodies in kidney transplantation. *Br Med Bull*. 2014;110(1):23-34. doi:10.1093/bmb/ldu005
31. Tait BD, Süsal C, Gebel HM, et al. Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and Non-HLA antibodies in transplantation. *Transplantation*. 2013;95(1):19-47. doi:10.1097/TP.0b013e31827a19cc
32. O'Leary JG, Samaniego M, Barrio MC, et al. The influence of immunosuppressive agents on the risk of de novo Donor-Specific HLA antibody production in solid organ transplant recipients. *Transplantation*. 2016;100(1):39-53. doi:10.1097/TP.0000000000000869
33. Ferrari-Lacraz S, Tiercy J, Villard J. Detection of anti-HLA antibodies by solid-phase assay in kidney transplantation : friend or foe ? *Tissue Antigens*. 2012:315-325. doi:10.1111/j.1399-0039.2012.01853.x
34. Kurtulmuş Y, Ayna TK, Soyöz M, et al. Comparison of anti-HLA antibodies of kidney transplant candidates with chronic renal failure by two different methods: Flow-PRA and Luminex PRA. In: *Transplantation Proceedings*. Vol 45. ; 2013:875-877. doi:10.1016/j.transproceed.2013.02.074
35. Gschwendtner DJ. Klinische Relevanz Donor-spezifischer Antikörper bei Patienten nach Nierentransplantation. 2018.
36. Bidwell DE, Buck AA, Diesfeld HJ, et al. The enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). *Bull World Health Organ*. 1976:55-65.
37. Raem A, Rauch P. *Immunoassays*. Springer Spektrum; 2007. <https://www.candor-bioscience.de/methoden/immunoassays/>.
38. Lin A V. Direct ELISA. *Methods Mol Biol*. 2015;1318:61-67. doi:10.1007/978-1-4939-2742-5_6
39. Süsal C, Opelz G, Morath C. Role and Value of Luminex-Detected HLA Antibodies before and after Kidney Transplantation. *Transfus Med Hemotherapy*. 2013;40:190-195. doi:10.1159/000351314

40. Lusco MA, Fogo AB, Najafian B, Alpers CE. AJKD Atlas of Renal Pathology: Acute T-Cell-Mediated Rejection. 2016. doi:10.1053/j.ajkd.2016.03.004
41. Halloran PF. T Cell-mediated Rejection of Kidney Transplants: A Personal Viewpoint. *Am J Transplant.* 2010;10(5):1126-1134. doi:10.1111/j.1600-6143.2010.03053.x
42. Cozzi E, Colpo A, De Silvestro G. The mechanisms of rejection in solid organ transplantation. *Transfus Apher Sci.* 2017;56(4):498-505. doi:10.1016/j.transci.2017.07.005
43. Naik RH, Shawar SH. Renal Transplantation Rejection. *StatPearls Publ.* 2020;01:1.
http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=medp&AN=31971715http://pmt-eu.hosted.exlibrisgroup.com/openurl/46KIB_INST/46KIB_INST_services_page?sid=OVID:medline&id=pmid:31971715&id=doi:&issn=&isbn=&volume=&issue=&spage=&pages=&date. Accessed April 29, 2021.
44. Loupy A, Lefaucheur C. Antibody-Mediated Rejection of Solid-Organ Allografts. Ingelfinger JR, ed. *N Engl J Med.* 2018;379(12):1150-1160. doi:10.1056/NEJMra1802677
45. Davis S, Cooper JE. Acute antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients. *Transplant Rev.* 2017;31(1):47-54. doi:10.1016/j.trre.2016.10.004
46. Montgomery RA, Loupy A, Segev DL. Antibody-mediated rejection: New approaches in prevention and management. *Am J Transplant.* 2018;18:3-17. doi:10.1111/ajt.14584
47. Pratschke J, Dragun D, Hauser IA, et al. Immunological risk assessment: The key to individualized immunosuppression after kidney transplantation. *Transplant Rev.* 2016;30(2):77-84. doi:10.1016/j.trre.2016.02.002
48. Lim MA, Kohli J, Bloom RD. Immunosuppression for kidney transplantation: Where are we now and where are we going? *Transplant Rev.* 2017;31(1):10-17. doi:10.1016/j.trre.2016.10.006

49. Neuwirt H, Rudnicki M, Schratzberger P, Pirklbauer M, Kronbichler A, Mayer G. Immunosuppression after renal transplantation. *Memo - Mag Eur Med Oncol.* 2019;12(3):216-221. doi:10.1007/s12254-019-0507-4
50. Naesens M, Kuypers DRJ, Sarwal M. In-Depth Review Calcineurin Inhibitor Nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:481-508. doi:10.2215/CJN.04800908
51. Waikar SS, Bonventre J V. Nieren- und Harnwegserkrankungen. In: *D. Kasper, A. Fauci, S. Hauser, D. Longo, J. Jameson, J. Loscalzo, N. Suttorp, M. Möckel, B. Siegmund, M. Dietel (Hrsg.): Harrisons Innere Medizin.* 19. Auflag. Berlin; 2016:2210-2307.
52. Ziemann M, Altermann W, Angert K, et al. Preformed Donor-Specific HLA Antibodies in Living and Deceased Donor Transplantation. *CJASN.* 2019;14:1056-1066. doi:10.2215/CJN.13401118
53. Eurotransplant International Foundation. *Kidney Transplants (Living Donor) in All ET , by Year , by Donor-Recipient Relationship.;* 2021. <https://www.eurotransplant.org/statistics/yearly-statistics/>.
54. Terasaki PI, Ozawa M, Castro R. Four-year follow-up of a prospective trial of HLA and MICA antibodies on kidney graft survival. *Am J Transplant.* 2007;7(2):408-415. doi:10.1111/j.1600-6143.2006.01644.x
55. Lachmann N, Terasaki PI, Budde K, et al. Anti-Human Leukocyte Antigen and Donor-Specific Antibodies Detected by Luminex Posttransplant Serve as Biomarkers for Chronic Rejection of Renal Allografts. *Transplantation.* 2009;87(10):1505-1513. doi:10.1097/TP.0b013e3181a44206
56. Lionaki S, Panagiotellis K, Iniotaki A, Boletis JN. Incidence and clinical significance of de novo donor specific antibodies after kidney transplantation. *Clin Dev Immunol.* 2013;2013. doi:10.1155/2013/849835
57. Willicombe M, Brookes P, Sergeant R, et al. De Novo DQ Donor-Specific Antibodies Are Associated With a Significant Risk of Antibody-Mediated Rejection and Transplant Glomerulopathy. *Transplant J.* 2012;94(2):172-177. doi:10.1097/TP.0b013e3182543950

58. Rebellato L, Everly M, Haisch C, et al. A report of the Epidemiology of De Novo Donor-specific Anti-HLA-Antibodies (DSA) in “Low-Risk” Renal Transplant Recipients. In: *Clinical Transplants 2011.* ; 2011. terasaki.org/store/CH32-Rebellato.
59. Everly MJ, Rebellato LM, Haisch CE, et al. Incidence and Impact of De Novo Donor-Specific Alloantibody in Primary Renal Allografts. *Transplantation.* 2013;95(3):410-417. doi:10.1097/TP.0b013e31827d62e3
60. Caillard S, Becmeur C, Gautier-Vargas G, et al. Pre-existing donor-specific antibodies are detrimental to kidney allograft only when persistent after transplantation. *Transpl Int.* 2017;30(1):29-40. doi:10.1111/tri.12864
61. DeVos JM, Patel SJ, Burns KM, et al. De novo donor specific antibodies and patient outcomes in renal transplantation. *Clinical Transplantation.* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22755430/>. Published 2011. Accessed May 8, 2021.
62. Zhang R. Donor-Specific Antibodies in Kidney Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(1):182-192. doi:10.2215/CJN.00700117
63. Lefaucheur C, Viglietti D, Mangiola M, Loupy A, Zeevi A. From Humoral Theory to Performant Risk Stratification in Kidney Transplantation. 2017. doi:10.1155/2017/5201098
64. Almeshari K, Pall A, Chaballout A, et al. Targeted monitoring of donor-specific HLA antibodies following renal transplantation. *Clinical Transplantation.* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22755437/>. Published 2011. Accessed May 2, 2021.
65. Williams RC, Opelz G, Weil EJ, McGarvey CJ, Chakkera HA. The Risk of Transplant Failure With HLA Mismatch in First Adult Kidney Allografts 2: Living Donors, Summary, Guide. *Transplant Direct.* 2017;3(5):e152. doi:10.1097/txd.0000000000000664
66. Bray RA, Gebel HM. Strategies for human leukocyte antigen antibody detection. *Curr Opin Organ Transplant.* 2009;14(4):392-397. doi:10.1097/MOT.0b013e32832d31c7

67. Hassan S, Regan F, Brown C, et al. Shared alloimmune responses against blood and transplant donors result in adverse clinical outcomes following blood transfusion post–renal transplantation. *Am J Transplant*. 2019;19(6):1720-1729. doi:10.1111/ajt.15233
68. Brooks A, Rebellato L, Briley K, et al. *De Novo DSA Positivity Is Associated with a Higher Rate of Post-Transplant Bacterial and Viral Infections.*; 2017. <https://atcmeetingabstracts.com/abstract/de-novo-dsa-positivity-is-associated-with-a-higher-rate-of-post-transplant-bacterial-and-viral-infections/>. Accessed April 24, 2021.
69. Couzi L, Pitard V, Moreau JF, Merville P, Déchanet-Merville J. Direct and indirect effects of cytomegalovirus-induced $\gamma\delta$ T cells after kidney transplantation. *Front Immunol*. 2015;6(JAN). doi:10.3389/fimmu.2015.00003
70. Pinto M, Dobson S. BK and JC virus: A review. *J Infect*. 2014;68(SUPPL1). doi:10.1016/j.jinf.2013.09.009
71. Hirsch HH, Drachenberg CB, Steiger J, Ramos E. Polyomavirus-associated Nephropathy in Renal Transplantation: Critical Issues of Screening and Management. 2013. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6388/>. Accessed July 18, 2021.
72. Bouatou Y, Nguyen TQ, Roelofs JJTH, et al. A Multicenter Application of the 2018 Banff Classification for BK Polyomavirus-associated Nephropathy in Renal Transplantation. *Transplantation*. 2019;103(12):2692-2700. doi:10.1097/TP.0000000000002712
73. Patel SJ, Kuten SA, Knight RJ, Graviss EA, Nguyen D, Gaber OA. Incidence and Factors Associated with De Novo DSA After BK Viremia in Renal Transplant Recipients - PubMed. *Clin Transplant*. 2016:103-109. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28564527/>. Accessed April 24, 2021.
74. Strommen AM, Moss MC, Goebel J, Bock M. Donor-specific antibodies in a pediatric kidney transplant population—Prevalence and association with antiproliferative drug dosing. *Pediatr Transplant*. 2019;23(6). doi:10.1111/petr.13511

75. Bachelet T, Visentin J, Davis P, et al. The incidence of post-transplant malignancies in kidney transplant recipients treated with Rituximab. *Clin Transplant*. 2021;35(2). doi:10.1111/ctr.14171
76. Good-Weber M, Roos M, Mueller TF, Rüsi B, Fehr T. Tailored immunosuppression after kidney transplantation - a single center real-life experience. *BMC Nephrol*. 2020;21(1). doi:10.1186/s12882-020-02137-5
77. Eskandary F, Regele H, Baumann L, et al. A Randomized Trial of Bortezomib in Late Antibody-Mediated Kidney Transplant Rejection. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(2):591-605. doi:10.1681/ASN.2017070818
78. Okada M, Watarai Y, Iwasaki K, et al. Lower incidence of de novo donor-specific antibodies against HLA-DR in ABO-incompatible renal transplantation. *Hum Immunol*. 2019;80(3):169-175. doi:10.1016/j.humimm.2018.12.004
79. Kobayashi T, Okada M, Iwasaki K, et al. Beneficial effect of ABO incompatibility on de novo DSA production after kidney transplantation. *Transplantation*. 2018;102(Supplement 7):S409-S410. doi:10.1097/01.tp.0000543183.31812.e7
80. Aubert O, Loupy A, Hidalgo L, et al. Antibody-mediated rejection due to preexisting versus de Novo donor-specific antibodies in kidney allograft recipients. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(6):1912-1923. doi:10.1681/ASN.2016070797
81. Marques IB, Silva R d. M, Moraes CE, et al. Screening for inherited and acquired thrombophilia prior to renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(suppl 1):i498-i516. doi:10.1093/ndt/gft155
82. Klimaschewski S. Klinische Relevanz einer Desensibilisierung vor ABO-inkompatibler Nierentransplantation bzw . bei Vorliegen Donor-spezifischer HLA- Antikörper. 2016.
83. Hayde N, Solomon S, Caglar E, Ge J, Qama E, Colovai A. C1q-binding DSA and allograft outcomes in pediatric kidney transplant recipients. *Pediatr Transplant*. November 2020. doi:10.1111/petr.13885

84. Von Moos S, Schalk G, Mueller TF, Laube G. Age-associated decrease in de novo donor-specific antibodies in renal transplant recipients reflects changing humoral immunity. *Immun Ageing*. 2019;16(1):9. doi:10.1186/s12979-019-0149-8
85. Wiebe C, Gibson IW, Blydt-Hansen TD, et al. Evolution and clinical pathologic correlations of de novo donor-specific HLA antibody post kidney transplant. *Am J Transplant*. 2012;12(5):1157-1167. doi:10.1111/j.1600-6143.2012.04013.x
86. Parajuli S, Joachim E, Alagusundaramoorthy S, et al. Donor-Specific Antibodies in the Absence of Rejection Are Not a Risk Factor for Allograft Failure. *Kidney Int Reports*. 2019;4:1057-1065. doi:10.1016/j.ekir.2019.04.011
87. Redondo-Pachón D, Pérez-Sáez MJ, Mir M, et al. Impact of persistent and cleared preformed HLA DSA on kidney transplant outcomes. *Hum Immunol*. 2018;79(6):424-431. doi:10.1016/j.humimm.2018.02.014
88. Hill GS, Nochy D, Bruneval P, et al. Donor-specific antibodies accelerate arteriosclerosis after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(5):975-983. doi:10.1681/ASN.2010070777

10 Anhang

10.1 Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| <i>Abbildung 1: Schematische Darstellung eines direkten ELISAs.</i> | 7 |
| <i>Abbildung 2: Prinzip des Luminex©-Testes.</i> | 8 |
| <i>Abbildung 3: Anzahl der HLA-Mismatches für HLA-A, -B, -DR.</i> | 22 |
| <i>Abbildung 4: Anzahl der HLA-Mismatches nach HLA-Loci.</i> | 22 |
| <i>Abbildung 5: Zeitpunkte der DSA-Erstdiagnosen.</i> | 24 |
| <i>Abbildung 6: Inzidenz der DSA nach der Transplantation.</i> | 25 |

10.2 Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| <i>Tabelle 1: Inzidenz der DSA nach Untergruppen.</i> | 23 |
| <i>Tabelle 2: Veränderungen der MFI bei den DSA-positiven Patienten.</i> | 25 |
| <i>Tabelle 3: Demographische Daten der Empfänger.</i> | 26 |
| <i>Tabelle 4: Immunisierende Ereignisse.</i> | 27 |
| <i>Tabelle 5: PRA-Werte aktuell und maximal vor Transplantation.</i> | 27 |
| <i>Tabelle 6: Vorerkrankungen bis NTx.</i> | 28 |
| <i>Tabelle 7: Demographische Daten der Spender.</i> | 29 |
| <i>Tabelle 8: HLA-Mismatches für die HLA-Antigene HLA-A, -B und -DR.</i> | 29 |
| <i>Tabelle 9: Initiale Immunsuppression nach NTx.</i> | 30 |
| <i>Tabelle 10: Immunsuppression und Nierenfunktion beim ersten Ambulanzbesuch nach NTx.</i> | 30 |
| <i>Tabelle 11: Bluttransfusionen während oder nach NTx.</i> | 31 |
| <i>Tabelle 12: Infektionen nach der Transplantation.</i> | 31 |
| <i>Tabelle 13: Neuerkrankungen im Zeitraum von der Nierentransplantation bis zum Beobachtungsende bzw. bis zur DSA-ED.</i> | 32 |
| <i>Tabelle 14: Abstoßungsreaktionen nach der Nierentransplantation.</i> | 32 |
| <i>Tabelle 15: Infektionen nach NTx im Jahr vor der DSA-Erstdiagnose.</i> | 33 |
| <i>Tabelle 16: Veränderungen der Immunsuppression im Jahr vor DSA-Erstdiagnose.</i> | 33 |
| <i>Tabelle 17: Risikofaktoren für den Zeitpunkt der DSA-Erstdiagnose.</i> | 36 |

11 Danksagung

Großer Dank gilt meinem Doktorvater, dem Privatdozenten Doktor Malte Ziemann, für die Auswahl meines Promotionsthemas, seine stetige Motivation und Unterstützung, sogar während seines Urlaubs. Ohne seine Hilfe bei der Erhebung der Daten und ihrer Auswertung wäre diese Arbeit nie entstanden.

Ebenfalls bedanke ich mich bei Frau Privatdozentin Doktor Inge Derad. In Zusammenarbeit mit ihr wurde die Grundlage für diese Dissertation ermöglicht. Auch Frau Doktor Johanna Katharina Busch gilt mein Dank für die stundenlange Zusammenarbeit beim Zusammentragen der Daten.

Ich möchte der Universitätsprofessorin Frau Doktor Inke König für ihre Hilfe bei der Planung der statistischen Auswertung danken. Ebenfalls danke ich den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Transfusionsmedizin, der Nephrologie und des Archivs der Medizinischen Klinik I des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein Campus Lübeck für die Unterstützung bei der Datenerhebung.

Ich danke meinen fleißigen Unterstützerinnen und Unterstützern, die mir bei kleinen und großen Fragen mit neuen Ideen und Vorschlägen zur Seite gestanden haben. Explizit nennen möchte ich Christoph Brockmann, der vielen meiner Aussagen die richtige Aussagekraft und Form gab. Sabine Pawelczyk-Körner half mit feinem Gespür für sprachliche und grammatikalische Regeln. Mirjam Bödeker und Merle Brockmann motivierten und unterstützten mich mit Rat und Tat bei der Niederschrift dieser Arbeit und sorgten zuhause auch für einen regelmäßigen Ausgleich. Valentin Hartmann konnte besonders mit seinem informatischen Wissen viele unlösbar scheinende Probleme lösen und mich mit seinem wissenschaftlichen Durst anstecken.

Zu guter Letzt danke ich besonders meinen Eltern und meinem Bruder, die immer für mich da sind und mir unentwegt zur Seite stehen.