

Aus der  
Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen  
Abteilung Innere Medizin IV  
(Schwerpunkt: Diabetologie, Endokrinologie und Nephrologie)  
Sektion Nieren- und Hochdruckerkrankungen

**Induktionstherapie mit Alemtuzumab bei der  
Nierentransplantation von sensibilisierten Patienten –  
eine retrospektive Kohorten-Analyse**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von  
Berger, Kilian  
2023**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler  
1. Berichterstatter: Professorin Dr. M. Guthoff  
2. Berichterstatter: Professor Dr. J. Henes

Tag der Disputation: 08.09.2023

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>IV</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>VI</b>
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>VIII</b>
<b>Gender-Hinweis.....</b>	<b>IX</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Niere – physiologische Organfunktion.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Chronische Niereninsuffizienz .....</b>	<b>1</b>
1.2.1 Epidemiologie und Einteilung .....	1
1.2.2 Nierenersatzverfahren.....	3
<b>1.3 Nierentransplantation.....</b>	<b>3</b>
1.3.1 Geschichte .....	3
1.3.2 Postmortale Nierenspende.....	4
1.3.3 Nierenlebendspende .....	5
1.3.4 Gegenüberstellung Nierentransplantation und Dialyse .....	5
1.3.5 Gegenüberstellung postmortale Spende und Lebendspende .....	7
1.3.6 Nierentransplantation in Zahlen .....	7
<b>1.4 Transplantationsimmunologie .....</b>	<b>8</b>
1.4.1 Immunisierte Nierentransplantatempfänger .....	10
1.4.2 Komplikationen einer Nierentransplantation.....	13
1.4.3 Immunsuppression .....	15
<b>1.5 Fragestellung und Hypothese .....</b>	<b>19</b>
<b>2 Material und Methoden.....</b>	<b>21</b>
<b>2.1 Studienbeschreibung .....</b>	<b>21</b>
2.1.1 Studienaufbau .....	21

2.1.2	Ethik .....	21
<b>2.2</b>	<b>Patientenpopulation .....</b>	<b>21</b>
<b>2.3</b>	<b>Immunsuppression nach einer Nieren- und einer simultanen Nieren- /Pankreastransplantation .....</b>	<b>22</b>
2.3.1	Standardvorgehensweise für die Immunsuppression .....	22
2.3.2	Alemtuzumab-Induktionsschema .....	24
<b>2.4</b>	<b>Auswertung .....</b>	<b>25</b>
2.4.1	Erhobene Parameter .....	26
2.4.2	Statische Auswertung .....	28
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>29</b>
<b>3.1</b>	<b>Patienten- und Transplantationsdaten .....</b>	<b>29</b>
<b>3.2</b>	<b>Daten der unmittelbaren Posttransplantationsphase .....</b>	<b>32</b>
3.2.1	Organfunktion .....	32
3.2.2	Regeneration der Lymphozyten .....	32
<b>3.3</b>	<b>Langzeitnachsorge .....</b>	<b>34</b>
3.3.1	Abstoßungsreaktion und Transplantatdysfunktion und -verlust ....	35
3.3.2	Infektionen .....	38
3.3.3	Metabolische Erkrankung .....	39
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>40</b>
<b>4.1</b>	<b>Publizierte Daten zur Induktionstherapie mit Alemtuzumab .....</b>	<b>40</b>
<b>4.2</b>	<b>Reduktion der Alemtuzumab-Dosierung .....</b>	<b>43</b>
4.2.1	Vergleich Abstoßungsreaktionen und Transplantatüberleben .....	44
4.2.2	Vergleich Infektionsraten .....	46
<b>4.3</b>	<b>Suspendierung der Mycophenolatmofetil-Gabe .....</b>	<b>48</b>
<b>4.4</b>	<b>Triple-Erhaltungsimmunsuppression .....</b>	<b>48</b>

## INHALTSVERZEICHNIS

---

<b>4.5 Erhöhte Rate an Prädiabetes und PTDM .....</b>	<b>50</b>
<b>4.6 Einschränkungen der Ergebnisse.....</b>	<b>51</b>
<b>4.7 Schlussfolgerung .....</b>	<b>51</b>
<b>5 Zusammenfassung .....</b>	<b>53</b>
<b>6 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>57</b>
<b>7 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift .....</b>	<b>62</b>
<b>8 Danksagung .....</b>	<b>63</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - Stadieneinteilung der chronischen Nierenerkrankung sowie Risikostratifizierung für ein progredientes Nierenversagen. GFR: glomeruläre Filtrationsrate, G für GFR, A für Albuminurie. In Anlehnung an [6].

Abbildung 2 - Vergleich der Lebenserwartung zwischen Dialyse und Nierentransplantation nach Altersgruppen [10].

Abbildung 3 - Aktive Warteliste und Nierentransplantation in Deutschland von 2011 bis 2020 [20]. Mit freundlicher Genehmigung der DSO (Deutsche Stiftung Organtransplantation).

Abbildung 4 - Interne Standardvorgehensweise (engl.: standard operating procedure = SOP) des Universitätsklinikums Tübingen für die Immunsuppression nach einer Nieren- oder einer simultanen Nieren-/Pankreastransplantation. CMV: Cytomegalievirus, CNI: Calcineurin-Inhibitor, CS: Kortikosteroide, D: Donor (engl. für: Spender), ET: Eurotransplant, HLA: humanes Leukozyten Antigen, MM:Mismatches (engl. für: fehlende Übereinstimmungen), MMF: Mycophenolatmofetil, NTX: Nierentransplantation, PJP: Pneumocystis jiroveci Pneumonie, PRA: Panel reaktives Antigen, R: Recipient (engl. für: Empfänger), Tac: Tacrolimus, Steroid-Taper (engl. für: Kortikosteroid-Reduktion).

Abbildung 5 - Schema der Alemtuzumab-Induktionstherapie des Universitätsklinikums Tübingen. CS: Kortikosteroide, Tac: Tacrolimus, MMF: Mycophenolatmofetil [37].

Abbildung 6 - Lymphozytenwerte (angegeben in  $1/\mu\text{l}$ ) zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Nachbeobachtungszeitraum. Days (engl. für: Tage) [37].

Abbildung 7 - Kumulative Inzidenz der Lymphozyten Regeneration  $> 200$  Lymphozyten/ $\mu\text{l}$  (bzw. historisch  $> 5\%$ ). Days (engl. für: Tage) [37].

Abbildung 8 - Abstoßungsfreies Transplantatüberleben. Months (engl. für: Monate), #: Anzahl an Patienten, at risk (engl. für: in Gefahr), yr: years (engl. für: Jahre) [37].

Abbildung 9 - Gesamt-Transplantatüberleben; blaue Linie: Transplantatverluste durch jegliche Ursache; graue Linie Transplantatverluste zensiert für Tod mit funktionierendem Transplantat [37].

## Abkürzungsverzeichnis

ABMR	antibody-mediated rejection (engl. für: Antikörper vermittelte Abstoßung)
ATG	Anti-Thymozyten-Globulin
BMI	body-mass-index (engl. für: Körper-Masse-Index)
BPAR	biopsy proven acute rejection (engl. für: Biopsie bestätigte akute Abstoßung)
CD 52	cluster of differentiation (engl. für: Unterscheidungsgruppe) 52
CKD	chronic kidney disease (engl. für: chronisches Nierenerkrankung)
CLL	chronisch lymphatische Leukämie
CMV	Zytomegalievirus
DGF	delayed graft function (engl. für: verzögerte Aufnahme der Organfunktion des Transplantats)
DSO	Deutsche Stiftung Organtransplantation
DWFG	death with a functioning graft (engl. für: Tod mit funktionierendem Transplantat)
EBV	Ebstein-Barr-Virus
eGFR	estimated glomerular filtration rate (engl. für: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
ET	Eurotransplant
HbA <sub>1c</sub>	glykiertes adultes Hämoglobin 1c
HL	humane Leukozyten
HLA	humanes Leukozyten Antigen
MHC	major histocompatibility complex (engl. für: Haupthistokompatibilitätskomplex)
MMF	Mycophenolatmofetil
mTOR	mammalian target of rapamycin (engl. für: Ziel des Rapamycin im Säugetier)
PJP	Pneumocystis jiroveci Pneumonie
PTLD	post-transplant lymphoproliferative disease (engl. für: postransplantations-lymphoproliferative Erkrankungen)
PRA	Panel reaktives Antigen

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

---

PTDM	Posttransplantationsdiabetes mellitus
PVAN	Polyomavirus assoziierte Nephropathie
SOP	standard operating procedure (engl. für: Standardvorgehensweise)
TCMR	t-cell mediated rejection (engl. für: T-Zell vermittelte Abstoßung)
UKT	Universitätsklinikum Tübingen

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - Patientendaten. BMI: Body-Mass-Index (engl. für: Körper-Maß-Index), PRA: Panel-reaktives Antigen. Modifiziert nach [37]

Tabelle 2 - Transplantationsdaten. HLA: humanes Leukozyten Antigen. Mismatch (engl. für: fehlende Übereinstimmung). Modifiziert nach [37].

Tabelle 3 - Frühe Posttransplantationsphase. eGFR: estimated glomerular filtration rate (engl. für: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate). Modifiziert nach [37]

Tabelle 4 - Allgemeine Daten der Langzeitnachsorge. eGFR: estimated glomerular filtration rate (engl. für: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate). Modifiziert nach [37]

Tabelle 5 - Abstoßungsreaktion. BPAR: biopsy proven acute rejection (engl. für: in der Biopsie bestätigte akute Abstoßung), TCMR: t-cell mediated rejection (engl. für: T-Zell vermittelte Abstoßung), ABMR: antibody-mediated rejection (engl. für: Antikörper vermittelte Abstoßung). Modifiziert nach [37]

Tabelle 6 - Transplantatverluste. DWFG: death with a functioning graft (engl. für: Tod mit funktionierendem Transplantat). Modifiziert nach [37]

Tabelle 7 - Infektionen. CMV: Cytomegalievirus. EBV: Epstein-Barr-Virus. PVAN: Polyomavirus assoziierte Nephropathie. Modifiziert nach [37].

Tabelle 8 - Diabetes mellitus. PTDM: Posttransplantationsdiabetes mellitus. Modifiziert nach [37].

## **Gender-Hinweis**

In der vorliegenden Promotion gilt die männliche Personenbezeichnung selbstverständlich gleichermaßen für männliche und weibliche Personen. Zugunsten einer besseren Lesbarkeit wird auf eine Doppelnennung beider Geschlechterformen verzichtet.

# 1 Einleitung

## 1.1 Niere – physiologische Organfunktion

Die Niere ist ein lebenswichtiges Organ, das im Körper vielfältige Funktionen übernimmt. Es spielt eine zentrale Rolle in der Regulierung des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts. Des Weiteren ist die Niere für die Ausscheidung von Endprodukten des Stoffwechsels und von Giftstoffen essenziell. Daneben hat die Niere zusätzlich eine Funktion als endokrines Organ. Sie bildet die Hormone Renin und Erythropoetin [1].

## 1.2 Chronische Niereninsuffizienz

### 1.2.1 Epidemiologie und Einteilung

Die chronische Niereninsuffizienz ist definitionsgemäß „eine Veränderung der Nierenstruktur oder Einschränkung der Nierenfunktion über mindestens 3 Monate“ [2]. Die Einschränkung der Nierenfunktion ist dabei in der Regel irreversibel und im Verlauf abhängig von der Ursache des Funktionsverlustes progredient [1]. In den internationalen Fachgesellschaften hat sich anstatt der chronischen Niereninsuffizienz inzwischen der Begriff der chronischen Nierenerkrankung (engl.: chronic kidney disease = CKD) etabliert [3]. In Deutschland leben etwa zwei Millionen Patienten, die an einer nichtdialysepflichtigen CKD leiden [2]. Die Ursachen für eine CKD sind vielfältig und häufig multifaktoriell. Zu den häufigsten Ursachen zählen die vaskuläre Nephropathie, die primäre Glomerulonephritis und die diabetische Nephropathie [4].

Die CKD wird anhand der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) in insgesamt 5 G (G für GFR) – Stadien eingeteilt, wobei das Stadium G3 nochmals in ein Stadium G3a und G3b unterteilt wird. Zusätzlich erfolgt unter Hinzunahme der Ausprägung der Albuminurie, die in 3 A (A für Albuminurie) – Stadien unterteilt wird, eine prognostische Risikostratifizierung [5].

# 1 EINLEITUNG

Stadieneinteilung der chronischen Nierenerkrankung				Persistierende Albuminurie		
				A1	A2	A2
				Normal bis leicht erhöht	Mäßig erhöht	Stark erhöht
				< 30 mg/g	30 - 300 mg/g	> 300 mg/g
GFR-Kategorien (ml/min/1.73m <sup>3</sup> )	G1	Normal	> 90			
	G2	Leicht erniedrigt	60 - 89			
	G3a	Leicht bis mäßig erniedrigt	45 - 59			
	G3b	Mäßig bis stark erniedrigt	30 - 44			
	G4	Stark erniedrigt	15 - 29			
	G5	Nierenversagen	< 15			
Risiko für ein progredientes Nierenversagen						
Geringes Risiko	Mäßig erhöhtes Risiko	Hohes Risiko	Sehr hohes Risiko			

Abbildung 1 - Stadieneinteilung der chronischen Nierenerkrankung sowie Risikostratifizierung für ein progredientes Nierenversagen. GFR: glomeruläre Filtrationsrate, G für GFR, A für Albuminurie. In Anlehnung an [6].

Die CKD verläuft, sofern die Grunderkrankung nicht mit Symptomen einhergeht, häufig bis in fortgeschrittenen Stadien asymptomatisch oder mit milden, unspezifischen Symptomen und wird teilweise erst bei einer Routineuntersuchung entdeckt [3]. Die Progredienz der Niereninsuffizienz kann zwar durch eine kausale Behandlung der Grunderkrankung und der Vermeidung von Risikofaktoren gebremst werden, jedoch kommt es in der Regel zu einem allmählichen Fortschreiten der CKD. Im Stadium 5D (D für Dialyse), der sogenannten terminalen CKD, muss der Patient sich einem Nierenersatzverfahren unterziehen, um den Funktionsverlust der Nierenfunktion zu kompensieren und lebensbedrohliche Komplikationen zu vermeiden [1].

### 1.2.2 Nierenersatzverfahren

Das Ziel eines Nierenersatzverfahrens ist die ansatzweise Übernahme der physiologischen Nierenfunktion. Man unterscheidet drei verschiedene Nierenersatzverfahren: Zum einen gibt es zwei unterschiedliche Dialyseverfahren, die Hämodialyse und die Peritonealdialyse [1]. Im Jahr 2019 mussten in Deutschland 93 089 Patienten regelmäßig zur Dialyse. Mit einem Anteil von knapp 93 % wurde die Hämodialyse am häufigsten als Dialyseverfahren angewendet. Knapp 6 % der Patienten nutzte die Peritonealdialyse als Dialyseverfahren [7]. Zum anderen gibt es die Nierentransplantation als weiteres Verfahren zum Ersatz der Nierenfunktion. Bei funktionierenden Transplantaten führt sie zu einer deutlichen Verlängerung der Lebenserwartung und Verbesserung der Lebensqualität [8].

### 1.3 **Nierentransplantation**

#### 1.3.1 Geschichte

Seit Beginn des 20. Jahrhunderts wurden zahlreiche Versuche unternommen eine Niere von Mensch zu Mensch zu transplantieren. Die Versuche blieben zu Beginn jedoch ohne langfristigen Erfolg [9]. Erst 1954 gelang es dem Team um den Chirurgen Prof. Murray in Boston erstmals, eine Niere mit längerfristig anhaltender Organfunktion von einem lebenden Menschen zu einem anderen lebenden Menschen zu transplantieren. Bei dem Empfänger und dem Spender handelte es sich um monozygote Zwillingenbrüder. Die Nierenfunktion des Transplantats blieb neun Jahre lang, bis zum Tod des Empfängers aufgrund eines Herzinfarktes, erhalten. In der Folgezeit gelang es, Nierentransplantationen mit längerfristig anhaltender Organfunktion, unter Anwendung einer immunsuppressiven Therapie, auch zwischen zweieiigen Zwillingen und genetisch nicht identen Geschwistern durchzuführen. 1962 wurde schließlich die erste Niere zwischen zwei genetisch nicht verwandten Personen durch den französischen Chirurgen Rene Küss mit Erfolg transplantiert [9].

### 1.3.2 Postmortale Nierenspende

In Deutschland sind postmortale Organspenden nur nach der Bestätigung des irreversiblen Hirnfunktionsausfalls des Spenders zulässig. Zudem sollte die Zustimmung des hirntoten Patienten zur Organentnahme dokumentiert sein. Falls zu Lebzeiten keine Entscheidung getroffen wurde, können die Angehörigen nach dem vermutlichen Willen des hirntoten Patienten gefragt werden und falls dieser nicht bekannt ist, eine Entscheidung im Sinne des hirntoten Patienten treffen [11]. Außerhalb Deutschlands ist in einigen Ländern auch eine sogenannte „donation after circulatory determination of death“ legalisiert. Dabei werden Patienten, die einen Herz-Stillstand erlitten haben und nicht wiederbelebt werden konnten, als Organspender zugelassen, obwohl der irreversible Hirnfunktionsausfall noch nicht endgültig vorliegt [12].

Nach einer postmortalen Organentnahme sollte die Niere optimalerweise innerhalb von zwölf Stunden transplantiert werden. Längere Ischämiezeiten, das heißt längere Zeiten zwischen der Abklemmung der Nierengefäße und somit des Erliegens der arteriellen Gefäßversorgung der Nieren bei der Organexplantation und der Reperfusion bei der Organimplantation, sind jedoch möglich [10].

In der Europäischen Union haben sich mehrere Länder in der Organisation Eurotransplant (ET) zusammengeschlossen, um die Organverteilung (Allokation) effektiv und transparent zu organisieren. Zu den beteiligten Ländern gehören neben Deutschland die Länder Belgien, Kroatien, Luxemburg, Niederlande, Österreich, Slowenien und Ungarn. Die Organallokation erfolgt über eine Warteliste anhand eines Punkte-Scores. Dabei werden im Allgemeinen vor allem die Dringlichkeit und die Erfolgsaussicht der Transplantation berücksichtigt. Bei Nierentransplantationen sind für den Punkte-Score insbesondere die Übereinstimmung der humanen Leukozyten Antigen (HLA)-Merkmale und die HLA-Mismatch-Wahrscheinlichkeit zwischen dem Spender und dem Empfänger ausschlaggebend. Zudem spielen auch die Wartezeit des Empfängers, die Distanz des Transplantationszentrums zum Entnahmeort und ein Bilanzausgleich zwischen den Ländern eine Rolle [10].

### 1.3.3 Nierenlebendspende

Für die Nierenlebendspende gelten andere Voraussetzungen wie für die postmortale Nierenspende. Der Spender muss zum einen die gesundheitlichen Voraussetzungen für eine Lebendspende erfüllen, zum anderen muss der Spender in Deutschland in einer nahen verwandtschaftlichen oder engen freundschaftlichen Beziehung zu dem Empfänger stehen. Um die Freiwilligkeit der Organspende zu gewährleisten und Organhandel zu unterbinden, müssen Nierenlebendspenden von einer Lebendspende-kommission geprüft und genehmigt werden [10]. In Deutschland müssen die Patienten, bei denen eine Nierenlebendspende geplant ist, auf die Warteliste von Eurotransplant aufgenommen werden und im Status transplantierbar gelistet sein [13]. Im Gegensatz zu postmortalen Nierenspenden werden Nierenlebendspenden elektiv durchgeführt. Es besteht zudem die Möglichkeit, die Nierentransplantation präemptiv, das heißt noch vor Eintreten der Dialysepflichtigkeit des Empfängers, durchzuführen [10].

### 1.3.4 Gegenüberstellung Nierentransplantation und Dialyse

Die Transplantation einer Niere ist inzwischen die Therapieoption der Wahl bei dialysepflichtigen Patienten im Stadium CKD 5. Vorausgesetzt ist die Abwesenheit von absoluten Kontraindikationen einer Transplantation und das Einverständnis des Patienten [14]. Bei funktionierenden Transplantaten führt sie zu einer deutlichen Verlängerung der Lebenserwartung und Verbesserung der Lebensqualität [8]. Die Abbildung 2 zeigt den Vergleich der zu erwartenden Lebenserwartung von dialysepflichtigen Patienten, die transplantiert wurden, mit Patienten, die weiterhin dialysiert werden. Dabei zeigt sich in jeder Altersgruppe ein deutlicher Gewinn an gewonnenen Lebensjahren [10]. Zudem ist die Transplantation langfristig aus gesundheitsökonomischer Perspektive günstiger als die Weiterführung der Dialyse [15].

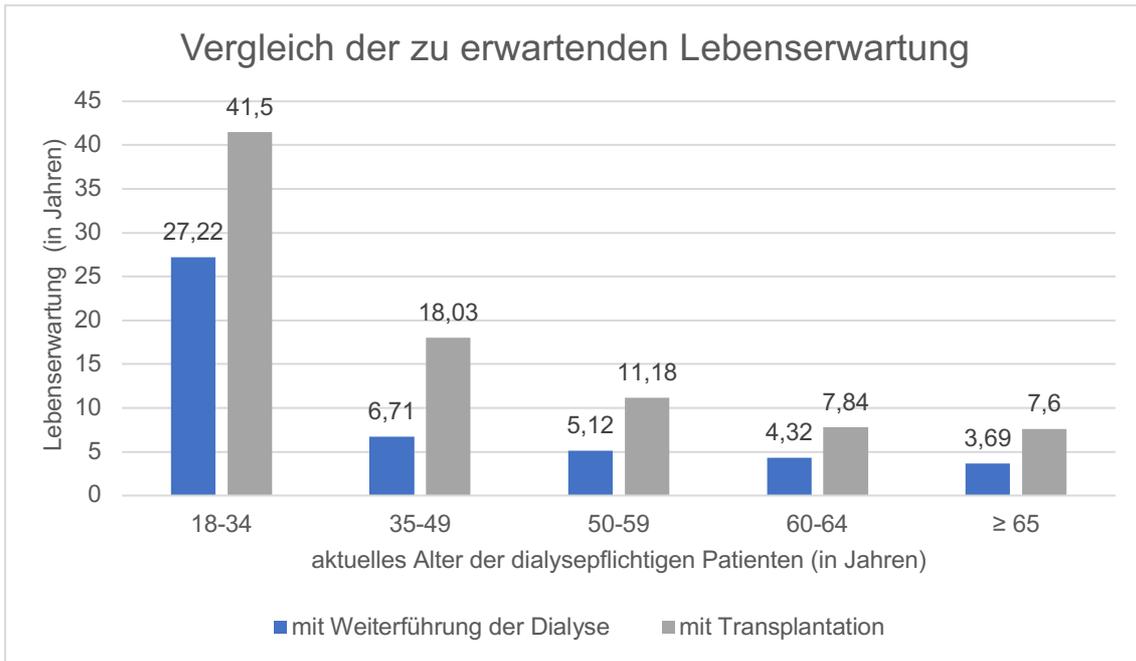


Abbildung 2 - Vergleich der Lebenserwartung zwischen Dialyse und Nierentransplantation nach Altersgruppen [10].

Eine Transplantation ist bei malignen Tumorerkrankungen und aktiven Infektionen, die nicht suffizient behandelt sind, nicht möglich. Zudem sind schwere psychiatrische oder schwere extrarenale Erkrankungen eine absolute Kontraindikation für eine Transplantation. Falls keine absolute Kontraindikation vorliegt, muss aufgrund der deutlichen Vorteile einer Nierentransplantation gegenüber einer Weiterführung der Dialyse die Möglichkeit einer Nierentransplantation in Erwägung gezogen werden. Bei Vorliegen von relativen Kontraindikationen für eine Nierentransplantation, wie etwa einem hohen Lebensalter der Patienten oder weniger schwerwiegenden extrarenalen Erkrankungen, müssen die Vor- und Nachteile sorgfältig abgewogen werden [10].

Trotz der Vorteile einer Nierentransplantation waren im Jahr 2019 nur 6881 der insgesamt 93 089 dialysepflichtigen Patienten zur Nierentransplantation auf einer aktiven Warteliste aufgenommen [7]. Der Hauptgrund dafür ist nicht das fehlende Einverständnis zur Transplantation, sondern die relativen und absoluten Kontraindikationen für eine Transplantation. Die Risiken einer Transplantation sind vor allem das Auftreten von perioperativen Komplikationen sowie die Folgen

einer immunsuppressiven Therapie, wie etwa das erhöhte Risiko von Infektionen und malignen Erkrankungen [16].

### 1.3.5 Gegenüberstellung postmortale Spende und Nierenlebendspende

Für den Unterschied der Überlebensrate der niereninsuffizienten Patienten spielt nicht nur die Evaluation einer möglichen Nierentransplantation eine Rolle, sondern auch die unterschiedlichen Modularitäten der Nierenspende. Insbesondere zeigte sich nach Nierenlebendspenden ein signifikant besseres Ergebnis der Überlebensrate des Empfängers und des Transplantats. Den Vorteilen der Nierenlebendspenden gegenüber postmortalen Nierenspenden liegt vor allem zu Grunde, dass Nierenlebendspenden elektiv durchgeführt werden können. Dadurch kann zum einen die Ischämiezeit möglichst kurzgehalten werden, zum anderen kann die Wartezeit der Empfänger reduziert werden. Durch die Möglichkeit der präemptiven Nierenlebendspende können zudem die nachteiligen Effekte der Dialyse vermieden werden. Zudem wird das Nierentransplantat nicht im Rahmen der intensivmedizinischen Therapie und des Hirntodes des Spenders geschädigt. Ein weiterer Vorteil der Nierenlebendspende ist, dass eine Nierentransplantation prinzipiell auch bei einer Blutgruppeninkompatibilität oder dem Vorhandensein präformierter anti-HLA-Antikörper durchgeführt werden kann. Dafür sind vorausgehende Maßnahmen wie unter anderem eine Plasmaseparation oder eine Immunadsorption und eine Gabe von Rituximab notwendig [17].

### 1.3.6 Nierentransplantation in Zahlen

Pro eine Millionen Einwohner gab es im Jahr 2019 in Deutschland 19,4 postmortale Nierenspenden und 6,3 Nierenlebendspenden. Im Vergleich dazu wurden 2019 in Spanien mit 72,8 postmortalen Spenden weltweit die meisten postmortalen Spenden pro eine Millionen Einwohner durchgeführt und in der Türkei mit 36,64 Lebendnierenspenden weltweit die meisten Lebendnierenspenden pro eine Millionen Einwohner [18].

Im Jahre 2019 wurden in Deutschland insgesamt 2132 Nierentransplantationen durchgeführt. Die Anzahl der postmortalen Nierenspenden betrug 1612 Transplantationen gegenüber einem Anteil der Nierenlebendspenden von 520 Transplantationen. Der Anteil der Nierenlebendspenden betrug somit 24,4 % der gesamten Nierentransplantationen. Die Abbildung 3 zeigt, dass sowohl die Anzahl der gesamten Nierentransplantationen als auch der prozentuale Anteil der Nierenlebendspenden über die letzten zehn Jahre annähernd kontinuierlich zurückging [19].

Im Jahr 2019 waren in Deutschland insgesamt 6881 Personen auf der aktiven Warteliste gelistet. Die Abbildung 3 zeigt ebenso, dass seit 2011 die Anzahl der Patienten auf der aktiven Warteliste annähernd gleichbleibend war bzw. leicht sank [20].

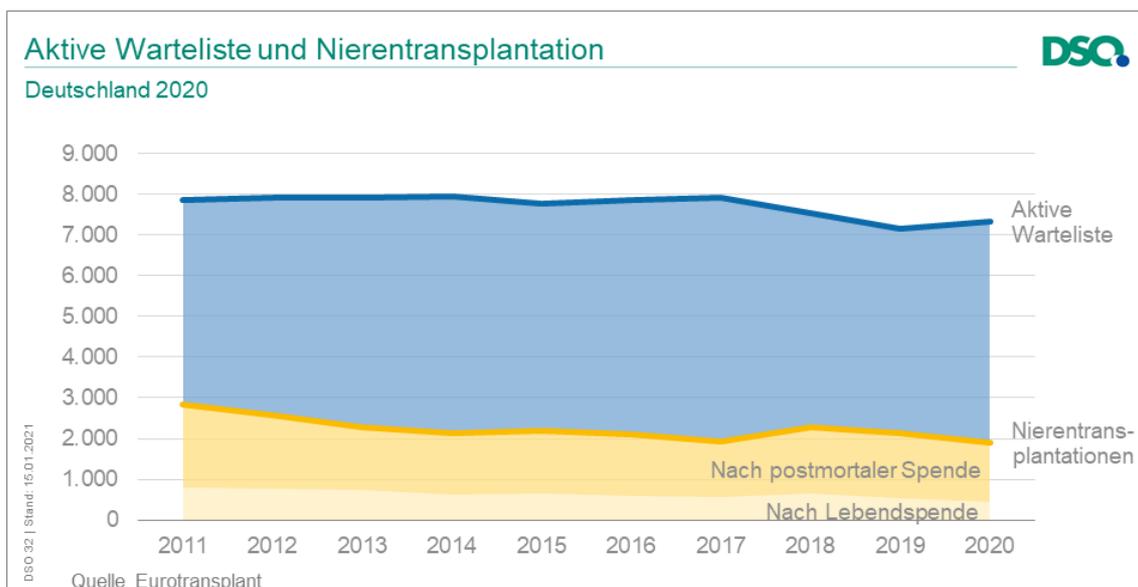


Abbildung 3 - Aktive Warteliste und Nierentransplantation in Deutschland von 2011 bis 2020 [20]. Mit freundlicher Genehmigung der DSO (Deutsche Stiftung Organtransplantation).

## 1.4 Transplantationsimmunologie

Für das Verständnis der Nierentransplantation, insbesondere der Organallokation, der immunsuppressiven Therapie und der Komplikationen, ist es wichtig, die Grundzüge der Transplantationsimmunologie zu verstehen.

Hierbei spielt der Haupthistokompatibilitätskomplex (engl.: major histocompatibility complex = MHC) eine wichtige Rolle. Die MHC-Rezeptor-Proteinkomplexe gehören zu den humanen Leukozyten (HL)-Antigenen. Der Aufbau der MHC-Rezeptoren unterscheidet sich bei jedem Menschen (außer bei eineiigen Zwillingen) und wird von den HLA-Genen auf dem Chromosom 6 codiert. Die HL-Antigene können in zwei Hauptgruppen unterteilt werden. Zur ersten Hauptgruppe zählen die HL-A-, -B- und -C- Antigene, zur zweiten Hauptgruppe die HL-DQ-, -DR- und -DP-Antigene. Direkt nach der intraoperativen Reperfusion der transplantierten Niere beginnt das Immunsystem des Empfängers, das Nierentransplantat als körperfremd wahrzunehmen. Ohne eine adäquate Immunsuppression würde dies zu einer Abstoßungsreaktion führen. Der Mechanismus des Immunsystems zum Erkennen zwischen körperfremd und körpereigen funktioniert hauptsächlich über zwei Wege. Zum einen werden auf der Oberfläche der Zellen des Nierentransplantats und auf der Oberfläche nicht ortsständiger Lymphozyten des Spenders über den MHC-I-Rezeptor intrazelluläre Proteinfragmente präsentiert. Der MHC-I-Rezeptor wird von fast allen kernhaltigen Zellen sowie Thrombozyten exprimiert und präsentiert eigene Proteinfragmente der jeweiligen Zelle. Die T-Lymphozyten des Empfängers erkennen die präsentierten Antigene des Spenders direkt als körperfremd. Zum anderen werden den T-Lymphozyten indirekt intrazelluläre Proteinfragmente der Zellen des Spenders präsentiert. Dies erfolgt über den MHC-II-Rezeptor der Antigen-präsentierenden Zellen. Über beide Mechanismen werden T-Lymphozyten des Empfängers aktiviert und initiieren eine T-Zell vermittelte Abstoßungsreaktion [10].

Neben den T-Lymphozyten spielen in der Transplantationsimmunologie auch die B-Lymphozyten bzw. Plasmazellen aufgrund der Produktion von Antikörpern eine entscheidende Rolle. Diese produzieren unter anderem die Antikörper gegen das AB0-Blutgruppensystem. Die Blutgruppen-Antikörper anti-A und anti-B des Empfängers können gegen das Nierentransplantat gerichtet sein und eine Antikörper-vermittelte Abstoßungsreaktion induzieren. Daher erfolgt bei postmortalen Spenden die Transplantation immer blutgruppenkompatibel. Weitere, für die Transplantation relevante Antikörper, können im Laufe des

Lebens des Empfängers durch Kontakt mit HL-Antigenen entstanden sein. Die Formierung dieser HLA-Antikörper kann unter anderem nach einer Bluttransfusion, Schwangerschaft oder Organtransplantation erfolgen. Wenn diese Antikörper schon vor der Transplantation vorhanden sind, spricht man von präformierten Antikörpern, und wenn sie gegen das aktuelle Transplantat gerichtet sind von donorspezifischen HLA-Antikörpern (HLA-DSA). Das Screening auf präformierte HLA-DSA ist ein essenzieller Bestandteil der Evaluation vor einer Transplantation [1]. Das Vorhandensein präformierter HLA-DSA verhinderte lange Zeit eine Transplantation, da dies zu einer hyperakuten Abstoßungsreaktion des Nierentransplantats führte. Wie bei der Blutgruppeninkompatibilität gibt es jedoch inzwischen in ausgewählten Fällen die Möglichkeit, durch präoperative Desensibilisierungsmaßnahmen bei Lebendnierenspenden, trotz des Vorhandenseins präformierter HLA-DSA, eine Transplantation durchzuführen.

Die HLA-Antikörper können jedoch auch erst nach der Transplantation als sogenannte de-novo HLA-DSA entstehen [10]. Etwa 15 % der Nierentransplantierten, bei denen vor der Transplantation keine präformierten HLA-DSA vorlagen, bilden im Verlauf de-novo HLA-DSA [21].

### 1.4.1 Immunisierte Nierentransplantatempfänger

Patienten, bei denen sich schon vor der Transplantation präformierte HLA-Antikörper gebildet haben, werden als immunisiert bezeichnet. Bei Patienten auf der Warteliste wird mittels einer Plasmaprobe alle drei Monate ein Screening auf das Vorhandensein präformierter HLA-Antikörper mittels einer Bestimmung der Panel-reaktiven Antikörper (PRA) durchgeführt [3]. Dafür wurde historisch die Plasmaprobe der Patienten mit Lymphozyten eines Bevölkerungspools verglichen, der möglichst exakt die Allgemeinbevölkerung und somit die potenziellen Spender widerspiegelte. Dadurch konnte eine Abschätzung darüber getroffen werden, ob präformierte HLA-Antikörper vorliegen [1]. Der PRA-Wert gibt den Grad der Immunisierung an und wird als Prozentwert angegeben und kann Werte zwischen 0 % und 100 % erreichen. Die Prozentangabe des

PRA-Wertes entspricht dem Anteil des Bevölkerungspools, gegen den wahrscheinlich präformierte HLA-Antikörper vorliegen. Ein PRA-Wert von 0 % bedeutet, dass man zum Entnahmezeitpunkt der Blutprobe davon ausgehen kann, dass keine präformierten HLA-Antikörper gegen einen potenziellen Spender vorliegen. Ein PRA-Wert von 100 % bedeutet, dass man zum Entnahmezeitpunkt der Blutprobe davon ausgehen muss, dass präformierte HLA-Antikörper gegen alle potenziellen Spender vorliegen und somit die in vitro Kreuzprobe (engl.: Cross-Match) positiv ausfällt. Bis Januar 2020 galt als Einteilung, dass Patienten ab einem PRA-Wert von  $\geq 5\%$  als immunisiert und ab einem PRA-Wert  $> 85\%$  als hochimmunisiert bezeichnet werden [22]. Heutzutage wird der PRA-Wert virtuell bestimmt. Dabei wird nur noch zwischen nicht-immunisiert und immunisiert unterschieden. Patienten mit einem PRA-Wert von 0 % gelten als nicht immunisiert. Ab einem PRA-Wert  $> 0\%$  gelten die Patienten als immunisiert [23]. Direkt vor der Nierentransplantation wird dann noch der sogenannte Cross-Match-Test durchgeführt. Hierbei wird die Kreuzprobe dann in vitro mit Spenderlymphozyten durchgeführt. Der Cross-Match-Test bei vorliegendem Organangebot dient als doppelte Absicherung, um präformierte HLA-DSA nachzuweisen [24]. Falls der in vitro Cross-Match-Test vor der Transplantation positiv ausfällt, liegt eine absolute Kontraindikation für die Transplantation vor [3].

Im Jahr 2019 hatten 5550 Patienten der insgesamt 6881 Patienten der aktiven Warteliste einen PRA-Wert von 0 - 5 %. 907 Patienten hatten einen PRA-Wert von 6 - 84 % und galten somit als immunisiert. 421 Patienten hatten einen PRA-Wert von 85 - 100 % und galten somit, nach der damals gültigen Einteilung, als hochimmunisiert. Bei drei Patienten war der PRA-Wert nicht bekannt. Die Anzahl der hochimmunisierten Patienten stieg seit 2011 stark an, da unter anderem die Anzahl an mehrfachtransplantierten Patienten auf der Warteliste zugenommen hat. Im Jahr 2011 waren insgesamt 74 hochimmunisierte Patienten mit einem PRA-Wert  $\geq 85\%$  auf der aktiven Warteliste. Bis zum Jahr 2019 stieg die Zahl der hochimmunisierten Patienten auf der aktiven Warteliste kontinuierlich auf 421 an. Der relative Anstieg im Zeitraum von 2011 bis 2019 beträgt 625 % [25].

Für immunisierte Patienten ist es schwieriger, einen passenden Spender zu finden. Dies bedeutet eine längere Wartezeit und somit eine Verlängerung der negativen Auswirkungen der Dialyse, verglichen mit einer frühzeitigeren Nierentransplantation [26]. Zudem haben immunisierte Patienten eine erhöhte Gefahr der Transplantatabstoßung [3] und die Funktionsdauer des Nierentransplantats ist deutlich kürzer als bei nicht immunisierten Patienten [27]. Um diesem Problem gerecht zu werden, wurden zwei Vorgehensweisen für die Transplantation immunisierter Patienten entwickelt [22]. Zum einen wurden spezielle Schemata entwickelt, um trotz präformierter HLA-DSA gegen den Spender eine Transplantation durchzuführen [26]. Hierfür kann versucht werden, durch Immunadsorption oder Plasmapherese und der Gabe von Immunglobulinen die vorhanden präformierten Antikörper zu entfernen. Dies funktioniert planmäßig jedoch nur im Rahmen von Lebendspenden und setzt voraus, dass nach der Transplantation eine verstärkte Immunsuppression durchgeführt wird, um die erneute Bildung von Antikörpern zu vermeiden. Dadurch entstehen kurzfristig ein erhöhtes Infektionsrisiko und langfristig ein erhöhtes Tumorrisiko [22]. 2016 zeigte eine Studie jedoch einen deutlichen Überlebensvorteil für Patienten, die nach vorheriger Desensibilisierung eine Nierenlebendspende von einem HLA-inkompatiblen Spender erhielten, sowohl gegenüber Patienten, die nicht transplantiert wurden als auch gegenüber Patienten, die nach einer weiteren Wartezeit eine HLA-kompatible postmortale Spende erhielten [28]. Zum anderen kann versucht werden, trotz präformierter Antikörper einen passenden Spender zu finden. Dafür wurde von ET das Acceptable Mismatch Program (engl. für akzeptierbare fehlende Übereinstimmung) initiiert. Die Voraussetzung, um in dieses Programm aufgenommen zu werden ist, dass der Patient seit mindestens zwei Jahren auf der Warteliste steht und in zwei Serumproben, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten abgenommen wurden, einen PRA-Wert  $\geq 85\%$  hat [24]. Das Ziel des Programmes ist es, durch eine Laboranalyse jene HL-Antigene zu identifizieren, gegen die der jeweilige immunisierte Patient noch keine Antikörper gebildet hat. Wenn dadurch ein passender Spender gefunden werden kann, ist keine

zusätzliche Immunsuppression notwendig und das Transplantatüberleben gleichwertig zu nicht-immunisierten Nierentransplantatempfängern [22].

### 1.4.2 Komplikationen einer Nierentransplantation

Für die Funktion und die Überlebenswahrscheinlichkeit eines Nierentransplantats sowie das Gesamtüberleben des Patienten spielt auch das Auftreten von Komplikationen eine entscheidende Rolle. Zu den Komplikationen gehören Abstoßungen und nicht-abstoßungsassoziierte Komplikationen. Zu Letzteren zählen z. B. die Rekurrenz der Grunderkrankung oder das Fortschreiten einer vorbestehenden spenderseitigen Arteriosklerose, operative Komplikationen und Komplikationen der Immunsuppression wie Infektionen oder die Entstehung von Tumorerkrankungen [15].

Abstoßungsassoziierte Komplikationen können nach verschiedenen Kriterien unterteilt werden. Unter ätiologischen Einteilungskriterien können die T-Zell-vermittelte (= zelluläre) und die Antikörper-vermittelte (= humorale) Abstoßungsreaktion unterschieden werden. Unter zeitlichen Einteilungskriterien wird zwischen einer akuten und einer chronischen Abstoßungsreaktion unterschieden. Für die Diagnostik, Einordnung der Ätiologie und Therapie einer Abstoßungsreaktion ist eine Nierenbiopsie obligat. Dabei erfolgt die Zuordnung nach pathologischen Kriterien, die seit Anfang der 90er Jahre in der Banff-Klassifikation (Banff = Eigenname, Ortschaft in Kanada) standardisiert wurden [15]. Im Allgemeinen beeinflusst eine T-Zell-vermittelte Abstoßungsreaktion, wenn sie behandelt wird, die langfristige Transplantatfunktion nur wenig. Die Antikörper-vermittelte Abstoßungsreaktion hat jedoch einen großen Einfluss auf die Transplantatfunktion, da sie therapeutisch nur sehr schwer angegangen werden kann [27]. Insbesondere die chronische Antikörper-vermittelte Abstoßungsreaktion (engl.: antibody-mediated rejection = ABMR) gehört neben der chronischen Transplantatglomerulopathie, welche in der Regel ein histomorphologisches Korrelat einer chronischen ABMR ist, zu den Hauptgründen für ein spätes Transplantatversagen. Die chronische ABMR verläuft häufig klinisch inapparent und führt über Jahre hinweg zu einer

Einschränkung der Transplantatfunktion und einer Reduktion der Transplantatüberlebensdauer. Erste Hinweise kann das Auftreten einer glomerulären Proteinurie liefern. Ein weiteres Problem ist, dass es im Gegensatz zur T-Zell-vermittelten Abstoßungsreaktion und der akuten Antikörper-vermittelten Abstoßungsreaktion für die chronische Antikörper-vermittelte Abstoßungsreaktion keine nachweislich wirksame Therapie gibt [29]. Eine hyperakute Abstoßungsreaktion, die innerhalb von Minuten nach der Reperfusion des Nierentransplantats auftritt, ist bei einem negativen T- und B-Zell-Crossmatch vor der Transplantation sehr selten [30].

Unter den Infektionen ist das Risiko für nosokomiale und opportunistische Erreger vor allem postoperativ und in der Anfangsphase aufgrund der hohen Immunsuppression erhöht. Dabei spielen vor allem Virusinfektionen mit Herpesviren (insbesondere dem Cytomegalievirus) sowie selten invasive Pilzinfektionen (insbesondere mit *Pneumocystis jirovecii* und *Candida species*) eine Rolle [10]. Im weiteren Verlauf sind vor allem Harnwegsinfektionen die verbreitetste Infektionskomplikation. Zudem kann eine Infektion mit dem Polyoma BK-Virus eine Polyomavirus assoziierte Nephropathie (PVAN) verursachen, welche unbehandelt häufig mit einem Transplantatverlust einhergeht [3]. Im Gegensatz dazu ist das Tumorrisiko nach der Transplantation, im Vergleich zur jeweiligen Altersgruppe, zeitlebens erhöht [14]. Dabei stehen vor allem das Basalzell- und das Plattenepithelkarzinom der Haut sowie lymphoproliferative Erkrankungen nach Transplantation (engl.: post-transplant lymphoproliferative disorder = PTLN) im Vordergrund. Die Infektionsprophylaxe sowie Tumurvorsorge und -früherkennung sind daher ein wichtiger Bestandteil in der Betreuung und Nachsorge transplantierte Patienten [10].

Eine weitere Komplikation ist das Auftreten eines Posttransplantationsdiabetes mellitus (PTDM). Nach einer Nierentransplantation tritt bei circa 10 % bis 40 % der Empfänger ein PTDM auf. Als Risikofaktor für das Auftreten eines PTDM gilt, neben einem erhöhten BMI und einem erhöhten Alter, insbesondere die immunsuppressive Therapie mit Calcineurininhibitoren, Glukokortikoiden und mTOR (mammalian target of rapamycin = engl. für: Ziel des Rapamycin im

Säugetier) -Inhibitoren. Zur Diagnostik werden in erster Linie ein oraler Glucosetoleranztest sowie die Messung des Nüchternblutzuckers und des HbA<sub>1c</sub>-Wertes genutzt. Bei Vorliegen lediglich einer abnormen Nüchternglucose oder einer gestörten Glukosetoleranz spricht man von einem Prädiabetes. Ein manifester PTDM gilt zudem als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen [31]. Obwohl das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz nach der Transplantation im Vergleich zu vor der Transplantation verringert ist, haben Nierentransplantierte weiterhin ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen [32]. Dabei bleiben kardiovaskuläre Erkrankungen nicht nur die führende Todesursache nierentransplanierter Patienten im Allgemeinen, sondern somit auch die Hauptursache für das Versterben nierentransplanierter Patienten mit erhaltener Transplantatfunktion [10]. Neben allgemeinen Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen spielen bei nierentransplantierten Patienten vor allem Störungen des Stoffwechsels, unter anderem als Nebenwirkung der immunsuppressiven Therapie, eine Rolle als Risikofaktor [32].

### 1.4.3 Immunsuppression

Um die akute und chronische Abstoßung eines Nierentransplantats zu verhindern, ist eine lebenslange medikamentöse Immunsuppression Voraussetzung. Grundsätzlich kann man die immunsuppressive Therapie in eine Induktionstherapie und eine Erhaltungsimmunsuppression einteilen. Auch wenn es in vielen Punkten eine Einigkeit über die verwendete Immunsuppression gibt, so werden je nach Transplantationszentrum doch unterschiedliche Therapieprotokolle durchgeführt [1].

#### 1.4.3.1 Induktionstherapie

Die Induktionstherapie initiiert die Immunsuppression des Organempfängers, weshalb sie unmittelbar um den Zeitpunkt der Organtransplantation begonnen wird. Durch die Induktionstherapie wird versucht, die frühe Immunantwort der T-Zellen zu verringern, um dadurch die Gefahr einer akuten Abstoßung zu reduzieren. Zudem kann versucht werden, durch eine adäquate

Induktionstherapie die Dosierung der darauffolgenden Erhaltung-immunsuppression und in Folge Medikamentennebenwirkungen zu reduzieren.

Grundsätzlich kann man die Medikamente zur Induktionstherapie in Lymphozyten-depletierende Medikamente und nicht-Lymphozyten-depletierende Medikamente einteilen. Zu den Lymphozyten-depletierenden Medikamenten gehören das Anti-Thymozyten-Globulin (ATG) und der CD52-Antikörper Alemtuzumab [14]. Zu den nicht-Lymphozyten-depletierenden Medikamenten gehören die Interleukin-2 Rezeptor Antagonisten, in erster Linie der Antikörper Basiliximab [33]. Bei Patienten mit geringem immunologischem Risiko wird zur Induktionstherapie in der Regel ein Interleukin-2 Rezeptor Antagonist verwendet. Bei Patienten mit hohem Risiko einer Abstoßung sollte stattdessen ein Lymphozyten-depletierendes Medikament verwendet werden [14]. In den europäischen Transplantationszentren wird bei hochimmunisierten Patienten meistens ATG zur Induktionstherapie verwendet [27], wohingegen insbesondere in den USA in vielen Transplantationszentren bei hochimmunisierten Patienten auch Alemtuzumab zur Induktionstherapie verwendet wird [33].

### 1.4.3.2 Alemtuzumab

Alemtuzumab ist ein Antikörper, der gegen das Oberflächenprotein CD52 (engl.: cluster of differentiation 52) gerichtet ist. Der Antikörper wurde von Herman Waldmann und Geoff Hale im pathologischen Institut der Universität in Cambridge entwickelt. Die Zulassung erfolgte 2001 zur Therapie der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL) unter dem Namen MabCampath. Nach der erfolgreichen Zulassung zur Therapie der schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose im Jahr 2014 wurde die Zulassung zur Therapie der CLL jedoch zurückgezogen und der Antikörper bis heute unter dem Namen Lemtrada vermarktet. Obwohl bis heute keine Zulassung des Antiköpers zur Induktionstherapie nach einer Organtransplantation erfolgt ist, wird der Antikörper off-label zur Induktionstherapie bei Patienten mit hohem immunologischem Risiko und zur Therapie einer Transplantatabstoßung verwendet [33].

Das Oberflächenprotein CD52 wird in hoher Anzahl von B-Lymphozyten und T-Lymphozyten exprimiert. Es findet sich auch auf der Oberfläche zahlreicher anderer Zellen des Immunsystems wie natürlichen Killerzellen, Monozyten und Makrophagen. Im Gegensatz dazu besitzen Erythrozyten, Thrombozyten und hämatopoetische Vorläuferzellen kein Oberflächenprotein CD52. Die genaue Funktionsweise des Oberflächenproteins CD52 ist ungeklärt. Es wird jedoch angenommen, dass es eine Rolle bei der Co-Stimulation von T-Lymphozyten und der Funktion von T-Lymphozyten spielt. Alemtuzumab wirkt auf CD52-positive Zellen über verschiedene Mechanismen zytotoxisch und eine Apoptose auslösend. Die Verabreichung von Alemtuzumab bewirkt innerhalb einer Stunde eine langanhaltende Depletion peripherer Lymphozyten und innerhalb weniger Tage eine langanhaltende Depletion der restlichen Lymphozyten und der CD52-positiven Zellen. Die Regeneration der depletierten Zellen des angeborenen Immunsystems vollzieht sich schneller als die Regeneration der depletierten Zellen des adaptiven Immunsystems. Nach der Verabreichung einer Dosierung von beispielsweise 2 x 20 mg Alemtuzumab zur Induktionstherapie nach einer Nierentransplantation dauert es circa ein Jahr, bis sich die B-Lymphozyten-Population wieder regeneriert hat, und circa drei Jahre, bis die T-Lymphozyten-Population ungefähr 50 % des ursprünglichen Ausgangswertes wieder erreicht hat. Die Zellen des angeborenen Immunsystems erholen sich hingegen schon nach circa ein bis sechs Monaten auf 50 % des Ausgangswertes [33]. Alemtuzumab ist insgesamt sehr stark und sehr langanhaltend immunsuppressiv wirksam.

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Alemtuzumab konnten verschiedene Nebenwirkungen beobachtet werden. Dabei handelt es sich einerseits um generelle Nebenwirkungen einer Immunsuppression, wie etwa ein erhöhtes Risiko für Infektionen und für die Entstehung von Tumoren. Andererseits handelt es sich um spezifische Nebenwirkungen, wie ein leicht bis moderat ausgeprägtes Zytokin-Freisetzungssyndrom, das bei etwa 75 % der Patienten beobachtet werden kann, und in Einzelfällen die Entstehung von Autoimmunerkrankungen, wie einer Immunthrombozytopenie und eines Morbus Basedow [33].

Da bisher keine pharmakologischen Studien zur Verwendung von Alemtuzumab in der Organtransplantation durchgeführt wurden, wurde die Dosierung für die Induktionstherapie nach einer Transplantation anhand der Dosierung für Patienten mit CLL und Multipler Sklerose abgeleitet. Im Jahr 1998 verwendete die Arbeitsgruppe um den Transplantationschirurgen Roy Calne erstmals bei 13 Nierentransplantationen jeweils 2 x 20 mg Alemtuzumab zur Induktionstherapie. Die Ergebnisse zeigten lediglich eine akute Abstoßungsreaktion in einem Nachverfolgungszeitraum von sechs bis elf Monaten [33]. Heutzutage variiert die Dosierung zur Induktionstherapie je nach Transplantationszentrum zwischen 30-60 mg Alemtuzumab [34]. Häufig wird jedoch einmalig 30 mg als Standarddosierung verwendet [35].

### 1.4.3.3 Erhaltungssimmunsuppression

Zur Erhaltungssimmunsuppression empfiehlt die KDIGO ebenso wie zur Induktionstherapie eine Kombinationstherapie. Als Standard-Erhaltungstherapie wird in der Regel die Verwendung eines Calcineurininhibitors in Kombination mit einem antiproliferativen Medikament und, je nach immunologischem Risiko, Kortikosteroide empfohlen [14]. Bei hochimmunisierten Patienten wird im Regelfall in vielen Transplantationszentren nach der Induktionstherapie zur Erhaltungssimmunsuppression eine dreifache Kombination (Triple-Erhaltungstherapie, bestehend aus Tacrolimus, MMF und Kortikosteroiden) verwendet [14, 27]. Auch in der großen, randomisierten ELITE-Symphony Studie zeigte sich eine Überlegenheit einer Dreifachkombination, bestehend aus einer Niedrigdosis-Tacrolimusgabe (Zielspiegel 3 - 7 ng/ml), Mycophenolatmofetil (MMF) und Kortikosteroide. In der Studie waren jedoch Patienten mit einem hohen immunologischen Risiko (unter anderem mit einem PRA > 20 %) ausgeschlossen [36].

Zu den Calcineurininhibitioren gehören die Medikamente Tacrolimus und Ciclosporin A. Beide Medikamente hemmen über den gleichen Mechanismus die T-Zell-Aktivität, wobei sie sich jedoch in ihrer Wirkung und ihrem Nebenwirkungsprofil unterscheiden. Insbesondere zeigte sich unter Anwendung des Medikaments Tacrolimus ein geringeres Risiko für akute Abstoßungen und

ein besseres Transplantatüberleben, wobei jedoch beispielsweise häufiger ein PTDM auftreten kann. Aufgrund der besseren immunsuppressiven Wirkung wird bevorzugt Tacrolimus als Calcineurininhibitor verwendet. Als antiproliferatives Medikament wird MMF verwendet werden. MMF wirkt über die Hemmung des Purinsäurestoffwechsels auf aktivierte Lymphozyten. Bei der Anwendung von MMF kann neben gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall eine Knochenmarkstoxizität mit einer Anämie und einer Thrombozytopenie auftreten. Je nach immunologischem Risiko wird zur langfristigen Erhaltungsimmunsuppression die Dosierung der Immunsuppressiva nach etwa drei Monaten reduziert, um nachteilige Effekte der Medikamente zu vermeiden [14].

### **1.5 Fragestellung und Hypothese**

Die Nierentransplantation von immunisierten Patienten stellt heutzutage immer noch eine große Herausforderung dar. Einerseits möchte man eine Über-Immunsuppression mit einem erhöhten Risiko für Infektion und Tumorerkrankungen vermeiden, andererseits möchte man eine Unter-Immunsuppression mit einem erhöhten Risiko für eine Abstoßungsreaktion und Transplantatdysfunktion vermeiden. Zudem sollten die angewendeten Immunsuppressiva möglichst nebenwirkungsarm sein.

Bisher gibt es kein einheitliches Vorgehen bzgl. der Induktionstherapie und der Erhaltungstherapie immunisierter nierentransplantierte Patienten. Am Transplantationszentrum des Universitätsklinikums Tübingen wird seit 2004 bei sensibilisierten Empfängern ein Konzept aus niedrig-dosiertem Alemtuzumab mit angepasster Erhaltungsimmunsuppression angewendet. In dieser Arbeit werden die Ergebnisse dieses Induktionsschemas untersucht.

Unsere Hypothese ist, dass eine Induktionstherapie mit einer erniedrigten Dosis von einmalig 20 mg Alemtuzumab und in Folge eine angepasste Erhaltungstherapie eine ausreichende Immunsuppression für immunisierte Nierentransplantatempfänger, ohne ein erhöhtes Risiko für eine

Abstoßungsreaktion und eine Transplantatdysfunktion, erzielt und dabei das Risiko für eine Infektion reduziert.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studienbeschreibung**

Die Studie wurde in Zusammenarbeit mit der Universitätsklinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie Tübingen und der Sektion Nieren- und Hochdruckkrankheiten der Medizinischen Universitätsklinik IV Tübingen durchgeführt.

#### **2.1.1 Studienaufbau**

Die Studie ist eine retrospektive Auswertung von Patientenakten, Operationsprotokollen und Labordaten. Zudem wurde die Auswertung durch die Daten des internen Transplantations-Informationssystems sowie die anonymisierten Spender- und Empfänger-bezogenen Daten der Eurotransplant International Foundation und die Daten der Datenbank des HLA-Labors des Universitätsklinikums Tübingen ergänzt.

#### **2.1.2 Ethik**

Aufgrund der retrospektiven, pseudonymisierten Auswertung der Daten wurde keine Einwilligung der Patienten zur Datenauswertung erhoben. Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen hatte keine Bedenken gegen die Durchführung der Studie. Es liegt eine Einwilligung unter der Projektnummer 482/2016BO2 vor.

### **2.2 Patientenpopulation**

Es wurden alle Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.2004 bis einschließlich 19.04.2017 an der Universitätsklinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie Tübingen entweder eine Nieren- oder eine simultane Nieren-/Pankreastransplantation erhielten und nach dem zentrumseigenen Induktionsschema mit Alemtuzumab behandelt wurden, in die Auswertung aufgenommen.

Es wurden sowohl postmortale Organtransplantationen als auch Lebendorgantransplantationen in der Studie berücksichtigt.

Patienten, die im Studienzeitraum mehrfach nieren- oder simultan nieren-/pankreastransplantiert wurden und jeweils mit dem zentrumseigenen Alemtuzumab-Induktionsschema behandelt wurden, wurden jeweils separat in die Studie eingeschlossen.

### **2.3 Immunsuppression nach einer Nieren- und einer simultanen Nieren-/Pankreastransplantation**

#### **2.3.1 Standardvorgehensweise für die Immunsuppression**

Die Immunsuppression nach einer Nieren- oder simultanen Nieren-/Pankreastransplantation erfolgte nach einem zentrumseigenen Standardverfahren (engl.: standard operating procedure = SOP) des Universitätsklinikums Tübingen (UKT) (Abbildung 4).

Das zentrumseigene SOP für Immunsuppression nach einer Nieren- oder einer simultanen Nieren-/Pankreastransplantation unterteilt die Patienten je nach immunologischem Risiko in drei Risikogruppen für Nierentransplantationen und zwei Risikogruppen für simultane Nieren-/Pankreastransplantationen.

Das zentrumseigene SOP wurde zwischenzeitlich angepasst. Seit September 2021 wird am Transplantationszentrum des Universitätsklinikums Tübingen ein neues, angepasstes SOP verwendet. Das in der Abbildung 4 abgebildete zentrumseigene SOP war das zum Zeitpunkt der ausgewerteten Transplantationen gültige zentrumseigene SOP, auf welches sich auch die folgende Ausarbeitung bezieht.

## 2 MATERIAL UND METHODEN

### SOP Immunsuppression nach Nieren-/ (Pankreas-) Transplantation stationär

	Standard Risk	Intermediate Risk	High Risk	(N)PTx
<b>Definition</b>	- 1. NTX - PRA < 5 % - MM* ≤ 3 (nach ET) - nur AB0 inkompatibel	- Re-NTX - PRA 5-14 % - MM > 3	- HLA inkompatibel - PRA ≥ 15 %	
<b>Induktion</b>	Simulect 20 mg d <sub>0</sub> , d <sub>4</sub> Urbason 500 mg d <sub>0</sub> , 250 mg d <sub>0.5</sub>	Thymoglobulin 1.5 mg/kg d <sub>0</sub> , d <sub>1</sub> , d <sub>2</sub> Urbason 500 mg d <sub>0</sub> , 250 mg d <sub>0.5</sub>	± Plasmaseparation Alemtuzumab 20 mg d <sub>0</sub> Urbason 500 mg d <sub>0</sub> , 250 mg d <sub>0.5</sub>	Thymoglobulin 1.5 mg/kg d <sub>0</sub> , d <sub>1</sub> , d <sub>2</sub> Urbason 500 mg d <sub>0</sub> , 250 mg d <sub>0.5</sub>
<b>Immunsuppression</b>	Tac/MMF/CS	Tac/MMF/CS	Tac/CS; MMF im Verlauf	Tac/MMF/CS
<b>Start CNI</b>	d <sub>1</sub> (0.1 mg/kg/d)			
<b>Zielspiegel (ab d<sub>3</sub>)</b>	8-11 ng/ml (strikt)	8-11 ng/ml (strikt)	8-11 ng/ml (strikt)	8-11 ng/ml (strikt)
<b>Einnahme</b>	nach Blutentnahme, 08:00 Uhr, mind. 30 min vor Frühstück			
<b>Steroid-Taper</b>	d <sub>1</sub> 100 mg d <sub>2</sub> 60 mg d <sub>3</sub> 30 mg d <sub>4</sub> 20 mg d <sub>7</sub> 15 mg d <sub>10</sub> 10 mg d <sub>14</sub> 7.5 mg d <sub>21</sub> 5 mg	d <sub>1</sub> 100 mg d <sub>2</sub> 60 mg d <sub>3</sub> 30 mg d <sub>4</sub> 20 mg d <sub>7</sub> 15 mg d <sub>10</sub> 10 mg d <sub>14</sub> 7.5 mg d <sub>21</sub> 5 mg	d <sub>1</sub> 100 mg d <sub>2</sub> 60 mg d <sub>3</sub> 30 mg d <sub>4</sub> 20 mg d <sub>7</sub> 15 mg d <sub>10</sub> 10 mg d <sub>14</sub> 7.5 mg d <sub>21</sub> 5 mg	d <sub>1</sub> 100 mg d <sub>2</sub> 60 mg d <sub>3</sub> 30 mg d <sub>4</sub> 20 mg d <sub>7</sub> 15 mg d <sub>10</sub> 10 mg d <sub>14</sub> 7.5 mg d <sub>21</sub> 5 mg
<b>Prophylaxen: CMV</b>	alle außer D-/R-	alle	alle	alle
<b>PJP</b>	ja	ja	ja	ja

\*MM: Anzahl Mismatch

**Allow-Flow-Studie:** nur Lebendspenden, Immunsuppression nach Studienprotokoll

Im Einzelfall kann vom Protokoll nach RS TX-Chirurgie und Nephrologie abgewichen werden.

Abbildung 4 - Interne Standardvorgehensweise (engl.: standard operating procedure = SOP) des Universitätsklinikums Tübingen für die Immunsuppression nach einer Nieren- oder einer simultane Nieren-/Pankreastransplantation. CMV: Cytomegalievirus, CNI: Calcineurin-Inhibitor, CS: Kortikosteroide, D: Donor (engl. für: Spender), ET: Eurotransplant, HLA: humanes Leukozyten Antigen, MM: Mismatches (engl. für: fehlende Übereinstimmungen), MMF: Mycophenolatmofetil, NTX: Nierentransplantation, PJP: Pneumocystis jiroveci Pneumonie, PRA: Panel reaktives Antigen, R: Recipient (engl. für: Empfänger), Tac: Tacrolimus, Steroid-Taper (engl. für: Kortikosteroid-Reduktion).

Wenn die Patienten der Gruppe „High Risk“ entsprachen oder es sich um HLA-inkompatible Lebendspenden handelte, wurde das zentrumseigene Alemtuzumab-Induktionsschema angewendet. Das Induktionsschema wurde ausschließlich bei erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) angewendet. Allgemeine Einschlusskriterien für die Patientengruppe „High Risk“ sind im Folgenden aufgeführt:

### Einschlusskriterien:

- PRA  $\geq$  15 % bei postmortalen Spenden
- HLA-inkompatible Lebendspenden
- Vorlage eines Organangebotes und eines negativen Crossmatch

Nach einer simultanen Nieren-/Pankreastransplantation werden die Patienten mit dem zentrumseigenen Alemtuzumab-Induktionsschema behandelt, wenn sie einen PRA  $\geq$  15 % haben und ein negativer Cross-Match-Test vorliegt.

### 2.3.2 Alemtuzumab-Induktionsschema

Das zentrumseigene Alemtuzumab-Induktionsschema ist in der Abbildung 5 dargestellt. Es bestand aus einer intraoperativen, intravenösen Gabe von 20 mg Alemtuzumab und einer intraoperativen, intravenösen Gabe von 500 mg Prednisolon, gefolgt von einer weiteren intravenösen Gabe von 250 mg Prednisolon zwölf Stunden postoperativ. Am 1. postoperativen Tag erhielten die Patienten eine weitere orale Gabe von 100 mg Prednisolon. Im Anschluss wurde die Prednisolondosis über 21 Tage kontinuierlich reduziert, bis eine orale Enddosis von 5 mg Prednisolon erreicht wurde. Zudem erhielten die Patienten ab dem 1. postoperativen Tag zusätzlich Tacrolimus, wobei ein Zielspiegel von 8-11 ng/ml in den ersten drei Monaten nach Transplantation erreicht werden sollte. Ab dem 3. Monat nach Transplantation wurde ein Tacrolimus-Zielspiegel von ca. 7 ng/ml angestrebt. Erst nach dem Anstieg der Lymphozyten im peripheren Blut über die absolute Grenze von  $> 200$  Lymphozyten/ $\mu$ l (bevor in der Laboranalyse die absolute Lymphozytenanzahl bestimmt wurde, wurde die relative Grenze der Lymphozyten von  $> 5$  % der gesamten Leukozyten verwendet) wurde MMF als weiteres Immunsuppressivum hinzugenommen. Daraus resultierte als langfristige Erhaltungsimmunosuppression eine dreifache immunsuppressive Therapie mit Tacrolimus, Prednisolon und MMF (Triple-Erhaltungsimmunosuppression). Zusätzlich erhielten alle Patienten eine *Pneumocystis jiroveci* Pneumonie (PJP) -Prophylaxe für sechs Monate und Zytomegalievirus (CMV)-Prophylaxe für drei bis sechs Monate (je nach CMV-Status des Spenders/Empfängers). Bei Patienten der „High Risk“ Gruppe, die

eine Nierentransplantation in Form einer HLA-inkompatiblen Lebendspende erhielten, wurde vor der Transplantation in der Regel eine Immunadsorption zur Elimination der präformierten HLA-DSA durchgeführt, im Einzelfall erfolgte hierzu eine Plasmaseparation.

Bei Patienten der „High Risk“ Gruppe, die eine postmortale Nieren-/Pankreastransplantation erhielten, wurde im Einzelfall entschieden (unter anderem je nach Vorhandensein eines Hämodialysezugangs), ob eine Plasmapherese durchgeführt wurde.

**alemtuzumab 20 mg i.v.**

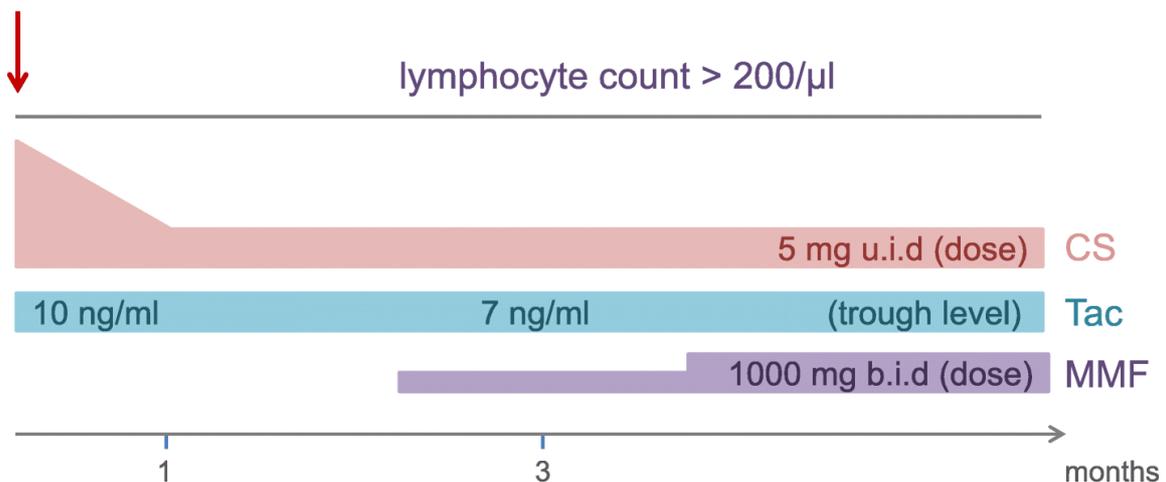


Abbildung 5 - Schema der Alemtuzumab-Induktionstherapie des Universitätsklinikums Tübingen. CS: Kortikosteroide, Tac: Tacrolimus, MMF: Mycophenolatmofetil [37].

## 2.4 Auswertung

Die Erhebung der Daten erfolgte zum einen anhand der Operationsprotokolle und Arztbriefe im Programm i.s.h.med (Cerner Corporation, North Kansas City, USA), das auf dem Krankenhaus Informationssystem Industry Solution Healthcare (SAP, Walldorf, Deutschland) aufbaut. Zum anderen erfolgte die Datenerhebung anhand der Daten des Transplantations-Informationssystems, welches ein internes Programm des Universitätsklinikums Tübingen zur Verwaltung Organtransplantation-bezogener Daten ist. Zudem wurden anonymisierte Spender- und Empfänger-Daten der Eurotransplant International Foundation (Leiden, Niederlande) zur Datenerhebung genutzt. Zur Ergänzung der

Laborwerte, der virologischen und mikrobiologischen Werte wurde das Programm LAURIS Order Communication System (Nexus / Swisslab GmbH, Berlin, Deutschland) verwendet.

Der Datensatz wurde durch die Datenbank des HLA-Labors des Universitätsklinikums Tübingen vervollständigt. Die Typisierungen entstammen den Listungsuntersuchungen und den Spenderuntersuchungen. Die Antikörperuntersuchungen entstammen den regelmäßig durchgeführten Quartalsscreenings und den Postmonitoringsuntersuchungen der Patienten.

Patientendaten wurden in pseudonymisierter Form übernommen, so dass keine Zuordnung auf einzelne Patienten erfolgen kann.

### 2.4.1 Erhobene Parameter

Für die Auswertung wurden folgende Daten erhoben:

#### 1. Patientendaten

- Alter
- Geschlecht
- Körpergewicht
- Body-Mass-Index (BMI)
- Anzahl der vorausgegangenen Nierentransplantationen bzw. simultane Nieren-/Pankreastransplantationen
- PRA zum Zeitpunkt der Transplantation
- PRA maximal

#### 2. Transplantations-spezifische Daten

- Art der Organspende (Lebend- versus postmortale Spende)
- Art der Organtransplantation (Nierentransplantation versus simultane Nieren-/Pankreastransplantation)
- Spenderalter
- Kalte Ischämiezeit
- Mismatches HLA-Klasse I

- Mismatches HLA-Klasse II
  - Präkonditionierung mittels Immunadsorption und Plasmapherese
3. Daten der unmittelbaren Posttransplantationsphase
- Verspätete Funktionsaufnahme des Transplantates (das Kriterium dafür ist die Notwendigkeit mindestens einer Dialyseanwendung innerhalb der ersten sieben Tage nach Transplantation [38])
  - Niedrigste Anzahl an Lymphozyten (Lymphopenie) im peripheren Blut
  - Zeitraum bis zur niedrigsten Anzahl an Lymphozyten
  - Niedrigster Thrombozytenwert im peripheren Blut
  - Zeitraum bis zum niedrigsten Thrombozytenwert
  - Plasmakreatinin bei Entlassung
  - eGFR bei Entlassung
4. Daten der Langzeituntersuchung
- Nachbeobachtungszeitraum
  - Zeitdauer bis zur Erholung der Lymphozytenanzahl Plasmakreatinin im Verlauf
  - eGFR im Verlauf
  - Biopsy proven acute rejection (BPAR = engl. für: Biopsie bestätigte akute Abstoßung)
  - Transplantatversagen
  - Zeit bis zum Transplantatversagen
  - Grund des Transplantatversagens
  - Harnwegsinfektionen
  - Virale Infektionen (unter anderem auch Polyomavirus assoziierte Nephropathie (PVAN))
  - Prädiabetes/ Postransplantations-Diabetes mellitus (PTDM)

### 2.4.2 Statische Auswertung

Die Datenerhebung und -speicherung wurde mit dem Softwareprogramm Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Redmond, USA) durchgeführt.

Die statische Auswertung des Datensatzes erfolgte mit dem Softwareprogramm JMP 13.1.0 (SAS Institute, Cary, USA).

Soweit keine weitere Angabe erfolgt, wurden die erhobenen Daten als Median sowie Quartil 1 und Quartil 3 angegeben. Für das abstoßungsfreie Transplantatüberleben und das Gesamttransplantatüberleben in Abbildung 7 wurden Kaplan Meier Kurven verwendet. Die Lymphozytenwerte zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Nachbeobachtungszeitraum in Abbildung 6 wurden als Box-Plot dargestellt.

### 3 Ergebnisse

Teile der Dissertation wurden 2020 in der Publikation: „Low-dose alemtuzumab induction in a tailored immunosuppression protocol for sensitized kidney transplant recipients“ von Guthoff et al. im BMC Nephrology veröffentlicht [37].

#### 3.1 Patienten- und Transplantationsdaten

Im Kollektiv aller Patienten des Universitätsklinikums Tübingen, die im zehnjährigen Zeitraum zwischen 01/2007 und 04/2017 nierentransplantiert bzw. simultan nieren-/pankreastransplantiert wurden, konnten insgesamt 46 Patienten identifiziert werden, die mit dem zentrumseigenen Alemtuzumab-Induktionsschema behandelt wurden.

Von diesen 46 Patienten erhielten zwei Patienten eine simultane Nieren-/Pankreastransplantation. Die restlichen 44 Patienten erhielten eine Nierentransplantation, wobei zwei Patienten in dem Zeitraum jeweils zwei Nierentransplantationen mit einer Alemtuzumab-Induktionstherapie zu unterschiedlichen Zeitpunkten erhielten. Die jeweils zwei Nierentransplantationen der zwei Patienten, die mehrmals transplantiert wurden, werden im Folgenden unabhängig voneinander in der Analyse betrachtet, so dass in der Studie insgesamt 48 (n = 48) Transplantationen ausgewertet wurden.

*Tabelle 1 - Patientendaten. BMI: Body-Mass-Index (engl. für: Körper-Maß-Index), PRA: Panel-reaktives Antigen. Modifiziert nach [37].*

<b>Geschlechterverteilung (n)</b>	
• Männlich	21
• Weiblich	27
<b>Patientenalter (Jahre)</b>	49 [45-57]
<b>Körpergewicht (kg)</b>	68 [59-78]
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	22,9 [21,2-26,1]

### 3 ERGEBNISSE

<b>Empfängerkonditionierung vor Transplantation (n)</b>	
• Plasmapherese	42
• Immunadsorption	6
<b>PRA bei Transplantation (%)</b>	10 [0-38]
<b>PRA max. (%)</b>	43 [22-76]

Ein Drittel der Transplantationen, insgesamt sechzehn Transplantationen, waren Ersttransplantationen. In zwei Dritteln der Fälle handelte es sich um eine Zweit- oder Mehrfachtransplantation. Zwanzig Patienten wurden zum zweiten Mal transplantiert. Zwölf Patienten wurden zum dritten Mal oder noch häufiger transplantiert.

Bei der Mehrheit der Patienten handelte es sich um Frauen. Insgesamt wurden 27 Frauen und 21 Männer mit einem medianen Alter von 49 [45-57] Jahren nach dem zentrumseigenen Alemtuzumab-Induktionsschema behandelt. Im Median lagen das Körpergewicht der Empfänger bei 68 [59-78] kg und der BMI bei 22,9 [21,2-26,1] kg/m<sup>2</sup>.

Der maximale PRA, der bei den Transplantatempfängern vor der Transplantation gemessen wurde, lag im Median bei 43 [22-76] %. Zum Zeitpunkt der Transplantation lag der PRA bei 10 [0-38] %.

*Tabelle 2 - Transplantationsdaten. HLA: humanes Leukozyten Antigen. Mismatch (engl. für: fehlende Übereinstimmung). Modifiziert nach [37].*

<b>Art der Organspende (n)</b>	
• Postmortale Spende	39
• Nierenlebendspende	9
<b>Art der Transplantation (n)</b>	
• Nierentransplantation	46
• Kombinierte Nieren- und Pankreastransplantation	2
<b>Alter des Spenders (Jahre)</b>	52 [44-58]
<b>Mismatches HLA-Klasse I (A+B) (n)</b>	2 [2-3]

### 3 ERGEBNISSE

<b>Mismatches HLA-Klasse II (DR+DQ) (n)</b>	2 [1-2,3]
<b>Kalte Ischämiezeit (Stunden)</b>	10,2 [5-15,1]
<b>Anzahl der Transplantationen (n)</b>	
• Ersttransplantation	16
• Zweittransplantation	20
• Drittransplantation (und häufiger)	12

Bei der Mehrheit der Transplantationen handelte es sich um eine postmortale Spende. Insgesamt wurden 39 postmortale Transplantationen durchgeführt. Der überwiegende Anteil der Organempfänger einer postmortalen Transplantation, insgesamt 34 Patienten, wurde vor der Transplantation mit einer einmaligen Plasmapherese behandelt. Insgesamt neun Patienten erhielten eine Lebendspende. Vor der Lebendnierenspende erhielten die Organempfänger jeweils eine Desensibilisierung mit Rituximab und jeweils bis zu maximal vierzehn Anwendungen einer Immunadsorption. Die kalte Ischämiezeit der postmortalen Spenden sowie der Lebendspenden zusammen betrug dabei im Median 10,2 [5,0-15,1] Stunden. Das Alter der Organspender betrug 52 [44-58] Jahre.

Die intraoperative Gabe von Alemtuzumab erfolgte unabhängig vom Körpergewicht des Patienten. In der Regel wurden nach dem zentrumseigenen SOP 20 mg Alemtuzumab gegeben. In Einzelfällen wurde hiervon abgewichen und 30 mg Alemtuzumab verabreicht. Bezogen auf das Körpergewicht wurde im Median eine Alemtuzumabdosis von 0,30 [0,26-0,34] mg/kg appliziert. Nach der Applikation von Alemtuzumab konnten in sechs Fällen Arzneimittelnebenwirkungen beobachtet werden. In jeweils drei Fällen trat eine allergische Reaktion oder eine intraoperative hämorrhagische Diathese auf. Alle Nebenwirkungen konnten ohne schwerwiegende Komplikationen therapiert werden.

## 3.2 Daten der unmittelbaren Posttransplantationsphase

### 3.2.1 Organfunktion

Insgesamt trat bei vierzehn Patienten eine verzögerte Aufnahme der Organfunktion des Transplantats (engl.: delayed graft function = DGF) auf. Diese Patienten benötigten innerhalb der ersten postoperativen Woche mindestens einmalig eine Dialyse. Die verspätete Aufnahme der Organfunktion des Transplantats betraf ausschließlich Empfänger einer postmortalen Organspende.

*Tabelle 3 - Frühe Posttransplantationsphase. eGFR: estimated glomerular filtration rate (engl. für: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate). Modifiziert nach [37].*

<b>Verspätete Funktionsaufnahme des Transplantats (n,%)</b>	14 (29,2)
<b>Plasmakreatinin bei Entlassung (mg/dl)</b>	1.6 [1.2-2.0]
<b>eGFR bei Entlassung (ml/min/1.73m<sup>2</sup>)</b>	43 [30-61]
<b>Niedrigster Thrombozytenwert (10<sup>9</sup>/L)</b>	101 [79-132]
<b>Zeit bis zum Erreichen des niedrigsten Thrombozytenwerts (Tage)</b>	2 [1-3]

Bei Entlassung aus dem Krankenhaus betrug das Plasmakreatinin im Median 1.6 [1.2-2.0] mg/dl und die GFR 43 [30-61] ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Im Median wurde nach 2 [1-3] Tagen der niedrigste Thrombozytenwert gemessen, welcher 101 [79-132] 10<sup>9</sup> Thrombozyten/L betrug.

### 3.2.2 Regeneration der Lymphozyten

In Abbildung 6 sind die Lymphozytenwerte zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Nachbeobachtungszeitraum dargestellt. Der komplette Verlauf der Lymphozytenanzahl im Nachbeobachtungszeitraum liegt von 46 der insgesamt 48 Patienten bzw. Transplantationen vor. Bei allen Transplantatempfängern kam es nach der Induktionstherapie mit Alemtuzumab zu einer Lymphozytopenie, definiert als Abfall der Lymphozyten < 200 Lymphozyten/ $\mu$ l.

### 3 ERGEBNISSE

Im Median dauerte es 77 [62-127] Tage bis die Lymphozyten über die Grenze von  $> 200$  Lymphozyten/ $\mu\text{l}$  anstiegen.

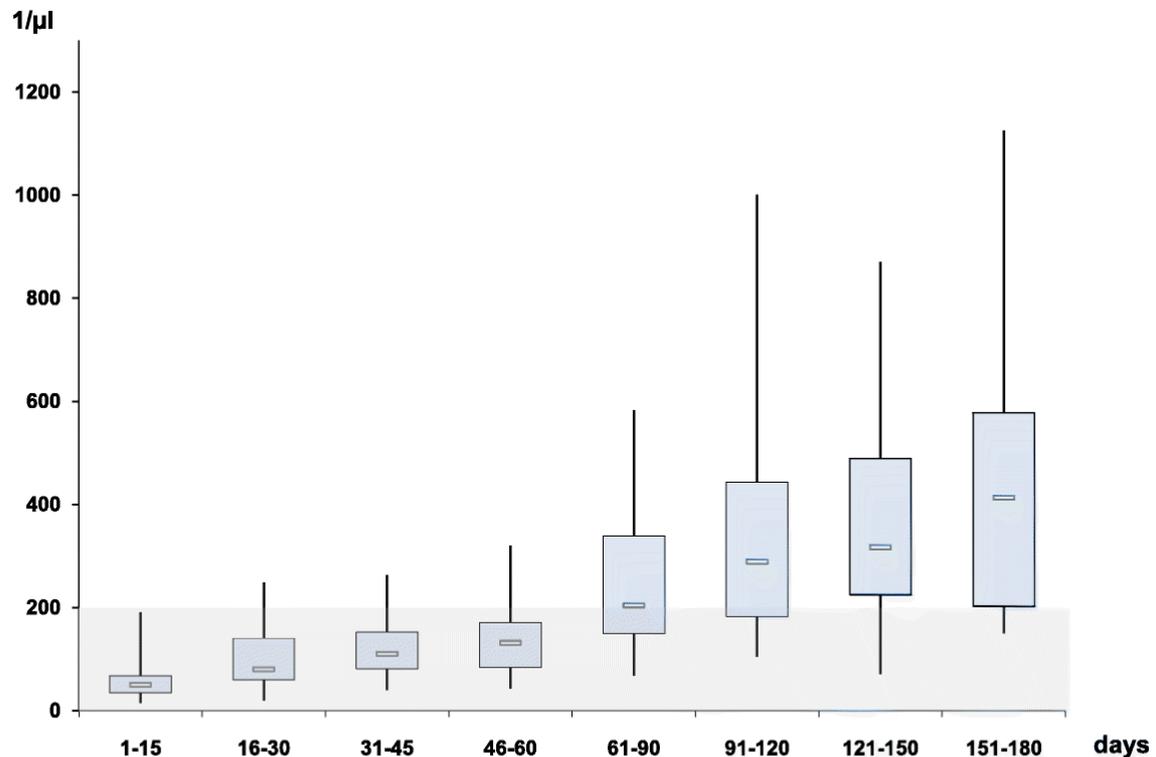


Abbildung 6 - Lymphozytenwerte (angegeben in  $1/\mu\text{l}$ ) zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Nachbeobachtungszeitraum. Days (engl. für: Tage) [37].

In der Abbildung 7 ist die kumulative Inzidenz der Lymphozyten-Regeneration, definiert als Anstieg der Lymphozyten über die Grenze von  $> 200$  Lymphozyten/ $\mu\text{l}$  (bzw. historisch  $> 5\%$ ), dargestellt.

Innerhalb der ersten 50 Tage nach Transplantation haben sich erst bei annähernd 20 % der Patienten die Lymphozyten regeneriert. Zwischen dem 50. und 100. Tag nach Transplantation kam es zu einem deutlichen Anstieg der Inzidenz der Lymphozyten-Regeneration. 100 Tage nach der Transplantation war bei fast 60% der Patienten eine Lymphozyten-Regeneration eingetreten. Nach 150 Tagen war bei über 80 % der Patienten eine vollständige Lymphozyten-Regeneration eingetreten und 200 Tage nach Transplantation war bei über 90 % der Patienten eine Lymphozyten-Regeneration eingetreten. Ein

Jahr nach Transplantation betrug die Lymphozytenanzahl bei allen Patienten, bei denen die Werte verfügbar waren (n=46), > 200 Lymphozyten/ $\mu$ l.

Nach einer Lymphozyten-Regeneration > 200 Lymphozyten/ $\mu$ l absolut (bzw. historisch > 5 %) wurde bei allen Patienten MMF als weiteres Immunsuppressivum zu Tacrolimus und Prednisolon hinzugenommen.

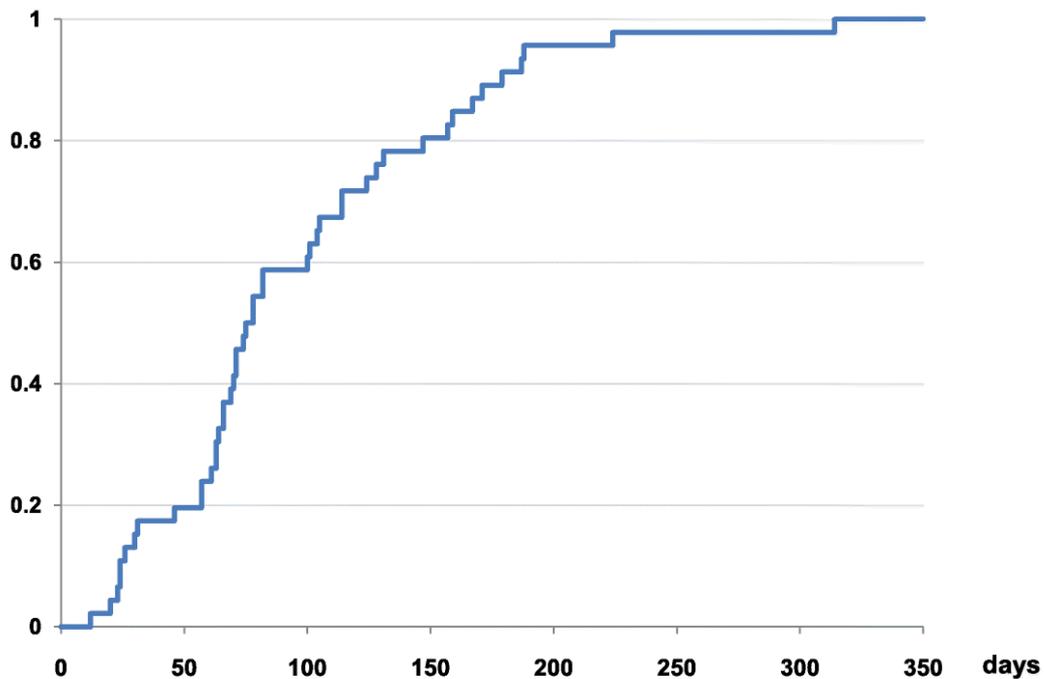


Abbildung 7 - Kumulative Inzidenz der Lymphozyten-Regeneration > 200 Lymphozyten/ $\mu$ l (bzw. historisch > 5%). Days (engl. für: Tage) [37].

### 3.3 Langzeitnachsorge

Der Nachbeobachtungszeitraum aller Patienten betrug im Median 3,3 [1,5-5,6] Jahre. Das zuletzt gemessene Plasmakreatinin lag bei 1.4 [1.2-1.7] mg/dl und die zuletzt gemessene eGFR lag bei 47 [39-65] ml/min/1.73m<sup>2</sup>.

### 3 ERGEBNISSE

Tabelle 4 - Allgemeine Daten der Langzeitnachsorge. eGFR: estimated glomerular filtration rate (engl. für: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate). Modifiziert nach [37].

<b>Nachbeobachtungszeitraum (Jahre)</b>	3,3 [1,5-5,6]
<b>Letztes Plasmakreatinin im individuellen Nachbeobachtungszeitraum (mg/dl)</b>	1.4 [1.2-1.7]
<b>Letzte eGFR im individuellen Nachbeobachtungszeitraum (ml/min/1.73m<sup>2</sup>)</b>	47 [39-65]

#### 3.3.1 Abstoßungsreaktion und Transplantatdysfunktion und -verlust

Im Nachbeobachtungszeitraum trat bei insgesamt zwölf Patienten eine Abstoßungsreaktion auf. Die Mehrheit der Abstoßungsreaktionen trat innerhalb des ersten Jahres nach der Transplantation, insbesondere in den ersten Monaten, auf. Im ersten Jahr nach der Transplantation traten acht (16,7 %) Abstoßungsreaktionen auf. Innerhalb des zweiten Jahres nach der Transplantation traten zwei weitere Abstoßungsreaktionen auf. Lediglich in zwei Fällen trat eine Abstoßungsreaktion mit mehr als zwei Jahren Latenz zur Transplantation auf. Insgesamt traten vier (8,3 %) späte BPAR auf. Bei zehn von zwölf Abstoßungsreaktionen handelte es sich um eine Antikörper-vermittelte Abstoßungsreaktion. Nur in zwei Fällen wurde die Abstoßungsreaktion durch T-Zellen vermittelt.

Tabelle 5 - Abstoßungsreaktion. BPAR: biopsy proven acute rejection (engl. für: in der Biopsie bestätigte akute Abstoßung), TCMR: t-cell mediated rejection (engl. für: T-Zell vermittelte Abstoßung), ABMR: antibody-mediated rejection (engl. für: Antikörper vermittelte Abstoßung). Modifiziert nach [37].

<b>BPAR, insgesamt (n,%)</b>	12 (25)
<b>BPAR, innerhalb des ersten Jahres nach der Transplantation (n,%)</b>	8 (16,7)
<b>Späte BPAR, mehr als ein Jahr nach der Transplantation (n,%)</b>	4 (8,3)

### 3 ERGEBNISSE

<b>TCMR (n,%)</b>	2 (4,2)
<b>ABMR (n,%)</b>	10 (20,8)

In der Abbildung 8 ist das abstoßungsfreie Transplantatüberleben als Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. Insgesamt blieben 82,4 % der Patienten im ersten Jahr ohne das Auftreten einer Abstoßungsreaktion. Fünf Jahre nach der Transplantation blieben 66,8 % der Patienten ohne das Auftreten einer Abstoßungsreaktion.

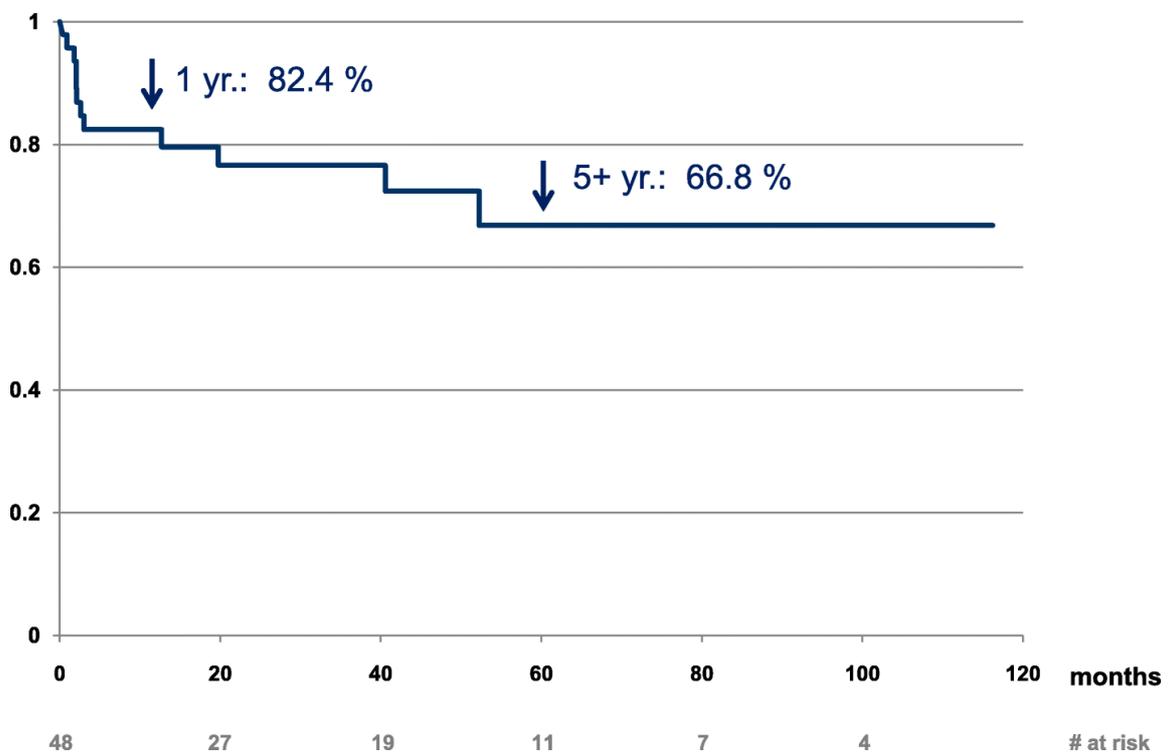


Abbildung 8 - Abstoßungsfreies Transplantatüberleben. Months (engl. für: Monate), #: Anzahl an Patienten, at risk (engl. für: in Gefahr), yr: years (engl. für: Jahre) [37].

Insgesamt kam es im Nachbeobachtungszeitraum in vierzehn Fällen (29,2 %) aller Transplantate zu einem Transplantatverlust. In sechs Fällen war die Ursache des Transplantatverlustes eine akute oder chronische Abstoßungsreaktion. Der Organverlust durch eine akute oder chronische Abstoßungsreaktion betraf ausschließlich Empfänger einer postmortalen Organspende und trat vor allem innerhalb des ersten Jahres nach der Transplantation auf. Innerhalb der ersten zwei Jahre kam es zu keinem

### 3 ERGEBNISSE

---

Transplantatverlust durch das Versterben des Patienten mit erhaltener Organfunktion (death with a functioning graft = DWFG, engl. für: Tod mit funktionierendem Transplantat). Zwischen dem dritten und sechsten Jahr nach Transplantation verstarben fünf Patienten mit funktionierendem Transplantat. Dabei verstarben drei Patienten an einer neu aufgetretenen malignen Erkrankung, ein Patient an einem Herzversagen und ein weiterer Patient an einem hämorrhagischen Schock nach einer gastrointestinalen Blutung. Weitere Ursachen für einen Transplantatverlust waren in einem Fall eine Nierenbeckenentzündung und in einem anderen Fall eine eingeschränkte Organqualität bereits bei Transplantation. Bei einem Patienten war die Ursache des Transplantatverlusts nicht bekannt.

*Tabelle 6 - Transplantatverluste. DWFG: death with a functioning graft (engl. für: Tod mit funktionierendem Transplantat). Modifiziert nach [37].*

<b>Transplantatverlust, insgesamt (n,%)</b>	14 (29,2)
<b>Zeit bis zum Transplantatverlust (in Jahren)</b>	2,1 [0,4-2,9]
<b>DWFG (n,%)</b>	5 (10,4)
<b>Transplantatverlust, zensiert für Tod mit funktionierendem Transplantat (n,%)</b>	9 (18,8)
<b>Transplantatverlust aufgrund einer Abstoßungsreaktion (n,%)</b>	6 (12,5)

In der Abbildung 9 ist das Gesamt-Transplantatüberleben als Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. Ein Jahr nach Transplantation war bei 89,1 % der Transplantate die Funktion noch erhalten. Fünf Jahre nach Transplantation war bei 58,0 % Transplantate die Funktion noch erhalten. Ohne die Transplantatverluste durch Tod mit funktionierendem Transplantat war fünf Jahre nach Transplantation bei 79,2 % der Patienten die Transplantatfunktion erhalten.

### 3 ERGEBNISSE

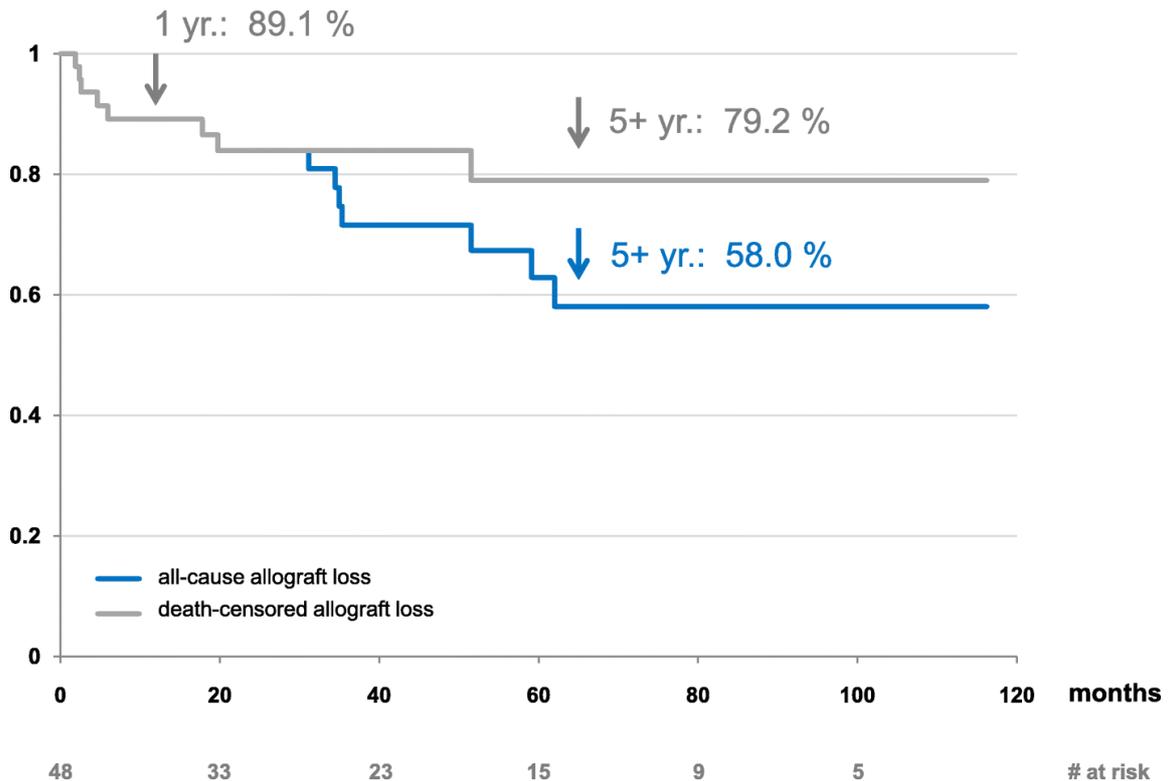


Abbildung 9 - Gesamt-Transplantatüberleben; blaue Linie: Transplantatverluste durch jegliche Ursache; graue Linie Transplantatverluste zensiert für Tod mit funktionierendem Transplantat [37].

#### 3.3.2 Infektionen

Insgesamt traten im Nachbeobachtungszeitraum nur wenige opportunistische Infektionen auf. Hervorzuheben ist, dass insbesondere keine PJP-Infektion und keine invasive Pilzinfektion bei einem Empfänger festgestellt wurden. In fünf Fällen (10,4 %) konnte eine CMV-Infektion und in zwei Fällen eine EBV-Infektion festgestellt werden. Eine lymphoproliferative Erkrankung trat bei keinem Empfänger als Komplikation auf.

Das Screening auf eine BK-Virämie erfolgte im Untersuchungszeitraum Indikations-bezogen, also bei einer Transplantatfunktionsverschlechterung. Insgesamt kam es nur bei einem Patienten zu einer späten Replikation des BK-Virus im Blut. Eine Biopsie bestätigte bei diesem Patienten neun Jahre nach der Transplantation eine PVAN.

### 3 ERGEBNISSE

Tabelle 7 - Infektionen. CMV: Cytomegalievirus. EBV: Epstein-Barr-Virus. PVAN: Polyomavirus assoziierte Nephropathie. Modifiziert nach [37].

<b>Virale Infektionen (CMV und EBV) (n,%)</b>	7 (14,6)
<b>PVAN (n,%)</b>	1 (2,1)
<b>Harnwegsinfektionen insgesamt</b>	78
<b>Harnwegsinfektionen pro Patient pro Jahr (n)</b>	0,7 [0,4-2,4]
<b>Sonstige Infektionen</b>	40

Die weiteren, nicht zu den klassischen opportunistischen Infektionen zählenden Erkrankungen wurden nach dem Infektionsfokus in Harnwegsinfektionen und anderweitigem Infektionsfokus, inklusive pulmonaler und gastrointestinaler Infektionsfokus, unterteilt. Zu Letzteren zählen insgesamt vierzig pulmonale und gastrointestinale Infektionsfälle, die im Nachbeobachtungszeitraum auftraten. Insgesamt konnten 78 Harnwegsinfektion im Rahmen der Nachsorge festgestellt werden. Im Median entspricht dies einer jährlichen Rate von 0,7 Harnwegsinfektionen pro Patient. Dabei ist anzumerken, dass bei sechzehn Patienten im Nachbeobachtungszeitraum nie eine Harnwegsinfektion auftrat.

#### 3.3.3 Metabolische Erkrankung

Bei sechs Patienten bestand schon vor der Transplantation ein Diabetes mellitus. Bei der Datenanalyse zeigte sich eine hohe Rate an neu aufgetretenem Prädiabetes bzw. PTDM. Nach der Transplantation entwickelten unter den Transplantatempfängern, welche keinen vorbekannten Diabetes mellitus hatten (n = 42), sechzehn (38,1 %) Patienten einen Prädiabetes und dreizehn (31,0 %) Patienten entwickelten einen PTDM.

Tabelle 8 - Diabetes mellitus. PTDM: Posttransplantationsdiabetes mellitus. Modifiziert nach [37].

<b>Vorbekannter Diabetes mellitus (n,%)</b>	6 (12,5)
<b>Prädiabetes (n,%)</b>	16 (38,1)
<b>PTDM (n,%)</b>	13 (31)

### 4 Diskussion

Obwohl sich die immunsuppressive Therapie nach einer Nierentransplantation in den letzten Jahren weiterentwickelt hat, besteht weiterhin das Risiko einer akuten und chronischen Abstoßung des Transplantats und, häufig infolgedessen, auch das Risiko einer chronischen Dysfunktion des Transplantats und eines Transplantatverlustes [26]. Insbesondere die Nierentransplantation von immunisierten Patienten stellt heutzutage immer noch eine große Herausforderung dar. Bisher gibt es kein einheitliches Vorgehen bezüglich der Induktionstherapie und der Erhaltungssimmunsuppression immunisierter nierentransplantierte Patienten. Seit der erfolgreichen Erstanwendung von 40 mg Alemtuzumab (20 mg an Tag 0 und 20 mg an Tag 1) zur Induktionstherapie im Rahmen von dreizehn Nierentransplantationen durch die Arbeitsgruppe von Roy Calne im Jahr 1998, wurde die Wirksamkeit von Alemtuzumab als Induktionstherapeutikum in mehreren Studien mit der Gabe üblicherweise verwendeter Induktionstherapeutika (das heißt Interleukin-2-Rezeptor-Antikörper oder ATG) verglichen [33].

#### 4.1 Publierte Daten zur Induktionstherapie mit Alemtuzumab

Die Literaturrecherche zur Induktionstherapie mit Alemtuzumab nach einer Nierentransplantation zeigt eine Überlegenheit einer Induktionstherapie mit Alemtuzumab gegenüber einer Induktionstherapie mit Basiliximab, insbesondere hinsichtlich des Risikos einer BPAR. Eine der größten Studien in diesem Zusammenhang war die randomisierte 3C Studie, in die 852 Lebend- und postmortale Nierentransplantatempfänger mit unterschiedlichem immunologischem Risiko aus achtzehn Transplantationszentren in Großbritannien eingeschlossen wurden. Die eine Hälfte der Patienten erhielt eine Induktionstherapie mit insgesamt 60 mg Alemtuzumab (30 mg an Tag 0 und 30 mg an Tag 1; bei Patienten > 60 Jahren wurde die zweite Alemtuzumab-Gabe ausgelassen), gefolgt von einer zweifachen Erhaltungssimmunsuppression mittels MMF und einer niedrigen Dosierung Tacrolimus. Die andere Hälfte erhielt eine

Induktionstherapie mit Basiliximab gefolgt von einer dreifachen Erhaltungssimmunsuppression mittels MMF, Tacrolimus und Glukokortikoide. Die Ergebnisse zeigten ein um annähernd die Hälfte reduziertes Risiko einer BPAR in der Alemtuzumab-Gruppe nach sechs Monaten. Ein Unterschied bezüglich des Infektionsrisikos konnte nicht festgestellt werden [39]. In Bezug auf die Reduktion des Risikos einer BPAR gelangen Morgan et al. zu einem ähnlichen Ergebnis. Sie verglichen in einer Meta-Analyse insgesamt zehn randomisierte, kontrollierte Studien, in welchen eine Induktionstherapie mit Alemtuzumab mit einer Induktionstherapie mittels eines Interleukin-2-Rezeptor-Antikörpers (Basiliximab oder Daclizumab) oder mittels ATG, verglichen wurde. In sechs von zehn Studien erhielt ein Teil der Patienten einmalig 30 mg Alemtuzumab, in zwei Studien jeweils einmalig 40 mg Alemtuzumab und in den anderen zwei Studien eine adaptierte Dosis von 0,3 mg Alemtuzumab pro kg Körpergewicht an Tag 0 und an Tag 4. In fünf von zehn Studien erhielten die Patienten eine Erhaltungssimmunsuppression, welche aus einer Monotherapie mit einem Calcineurininhibitor (Tacrolimus oder Ciclosporin A) bestand, in den anderen fünf Studien erhielten die Patienten zusätzlich zu dem Calcineurininhibitor MMF. Patienten, die eine Induktionstherapie mit Alemtuzumab erhielten, zeigten im Vergleich mit einer Induktionstherapie mittels eines Interleukin-2-Rezeptor-Antikörpers ein niedrigeres Risiko für eine BPAR. In Bezug auf das Transplantat- und Patientenüberleben konnte kein Unterschied festgestellt werden. Im Vergleich der Induktionstherapie mit Alemtuzumab gegenüber einer Induktionstherapie mit ATG konnte Morgan et al. jedoch keine Risikoreduktion bezüglich des Auftretens einer BPAR feststellen [35].

In anderen Studien konnte hingegen auch eine Überlegenheit einer Induktionstherapie mit Alemtuzumab gegenüber einer Induktionstherapie mit ATG gezeigt werden. Hanaway et al. verglichen 2011 in einer randomisierten, kontrollierten Studie eine Induktionstherapie mit 30 mg Alemtuzumab mit einer Induktionstherapie mittels Basiliximab oder mittels ATG. Die Einteilung der Patienten erfolgte, je nach immunologischem Risiko, in eine Niedrigrisikogruppe und eine Hochrisikogruppe. Bei den Patienten mit einem niedrigen Abstoßungsrisiko wurde die Alemtuzumab-Gabe mit der Gabe von 40 mg

Basiliximab verglichen und bei den Patienten mit einem hohen Abstoßungsrisiko mit einer körperrgewichtsadaptierten Gabe von 6 mg ATG pro kg Körpergewicht. Nach der initialen Induktionstherapie erhielten alle Patienten Glukokortikoide, welche über fünf Tage hinweg ausgeschlichen wurden, sowie die gleiche Erhaltungssimmunsuppression bestehend aus Tacrolimus und MMF. Die Ergebnisse zeigten, dass die Rate von BPAR bei Patienten nach einer einmaligen Alemtuzumab-Gabe niedriger war als bei Patienten, die eine Induktionstherapie mit Basiliximab erhielten. In der Gruppe der Patienten mit hohem Abstoßungsrisiko war der Unterschied in der Rate der BPAR zwischen der Induktionstherapie mit Alemtuzumab und ATG nicht signifikant. In der Hochrisikogruppe zeigte sich jedoch nach der Induktionstherapie mit ATG ein signifikant höheres Infektionsrisiko als nach der Induktionstherapie mit Alemtuzumab [40]. In einer retrospektiven Kohortenstudie analysierten Santos et al. Risikofaktoren für eine akute Abstoßungsreaktion sowie das Transplantat- und Patientenüberleben nach einer Nierentransplantation. Patienten mit erhöhtem immunologischen Risiko zeigten unter einer Induktionstherapie mit Alemtuzumab ein besseres abstoßungsfreies Transplantatüberleben nach einem Jahr und ein besseres Transplantatüberleben nach fünf Jahren als unter einer Induktionstherapie mit ATG [41]. Auch Lü et al. konnten in einer randomisierten, kontrollierten Studie bei Patienten mit hohem immunologischen Risiko (PRA > 20%) eine Überlegenheit einer Induktionstherapie mit 30 mg Alemtuzumab und einer folgenden Triple-Erhaltungssimmunsuppression, bestehend aus MMF, Tacrolimus und Prednisolon, im Vergleich zu einer Induktionstherapie mittels ATG nachweisen [27].

In der Gesamtschau der bisher publizierten Daten zur Induktionstherapie mit Alemtuzumab zeigt sich, dass vor allem immunisierte Nierentransplantatempfänger mit hohem immunologischem Risiko für eine Abstoßungsreaktion von einer Induktionstherapie mit Alemtuzumab profitieren. Ein bisher noch nicht geklärt Aspekt der Induktionstherapie mit Alemtuzumab ist die optimale Alemtuzumab-Dosierung und Erhaltungssimmunsuppression, um einerseits eine ausreichende Immunsuppression zu gewährleisten, andererseits um das Infektionsrisiko so niedrig wie möglich zu halten. Mit der aktuellen

Auswertung des zentrumseigenen Induktionsschemas finden wir hinsichtlich der optimalen Alemtuzumab-Dosierung und Erhaltungssimmunsuppression vielversprechende Ergebnisse, insbesondere in Bezug auf die Abstoßungs- und Infektionsraten sowie das Transplantatüberleben immunisierter Nierentransplantatempfänger. Das zentrumseigene Induktionsschema für immunisierte Patienten nach einer Nierentransplantation bzw. simultanen Nieren-/Pankreastransplantation beruht im Wesentlichen auf drei Kernpunkten, auf welche im Folgenden einzeln eingegangen wird: Reduktion der Alemtuzumab-Dosierung, Suspendierung der MMF-Gabe und Triple-Erhaltungssimmunsuppression.

### **4.2 Reduktion der Alemtuzumab-Dosierung**

Der Hintergedanke einer Reduktion der Alemtuzumab-Dosierung ist die anhaltende Lymphozytopenie, welche unter der Anwendung von Alemtuzumab auftritt und mit einem erhöhten Infektionsrisiko einhergeht. Unter der ursprünglich von Calne et al. verwendeten Dosierung von 40 mg Alemtuzumab zeigte sich in anderen Studien eine Lymphozytopenie, welche für circa ein Jahr anhielt [33]. Somit waren die Patienten einem langen Zeitraum mit erhöhtem Infektionsrisiko ausgesetzt. In diesem Zusammenhang ist erwähnenswert, dass bisher noch nie eine pharmakologische Dosis-Wirkungsstudie für die Anwendung von Alemtuzumab als Induktionstherapeutikum nach einer Nierentransplantation durchgeführt wurde. Seit der Erstanwendung wurden unterschiedliche Alemtuzumab-Dosierungen in verschiedenen Studien zur Induktionstherapie verwendet. In einem Großteil der bisherigen Studien zur Induktionstherapie mit Alemtuzumab wurde die Alemtuzumab-Dosierung auf 30 mg, anstatt der ursprünglich von Calne et al. verwendeten 40 mg, reduziert [35]. Eine Dosishalbierung auf 20 mg Alemtuzumab, wie in unserer Studie, wurde bisher in keiner Studie angewendet.

Bösmüller et al. verglichen eine Induktionstherapie mit 40 mg Alemtuzumab (20 mg an Tag 0 und 20 mg an Tag 1) mit einer einmaligen Gabe von 30 mg Alemtuzumab, jeweils gefolgt von einer Tacrolimusmonotherapie als

Erhaltungssimmunsuppression. Die Rate an Abstoßungsreaktionen war in beiden Gruppen ähnlich hoch. Nach zwölf Monaten lag die Rate an Abstoßungsreaktionen nach einer einmaligen Gabe von 30 mg Alemtuzumab bei 6% und das Transplantatüberleben bei 98,5 %. Bösmüller et al. konnten somit zeigen, dass eine in diesem Maße reduzierte Alemtuzumabdosierung (Dosisreduktion auf 30 mg Alemtuzumab) in Bezug auf das Ein-Jahres-Transplantat- und Patientenüberleben gleichwertig ist und nicht mit einem erhöhten Risiko für eine Abstoßungsreaktion einhergeht [42]. Einen anderen Ansatz der Dosisreduktion verfolgten Willicombe et al., welche die Induktionstherapie unter Anwendung einer Dosierung von 30 mg Alemtuzumab mit einer dem Körpergewicht angepassten Dosierung von 0,4 mg Alemtuzumab pro kg Körpergewicht verglichen. Die angepasste Dosierung lag im Durchschnitt bei 30,37 mg +/- 6,52 mg Alemtuzumab und somit im Durchschnitt annähernd im Bereich der häufig verwendeten Dosierung von 30 mg Alemtuzumab. Es konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit angepasster Dosierung innerhalb des ersten Jahres die absolute Lymphozytenanzahl signifikant höher war und die Anzahl an Uroseptitiden und Pilzinfektionen niedriger war. Zugleich war das Risiko einer Abstoßung bei der dem Körpergewicht angepassten Dosierung nicht erhöht [34].

### 4.2.1 Vergleich Abstoßungsreaktionen und Transplantatüberleben

Obwohl in mehreren Studien gezeigt werden konnte, dass eine Reduktion der Alemtuzumabdosierung möglich ist, gibt es bisher noch keinen Konsens darüber, in welchem Maße die Alemtuzumab-Dosierung reduziert werden kann [34, 35, 42]. Mit Blick auf die Abstoßungsraten und das Transplantatüberleben zeigte sich unter der deutlichen Dosisreduktion auf 20 mg Alemtuzumab in unserer Studie, im Vergleich zu den oben genannten Studien, teilweise abweichende Ergebnisse. Verglichen mit der Hochrisikogruppe der Studie von Hanaway et al. zeigten unsere Ergebnisse innerhalb der ersten zwölf Monate nach der Transplantation eine etwas höhere Rate an BPAR (Guthoff et al. 16,7 % vs. Hanaway et al. 10 %). Die Rate an späten Abstoßungsreaktionen (mehr als ein Jahr nach der Transplantation) war in unserer Studie jedoch etwas

niedriger (Guthoff et al. 8,3 % vs. Hanaway et al. 10 %). Dies ist insofern von Bedeutung, da die späten Abstoßungsreaktionen in der Regel schlechter behandelbar sind, während sich die frühen Abstoßungsreaktionen meist gut behandeln lassen. Wobei in diesem Zusammenhang angemerkt werden muss, dass sich in unserer Studie, im Vergleich der Dreijahres-Daten, auch ein etwas niedrigeres Transplantatüberleben zeigte. Einerseits könnte die Dosisreduktion der Induktionstherapie auf 20 mg Alemtuzumab ein Faktor für die erhöhte Rate an BPAR sein. Andererseits könnte die erhöhte Rate an BPAR in unserer Studie dem unterschiedlichen immunologischen Risiko der Patienten zu Grunde liegen. In der Hochrisikogruppe der Studie von Hanaway hatten nur 33 % der Patienten einen PRA > 20 % (im Median 0 [0-85] %), wohingegen in unserer Patientengruppe der maximale PRA im Median bei 43 [22-76] % lag. Die Anwendung einer Triple-Erhaltungssimmunsuppression, im Gegensatz zur zweifachen Erhaltungssimmunsuppression in der Studie von Hanaway et al., könnte zu der niedrigeren Rate an späten Abstoßungsreaktionen in unserer Studie beigetragen haben [40]. Im Vergleich zu Bösmüller et al. zeigte sich in unserer Studie innerhalb des ersten Jahres ebenso eine höhere Abstoßungsrate (Guthoff et al. 16,7 % vs. Bösmüller et al. 6 %). Das Transplantatüberleben war in unserer Studie niedriger (Guthoff et al. 89,1 % vs. Bösmüller et al. 98,5 %). Auch hier könnte das unterschiedliche immunologische Risiko der Patienten ein Grund für die höhere Abstoßungsrate und das niedrigere Transplantatüberleben sein. In der Studie von Bösmüller et al. wurde Patienten mit einem PRA > 25 % ausgeschlossen, wohingegen in unserer Studie nur Patienten mit einem hohen immunologischen Risiko für eine Abstoßungsreaktion (PRA > 15 %; der maximale PRA lag im Median bei 43 [22-76] %) eingeschlossen wurden [42].

Hingegen zeigten sich in anderen Studien zur Induktionstherapie mit Alemtuzumab nach einer Nierentransplantation innerhalb des ersten Jahres Abstoßungsraten zwischen 10-25 % und somit Abstoßungsraten, welche mit unseren Ergebnissen vergleichbar sind [43].

Im Vergleich unserer Ergebnisse mit Studien zur Induktionstherapie mit Alemtuzumab, in die ausschließlich Patienten mit hohem immunologischem

Risiko eingeschlossen wurden, zeigten sich ähnliche Ergebnisse. So zeigte sich bei den Einjahres-Ergebnissen von Lü et al. eine ähnliche Rate an BPAR (Guthoff et al. 16,7 % vs. Lü et al. 18,2 %) und ein ähnliches Transplantatüberleben (Guthoff et al. 89,1 % vs. Lü et al. 90,9 %). Die ähnlichen Ergebnisse könnten auch darauf zurückzuführen sein, dass in beiden Studien nur Patienten mit hohem immunologischem Risiko eingeschlossen wurden und sich die Induktionstherapie nur in der Dosierung von Alemtuzumab (Guthoff et al. 20 mg Alemtuzumab vs. Lü et al. 30 mg Alemtuzumab) unterschied. In beiden Studien wurden eine Triple-Erhaltungssimmunsuppression, bestehend aus MMF, Tacrolimus und Prednisolon, angewendet. Mit Blick auf das immunologische Risiko ist zu ergänzen, dass in unserer Studie 25 % der Patienten eine Dritt- oder Mehrfachtransplantation erhielten, wohingegen in der Studie von Lü et al. keine Patienten mit einer Dritt- oder Mehrfachtransplantation eingeschlossen wurden. Somit ist davon auszugehen, dass das immunologische Risiko in unserer Patientengruppe nochmals höher war als in der Patientengruppe von Lü et al. Da in der Studie von Lü et al. CMV- und BK-Infektionen nicht erfasst wurden, kann hier kein abschließender Vergleich bzgl. der Infektionsepisoden erfolgen [27].

### 4.2.2 Vergleich Infektionsraten

Mit Blick auf die Infektionsraten konnten wir im Vergleich mit anderen Studien eine niedrigere Rate an Infektionen feststellen. In der Hochrisikogruppe der Studie von Hanaway et al. zeigte sich eine ähnliche Rate an CMV-Infektionen (Guthoff et al. 10,4 % vs. Hanaway et al. 11 %), jedoch eine deutlich höhere Rate an BK-Infektionen (Guthoff et al. 2,1 % vs. Hanaway et al. 10 %). Die höhere Rate an BK-Infektionen in der Untersuchung von Hanaway et al. könnte der höheren Alemtuzumab-Dosierung bei Hanaway et al. zu Grunde liegen, wobei einschränkend erwähnt werden muss, dass wir zum Zeitpunkt der Auswertung das Screening auf eine BK-Virämie nur bei klinischen Auffälligkeiten durchführten und daher eine klinisch inapparente Virämie möglicherweise unerkannt blieb [40]. Im Vergleich mit anderen Studien, in die Patienten mit hohem immunologischem Risiko eingeschlossen wurden (Harris et al., 30 mg Alemtuzumab Induktion bei Patienten mit einer Re-Transplantation) konnten wir ebenso eine niedrigere Rate

an viralen Infektionen feststellen. Insgesamt traten in unserer Studie nur fünf CMV-Infektionen (Guthoff et al. 10,4 % vs. Harris et al. 20,6 %) und lediglich eine BK-Virämie (Guthoff et al. 2,1 % vs. Harris et al. 17,6 %) auf [43]. Bei zwei Patienten (4,2 %) stellten wir eine EBV-Replikation fest. Zudem zeigte sich im Vergleich zu anderen Studien, welche nach einer Induktionstherapie mit Alemtuzumab eine erhöhte Rate an Pilzinfektionen (bis zu 46,8 % der Patienten mit invasiven Pilzinfektionen) feststellten, keine invasive Pilzinfektion [39, 44].

Unter der Anwendung einer deutlich reduzierten Dosierung von 20 mg Alemtuzumab konnten wir eine verkürzte Dauer der Lymphozytopenie zeigen. Im Median dauerte es nur 77 Tage bis die Lymphozyten über die Grenze von > 200 Lymphozyten/ $\mu$ l anstiegen. Dadurch wird der Zeitraum, in dem die Patienten einem erhöhten Infektionsrisiko ausgesetzt sind, kurzgehalten. Im gesamten Nachbeobachtungszeitraum traten insgesamt 118 behandlungsbedürftige Infektionen auf, darunter waren 78 Harnwegsinfektionen. Die jährliche Rate an Harnwegsinfektionen betrug 0,7 Harnwegsinfektionen pro Patient. Dabei ist anzumerken, dass bei sechzehn Patienten (33,3 %) nie eine Harnwegsinfektion auftrat. Die Rate an Harnwegsinfektionen ist vergleichbar mit der in der Literatur beschriebenen Rate an Harnwegsinfektionen bei nierentransplantierten Patienten (bis zu 75 % der nierentransplantierten Patienten mit einer Harnwegsinfektion pro Jahr) [45].

Erwähnenswert ist zudem, dass unter Anwendung von 20 mg Alemtuzumab sich in unserem Patientenkollektiv im Median eine Dosierung von 0,30 mg Alemtuzumab pro kg Körpergewicht ergab und damit deutlich weniger als in der Studie zur körperlsgewichtsadaptierten Alemtuzumab-Dosierung von Willicombe et al. (0,4 mg Alemtuzumab pro kg Körpergewicht). Dies wirft für zukünftige Studien die Frage auf, ob mit einer körperlsgewichtsadaptierten Dosierung von 0,30 mg Alemtuzumab pro kg Körpergewicht (anstatt einmalig 20 mg Alemtuzumab) eine weitere, sinnvolle Verkürzung der Dauer der Lymphozytopenie erreicht werden könnte.

Auch wenn sich im Vergleich zu anderen Studien, welche eine höhere Alemtuzumab-Dosierung als Induktionstherapie verwendeten, teilweise höhere

Abstoßungsraten feststellen lassen, konnten wir in unserer Patientengruppe mit hohem immunologischen Risiko gute Ergebnisse bzgl. der Abstoßungsraten und ein gutes Patienten- und Transplantatüberleben zeigen, insbesondere im Kontext mit den niedrigen Infektionsraten. Daher sehen wir die Reduktion der Alemtuzumab-Dosierung auf 20 mg als einen der Kernpunkte unseres zentrumseigenen Induktionsschemas an.

### **4.3 Suspendierung der Mycophenolatmofetil-Gabe**

Ein weiterer Kernpunkt des zentrumseigenen Induktionsschemas ist die Suspendierung der Mycophenolatmofetil (MMF)-Gabe bis zur Lymphozytenregeneration von  $> 200$  Lymphozyten/ $\mu\text{l}$ . Erst nach der Lymphozytenregeneration erhalten die Patienten, zusätzlich zu Tacrolimus und Glukokortikoide, MMF als langfristige Erhaltungssimmunsuppression.

Der Hintergrund ist, dass MMF die Proliferation der Lymphozyten hemmt und zudem toxisch auf das Knochenmark wirken kann [46]. Die Suspendierung von MMF hat zum einen zur Folge, dass das Risiko für eine Anämie und eine Thrombozytopenie, als relevante Nebenwirkung der Knochenmarkstoxizität, in der frühen postoperativen Phase vermieden wird. Zum anderen wird eine zusätzliche Hemmung der Lymphozyten und ein damit einhergehendes erhöhtes Infektionsrisiko im vulnerablen Zeitraum der initialen Lymphozytopenie, welche durch eine Induktionstherapie mit Alemtuzumab verursacht wird, vermieden [33]. Zudem ist in der Kombination der Immunsuppressiva MMF und Tacrolimus in dieser Phase die Gefahr einer Über-Immunsuppression mit einem erhöhten Infektionsrisiko, insbesondere für Polyoma- und CMV-Infektionen, in der Literatur beschrieben [47].

### **4.4 Triple-Erhaltungssimmunsuppression**

Die Rate an Abstoßungsreaktionen und das langfristige Transplantatüberleben wird nicht nur durch die Induktionstherapie, sondern auch durch die Erhaltungssimmunsuppression maßgeblich beeinflusst [48, 49]. Die

Induktionstherapie mit Alemtuzumab wird unter anderem mit dem Ziel verwendet, die langfristige Erhaltungssimmunsuppression und damit einhergehende Nebenwirkungen zu reduzieren [27]. Ciancio et al. verglichen in einer randomisierten Studie die Induktionstherapie mit Alemtuzumab (jeweils 0,3 mg pro kg Körpergewicht an Tag 0 und an Tag 4) unter einer Reduktion der Erhaltungssimmunsuppression. Die Patienten der Alemtuzumab-Gruppe erhielten eine zweifache Erhaltungssimmunsuppression mit MMF und Tacrolimus in jeweils reduzierter Dosierung. Die Patienten der ATG und Daclizumab-Gruppe erhielten hingegen eine dreifache Erhaltungssimmunsuppression mit MMF, Tacrolimus und Glukokortikoide, jeweils in normaler Dosierung. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Inzidenz der BPAR in Alemtuzumab-Gruppe ähnlich hoch war wie in den zwei Kontrollgruppen. Unter einer Induktionstherapie mit Alemtuzumab und reduzierter Erhaltungssimmunsuppression kam es jedoch zu einer höheren Rate an chronischen Transplantatdysfunktionen. Ciancio et al. führten dies hauptsächlich auf die reduzierte Erhaltungssimmunsuppression zurück [48].

Zachariah et al. verglichen in einer retrospektiven Studie die Induktionstherapie mit Alemtuzumab (30 mg an Tag 0 und 15 mg an Tag 4) und einer zweifachen Erhaltungssimmunsuppression, bestehend aus MMF und einer reduzierten Tacrolimusdosierung, mit einer Induktionstherapie mit ATG und einer darauf folgenden dreifachen Erhaltungssimmunsuppression mit MMF, Tacrolimus und Glukokortikoide. In den ersten zwölf Monaten nach der Transplantation zeigte sich in den beiden Gruppen kein Unterschied bezüglich der Rate einer BPAR (Alemtuzumab-Gruppe 18 % vs. ATG-Gruppe 17 %). In der Alemtuzumab Gruppe zeigte sich jedoch eine höhere Rate an späten Abstoßungsreaktionen (Alemtuzumab-Gruppe 7 % vs. ATG-Gruppe 2 %) und an Abstoßungsreaktionen insgesamt (Alemtuzumab-Gruppe 24 % vs. ATG-Gruppe 16 %), sowie ein geringeres Transplantatüberleben (Alemtuzumab-Gruppe 81 % vs. ATG-Gruppe 91 %). Die Autoren führten die Ergebnisse hauptsächlich auf die Reduktion der Erhaltungssimmunsuppression in der Alemtuzumab Gruppe zurück und fanden heraus, dass eine Reduktion der Erhaltungssimmunsuppression ein unabhängiger Risikofaktor für einen Transplantatverlust ist. In unserem Protokoll wurde langfristig eine Triple-Erhaltungssimmunsuppression angewendet. Im Vergleich

mit der Alemtuzumab-Gruppe von Zachariah et al. zeigte sich damit in unserer Studie eine ähnliche Rate an späten Abstoßungsreaktionen (Guthoff et al. 8,3 % vs. Zachariah et al. 7 %) und an Abstoßungsreaktionen insgesamt (Guthoff et al. 25 % vs. Zachariah et al. 24 %). Das Transplantatüberleben war ebenso vergleichbar hoch (Guthoff et al. 79,2 % vs. Zachariah et al. 81 %). In diesem Zusammenhang ist anzumerken, dass Zachariah et al. zum einen eine deutlich höhere Alemtuzumab-Dosierung (insgesamt 45 mg Alemtuzumab) zur Induktionstherapie verwendeten, zum anderen hatten die Patienten ein deutlich geringeres immunologisches Risiko (nur 9 % der Patienten hatten einen PRA > 30 %), weshalb die vergleichbaren Ergebnisse unser Vorgehen bekräftigen, bei Patienten mit einem hohen immunologischen Risiko langfristig eine Triple-Erhaltungssimmunsuppression zu verwenden. [49]

Somit sehen wir die Triple-Erhaltungssimmunsuppression, neben der Reduktion der Alemtuzumabdosierung und der Suspendierung der MMF-Gabe, als weiteren wichtigen Baustein des zentrumseigenen Induktionsschemas an.

### **4.5 Erhöhte Rate an Prädiabetes und PTDM**

Die Inzidenz an PTDM bei nierentransplantierten Patienten liegt zwischen 7 % - 24 % [50, 51]. Im Vergleich dazu zeigte sich in unserer Patientengruppe eine höhere Rate an neu aufgetretenen Prädiabetes (38,1 %) und PTDM (31 %). Morgan et al. analysierten in ihrer Metaanalyse unter anderem sechs randomisierte kontrollierte Studien, in welchen über die Inzidenz eines PTDM nach einer Induktionstherapie mit Alemtuzumab im Vergleich zu einer Induktionstherapie mit Basiliximab bzw. ATG berichtet wurde. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Inzidenz eines PTDM nach einer Induktionstherapie mit Alemtuzumab [33]. Für Alemtuzumab ist ein diabetogenes Potenzial bisher nicht beschrieben. Eine Ursache für die höhere Rate an neu aufgetretenen Prädiabetes und PTDM könnte sein, dass die Mehrheit der Patienten in unserer Studie mehrfachtransplantiert ist und somit schon mehrfach und insgesamt über einen längeren Zeitraum mit diabetogenen Immunsuppressiva, wie Tacrolimus und Glukokortikoide, behandelt wurde. [31]

Eine weitere Ursache könnten die häufig höheren Dosierungen und Zielspiegel der diabetogenen Immunsuppressiva sein, welche in einer Patientengruppe mit hohem immunologischem Risiko verwendet werden.

### **4.6 Einschränkungen der Ergebnisse**

Eine Einschränkung unserer Ergebnisse besteht im retrospektiven Studiendesign, in der fehlenden Randomisierung und der fehlenden Kontrollgruppe. Zudem erhielten mehrere Patienten vor der Transplantation eine Desensibilisierung mittels einer Rituximab-Gabe und einer Immunadsorption. Dies kann einen Einfluss auf die Inzidenz von Abstoßungsreaktionen und auf die langfristigen Ergebnisse haben. Weiterhin erfolgte die Erfassung von Infektionen, unter anderem auf Polyomavirusinfektionen, aufgrund klinischer Auffälligkeiten und nicht zu fest geplanten Zeitpunkten, so dass klinisch inapparente Infektionen nicht erfasst wurden. Da bisher noch keine weitere Studie mit immunisierten Nierentransplantatempfängern, welche eine Induktionstherapie mit 20 mg Alemtuzumab und eine Triple-Erhaltungssimmunsuppression erhielten, vorliegt, konnten unserer Ergebnisse nur mit Studien verglichen werden, in denen die Alemtuzumabdosierung sowie die Erhaltungssimmunsuppression und die Patientencharakteristika, vor allem bzgl. des immunologischen Risikos, von unserer Studie abwichen, was die abschließende Bewertung unserer Ergebnisse einschränkt.

Eine Stärke unserer Studie ist die relativ hohe Fallanzahl mit insgesamt 48 immunisierten Transplantatempfängern. Zudem konnten wir in unserer Studie die Patienten über einen relativ lange Nachbeobachtungszeitraum, von im Median 3,3 [1,5-5,6] Jahren, nachverfolgen.

### **4.7 Schlussfolgerung**

Mit der retrospektiven Analyse unseres zentrumseigenen Induktionsschemas konnten wir zeigen, dass bei den 48 immunisierten Patienten unserer Studie eine Induktionstherapie mit einer einmaligen dosisreduzierten Alemtuzumab-Gabe

von 20 mg und mit einer angepassten Erhaltungssimmunsuppression einen ausreichenden Schutz vor Abstoßungsreaktionen gewährleistet. Gleichzeitig zeigte sich in unserer Studie insgesamt eine niedrige Infektionsrate. Unser zentrumseigenes Alemtuzumab Induktionsschema stellt somit eine Möglichkeit dar, wie man immunisierten Patienten, mit einem hohen immunologischen Risiko für eine Abstoßungsreaktion und für Infektionskomplikationen, nach einer Nierentransplantation bzw. simultanen Nieren-/Pankreastransplantation langfristig behandeln kann. Die Ergebnisse unserer Studie sind, insbesondere im Kontext des hohen immunologischen Risikos unserer Patientengruppe für eine Abstoßungsreaktion und für Infektionskomplikationen, vielversprechend, jedoch wäre es erstrebenswert, die Reduktion der Alemtuzumab-Dosierung auf 20 mg und eine angepasste Erhaltungssimmunsuppression zukünftig im Rahmen einer kontrollierten randomisierten Studie zu evaluieren, um einen genaueren Vergleich zwischen unterschiedlichen Alemtuzumab-Dosierungen zu erhalten und letztendlich die immunsuppressive Therapie immunisierter, nierentransplanterter Patienten weiter zu verbessern.

### 5 Zusammenfassung

Die Nierentransplantation ist für geeignete Patienten mit einer terminalen chronischen Nierenerkrankung die Therapieoption der Wahl. Eine Nierentransplantation führt bei einem funktionierenden Transplantat, im Vergleich zur Weiterführung der Dialyse, zu einer deutlichen Verlängerung der Lebenserwartung und zu einer Verbesserung der Lebensqualität. Um eine Abstoßungsreaktion des Nierentransplantats zu vermeiden, benötigen Nierentransplantatempfänger eine lebenslange Immunsuppression, welche aus einer Induktionstherapie und einer Erhaltungsimmunsuppression besteht. Auf der Warteliste für die Nierentransplantation nimmt der Anteil der Patienten, bei denen sich schon vor der Transplantation Antikörper gegen HLA-Merkmale gebildet haben, zu. Die Ursache für die Antikörperbildung kann unter anderem in einer vorausgegangenen Transplantation, einer Schwangerschaft oder einer Bluttransfusion liegen. Diese Patienten werden als immunisiert bezeichnet. Immunisierte Nierentransplantatempfänger müssen mit einer längeren Wartezeit und somit einer Verlängerung der negativen Auswirkungen der Dialyse rechnen. Zudem haben sie ein erhöhtes immunologisches Risiko für eine akute Abstoßungsreaktion und für einen frühen Transplantatverlust. Um eine akute und chronische Abstoßungsreaktion zu verhindern, benötigen immunisierte Nierentransplantatempfänger daher eine verstärkte Immunsuppression. Die verstärkte Immunsuppression geht jedoch mit einem erhöhten Infektionsrisiko einher. Bisher gibt es noch kein einheitliches Vorgehen bezüglich der Induktionstherapie und Erhaltungsimmunsuppression immunisierter Nierentransplantatempfänger. Einige Transplantationszentren verwenden für die Induktionstherapie den Antikörper Alemtuzumab. Alemtuzumab ist ein Antikörper, der gegen das Oberflächenprotein CD52, welches sich in hoher Anzahl auf B-Lymphozyten und T-Lymphozyten findet, gerichtet ist. Die Anwendung von Alemtuzumab führt zu einer Depletion der Lymphozyten, welche unter der Standard-Dosierung von 30-60 mg Alemtuzumab für circa ein Jahr lang anhält. Die Depletion der Lymphozyten gewährleistet einerseits einen ausreichenden Schutz vor einer Abstoßungsreaktion, andererseits geht sie mit

einem erhöhten Infektionsrisiko einher. Ein bisher noch nicht geklärter Aspekt der Induktionstherapie mit Alemtuzumab ist die optimale Alemtuzumab-Dosierung, um einerseits eine ausreichende Immunsuppression zu gewährleisten und andererseits das Infektionsrisiko so niedrig wie möglich zu halten. Die vorliegende Arbeit soll die Ergebnisse eines zentrumseigenen Induktionsschemas für immunisierte Patienten nach einer Nierentransplantation bzw. simultanen Nieren-/Pankreastransplantation untersuchen, welches am Transplantationszentrum des Universitätsklinikums Tübingen seit 2007 verwendet wird.

Das Induktionsschema besteht aus einer intraoperativen Gabe von Alemtuzumab in einer reduzierten Dosierung von 20 mg und einer folgenden angepassten Erhaltungsimmunsuppression. Die Erhaltungsimmunsuppression besteht initial aus dem Calcineurininhibitor Tacrolimus und Glucokortikoiden. Erst nach einer vollständigen Lymphozytenregeneration ( $> 200$  Lymphozyten/ $\mu\text{l}$ ) erhalten die Patienten zusätzlich Mycophenolatmofetil, welches die langfristige Triple-Erhaltungsimmunsuppression vervollständigt. Bis 2017 wurde bei insgesamt 48 Transplantationen immunisierter Patienten die Immunsuppression nach dem zentrumseigenen Induktionsschema durchgeführt. In 39 Fällen handelte es sich um eine postmortale Nierenspende. Neun Patienten erhielten eine Lebendnierenspende. In zwei Fällen wurde eine simultane Nieren-/Pankreastransplantation durchgeführt. Der Nachbeobachtungszeitraum betrug im Median 3,3 [1,5-5,6] Jahre. Mit Blick auf die Depletion der Lymphozyten zeigte sich eine rasche Erholung der Lymphozytenzahl nach im Median 77 [62-127] Tagen. Insgesamt kam es im Nachbeobachtungszeitraum zu zwölf (25 %) in einer Biopsie bestätigten akuten Abstoßungen. Diese traten insbesondere im ersten Jahr nach der Transplantation auf. Nur vier (8,3 %) Abstoßungsreaktionen traten mit einer Latenz von mehr als einem Jahr zur Transplantation auf. Es wurden insgesamt vierzehn (29,2 %) Transplantatverluste verzeichnet, wobei es sich in fünf (10,4 %) Fällen um einen Tod mit funktionierendem Transplantat handelte. Weitere Ursachen für den Transplantatverlust waren unter anderem eine Infektion und die eingeschränkte Organqualität eines Transplantats. In sechs Fällen (12,5 %) war die Ursache des Transplantatverlustes eine

Abstoßungsreaktion. Fünf Jahre nach der Transplantation war bei 58 % der Transplantate die Funktion noch erhalten. Zensiert für die Transplantatverluste durch einen Tod mit funktionierendem Transplantat war fünf Jahre nach der Transplantation bei 79,2 % der Transplantate die Funktion noch erhalten. Das zuletzt gemessene Plasmakreatinin der Patienten lag im Median bei 1.4 [1.2-1.7] mg/dl und die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate lag bei 47 [39-65] ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Im gesamten Nachbeobachtungszeitraum traten insgesamt 118 behandlungsbedürftige Infektionen auf, darunter waren 78 Harnwegsinfektionen. Mit Blick auf die Virusinfektionen zeigte sich eine niedrige Rate an Infektionen. In nur fünf (10,4 %) Fällen konnte eine Virämie mit dem Zytomegalievirus und in einem Fall (2,1 %) eine Virämie mit dem BK-Polyomavirus festgestellt werden. Eine invasive Pilzinfektion trat bei keinem Patienten auf. Ebenso trat keine lymphoproliferative Erkrankung als Komplikation auf.

Im Vergleich mit den bisher veröffentlichten Studien zur Induktionstherapie mit Alemtuzumab zeigen sich in der Auswertung der Daten des zentrumseigenen Induktionsschemas bei den Abstoßungsraten und dem Transplantatüberleben teilweise abweichende Ergebnisse, welche darauf zurückzuführen sein könnten, dass sich das immunologische Risiko der Patienten in den einzelnen Studien deutlich voneinander unterscheidet und in einigen Studien auch Patienten mit niedrigerem immunologischen Risiko eingeschlossen wurden. Im Vergleich mit den Studien, in die ausschließlich Patienten mit hohem immunologischen Risiko eingeschlossen wurden, zeigen sich vergleichbare Abstoßungsraten sowie ein vergleichbares Transplantatüberleben. Mit Blick auf die Infektionsrate zeigt sich sowohl im Vergleich mit den Studien, in die ausschließlich Patienten mit hohem immunologischen Risiko eingeschlossen wurden, als auch im Vergleich mit Studien, in die auch Nierentransplantatempfänger mit niedrigeren immunologischen Risiko eingeschlossen wurden, eine niedrigere Infektionsrate.

Mit der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass das zentrumseigene Induktionsschema mit einer einmaligen 20 mg Alemtuzumab Gabe und einer darauffolgenden angepassten Erhaltungssimmunsuppression bei immunisierten

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

---

Nierentransplantatempfängern einen ausreichenden Schutz vor Abstoßungsreaktionen gewährleistet und das Risiko einer Infektionskompli­kation reduziert.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Schweda, F., K. Segerer, and C. Wanner, *Anatomie und Physiologie der Niere*. In: *Niere und Ableitende Harnwege*, J. Steffel and T. Luescher, Editors. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014. p. 3-14.
2. Fleig, S., M. Patecki, and R. Schmitt, *Chronic kidney disease : What is currently available for treatment?*. *Internist (Berl)*. 2016. 57(12): p. 1164-1171.
3. Herold, G. und Mitarbeiter, *Chronische Nierenerkrankung = Chronic Kidney Disease (CKD)*. In: *Innere Medizin Eine vorlesungsorientierte Darstellung 2020*, Herold, G. und Mitarbeiter. Köln: De Gruyter; 2020: p. 640-649.
4. Titze, S., et al., *Disease burden and risk profile in referred patients with moderate chronic kidney disease: composition of the German Chronic Kidney Disease (GCKD) cohort*. *Nephrol Dial Transplant*. 2015. 30(3): p. 441-51.
5. Chen, T.K., D.H. Knicely, and M.E. Grams, *Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review*. *Jama*. 2019. 322(13): p. 1294-1304.
6. International Society of Nephrology, *KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease*. *Kidney International Supplements*. 2013: p. 1-150 [https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO\\_2012\\_CKD\\_GL.pdf](https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf). Accessed March 20, 2020.
7. IQTIG - Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen, *Jahresbericht 2019 zur Qualität in der Dialyse*. 2020. [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4568/2020-11-20\\_QSD-RL\\_IQTIG-Jahresbericht-2019.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4568/2020-11-20_QSD-RL_IQTIG-Jahresbericht-2019.pdf). Accessed July 25, 2022.
8. Hakenberg, O., *Kidney transplantation*. *Urologe A*. 2015. 54(10): p. 1355.
9. Hatzinger, M., et al., *The history of kidney transplantation*. *Urologe A*. 2016. 55(10): p. 1353-1359.
10. Kunzendorf, U., *Nierentransplantation*. In: *Nephrologie*, M.D. Alscher, et al., Editors. Hrsg. 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Thieme; 2015: p. 758 - 824.
11. Justiz, B.d.J.u.f.r.V.s.d.B.f.r., *Gesetz über die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen und Geweben (Transplantationsgesetz - TPG)*. 1997. <https://www.gesetze-im-internet.de/tpg/TPG.pdf>. Accessed Februar 2, 2022.

12. Eurotransplant, *Chapter 9 - The Donor*. In: *Eurotransplant Manual - version 6.0*. <https://www.eurotransplant.org/wp-content/uploads/2022/02/H9-The-Donor-18022022.pdf>. Accessed March 5, 2021.
13. Eurotransplant, *Chapter 2 - The Recipient*. In: *Eurotransplant Manual - version 2021.2*. <https://www.eurotransplant.org/wp-content/uploads/2021/09/H2-The-Recipient-2021.2-September-24-2021.pdf>. Accessed Februar 2, 2022.
14. *KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients*. Am J Transplant, 2009. 9 Suppl 3: p. S1-155.
15. Weidemann, A., et al., *BANFF-Klassifikation der Histologie von Nierentransplantaten und therapeutische Konsequenzen*. Der Nephrologe, 2015. 10(2): p. 113-123.
16. Galle, J. and J. Reitlinger, *Renal Replacement Procedure: Information, Education, Documentation*. Dtsch Med Wochenschr, 2018. 143(12): p. 863-870.
17. Guthoff, M., et al., *AB0-inkompatible Nierentransplantation - Fall 13/2009*. DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift, 2009. 134(50): p. 2577-2577.
18. IRODaT, *Donation activity charts 2019*, International registry in organ donation and transplantation. <https://www.irodat.org/?p=database>. Accessed August 5, 2021.
19. Deutsche Stiftung Organtransplantation. *Jahresbericht 2020, Organspende und Transplantation in Deutschland*. <https://www.dso.de/SiteCollectionDocuments/DSO-Jahresbericht%202020.pdf>. Accessed July 25, 2022
20. Deutsche Stiftung Organtransplantation. *Aktive Warteliste und Nierentransplantation Jahr 2020*. [https://dso.de/DSO-Infografiken/Aktive%20WL\\_NierenTX.png](https://dso.de/DSO-Infografiken/Aktive%20WL_NierenTX.png). Accessed March 7, 2021.
21. Thorban, S., et al., *Antikörpergesteuerte Transplantatabstoßung nach Nierentransplantation*. Dialyse Aktuell, 2017. 21(08): p. 388-391.
22. Claas, F.H., et al., *The acceptable mismatch program as a fast tool for highly sensitized patients awaiting a cadaveric kidney transplantation: short waiting time and excellent graft outcome*. Transplantation, 2004. 78(2): p. 190-3.
23. Eurotransplant, *Chapter 4: Kidney (ETKAS and ESP)*. In: *Eurotransplant Manual - version 2021*. <https://www.eurotransplant.org/wp-content/uploads/2020/01/H4-Kidney-2021.2-April-2021.pdf>. Accessed July 24, 2022.

24. Eurotransplant, *Chapter 10: Histocompatibility Testing*. In: *Eurotransplant Manual - version 4.8*. <https://www.eurotransplant.org/wp-content/uploads/2020/01/H10-Histocompatibility-202104.pdf>. Accessed July 24, 2022
25. Eurotransplant, *Active kidney-only waiting list (at year-end) in 2011 - 2019, by country, by characteristic*. <https://statistics.eurotransplant.org>. Accessed June 20, 2021
26. Gloor, J. and M.D. Stegall, *Sensitized renal transplant recipients: current protocols and future directions*. *Nat Rev Nephrol*, 2010. 6(5): p. 297-306.
27. Lü, T.M., et al., *Alemtuzumab induction therapy in highly sensitized kidney transplant recipients*. *Chin Med J (Engl)*, 2011. 124(5): p. 664-8.
28. Orandi, B.J., et al., *Survival Benefit with Kidney Transplants from HLA-Incompatible Live Donors*. *N Engl J Med*, 2016. 374(10): p. 940-50.
29. Eskandary, F.-A. and G.A. Böhmig, *Herausforderungen in der Behandlung später antikörpermediierter Abstoßung*. *Dialyse Aktuell*, 2020. 24(08): p. 302-308.
30. Renders, L., et al., *Nierentransplantatbiopsie*. *Dialyse Aktuell*, 2017. 21(03): p. 141-146.
31. Albersmeyer, M., et al., *Posttransplantationsdiabetes mellitus*. *Der Nephrologe*, 2020. 15(4): p. 259-267.
32. Rangaswami, J., et al., *Cardiovascular disease in the kidney transplant recipient: epidemiology, diagnosis and management strategies*. *Nephrol Dial Transplant*, 2019. 34(5): p. 760-773.
33. van der Zwan, M., et al., *Review of the Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Alemtuzumab and Its Use in Kidney Transplantation*. *Clin Pharmacokinet*, 2018. 57(2): p. 191-207.
34. Willicombe, M., et al., *Alemtuzumab dose adjusted for body weight is associated with earlier lymphocyte repletion and less infective episodes in the first year post renal transplantation - a retrospective study*. *Transpl Int*, 2017. 30(11): p. 1110-1118.
35. Morgan, R.D., et al., *Alemtuzumab induction therapy in kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis*. *Transplantation*, 2012. 93(12): p. 1179-88.
36. Ekberg, H., et al., *Calcineurin inhibitor minimization in the Symphony study: observational results 3 years after transplantation*. *Am J Transplant*, 2009. 9(8): p. 1876-85.

37. Guthoff, M., et al., *Low-dose alemtuzumab induction in a tailored immunosuppression protocol for sensitized kidney transplant recipients*. BMC Nephrology, 2020. 21(1): p. 178.
38. Siedlecki, A., W. Irish, and D.C. Brennan, *Delayed graft function in the kidney transplant*. Am J Transplant, 2011. 11(11): p. 2279-96.
39. Haynes, R., et al., *Alemtuzumab-based induction treatment versus basiliximab-based induction treatment in kidney transplantation (the 3C Study): a randomised trial*. Lancet, 2014. 384(9955): p. 1684-90.
40. Hanaway, M.J., et al., *Alemtuzumab induction in renal transplantation*. N Engl J Med, 2011. 364(20): p. 1909-19.
41. Santos, A.H., Jr., M.J. Casey, and K.L. Womer, *Analysis of Risk Factors for Kidney Retransplant Outcomes Associated with Common Induction Regimens: A Study of over Twelve-Thousand Cases in the United States*. J Transplant, 2017. 2017: p. 8132672.
42. Boesmueller, C., et al., *Single shot of alemtuzumab as induction therapy after kidney transplantation is sufficient*. Transplant International, 2011. 24(11): p. 1053-1058.
43. Harris, T.N., et al., *Alemtuzumab in Renal Retransplantation - Transplant Outcomes and Associated Infections*. Transplant Proc, 2021. 53(10): p. 2888-2894.
44. Descourouez, J.L., et al., *Alemtuzumab induction for retransplantation after primary transplant with alemtuzumab induction*. Clin Nephrol, 2020. 93(2): p. 77-84.
45. Fiorentino, M., et al., *Updates on urinary tract infections in kidney transplantation*. J Nephrol, 2019. 32(5): p. 751-761.
46. Staatz, C.E. and S.E. Tett, *Pharmacology and toxicology of mycophenolate in organ transplant recipients: an update*. Arch Toxicol, 2014. 88(7): p. 1351-89.
47. Paliege, A., et al., *Immunosuppression and its use in kidney transplantation*. Urologe A, 2015. 54(10): p. 1376-84.
48. Ciancio, G., et al., *Randomized trial of three induction antibodies in kidney transplantation: long-term results*. Transplantation, 2014. 97(11): p. 1128-38.
49. Zachariah, M., et al., *Alemtuzumab and minimization immunotherapy in kidney transplantation: long-term results of comparison with rabbit anti-thymocyte globulin and standard triple maintenance therapy*. Transplant Proc, 2014. 46(1): p. 94-100.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

---

50. Cosio, F.G., et al., *Post-transplant diabetes mellitus: increasing incidence in renal allograft recipients transplanted in recent years*. *Kidney Int*, 2001. 59(2): p. 732-7.
51. Kasiske, B.L., et al., *Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States*. *Am J Transplant*, 2003. 3(2): p. 178-85.

## **7 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift**

Die Arbeit wurde in der Medizinischen Klinik IV des Universitätsklinikums Tübingen in der Sektion für Nieren- und Hochdruckerkrankungen unter Betreuung von PD Dr. med. Guthoff durchgeführt. Die Konzeption der Auswertung erfolgte durch Prof. Dr. med. Nils Heyne und PD Dr. med. Martina Guthoff. Die Erhebung der Daten wurde nach Anleitung durch PD Dr. med. Guthoff von mir eigenständig durchgeführt. Die Daten der HLA-Typisierung und der Antikörperuntersuchungen wurden durch Dr. med. Althaus, Institut für klinische und experimentelle Transfusionsmedizin des Universitätsklinikums Tübingen, ergänzt. Die deskriptive Statistikauswertung erfolgte von mir eigenständig. Die restliche statistische Auswertung erfolgte eigenständig unter Anleitung durch PD Dr. med. Guthoff.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Stuttgart, 22.01.2023

Kilian Berger

---

## 8 Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner habilitierten Betreuerin PD Dr. med. Martina Guthoff für ihre hervorragende Betreuung, ihren allgegenwärtigen Rat und ihre motivierenden Worten während der Promotionsphase. Vielen herzlichen Dank für deine Unterstützung liebe Martina!

Des Weiteren möchte ich mich sehr herzlich bei meiner Schwester Katharina Russ, bei Johanna Weiß und bei Marie-Christine Teichmann für die Unterstützung während der Promotion bedanken.

Ich danke auch Dr. med. Karina Althaus für die gute Mit- und Zusammenarbeit.