

Aus der

Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen

Abteilung Innere Medizin IV

(Schwerpunkt: Diabetologie, Endokrinologie und Nephrologie)

Sektion Nieren- und Hochdruckerkrankungen

**Standardisierte, risikoadaptierte Induktionstherapie bei  
Nierentransplantation - Eine retrospektive Kohortenanalyse**

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

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

**vorgelegt von**

**Na, Ario Bimo**

**2023**

Dekan:	Professor Dr. B. Pichler
1. Berichterstatter:	Professorin Dr. M. Guthoff
2. Berichterstatter:	Professorin Dr. H. Häberle
Tag der Disputation	11.09.2023

**Für meine Oma, ein Vorbild für Fleiß, Durchhaltevermögen und  
Raffinesse.**

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	I
Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	IV
Genderhinweis .....	V
1 Einleitung .....	1
1.1 Chronische Niereninsuffizienz.....	1
1.2 Nierentransplantation .....	3
1.2.1 Transplantation und Dialyseverfahren im Vergleich.....	3
1.2.2 Nachteile der Nierentransplantation.....	5
1.2.3 Modalität der Nierenspende.....	6
1.2.4 Nierentransplantation in Zahlen in Deutschland .....	7
1.3 Immunsuppression.....	8
1.3.1 Induktionstherapie .....	8
1.3.2 Erhaltungsimmunsuppression.....	13
1.4 Komplikationen.....	16
1.4.1 Abstoßungen .....	16
1.4.2 Infektionen nach Nierentransplantation .....	20
1.5 Fragestellung .....	22
2 Methoden .....	24
2.1 Patientenkollektiv und Studiendesign.....	24
2.2 Ethikvotum .....	25
2.3 Tübinger SOP: Immunsuppression nach Nieren-/(Pankreas) Transplantation stationär .....	25
2.4 Erhobene Parameter .....	27

2.5	Statistische Auswertung .....	31
3	Ergebnisse .....	33
3.1	Patientencharakteristika .....	33
3.2	Transplantationscharakteristika.....	36
3.3	Transplantatfunktion.....	37
3.3.1	Verzögerte Transplantatfunktion.....	37
3.3.2	eGFR und Serumkreatinin .....	38
3.4	Leukopenien und Lymphopenien .....	40
3.4.1	Leukopenien .....	40
3.4.2	Lymphopenien .....	41
3.5	Erhaltungssimmunsuppression .....	43
3.6	Abstoßungen.....	44
3.7	Transplantatüberleben .....	46
3.7.1	Transplantatverlust .....	46
3.7.2	Zeit bis zum Transplantatverlust.....	48
3.7.3	Transplantatüberlebensraten.....	49
3.8	Infektionen.....	50
3.8.1	Harnwegsinfektionen .....	50
3.8.2	Opportunistische Infektionen .....	50
3.8.3	Sonstige Infektionen .....	53
3.9	Prädiabetes und PTDM .....	56
4	Diskussion.....	58
4.1.1	Abstoßungen .....	58
4.1.2	Transplantatüberleben.....	61
4.1.3	Transplantatfunktion .....	62
4.1.4	Infektionen .....	63

4.1.5	Erhaltungsimmunosuppression.....	65
	Limitationen .....	66
	Schlussfolgerung .....	67
5	Zusammenfassung.....	68
6	Literaturverzeichnis .....	70
7	Erklärungen zum Eigenanteil .....	77
8	Veröffentlichungen .....	78
	Danksagung .....	79

## Abkürzungsverzeichnis

ABMR	Antibody-mediated rejection (Antikörper-vermittelte Abstoßung)
ACR	Albumin-Kreatinin-Ratio
AER	Albumin-Exkretionsrate
ATG	Antithymozytenglobulin
BMI	Body-Mass-Index
BKV	BK-Virus
BPAR	Biopsy-proven acute rejection (Biopsie-gesicherte akute Abstoßung)
CGA	Cause-, GFR- und Albuminurie-Kategorien
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CMV	Cytomegalievirus
CNI	Calcineurininhibitoren
CS	Corticosteroide
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EBV	Ebstein-Barr-Virus
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
(e)GFR	(estimated) Glomerular filtration rate (geschätzte) glomeruläre Filtrationsrate)
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin A1c
HLA	Humanes Leukozytenantigen
HR	High risk
HWI	Harnwegsinfekt

IR	Intermediate risk
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
KIZ	Kalte Ischämiezeit
LR	Low risk
MM	Mismatch
MMF	Mycophenolat mofetil
NTx	Nierentransplantation
PCR	Polymerasekettenreaktion
PJP	Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie
PRA	Panel-reaktive-Antikörper
PTDM	Posttransplantationsdiabetes mellitus
PTLD	Post-transplant lymphoproliferative disorder (Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung)
PVAN	Polyomavirus-assoziierte Nephropathie
SF-36	Short-Form 36
SOP	Standard Operating Procedure
Tac	Tacrolimus
TCMR	T-cell mediated rejection (T-Zell vermittelte Abstoßung)
UKT	Universitätsklinikum Tübingen
WIZ	Warme Ischämiezeit



## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Patientenüberleben nach Modalität der Nierenspende nach der ersten Nierentransplantation in Jahren nach NTx .....	7
Abbildung 2: Depletierende Mechanismen von Alemtuzumab .....	11
Abbildung 3: Bestandteile, Wirkstoffklassen und Wirkstoffe für die Immunsuppression bei NTx.....	15
Abbildung 4: Risikoerhöhende Faktoren für eine Infektion nach NTx).....	21
Abbildung 5: Anteil der Patienten mit einer verzögerten Transplantatfunktion .	38
Abbildung 6: eGFR (nach CKD-EPI) bei Entlassung und bei der letzten Nachsorgeuntersuchung im Vergleich.....	39
Abbildung 7: Anteil der Patienten mit einer Leukopenie und schweren Leukopenie innerhalb eines Jahres nach NTx und Zeit bis zur ersten Leukopenie.....	41
Abbildung 8: Anteil der Patienten mit einer Lymphopenie und schweren Lymphopenie innerhalb eines Jahres nach NTx und Zeit bis zur ersten Lymphopenie.....	43
Abbildung 9: Anteil der Patienten mit einer BPAR in den drei Risikogruppen ..	45
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für das abstoßungsfreie Überleben.....	46
Abbildung 11: Anteil der Patienten mit Transplantatverlust jeglicher Ursache/Transplantatverlust ohne Tod .....	48
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für das Transplantatüberleben ohne Transplantatverlust durch Tod.....	49
Abbildung 13: Anteil der Patienten mit opportunistischen Infektionen unterschiedlicher Genese.....	53
Abbildung 14: Anteil der Patienten mit sonstigen Infektionen.....	55
Abbildung 15: Anteil der Patienten mit einem de novo Prädiabetes, PTDM und normalen Glukosestoffwechsel nach NTx .....	57

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definition der chronischen Niereninsuffizienz nach der KDIGO.....	2
Tabelle 2: Tübinger SOP Immunsuppression nach Nierentransplantation stationär .....	26
Tabelle 3: Verwendete Diagnosekriterien für Prädiabetes und Diabetes mellitus analog der American Diabetes Association .....	31
Tabelle 4: Patientencharakteristika .....	35
Tabelle 5: Transplantationscharakteristika .....	37
Tabelle 6: Anzahl und Anteil der Patienten mit ihrer jeweiligen Erhaltungsimmunsuppression in der letzten Nachsorgeuntersuchung .....	44

## Genderhinweis

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers (m/w/d) verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

# 1 Einleitung

## 1.1 Chronische Niereninsuffizienz

Die Niere erfüllt im Körper zahlreiche lebenswichtige Aufgaben. Neben der Primärfunktion, der Elimination von harnpflichtigen Substanzen und somit auch die Bildung von Primär- und Sekundärharn, spielt sie eine wesentliche Rolle in der Regulation des Elektrolyt-, Wasser- und Säure-Basen-Haushalts. Auch endokrine Funktionen, wie die Bildung von Erythropoetin und Calcitriol, gehören zu den Funktionen der Niere. Pathologische Prozesse unterschiedlichster Genese können zu einer Schädigung der Niere und somit zu einer Verminderung der Nierenfunktion führen. Bleibt die Schädigung und der Verlust der Nierenfunktion länger als drei Monate erhalten, spricht man von einer chronischen Niereninsuffizienz. Die chronische Niereninsuffizienz beschreibt eine strukturelle oder funktionelle Abnormität der Niere, die seit mindestens drei Monaten besteht (KDIGO, 2013).

Tabelle 1 zeigt die Definition der chronischen Niereninsuffizienz von der Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)- Initiative.

## Einleitung

Tabelle 1: Definition der chronischen Niereninsuffizienz nach der KDIGO.

AER: Albumin-Exkretionsrate; ACR: Albumin-Kreatinin-Ratio; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; NTx: Nierentransplantation

Modifiziert nach (KDIGO, 2013)

<b>Kriterien für eine chronische Niereninsuffizienz (einer der folgenden Punkte ist <math>\geq 3</math> Monate vorhanden)</b>	
Marker für einen Nierenschaden (1 $\geq$ Kriterium)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Albuminurie (AER <math>\geq 30\text{mg}/24</math> Stunden; ACR <math>\geq 30\text{mg}/\text{g}</math>)</li><li>• Auffälligkeiten im Urinsediment</li><li>• Elektrolyt- und andere Auffälligkeiten durch Tubulusschäden</li><li>• Histologische Auffälligkeiten</li><li>• Strukturelle Auffälligkeiten erkannt durch eine Bildgebung</li><li>• NTx in der Vorgeschichte</li></ul>
Verminderte GFR*	<ul style="list-style-type: none"><li>• GFR <math>&lt;60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2</math></li></ul>

\*berechnet anhand der CKD-EPI Formel (vgl. Kap 2.4)

Eine Einteilung in Schweregrade erfolgt über die CGA-Klassifikation anhand von Cause (C), GFR (G) und Albuminurie (A) (KDIGO, 2013).

Aufgrund der zahlreichen Funktionen der Niere ist die Therapie der chronischen Niereninsuffizienz oft komplex und muss individuell erfolgen. Oft ist auch nur eine Verlangsamung der Progression zu erzielen. Häufige Gründe für eine chronischen Niereninsuffizienz sind unter anderem die diabetische Nephropathie, die hypertensive Nephropathie und Glomerulonephritiden. Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz benötigen ein Nierenersatzverfahren, wie die Hämodialyse, die Peritonealdialyse oder eine Nierentransplantation (NTx). Im Jahr 2019 waren allein in Deutschland 84.136 Patienten dauerhaft dialysepflichtig (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2020). Die Dialysepflichtigkeit ließ sich mit 23,36% am häufigsten auf eine diabetische Nephropathie zurückführen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2020).

Vergleicht man die NTx mit den Dialyseverfahren, ergeben sich hinsichtlich der NTx mehrere Vorteile, die im folgenden Text ausgeführt werden.

### 1.2 Nierentransplantation

#### 1.2.1 Transplantation und Dialyseverfahren im Vergleich

Wesentliche Vorteile der NTx gegenüber Dialyseverfahren sind eine erhöhte Lebensqualität sowie eine geringere Langzeit-Mortalität (Tonelli et al., 2011).

Die Gründe für eine verbesserte Lebensqualität sind vielfältig: Die Dialysemaßnahme, die mehrmals pro Woche für mehrere Stunden notwendig war, entfällt und der Patient erhält einen Großteil seiner Freiheit und Selbstständigkeit wieder zurück. Strenge Ernährungseinschränkungen, wie eine kalium- und phosphatarme Diät, sind größtenteils nicht mehr notwendig. Durch die verbesserte Diurese darf der Patient wieder mehr Flüssigkeit zu sich nehmen. Auch Medikamente, die aufgrund einer nicht mehr ausreichenden GFR kontraindiziert waren, dürfen wieder eingenommen werden. Die verbesserte Lebensqualität ist auch wissenschaftlich belegt. Ein Instrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist der Short-Form 36 (SF-36) Fragebogen (Rand.org). Mehrere Studien kamen zu dem Ergebnis, dass nierentransplantierte Patienten eine bessere Lebensqualität, gemessen mittels SF-36, als Dialysepatienten haben (Baiardi et al., 2002) (Griva et al., 2009)

Langfristig ist die NTx hinsichtlich der Mortalität der Dialyse überlegen (Tonelli et al., 2011). Mehrere Studien konnten zwar zeigen, dass die Mortalität von Nierentransplantierten direkt im Anschluss an die Transplantation (<30 Tage nach NTx) mit einer Hazard-Ratio von 2,91 (Rabbat et al., 2000) bzw. 2,43 (Port et al., 1993) höher ist als bei Dialysepatienten, da die Transplantation ein operativer Eingriff mit entsprechenden peri- und postoperativen Komplikationen darstellt. Die gleichen Studien konnten jedoch auch berichten, dass die Mortalität bei Nierentransplantierten langfristig gesehen (>1 Jahr nach NTx)

## Einleitung

geringer ist (HR 0,25 (Rabbat et al., 2000) bzw. 0,36 (Port et al., 1993)). Die Gründe für die verminderte Mortalität bei NTx sind nicht vollständig erklärt. Eine Möglichkeit ist, dass ein funktionierendes Nierentransplantat das Level an Inflammation und oxidativem Stress von Dialysepatienten verringert, da diese Faktoren mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert sind (Vella, 2022a). Auch die Linksherzhypertrophie, die sich im Verlauf einer chronischen Niereninsuffizienz entwickeln kann, nimmt nach NTx tendenziell ab, was die Mortalität durch eine koronare Herzkrankheit verringert (Vella, 2022a). Unter den Diabetespatienten verringert eine erfolgreiche NTx den Spiegel von Glykosylierungsendprodukten, welche durch Quervernetzung mit Kollagen zum Fortschreiten von mikrovaskulären Erkrankungen führen können (Vella, 2022a). Zudem ist das Nierentransplantat einer gesunden Niere ähnlicher als die Dialysetherapie, wodurch urämische Toxine besser ausgeschieden werden könnten (Vella, 2022a). Ein weiterer Grund könnte der gestörte Mineralhaushalt bei der chronischen Niereninsuffizienz sein, was unter anderem zu erhöhten Phosphatblutspiegeln führen kann. Hohe Blutphosphat- und Blutcalciumphosphatwerte führen zu Gefäßcalcifikationen, die für eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität verantwortlich sind (Reiss et al., 2018).

Ein weiterer Vorteil einer NTx ist der gesundheitsökonomische Aspekt. Sowohl die NTx, mit Operation, nachfolgender Immunsuppression und Betreuung, als auch die langjährige Dialysetherapie, verursachen laufende Kosten. Die Kosten einer NTx hängen von der Modalität der Nierenspende (vgl. Kap. 1.2.2) ab. Die 10-Jahreskosten einer NTx von verstorbenen Spendern mit hoher Transplantatqualität und Lebendspendern sind im Vergleich zur Dialyse niedriger, während die Kosten von Transplantationen von verstorbenen Spendern mit niedriger Transplantatqualität und von AB0- oder HLA-inkompatiblen Lebendspenden höher sind (Axelrod et al., 2018). Da die NTx mit einer höheren Lebensqualität einhergeht (s.o.), kann der Faktor „Qualitätskorrigiertes Lebensjahr“ in die Kalkulation mitbeachtet werden. Die Kosten pro gewonnenes qualitätskorrigiertes Lebensjahr sind bei allen NTx-Modalitäten geringer als die Dialysetherapie, außer bei einer HLA-inkompatiblen NTx (Axelrod et al., 2018). Es handelte sich hierbei um

gesundheitsökonomische Daten aus den USA.

### 1.2.2 Nachteile der Nierentransplantation

Eine NTx ist neben den Vorteilen, die in Kapitel 1.2.1 beschrieben sind, auch mit Nachteilen verbunden. Zum einen ist eine NTx mit einem hohem kardiovaskulärem Risiko sowie, bedingt durch die Immunsuppression, mit einem Risiko für Malignität und Infektion assoziiert, wobei das kardiovaskuläre Risiko den höchsten Anteil hat (Briggs, 2001). Um das Risiko für Abstoßungsreaktionen zu minimieren, müssen Immunsuppressiva lebenslang eingenommen werden, welche spezifische Nebenwirkungen haben. Trotz immunsuppressiver Therapie sind Abstoßungsreaktionen mit Verlust des Transplantats jederzeit möglich. Patienten, die nach einem Transplantatverlust wieder auf eine längerfristige Dialysetherapie angewiesen sind, haben eine höhere Mortalität gegenüber Patienten, die noch keine NTx erhalten haben, wie Patienten auf der Warteliste oder Patienten, bei denen eine NTx kontraindiziert ist (Bisigniano et al., 2020). Außerdem ist die Transplantationsoperation mit den generellen Risiken einer Operation und einer Anästhesie verbunden.

Somit ergeben sich folgende absolute Kontraindikationen für eine NTx (Veelken and Ditting, 2018):

- Unkontrolliertes Malignom
- Nicht oder nicht ausreichend behandelte HIV-Erkrankung
- Nicht kontrollierte systemische Infektionen
- Leiden, deren Lebenserwartung < 2 Jahre liegt
- Schwere Herz-Kreislaufkrankungen mit erhöhtem perioperativem Risiko
- Fehlende Anschlussmöglichkeit
- Non-Adhärenz



## Einleitung

Ungeachtet all dieser Punkte ist ein Verbleib an der Dialyse mit einer höheren Mortalität assoziiert (Vgl. Kapitel 1.2.1).

### 1.2.3 Modalität der Nierenspende

Die Nierenspende kann als Lebend- oder als Postmortalspende erfolgen. Eine Lebendspende hat sich im Vergleich zur Postmortalspende als vorteilhaft erwiesen. Ist ein Lebendspender vorhanden, steht ein Transplantat unmittelbar zur Verfügung. Damit verkürzt sich die Wartezeit auf ein Organ und Patienten sind somit bei NTx jünger als bei einer postmortalen Spende (Deutsche Stiftung Organtransplantation, 2019a).

Die Lebendspende hat auch organisatorische Vorteile. Dadurch, dass Organentnahme und Transplantation im gleichen Zentrum stattfinden, können die Operationen besser geplant und vorbereitet werden. Zum einen vermindert sich dadurch das Risiko für Komplikationen, zum anderen kann die kalte Ischämiezeit des Transplantats auf ein Minimum reduziert werden. Dies ist relevant, da lange kalte Ischämiezeiten die Wahrscheinlichkeit für eine verzögerte Transplantatfunktion erhöhen (Liu et al., 2021).

Bei Entlassung war im Jahr 2019 in Deutschland der Anteil der Nierentransplantate mit einer GFR  $>20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nach einer Lebendspende um 11% höher als nach einer Postmortalspende (96,12% vs. 85,12%) (Deutsche Stiftung Organtransplantation, 2019b). Sowohl die verkürzte Wartezeit und somit das jüngere Empfängeralter sowie die bessere Organqualität führen zu einer verbesserten Mortalitätsrate bei einer Lebendspende. Die 5-Jahres-Überlebensrate bei Ersttransplantation beträgt bei NTx-Patienten mit Lebendspenderniere 95,1% und bei Patienten mit postmortalem Spenderorgan 92,3% (ERA-EDTA Registry, 2021) (vgl. Abb. 1).

## Einleitung

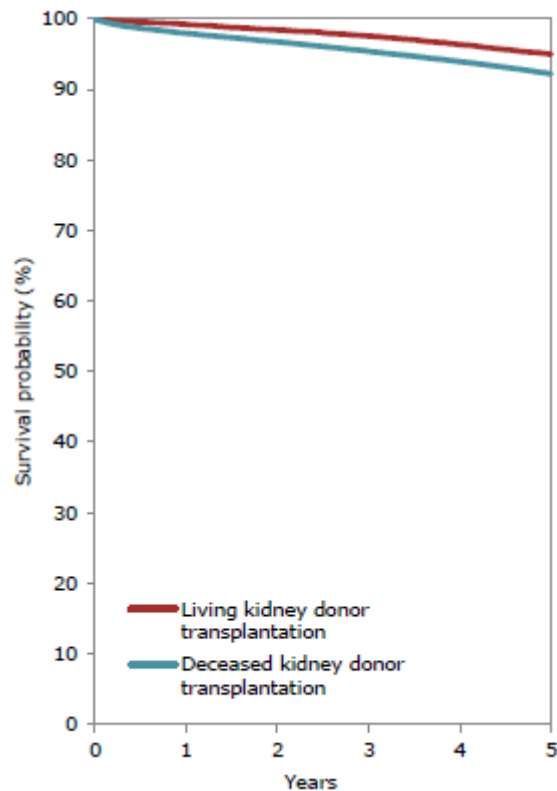


Abbildung 1: Patientenüberleben nach Modalität der Nierenspende nach der ersten Nierentransplantation in Jahren nach NTx.  
Modifiziert nach (ERA-EDTA Registry, 2021)

Auch die Transplantatüberlebensraten sind bei einer Lebendspende höher: 87,9% der Lebendspendernieren sind 5 Jahre nach der NTx noch funktionsfähig. Bei den postmortalen Transplantaten sind es 81,6% (ERA-EDTA Registry, 2021).

### 1.2.4 Nierentransplantation in Zahlen in Deutschland

Für das Jahr 2020 gibt es für Deutschland laut Jahresbericht der Deutschen Stiftung für Organtransplantation folgende Statistiken (Deutsche Stiftung Organtransplantation, 2021): 2.926 Patienten wurden für eine NTx neu auf die Warteliste aufgenommen. Zum Stichtag 31.12.2020 waren insgesamt 7.338 transplantable Patienten auf der Warteliste für eine NTx. Bundesweit wurden 1.909 NTx im Jahr 2020 durchgeführt. Davon sind 450 (23,6%) Nieren nach

einer Lebendspende und 1.459 (76,4%) nach einer Postmortalspende transplantiert worden. 390 Patienten auf der Warteliste sind verstorben.

### 1.3 Immunsuppression

Immunsuppressiva haben die Aufgabe das Risiko für eine unmittelbare und langfristige Abstoßungsreaktion zu minimieren. Da jeder Patient je nach Vorgeschichte ein individuelles Abstoßungsrisiko hat, ist eine individuelle immunsuppressive Therapie notwendig.

Prinzipiell besteht die immunsuppressive Therapie aus zwei Komponenten:

1. Induktionstherapie
2. Erhaltungstherapie

Bei der Induktionstherapie werden die verwendeten Substanzen peri- und postoperativ zur NTx verabreicht. Die Erhaltungstherapie wird nach der NTx kontinuierlich eingenommen. Im Folgenden wird genauer auf verschiedene Charakteristika der beiden Immunsuppressionskomponenten eingegangen.

#### 1.3.1 Induktionstherapie

Die Induktionstherapie besteht aus der Gabe von spezifischen monoklonalen oder polyklonalen Antikörpern (AK). Beim Wirkmechanismus unterscheidet man depletierende von nicht-depletierenden Antikörpern. Depletierende AK binden an Zieleffektorzellen des Immunsystems, was zu einer komplementvermittelten Zerstörung dieser Zellen führt. Nicht-depletierende AK binden hingegen an Zielstrukturen von Effektorzellen und machen diese unwirksam, indem die AK die Interaktion mit anderen Zellen verhindern, aber nicht zu einer Zerstörung der Zellen führt (Hill et al., 2017). Im Folgenden werden einige Induktionstherapeutika vorgestellt:

## Einleitung

### 1.3.1.1 Nicht-depletierende Antikörper: Interleukin-2-Rezeptorantagonisten (Basiliximab)

Basiliximab ist ein human-muriner chimärer Antikörper, der spezifisch an die  $\alpha$ -Untereinheit (CD25) des Interleukin-2-Rezeptors von aktivierten T-Lymphozyten bindet. Die Bindung von Interleukin-2 an den Interleukin-2-Rezeptor ist ein entscheidender Schritt für die Proliferation und die Immunantwort der T-Lymphozyten. Gebundene Rezeptoren stehen für die Aktivierung nicht mehr zur Verfügung, weshalb Proliferation und Immunantwort inhibiert werden (Onrust and Wiseman, 1999). In einem systematischen Review konnte der Nutzen von Interleukin-2-Rezeptorantagonisten (IL2-RA) gezeigt werden (Webster et al., 2010). Dabei wurden in einer Teilanalyse die Interventionsgruppe, die als Induktionstherapie einen IL2-RA erhielt, mit der Kontrollgruppe, die keine Induktionstherapie oder ein Placebo erhielt, verglichen: Es konnte kein Unterschied hinsichtlich der Mortalität nachgewiesen werden. Zum Zeitpunkt 1 Jahr nach NTx wurde aber bei einer Therapie mit IL2-RA die Transplantatverlustrate um 25% und die Inzidenz von BPAR um 28% gesenkt. Die KDIGO empfiehlt in ihrer Leitlinie für Patienten, die kein hohes Abstoßungsrisiko haben, einen IL2-RA als Erstlinientherapie für die Induktionstherapie (KDIGO, 2009).

### 1.3.1.2 Depletierende Antikörper: Antithymozytenglobulin, Alemtuzumab

Antithymozytenglobulin (ATG) ist ein polyklonaler Antikörper, der gegen eine Vielzahl von Oberflächenantigenen von humanen T-Zellen gerichtet ist. Die Depletion der T-Zellen führt zu einer verminderten zellulären Immunantwort und minimiert dadurch Abstoßungsreaktionen. Nach der Immunisierung mit humanen T-Zellen kann ATG aus Kaninchen- oder Pferdeserum gewonnen werden (Hill et al., 2017). Die Wirksamkeit von ATG wurde in einem systematischen Review analysiert (Hill et al., 2017). Dabei wurden die

## Einleitung

Interventionsgruppe, die als Induktionstherapie ATG erhielt, mit der Kontrollgruppe, die keine Induktionstherapie oder ein Placebo erhielt, verglichen: Hinsichtlich der Mortalität im Zeitraum 1-2 Jahre nach NTx gab es keine signifikanten Unterschiede. Das relative Risiko für einen Transplantatverlust im Zeitraum 1-2 Jahre nach NTx wurde bei einer Therapie mit ATG jedoch um 29% gesenkt. Das relative Risiko im Zeitraum 1-2 Jahre nach NTx eine BPAR zu erleiden, wurde durch ATG um 37% (+Calcineurininhibitoren) bzw. 35% (ohne Calcineurininhibitoren) vermindert. Die CMV-Infektionsrate war bei einer Therapie mit ATG um 55% erhöht. Leuko- und Thrombopenien traten bei einer Therapie mit ATG 3,86 bzw. 2,41-mal häufiger auf.

Alemtuzumab ist ein monoklonaler AK gegen das Oberflächenprotein CD52 und verursacht eine Depletion von T-, B-Lymphozyten, Monozyten, dendritischen Zellen, Granulozyten und natürlichen Killerzellen (van der Zwan et al., 2018). Die depletierende Wirkung erfolgt über drei Wege: Antikörper-vermittelte Zytotoxizität, komplement-vermittelte Zytotoxizität und Einleitung von Apoptose (Hu et al., 2009) (Stanglmaier et al., 2004) (vgl. Abb. 3).

## Einleitung

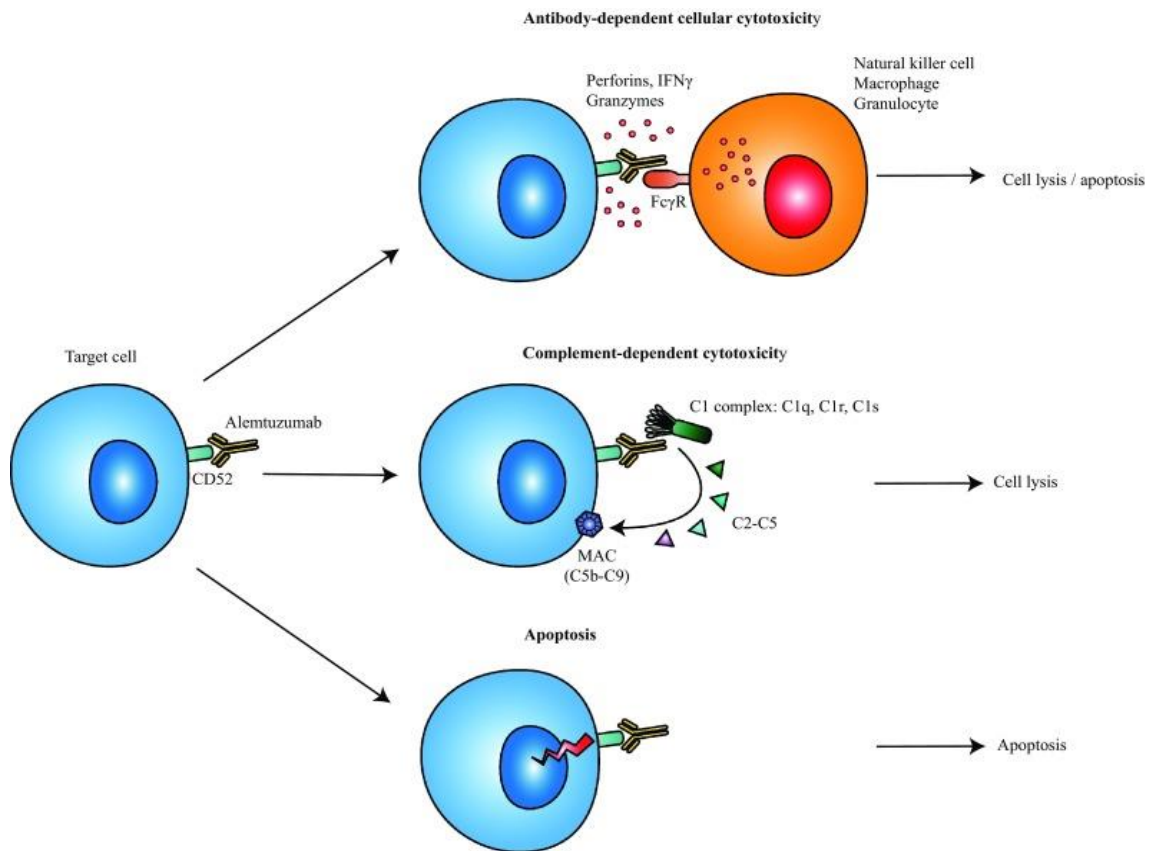


Abbildung 2: Depletierende Mechanismen von Alemtuzumab.

IFN: Interferon; FcR: F<sub>c</sub>-Rezeptor; MAC: Membranangriffskomplex; CD: Cluster of differentiation (van der Zwan et al., 2018); Link Creative Commons license: <https://creativecommons.org/>

In mehreren Studien wurde die Wirkung von Alemtuzumab im Gegensatz zu keiner Induktionstherapie analysiert, jedoch ist die alleinige Wirkung von Alemtuzumab schwer zu beurteilen, da Alemtuzumab-Gruppen und Kontrollgruppen teilweise eine unterschiedliche Erhaltungssimmunsuppression erhielten (Friend et al., 1987) (Vathsala et al., 2005) (Margreiter et al., 2008). Hill et. al fassten in ihrem systematischen Review die Ergebnisse von vier Studien zusammen (Hill et al., 2017): In drei von vier Studien erhielt die Alemtuzumab-Gruppe entweder eine Mono- oder eine duale Erhaltungssimmunsuppression (jeweils ohne Steroide) und die Kontrollgruppe eine Triple-Erhaltungssimmunsuppression mit Steroiden (Margreiter et al., 2008) (Vathsala et al., 2005) (Sharaf El Din et al., 2006). In der vierten Studie erhielten beide Gruppen nur Ciclosporin A als Erhaltungssimmunsuppression

(Friend et al., 1987). Zwischen den Alemtuzumab-Gruppen und den Kontrollgruppen der vier Studien gab es keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich Mortalität und Transplantatverlust im Zeitraum 6-12 Monate nach NTx. Die Rate an BPARs zum Zeitpunkt 6 Monate und über den Zeitraum von 12 Monate hinaus war bei einer Alemtuzumab-Therapie nicht signifikant verändert. Das relative Risiko für eine CMV-Infektion war in der Alemtuzumab-Gruppe mit 2,28 erhöht.

Im Vergleich Alemtuzumab vs. IL2-RA hat Alemtuzumab Vorteile gegenüber IL2-RA bei Patienten mit einem höheren immunologischen Risiko (siehe nächstes Kapitel).

Besitzt ein Patient einen oder mehrere Risikofaktoren für eine Abstoßungsreaktion (vgl. Kap. 1.3.2), ist vermehrt mit immunologischen Komplikationen zu rechnen. Diese Patienten benötigen daher eine intensivere Induktionstherapie (siehe auch nächstes Kapitel). Für Patienten mit einem erhöhten immunologischen Risiko (vgl. Kapitel 1.3.1) empfiehlt die KDIGO in ihrer Leitlinie einen depletierenden AK anstatt eines IL2-RA (KDIGO, 2009).

### *1.3.1.3 Nicht-depletierende und depletierende Antikörper im direkten Vergleich*

Während IL2-RA lediglich den Signalweg der T-Zell-Aktivierung blockieren und somit eine Restaktivität von T-Zellen möglich ist, führt ATG zu einer T-Zell-Depletion. Alemtuzumab führt zu einer breiteren Immunsuppression als ATG, da es gegen mehrere Zellen des Immunsystems depletierend wirkt (vgl. vorheriges Kapitel). Von depletierenden AK ist daher eine stärkere immunsuppressive Wirkung zu erwarten als von nicht-depletierenden AK. Mehrere Studien deuteten darauf hin, dass hinsichtlich der Prävention von BPARs bei Patienten mit einem höheren immunologischen Risiko depletierende AK nicht-depletierenden AK überlegen sind (Noël et al., 2009) (Brennan et al., 2006).

Der Einsatz von depletierenden AK hat auch einige Nachteile. Innerhalb von 1 Jahr nach NTx traten unter ATG CMV-Infektionen 32% häufiger auf und die

Malignitätsrate war um 75% erhöht im Vergleich zu einem IL2-RA (Webster et al., 2010). Weitere schwere Infektionen und Leukopenien wurden unter Alemtuzumab häufiger beobachtet als unter IL2-RA (Hanaway et al., 2011).

### 1.3.2 Erhaltungssimmunsuppression

Das Ziel einer Erhaltungssimmunsuppression besteht darin, Abstoßungsreaktionen und einen Transplantatverlust langfristig zu verhindern. Bisher existieren noch keine einheitlichen Therapieprotokolle. Das bedeutet, dass es innerhalb der transplantierenden Zentren unterschiedliche Meinungen bzgl. Medikamenten (-kombination), Dosis, Einnahmemuster sowie Beginn und Ende der Medikation gibt. Mehrere Autoren empfehlen den Einsatz einer Dreifach-Erhaltungssimmunsuppression (KDIGO, 2009) (Hardinger and Brennan, 2021). Die Dreifachtherapie beinhaltet meist folgende Bestandteile:

1. Calcineurininhibitor: z.B. Tacrolimus, Ciclosporin A
2. Antimetabolit: z.B. Mycophenolat mofetil, Azathioprin
3. Corticosteroide (CS): z.B. Prednisolon

Zu den Calcineurininhibitoren zählen Tacrolimus und Ciclosporin A, welche den gleichen Wirkungsmechanismus besitzen. Physiologisch aktiviert Calcineurin ein intrazelluläres Signalmolekül („nuclear factor of activated T-cells“, NFAT), welches die Transkription und Translation von IL-2 und weiteren Zytokinen fördert. Die Hemmung von Calcineurin führt daher zu einer verminderten Produktion von IL-2, was die IL-2-abhängige T-Zell-Aktivierung hemmt und somit zu einem immunsuppressiven Effekt führt (Lüllmann et al., 2016a).

Mycophenolat mofetil (MMF) gehört in die Gruppe der Antimetaboliten. Durch die Hemmung der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase wird die Neusynthese von Purinen blockiert, was in Folge die Proliferation von Lymphozyten hemmt. Dadurch, dass T- und B-Lymphozyten, anders als die meisten Zellen, kein Hypoxanthin zur Purinneusynthese verwenden können, wirkt Mycophenolat



## Einleitung

mofetil relativ spezifisch auf T- und B-Lymphozyten (Lüllmann et al., 2016b). Auch Azathioprin gehört in die Gruppe der Antimetaboliten, das aktuell nur noch bei MMF-Unverträglichkeit eingesetzt wird.

Corticosteroide besitzen eine genomische und eine nicht-genomische Wirkung. Bei der genomischen Wirkung binden Corticosteroide im Zytoplasma an den Steroidrezeptor und bilden einen Liganden-Rezeptor-Komplex, der im Zellkern an verschiedene Promotorregionen bindet. Als Folge davon wird die Produktion von zahlreichen antiinflammatorischen Genen (z.B. IL-10) induziert und die Produktion von inflammatorischen Genen (z.B. IL-2, Cyclooxygenase) inhibiert. Bei hohen Dosen treten auch nicht-genomische Effekte ein. Ein bedeutender Effekt ist die Membranstabilisierung, die in der Notfalltherapie, wie z.B. beim anaphylaktischen Schock, genutzt wird. Anders als die genomische Wirkung, setzt die nicht-genomische Wirkung bereits nach wenigen Minuten ein (Herdegen, 2019).

Weitere Wirkstoffe, die zur Erhaltungssimmunsuppression verwendet werden können, sind Belatacept und m-TOR-Inhibitoren (mammalian target of rapamycin). Belatacept bindet an CD 80/86 von antigenpräsentierenden Zellen und blockiert somit die CD28-vermittelte Co-Stimulation der T-Zellen (Woodle et al., 2020) (Vincenti et al., 2010). Die m-TOR-Inhibitoren führen über mehrere Signalwege zu einem Zellzyklusarrest in der G1-Phase und verhindern somit die Proliferation von (T-)Zellen (Halloran, 2000).

Da Calcineurininhibitoren zu schweren Nebenwirkungen, wie z.B. Nephrotoxizität oder Neurotoxizität führen können, kann ein Therapieabbruch und ein Wechsel auf alternative Substanzen notwendig werden (Bechstein, 2000) (Woodle et al., 2020). Belatacept kann dabei als Alternative zu einem Calcineurininhibitor eingesetzt werden.

Die Kombination von mehreren Wirkstoffen hat zwei Vorteile: Da die T-Zell-vermittelte Immunantwort komplex ist, kann die gleichzeitige Blockade von mehreren Signalwegen das Risiko einer Immunantwort über alternative Signalwege verringern. Zudem kann durch die Kombinationsbehandlung trotz Einsatz von minimalen einzelnen Medikamentendosen eine ausreichende

## Einleitung

Immunsuppression erreicht werden, was substanzspezifische Nebenwirkungen reduzieren kann (Lim et al., 2017).

Abbildung 4 fasst die möglichen Bestandteile der immunsuppressiven Therapie bei NTx nochmals zusammen.

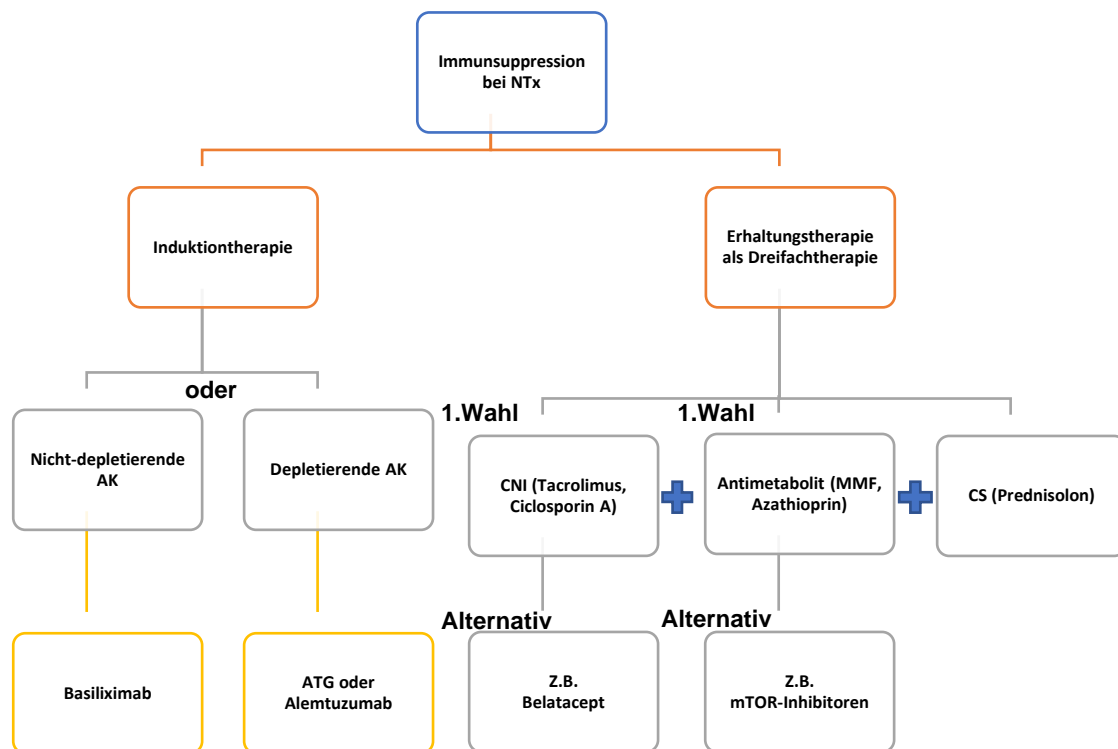


Abbildung 3: Bestandteile, Wirkstoffklassen und Wirkstoffe für die Immunsuppression bei NTx. NTx: Nierentransplantation; AK: Antikörper; ATG: Antithymozytenglobulin; CNI: Calcineurininhibitor; MMF: Mycophenolat mofetil; CS: Corticosteroide; mTOR: Mammalian target of rapamycin

### 1.4 Komplikationen

#### 1.4.1 Abstoßungen

Trotz konsequenter immunsuppressiver Therapie kann das Nierentransplantat durch das Immunsystem des Empfängers als fremd erkannt und geschädigt werden. Innerhalb des ersten Jahres nach NTx traten bei 6,8% der Patienten, die zwischen 2018-2019 transplantiert wurden, eine akute Abstoßungsreaktion auf (OPTN/SRTR, 2020).

Abstoßungsreaktionen können z.B. durch zu niedrige Serumspiegel von Immunsuppressiva oder Therapieschemata, die dem immunologischen Risiko (vgl. Kap 1.4.1.2) nicht adäquat angepasst sind, verursacht werden.

Man unterscheidet pathophysiologisch die folgenden zwei Formen der Abstoßung, wobei beide Formen gleichzeitig vorliegen können (Brennan et al., 2022):

- T-Zell-vermittelte Abstoßung (T-cell mediated rejection=TCMR):  
Gekennzeichnet durch lymphozelluläre Infiltration der Nierentubuli, des Interstitiums und in manchen Fällen der Intima der Arterien.
- Antikörper-vermittelte Abstoßung (Antibody-mediated rejection=ABMR):  
Die Diagnose erfordert den morphologischen Nachweis einer akuten Gewebeschädigung, den Nachweis zirkulierender spenderspezifischer Alloantikörper und den Nachweis einer Interaktion zwischen Antikörpern und Endothelzellen (z.B. C4d-Ablagerungen im Allotransplantat).

## Einleitung

### 1.4.1.1 Diagnostik der Abstoßungsreaktion

Laborparameter können erste Hinweise auf eine Abstoßungsreaktion liefern. Der Goldstandard für die Diagnosesicherung einer Abstoßungsreaktion ist die Nierenpunktion (Brennan et al., 2022). Hiermit kann geprüft werden, ob eine Biopsie-gesicherte akute Abstoßung (Biopsy-proven acute rejection=BPAR) vorliegt. Mithilfe der Banff-Klassifikation, die die Nomenklatur und die Kriterien der Abstoßungsreaktion in Nierentransplantaten international standardisiert hat, können Nierenbiopsien systematisch kategorisiert werden (Solez et al., 1993). Die Banff-Klassifikation wird alle zwei Jahre aktualisiert und an den aktuellen Stand der Wissenschaft angepasst. Die systematische Befundung erfolgt anhand der Ausprägungsgrade von histopathologischen Dimensionen (z.B. Ausprägungsgrad einer interstitiellen Entzündung, Tubulitis). Anhand des Ausprägungsgrades einer bestimmten histopathologischen Dimension bzw. aus der Zusammenschau von mehreren histopathologischen Dimensionen, kann eine Diagnose gestellt werden (z.B. „Akute TCMR Grad IIA“ oder „Akute ABMR“) (Roufosse et al., 2018).

Klinisch betrachtet sind die meisten Patienten mit einer Abstoßungsreaktion asymptomatisch, was die Diagnostik erschwert. Laborchemisch fällt ein Anstieg des Serumkreatininwertes auf, was ein spätes Zeichen einer Abstoßungsreaktion und ein Zeichen für vorhandene histopathologische Schäden ist. Eine neu aufgetretene oder progrediente Proteinurie kann ebenfalls Hinweis, insbesondere auf eine antikörpervermittelte Abstoßung, sein (Brennan et al., 2022).

## Einleitung

### *1.4.1.2 Risikofaktoren für eine Abstoßungsreaktion*

Es gibt verschiedene Risikofaktoren, die eine Abstoßungsreaktion begünstigen können (Lebranchu et al., 2014):

- Anzahl an humanen Leukozytenantigen (HLA) Mismatches (MM)
- Jüngerer Empfängeralter
- Älteres Spenderalter
- Afro-Amerikanische Abstammung
- Panel-reaktive-Antikörper (PRA) >0%
- Vorhandensein von Donor-spezifischen Antikörpern und Höhe des Titers
- Verzögerte initiale Transplantatfunktion (Notwendigkeit einer Dialysetherapie innerhalb einer Woche nach NTx)

In der Literatur gibt es kein einheitliches Klassifikationssystem für die Einteilung in Risikogruppen. Umso wichtiger ist es, Patienten zu identifizieren, die ein hohes Risiko aufweisen.

### *1.4.1.3 HLA-Sensibilisierung und Panel-reaktive-Antikörper*

Anhand der HLA-Antigene, die auf der Oberfläche von allen kernhaltigen Zellen (HLA Klasse I) und von antigenpräsentierenden Zellen (HLA-Klasse II) exprimiert werden, kann das Immunsystem eine Zelle als körpereigen oder körperfremd einstufen. Jeder Mensch besitzt eine eigene Kombination von HLA-Antigenen. Durch eine Schwangerschaft, Bluttransfusion oder eine vorangegangene Organtransplantation kann das Immunsystem mit Zellen, die körperfremde HLA-Antigene exprimieren, in Kontakt kommen. Je unterschiedlicher die Kombination der HLA-Antigene, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass das Immunsystem eine Zelle als fremd einstuft. Die Folge ist eine immunologische Reaktion mit Bildung von anti-HLA-Antikörpern. Das Bilden dieser anti-HLA-Antikörper nennt man (immunologische)

## Einleitung

Sensibilisierung des Organempfängers (Vella, 2022b). Je mehr anti-HLA-Antikörper vorliegen, umso höher ist der Sensibilisierungsgrad.

Eine Möglichkeit, den Grad der Sensibilisierung zu bestimmen, sind die Panelreaktiven Antikörper (PRA). Historisch wurde hierfür das Serum des Patienten mit einem Panel von Zellen mit HLA-Phänotypen von Freiwilligen, die für die Spenderpopulation repräsentativ sind, in Kontakt gebracht. Anhand des Reaktivitätsmusters konnten die PRA (in %) und somit der Grad der Sensibilisierung bestimmt werden (Yeung, 2022). Der PRA-Wert gibt somit an, gegen wieviel Prozent aller potenzieller Spender Antikörper vorliegen.

Heutzutage wird hierfür der virtuelle PRA-Wert bestimmt. Die vPRA werden unter Berücksichtigung der Phänotyphäufigkeit der als inakzeptabel definierten HLA-Allele (i.d.R. aufgrund von anti-HLA-Antikörpern) innerhalb der Eurotransplant-Spenderpopulation bestimmt (Süsal and Morath, 2015).

Beispiel: Ein bestimmtes HLA-Antigen kommt bei x% innerhalb der Spenderpopulation vor und der Patient besitzt gegen dieses HLA-Antigen Antikörper, so betragen seine vPRA x%. Dies hat zur Folge, dass der Patient wegen der bereits vorhandenen Antikörper gegen dieses HLA-Antigen x% der Spenderorgane aus dieser Spenderpopulation nicht erhalten kann.

Vergleicht man nicht-sensibilisierte (vPRA=0%) mit hoch-sensibilisierten (vPRA≥98%) Patienten, die eine NTx erhalten haben, haben hoch-sensibilisierte Patienten in vielerlei Hinsicht ein schlechteres Ergebnis (Redfield et al., 2016): Hoch-sensibilisierte Patienten haben eine längere postoperative Aufenthaltsdauer. Zudem haben sie ein erhöhtes Risiko für eine verzögerte Transplantatfunktion (Notwendigkeit einer Dialysetherapie innerhalb einer Woche nach NTx). Dabei spielt der Grund der HLA-Sensibilisierung eine große Rolle. Ist ein Patient aufgrund einer bereits erfolgten Transplantation sensibilisiert, ist sein relatives Risiko (RR) für eine verzögerte Transplantatfunktion höher, als wenn ein Patient aufgrund einer Schwangerschaft oder einer Transfusion sensibilisiert wurde (in oben genannter Publikation: RR 1,8 vs. 1,6). Zudem ist der Anteil der Patienten, die innerhalb eines Jahres wegen einer Abstoßungsreaktion behandelt werden müssen, in der Gruppe der hoch-sensibilisierten Organempfänger erhöht (in oben

## Einleitung

genannter Publikation: 10,6% vs. 8,3%). Die 10-Jahres-Transplantatüberlebensrate ist bei hochsensibilisierten Patienten erniedrigt (in oben genannter Publikation: 44% vs. 52%). Auch hier spielt der Grund der HLA-Sensibilisierung eine Rolle. Eine stattgehabte Transplantation geht mit einem höheren Risiko für Transplantatverlust einher als eine Sensibilisierung durch Schwangerschaft oder Transfusion (in oben genannter Publikation: HR 1,6 vs. 1,2).

### 1.4.2 Infektionen nach Nierentransplantation

Infektionen nach einer NTx spielen als Komplikation eine große Rolle und gehören zu den häufigsten Gründen für Mortalität nach NTx (Briggs, 2001). Die notwendige Immunsuppression erhöht die Anfälligkeit gegenüber gewöhnlichen als auch gegenüber opportunistischen Infektionen. Die Prävention von Infektionen sollte einen wichtigen Stellenwert einnehmen, da eine Infektion einerseits das Patientenleben als auch die Transplantatfunktion gefährden kann. Gegen einige typische Erreger, wie z.B. CMV, gibt es etablierte medikamentöse Prophylaktika (Shi et al., 2021) aber nicht alle Infektionen sind vermeidbar. Daher ist es wichtig Infektionen rechtzeitig zu erkennen, was aber dadurch erschwert wird, dass Patienten durch die Immunsuppression klinische Zeichen einer Infektion seltener vorweisen.

Das Risiko eine Infektion zu erleiden, hängt im Wesentlichen von zwei Faktoren ab: Epidemiologische Exposition + Nettozustand der Immunsuppression. Der Nettozustand der Immunsuppression stellt die Gesamtheit der Faktoren dar, die zu einer erhöhten Empfänglichkeit für Infektionen führen (Fishman, 2017).

Abbildung 2 erläutert die Zusammenhänge beispielhaft genauer.

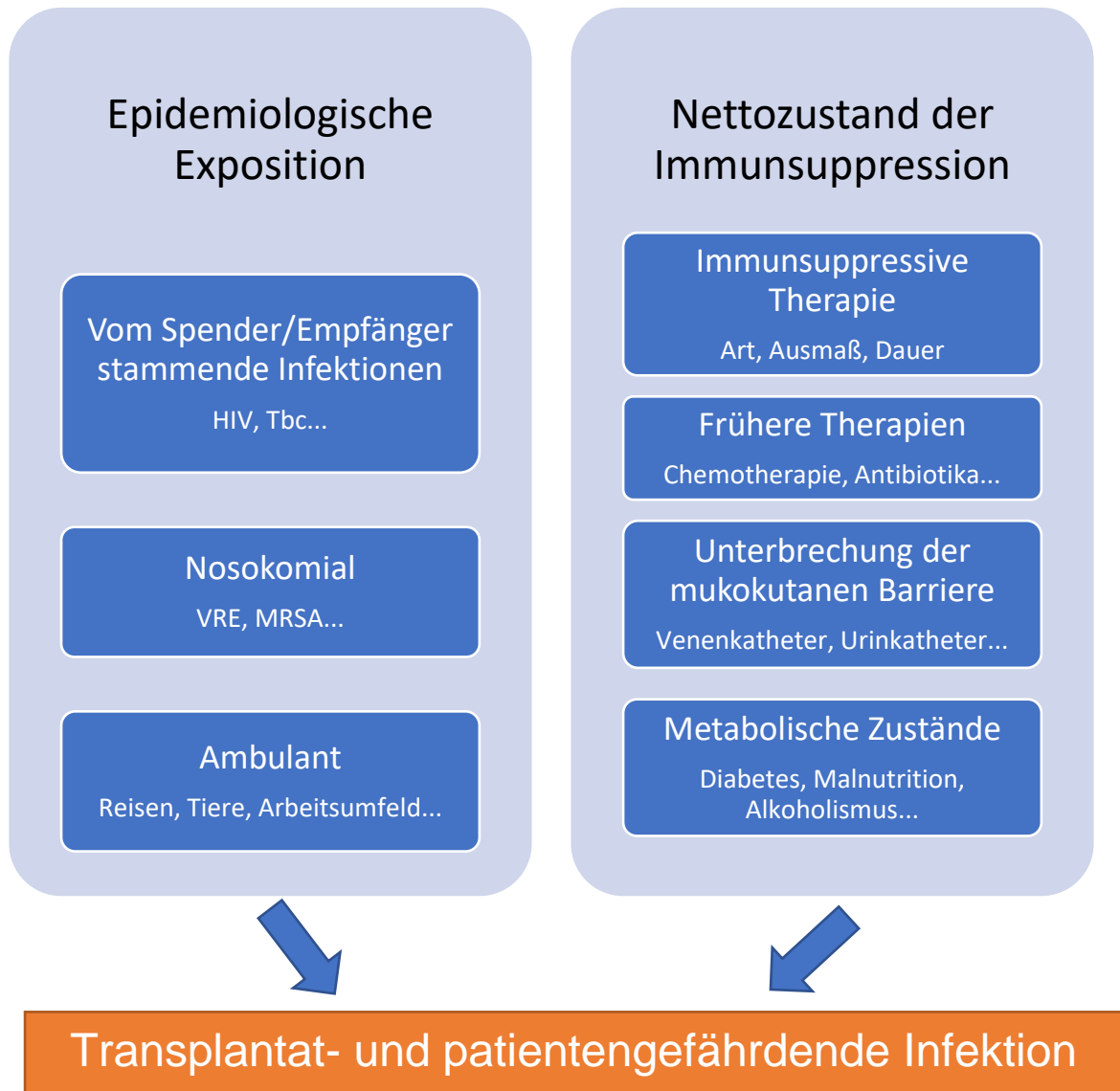


Abbildung 4: Risikoerhöhende Faktoren für eine Infektion nach NTx.  
HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; Tbc: Tuberkulose; VRE: Vancomycin-resistente Enterokokken;  
MRSA: Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus  
Angelehnt an (Fishman, 2017)

Die meisten Infektionen ereignen sich in gut vorhersagbaren Zeitfenstern nach NTx. Man unterteilt folgende drei Zeitfenster: Perioperative Phase (bis 30 Tage nach NTx), intermediäre Phase (1-12 Monate nach NTx), späte Phase (>12 Monate nach NTx). In der perioperativen Phase treten eher nosokomiale oder vom Empfänger/Spender stammende Infektionen auf. Die intermediäre Phase ist gekennzeichnet durch opportunistische und/oder die Aktivierung von latenten Infektionen. In der späten Phase treten häufiger ambulant erworbene Infektionen auf (Fishman, 2017).



### 1.5 Fragestellung

Die NTx ist bei terminaler Niereninsuffizienz hinsichtlich Mortalität und Lebensqualität unter den Nierenersatztherapien für geeignete Patienten das Verfahren der ersten Wahl. Es besteht aber trotz des Einsatzes von Immunsuppressiva grundsätzlich immer die Gefahr einer Abstoßungsreaktion. Eine zu geringe Immunsuppression kann das Auftreten von Abstoßungsreaktionen begünstigen. Eine zu starke Immunsuppression kann schwere Infektionen zur Folge haben, die sowohl den Patienten als auch das Nierentransplantat gefährden können. Je nach Vorgeschichte haben Patienten ein unterschiedlich hohes immunologisches Risiko, welches eine individuell angepasste immunsuppressive Therapie erfordert. Patienten mit einem hohen immunologischen Risiko benötigen eine intensivere Immunsuppression, was jedoch mit einem erhöhten Risiko für (opportunistische) Infektionen einhergehen kann. Das Festlegen einer individuellen immunsuppressiven Therapie ist daher ein Balanceakt, der sorgfältig abgewogen werden muss.

Bislang besteht innerhalb der transplantierenden Zentren weder ein einheitliches Klassifikationssystem für die Einteilung in Risikogruppen hinsichtlich einer Abstoßungsreaktion noch einheitliche Protokolle für die immunsuppressive Therapie. Es wurden viele Studien durchgeführt, die Teilaspekte der Induktionstherapie und der Erhaltungsimmunsuppression thematisierten. Jedoch besteht weiterhin Uneinigkeit über die optimale Induktionstherapie in Abhängigkeit vom immunologischen Risiko.

Am Universitätsklinikum Tübingen (UKT) wurde 2017 mit dem *Tübinger Standard Operating Procedure (SOP): Immunsuppression nach Nieren-/(Pankreas) Transplantation stationär* ein klinikinternes Klassifikationssystem festgelegt, welches sowohl Kriterien für die Einteilung in immunologische Risikoprofile als auch Schemata für die Induktionstherapie und Erhaltungsimmunsuppression in Abhängigkeit vom immunologischen Risiko enthält (vgl. Kap. 2.3). Ziel dieser Studie ist die Evaluation der SOP, ob eine risikoadaptierte Immunsuppression in dieser Form sinnvoll ist. Hierfür wurden

## Einleitung

die Häufigkeit der auftretenden Abstoßungsreaktionen und Komplikationen in den unterschiedlichen Risikogruppen erhoben. Weiterhin wurden weitere verschiedene Endpunkte, wie Transplantatfunktion und Transplantatüberleben, analysiert. Die vorliegende Arbeit soll somit beurteilen, ob die Induktionsprotokolle eine sinnvolle Balance zwischen immunologischem Risiko und Komplikationen bieten können.

## 2 Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv und Studiendesign

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Kohortenanalyse. Dafür wurden Daten von Patienten analysiert und ausgewertet, bei denen am UKT im Zeitraum 01.01.2017 – 04.05.2020 eine NTx durchgeführt wurde.

Die folgenden zwei Ausschlusskriterien wurden definiert:

1. Unter 18 Jahre
2. Fehlende Daten bzw. Laborparameter zur Transplantationsnachsorge

Die erforderlichen Daten wurden aus den digitalisierten Patientenakten des UKT extrahiert. Hierfür wurden relevante interdisziplinäre Arztbriefe, Befunde und Laborwerte von den einzelnen Patienten innerhalb des Nachsorgezeitraums gesichtet. Bei den jährlich regelmäßigen Kontrollterminen, d.h. zu den Zeitpunkten 1, 2 und 3 Jahre nach NTx, wurden bei den Patienten definierte Parameter erhoben. Zudem wurden im gesamten Beobachtungszeitraum Komplikationen erfasst. Der Beobachtungszeitraum endet bei Tod eines Patienten oder bei Transplantatversagen. Zusätzlich wurden immunologische Daten aus den Patientenakten des Zentrums für Klinische Transfusionsmedizin sowie über das Datenregister von Eurotransplant gewonnen.

### 2.2 Ethikvotum

Vor Beginn der Studie wurde ein Ethikantrag bei der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät und des UKT eingereicht. Die Studie wurde als unbedenklich eingestuft und das nachträgliche Einholen des schriftlichen Einverständnisses der Patienten für die retrospektive Datenverarbeitung wurde von der Ethikkommission als nicht notwendig erachtet. Die Ethikkommission stimmte der Studie vollumfänglich zu. Das Votum liegt unter der Projektnummer 796/2020BO2 vor.

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

Die Tübinger Standard Operating Procedure (SOP): *Immunsuppression nach Nieren-/(Pankreas) Transplantation stationär* wurde 2017 am UKT erstellt. Es handelt sich um einen interdisziplinären Konsensus von Nephrologie und Transplantationschirurgie zur Standardisierung des immunsuppressiven Vorgehens in der Induktionstherapie und Erhaltungsimmunsuppression nach Nieren-/Pankreastransplantation am UKT (vgl. Tab. 2).

## Methoden

Tabelle 2: Tübinger SOP Immunsuppression nach Nierentransplantation stationär.  
 SOP: Standard Operating Procedure; NTx: Nierentransplantation; PRA: Panel-reaktive Antikörper; MM: Mismatch; ET: Eurotransplant; CNl: Calcineurininhibitor; CMV: Cytomegalievirus; PJP: Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie; D: Donor; R: Empfänger; HLA: Humanes Leukozytenantigen  
 Simulect: Basiliximab; Thymoglobulin: Antithymozytenglobulin; Urbason: Methylprednisolon; Tac: Tacrolimus; MMF: Mycophenolat mofetil; CS: Corticosteroide  
 modifiziert nach (SOP Immunsuppression nach Nieren-/(Pankreas-) Transplantation stationär des Universitätsklinikums Tübingen)

	Low Risk	Intermediate Risk	High Risk
<b>Definition</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1. NTx</li> <li>PRA &lt;5%</li> <li>MM ≤ 3 (nach ET)</li> <li>nur AB0 inkompatibel</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Re-NTx</li> <li>PRA 5-14%</li> <li>MM &gt; 3</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>HLA inkompatibel</li> <li>PRA ≥ 15%</li> </ul>
<b>Induktion</b>	Simulect 20mg d <sub>0</sub> , d <sub>4</sub> Urbason 500mg d <sub>0</sub> , 250mg d <sub>0,5</sub>	Thymoglobulin 1.5mg/kg d <sub>0</sub> , d <sub>1</sub> , d <sub>2</sub> Urbason 500mg d <sub>0</sub> , 250mg d <sub>0,5</sub>	±Plasmaseparation Alemtuzumab 20mg d <sub>0</sub> Urbason 500mg d <sub>0</sub> , 250mg d <sub>0,5</sub>
<b>Immunsuppression</b>	Tac/MMF/CS	Tac/MMF/CS	Tac/CS; MMF im Verlauf
<b>Start CNl</b>	d <sub>1</sub> (0.1 mg/kg/d)	d <sub>1</sub> (0.1 mg/kg/d)	d <sub>1</sub> (0.1 mg/kg/d)
<b>Zielspiegel ab d<sub>3</sub></b>	8-11ng/ml (strikt)	8-11ng/ml (strikt)	8-11ng/ml (strikt)
<b>Einnahme</b>	nach Blutentnahme, 08:00 Uhr, mind. 30 min vor Frühstück		
<b>Steroid-Taper</b>	d <sub>1</sub> 100mg d <sub>2</sub> 60mg d <sub>3</sub> 30mg d <sub>4</sub> 20mg d <sub>7</sub> 15mg d <sub>10</sub> 10mg d <sub>14</sub> 7.5mg d <sub>21</sub> 5mg	d <sub>1</sub> 100mg d <sub>2</sub> 60mg d <sub>3</sub> 30mg d <sub>4</sub> 20mg d <sub>7</sub> 15mg d <sub>10</sub> 10mg d <sub>14</sub> 7.5mg d <sub>21</sub> 5mg	d <sub>1</sub> 100mg d <sub>2</sub> 60mg d <sub>3</sub> 30mg d <sub>4</sub> 20mg d <sub>7</sub> 15mg d <sub>10</sub> 10mg d <sub>14</sub> 7.5mg d <sub>21</sub> 5mg
<b>Prophylaxen: CMV PJP</b>	alle außer D-/R- ja	alle ja	alle ja

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

Die SOP in der vorliegenden Form galt für den Zeitraum der Auswertung (01.01.2017 – 04.05.2020).

Die Tübinger SOP unterteilt das immunologische Risiko für Abstoßungsreaktionen in 3 Risikogruppen, welche in der Studie miteinander verglichen wurden: Low risk (LR), Intermediate risk (IR), High risk (HR). Die Patienten wurden vor der NTx anhand des SOPs in eine Risikogruppe eingeteilt. Die finale Entscheidung über die Stratifizierung der Induktionstherapie wurde abschließend vom zuständigen Arzt getroffen und konnte je nach Alter, Komorbiditäten und Verfügbarkeit von Alemtuzumab

variieren. Je nach Risikogruppe erhielten die Patienten intra- und/oder postoperativ die zugehörige Induktionstherapie nach SOP. Dabei erhielt die LR-Gruppe Basiliximab, die IR-Gruppe ATG und die HR-Gruppe Alemtuzumab in einem festgelegten Schema.

In der LR- und der IR-Gruppe bestand die Erhaltungssimmunsuppression nach NTx aus Tacrolimus, Mycophenolat mofetil und Corticosteroiden. In der HR-Gruppe aus Tacrolimus und Prednisolon im Anschluss an die NTx und Mycophenolat mofetil im Verlauf.

Die Patienten der HR-Gruppe erhielten ggf. präoperativ eine Plasmapherese, sofern ein Dialysezugang vorhanden war.

Eine Prophylaxe gegen CMV wurde mit Valganciclovir 450mg, adaptiert an die Nierenfunktion, durchgeführt. Patienten aus der LR-Gruppe erhielten eine Prophylaxe gegen CMV bei positiver Empfänger- und Spenderkonstellation (R+/D+) und bei Mismatch-Konstellationen (R-/D+ und R+/D-). Patienten, die depletierende Antikörper erhalten haben, erhielten immer eine CMV-Prophylaxe. Die Dauer der Prophylaxe betrug 3 Monate, außer bei der Konstellation R-/D+, bei der der Zeitraum der Prophylaxe 6 Monate betrug. Eine Prophylaxe gegen PJP wurde durch die Gabe von Cotrimoxazol für 6 Monate durchgeführt. Alle Patienten aus allen Gruppen erhielten eine Prophylaxe gegen PJP.

### 2.4 Erhobene Parameter

#### Patientencharakteristika

- Alter, Geschlecht, Body-mass-Index (BMI), Anzahl der bereits erfolgten NTx, maximale Panel-reaktive Antikörper (PRAMax), Nachsorgezeitraum

#### Transplantationscharakteristika

- Anzahl Postmortal-/Lebendspenden (PS/LS), Anzahl der humanen Leukozytenantigen (HLA) Mismatches (MM) der Klassen I und II, kalte

## Methoden

Ischämiezeit (KIZ), warme Ischämiezeit (WIZ), Anzahl der Patienten mit einer Plasmapherese/Immunadsorption vor NTx

### Transplantatfunktion

- Anzahl der Patienten mit einer verzögerten Transplantatfunktion, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR), Serumkreatinin

Eine verzögerte Transplantatfunktion lag vor, wenn eine Dialysebehandlung innerhalb von einer Woche nach NTx notwendig war; analog zur Definition von (Mannon, 2018).

Die eGFR wurde anhand der Formel der Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) berechnet (Levey et al., 2009).

### Leukopenie und Lymphopenie

- Anteil der Patienten mit einer Leukopenie (definiert als  $<3800$  Leukozyten/ $\mu\text{l}$  Blut) und mit einer schweren Leukopenie (definiert als  $<1000\mu\text{l}$  Leukozyten/ $\mu\text{l}$  Blut) im ersten Jahr, Dauer von NTx bis zur ersten Leukopenie, minimale Leukozytenanzahl/ $\mu\text{l}$  Blut
- Anteil der Patienten mit einer Lymphopenie (definiert als  $<1100$  Lymphozyten/ $\mu\text{l}$  Blut) und mit einer schweren Lymphopenie (definiert als  $<200$  Lymphozyten/ $\mu\text{l}$  Blut) im ersten Jahr, Dauer von NTx bis zur ersten Lymphopenie

Leukopenien und Lymphopenien wurden gewertet, sobald ein Patient den Wert einmal innerhalb des Beobachtungszeitraums unterschritten hat. Ein Patient konnte für eine Leukopenie und eine Lymphopenie nur einmal gezählt werden. Leuko- und Lymphopenien wurden nur im ersten Jahr nach NTx bzw. nach Induktionstherapie erfasst.

### Abstoßungsreaktion

- Anzahl der Patienten mit einer histologisch gesicherten akuten Abstoßung (BPAR)

Abstoßungen wurden nach der Banff-Klassifikation in T-Zell-vermittelte (TCMR) und Antikörper-vermittelte (ABMR) akute Abstoßungsreaktionen unterteilt (Roufosse et al., 2018). Borderlineabstoßungen wurden nicht als BPAR gewertet.

### Transplantatüberleben/Transplantatverlust

- Anzahl der Patienten mit Transplantatversagen jeglicher Ursache und Transplantatversagen ohne Tod, Dauer von NTx bis Transplantatverlust

Ein Transplantatverlust lag vor, sobald wieder eine dauerhafte Dialysemaßnahme notwendig wurde. Dabei entspricht das Datum des Transplantatverlustes dem Wiederbeginn der langfristigen Dialysetherapie. Das Versterben eines Transplantatempfängers mit funktionierendem Transplantat wurde ebenfalls als Transplantatverlust (in der Gruppe jeglicher Ursache) gewertet.

### Infektionen

- Komplizierte Harnwegsinfektionen (HWIs), definiert als HWIs, die eine stationäre Behandlung notwendig machten oder während eines stationären Aufenthalts erworben wurden (n)
- Opportunistische Infektionen (n)
  - Viral: Cytomegalievirus (CMV), Epstein-Barr-Virus (EBV), BK-Virus (BKV), Polyomavirus-assoziierte Nephropathie (PVAN)
  - Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie (PJP)



## Methoden

- Sonstige Infektionen: respiratorisch, gastrointestinal, unklarer Fokus, Sepsis, weitere Infektionen (n)

HWIs und sonstige Infektionen wurden gewertet, wenn eine stationäre Behandlung erforderlich war oder wenn sie während eines stationären Aufenthalts erworben wurden. Eine Urosepsis wurde als HWI und nicht als Sepsis gewertet. HWIs wurden als HWIs/Patient/Jahr angegeben. Die Erfassung von Infektionen wurde auf die ersten 2 Jahre nach NTx begrenzt.

Eine Infektion mit CMV wurde durch eine Polymerase-Kettenreaktion (PCR) aus verschiedenem Material (EDTA-Blut, bronchoalveoläre Lavage, Stuhl) diagnostiziert. EBV und BKV wurden mittels PCR aus EDTA-Blut und eine PVAN histologisch mittels Immunhistochemie nachgewiesen. Die opportunistischen Infektionen viraler Genese wurden während des gesamten Beobachtungszeitraums erfasst.

Bei Infektionen mit unklarem Fokus konnten zwar Keime in der Blutkultur nachgewiesen werden, jedoch ergaben das klinische Erscheinungsbild der Patienten und die Bildgebung keinen Anhalt für einen Fokus.

### Prädiabetes/Posttransplantationsdiabetes (PTDM)

- Nüchternblutzucker, glykiertes Hämoglobin A1c (HbA1c)

Im Beobachtungszeitraum wurde zudem das Auftreten eines PTDMs oder Prädiabetes erfasst. Der Begriff PTDM beschreibt jeden Diabetes mellitus, der im Zeitraum nach einer Transplantation neu diagnostiziert wird. Bei Patienten, welche die Kriterien des Diabetes mellitus nicht erfüllen, aber dennoch erhöhte Glucoseparameter aufweisen, wird der Begriff Prädiabetes verwendet (Sharif et al., 2014). Für die Diagnose des Prädiabetes und des PTDM wurden die Kriterien von der American Diabetes Association angewendet (American Diabetes Association, 2019). In unserer Analyse wurden hierfür der

## Methoden

Nüchternblutzucker und der HbA1c herangezogen, die Kriterien hierfür sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Da transiente Posttransplantations-Hyperglykämien nach OP sehr häufig sind (Chakkerla et al., 2009), sollte die Diagnose des Prädiabetes und des PTDM erst erfolgen, wenn die Patienten unter einer stabilen Erhaltungssimmunsuppression sind, eine stabile Transplantatfunktion vorweisen und keine Infektionen vorliegen (Sharif et al., 2014). Zudem sollten stabile Blutzuckerverhältnisse vorliegen. Daher wurden in Rahmen dieser Studie nur Nüchternblutzucker- und HbA1c-Werte für die Diagnosen PTDM oder Prädiabetes berücksichtigt, die mindestens 9 Monate nach NTx gemessen wurden.

*Tabelle 3: Verwendete Diagnosekriterien für Prädiabetes und Diabetes mellitus analog der American Diabetes Association (American Diabetes Association, 2019).  
HbA1c: Glykiertes Hämoglobin A1c*

	Normal	Prädiabetes	Diabetes mellitus
Nüchternblutzucker	<b>&lt;100 mg/dl</b>	<b>100-126 mg/dl</b>	<b>≥126 mg/dl</b>
HbA1c	<b>&lt;5,7 %</b>	<b>5,7-6,4 %</b>	<b>≥6,5 %</b>

### 2.5 Statistische Auswertung

Das Programm Excel (Microsoft, Version 2104) diente zur Erstellung von Tabellen und Diagrammen sowie der deskriptiven Statistik. Deskriptive Daten sind als Mediane [Interquartilsabstand] bzw. als Häufigkeiten (Anteil in %) angegeben. Bei der Auswertung wurden für stetige Variablen für jede Gruppe der Medianwert und der Interquartilsabstand ermittelt, für diskrete Variablen wurden Häufigkeiten (N) sowie prozentuale Anteile (%) angegeben. Die Medianwerte und die (prozentualen) Häufigkeiten der drei Gruppen wurden miteinander verglichen und auf Unterschiede geprüft. Hierfür wurde der Kruskal-Wallis-Test für nicht-parametrische Daten angewendet. Bei diskreten Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test angewendet. Kaplan-Meier-Kurven

## Methoden

wurden anhand des Log-Rank-Tests statistisch überprüft. Es wurde ein Signifikanzniveau von  $\alpha=0,05$  festgelegt.

### **3 Ergebnisse**

Teile der folgenden Ergebnisse wurden bereits in Eisinger et al., 2023 veröffentlicht (s. Kap. 8).

#### **3.1 Patientencharakteristika**

Innerhalb des Zeitraumes 01.01.2017 – 04.05.2020 erhielten 144 Patienten eine NTx. 18 Patienten wurden aus der Auswertung/Analyse ausgeschlossen: 14 Transplantierte waren minderjährig. Bei 3 Patienten war die Transplantation unmittelbar nicht erfolgreich. Dabei wurde bei einem erwachsenen Patienten die Transplantatniere im selben Aufenthalt aufgrund einer Gefäßverletzung in einer Revisions-Operation wieder explantiert. Bei einem anderen Patienten nahm die Transplantatniere ihre Funktion nicht auf („primary non-function“). Ein Transplantat wurde wegen einer venösen Gefäßverletzung und unstillbaren Blutung des Transplantats intraoperativ unmittelbar wieder explantiert. Für einen Fall liegen keine Nachsorgedaten vor, da der Patient direkt im Anschluss an die Transplantation umgezogen ist.

Somit konnten insgesamt 126 Patienten in die Studie eingeschlossen werden (vgl. Abb.2). Der Nachsorgezeitraum betrug für das gesamte Patientenkollektiv 1,9 [2,5-1,0] Jahre.

## Ergebnisse

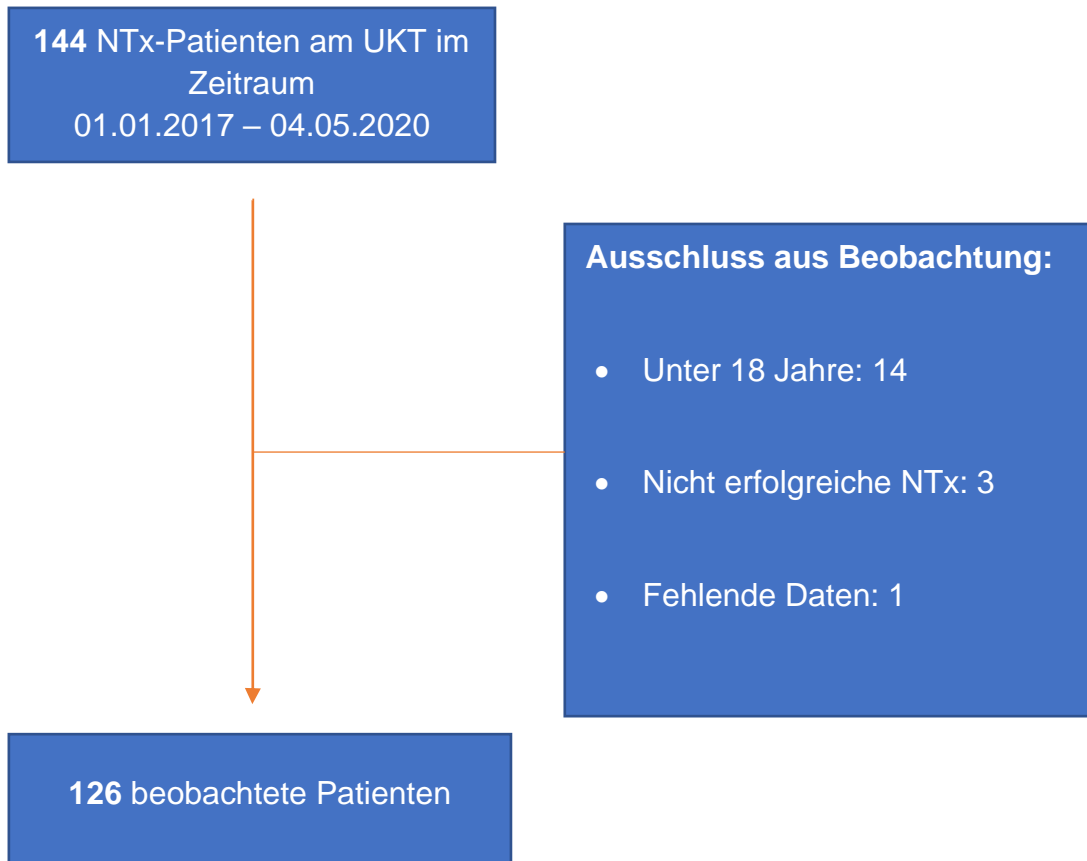


Abbildung 2: Flussdiagramm der beobachteten Patienten.  
NTx: Nierentransplantation; UKT: Universitätsklinikum Tübingen

Tabelle 4 zeigt die Patientencharakteristika der 126 in die Studie aufgenommenen Patienten. Sie sind dabei in ihre jeweilige Risikogruppe nach dem *SOP: Immunsuppression nach Nierentransplantation stationär* (vgl. Kapitel 2.3) eingeteilt.

Die drei Risikogruppen hatten eine Gruppengröße von 69/42/15 (LR/IR/HR) Patienten. Davon waren 23/19/8 weiblich und 46/23/7 männlich. In der LR-Gruppe war das Alter mit 62 [50-67] Jahren am höchsten, in der IR-Gruppe mit 49 [39,3-62] Jahren am niedrigsten und in der HR-Gruppe lag das Alter mit 59 [50,5-65] Jahren dazwischen. Der BMI betrug in den Gruppen 25,7 [22,6-29,8] kg/m<sup>2</sup>, 23,2 [20,7-26,5] kg/m<sup>2</sup> und 24,4 [22,9-28,4] kg/m<sup>2</sup>. In der LR-Gruppe waren es bei 64 Patienten eine Ersttransplantation und bei 5 Patienten eine Zweittransplantation. Bei der IR-Gruppe erhielten 35 Patienten eine

## Ergebnisse

Ersttransplantation und 7 eine Zweittransplantation. In der HR-Gruppe erhielten 7 Patienten eine Ersttransplantation, 5 eine Zweittransplantation und 3 eine Dritttransplantation. Die Maximalwerte der Panel-reaktiven Antikörper der Patienten betragen in der LR- und in der IR-Gruppe im Median 0 [0-0] %, in der HR-Gruppe 78,9 [55,5-86,2] %.

*Tabelle 4: Patientencharakteristika*

*Daten sind als absolute Zahlen oder als Median [Interquartilsabstand] angegeben.*

*LR: Low risk; IR: Intermediate risk; HR: High risk; w: Weiblich; m: Männlich; BMI: Body-Mass-Index; PRA max: Maximale Panel-reaktive- Antikörper*

*Modifiziert nach (Eisinger et al., 2023)*

Patientencharakteristika	LR	IR	HR	p
Anzahl	69	42	15	
Geschlecht (w/m)	23/46	19/23	8/7	0,238
Alter (Jahre)	62 [50-67]	49 [40,3-62]	59 [50,5-65]	<b>0,018</b>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25,7 [22,6-29,8]	23,2 [20,7-26,5]	24,4 [22,9-28,4]	<b>0,028</b>
Anzahl der Transplantation				
1.	64	35	7	<b>&lt;0,001</b>
2.	5	7	5	<b>0,021</b>
3.	0	0	3	<b>&lt;0,001</b>
PRA max. (%)	0 [0-0]	0 [0-0]	78,9 [55,5-86,2]	<b>&lt;0,001</b>
Nachsorgezeitraum (Jahre)	1,7 [1,0-2,6]	1,7 [1,0-2,1]	1,9 [1,2-2,6]	0,711

### 3.2 Transplantationscharakteristika

Die Transplantationscharakteristika sind in Tabelle 5 aufgeführt. Hinsichtlich der Modalität der Nierenspenden handelte es sich in der LR-Gruppe bei 50 Transplantationen um eine postmortale NTx (72%) und bei 19 um Lebendspenden (28%). In der IR-Gruppe waren es 27 postmortale NTx (64%) und 15 Lebendspenden (36%). In der HR-Gruppe waren es 13 postmortale NTx (87%) und 2 Lebendspenden (13%).

Die Anzahl der HLA Mismatches der Klasse I (A+B) und II (DR+DQ) in den jeweiligen Gruppen sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Die KIZ betrug in der LR-Gruppe 6,5 [2,8-11,6] Stunden. In der IR-Gruppe war die KIZ mit 5,6 [2,8-11,5] Stunden am kürzesten und in der HR-Gruppe mit 10,8 [8,4-11,7] Stunden am längsten. Die WIZ war in allen drei Risikogruppen mit 0,5 [0,4-0,6] Stunden identisch.

Präoperativ erhielten 5 Patienten aus der LR-Gruppe eine Plasmapherese bzw. eine Immunadsorption. Es handelte sich dabei bei allen Patienten um Empfängerconditionierungen bei AB0-inkompatiblen Lebendspenden. In der IR-Gruppe waren es 4 Patienten. Hiervon handelte es sich bei 2 Patienten um Empfängerconditionierungen bei AB0-inkompatiblen Lebendspenden. Bei 1 Patienten handelte es sich um eine Empfängerconditionierung vor HLA-inkompatibler Nierenlebendspende. Bei 1 Patienten lag präoperativ eine breite Sensibilisierung gegen HLA-Antigene der Klasse I und II vor, dieser Patient erhielt eine Plasmapherese. Wegen der breiten Sensibilisierung wäre dieser Patient in die HR-Gruppe. Zum Zeitpunkt der NTx war Alemtuzumab nicht verfügbar, weswegen der Patient abweichend vom Protokoll mit ATG induziert wurde. In der HR-Gruppe waren es 5 Patienten. Hiervon handelte es sich bei 2 Patienten um Empfängerconditionierungen bei AB0-inkompatiblen Lebendspenden. Bei 3 Patienten handelte es sich um eine Plasmapherese im Rahmen des SOP: *Immunsuppression nach Nieren-/(Pankreas) Transplantation stationär* (vgl. Kap. 2.3).

## Ergebnisse

Tabelle 5: Transplantationscharakteristika

Daten sind als absolute Zahlen oder als Median [Interquartilsabstand] angegeben.

LR: Low risk; IR: Intermediate risk; HR: High risk; PS: Postmortalspende; LS: Lebendspende; MM: Mismatch; HLA: Humanes Leukozytenantigen; KIZ: Kalte Ischämiezeit; WIZ: Warme Ischämiezeit; PP: Plasmapherese; IA: Immunadsorption

Modifiziert nach (Eisinger et al., 2023)

Transplantationscharakteristika	LR	IR	HR	p
Anzahl PS / LS	50/19	27/15	13/2	0,248
Anzahl MM HLA Klasse I (A+B)	4 [3-5]	5 [4-5]	3 [3-4]	0,086
Anzahl MM HLA Klasse II (DR+DQ)	2 [2-3]	3 [2-4]	2 [1-2]	<b>0,023</b>
KIZ (h)	6,5 [2,8-11,6]	5,6 [2,8-11,5]	10,8 [8,4-11,7]	0,171
WIZ (h)	0,5 [0,4-0,6]	0,5 [0,4-0,6]	0,5 [0,4-0,6]	0,880
Anzahl Patienten mit PP/IA vor NTx	5 (7)	4 (10)	5 (33)	

### 3.3 Transplantatfunktion

#### 3.3.1 Verzögerte Transplantatfunktion

Bei 11 Patienten (16%) in der LR-Gruppe nahm die Transplantatniere ihre Funktion verzögert auf. In der IR-Gruppe waren es 2 und in der HR-Gruppe 4 Patienten (5%, 27%) (vgl. Abb. 4). Die Signifikanztestung ergab einen p-Wert von  $p=0,070$ .



## Ergebnisse

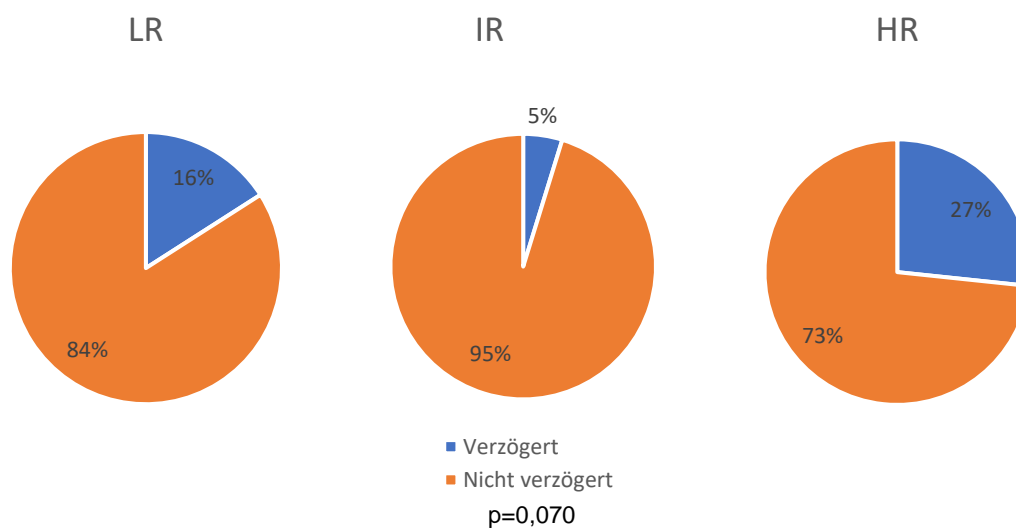


Abbildung 5: Anteil der Patienten mit einer verzögerten Transplantatfunktion. LR: Low risk IR: Intermediate risk; HR: High risk

### 3.3.2 eGFR und Serumkreatinin

Bei Entlassung betrug das Serumkreatinin in den Gruppen 1,7 [1,4-2,2] mg/dl, 1,6 [1,1-1,9] mg/dl, 1,5 [1,4-3,2] mg/dl und die eGFR 37 [31-52] ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 44 [33-63] ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 41 [20-49] ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Die Signifikanztestung ergab für das Serumkreatinin bei Entlassung einen p-Wert von p=0,051 und für die eGFR bei Entlassung einen p-Wert von **p=0,023**. Der paarweise Vergleich ergab für die eGFR bei Entlassung folgende p-Werte: **0,017** (LR vs. IR), 0,428 (LR vs. HR), **0,031** (IR vs. HR).

Zwischen Entlassung und letztem Nachsorgetermin kam es in allen Gruppen zu einem Anstieg der eGFR. Das Serumkreatinin und die eGFR zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups betrug 1,5 [1,3-1,9] mg/dl, 1,2 [1,0-1,5] mg/dl, 1,5 [1,3-2,7] mg/dl bzw. 47 [33-58] ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 58 [46-76] ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 44 [22-55] ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Die Signifikanztestung ergab für das Serumkreatinin und für die eGFR zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups einen p-Wert von jeweils **p=0,018** und **p=0,008**. Der paarweise Vergleich ergab für die eGFR zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups folgende p-Werte: **0,008** (LR vs. IR), 0,350 (LR vs. HR), **0,013** (IR vs. HR).

## Ergebnisse

Insgesamt war zur Entlassung die eGFR des Transplantats nach Lebendspende höher als nach einer Postmortalspende. Die eGFR zur Entlassung nach Lebendspende betrug 52 [41-67] ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und nach Postmortalspende 37 [26-50] ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (p<**0,001**).

Eine stratifizierte Signifikanzanalyse nach Modalität der Spende bzgl. der eGFR zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups ergab für die Modalität postmortale Nierenspende einen p-Wert von p=0,133. Bei den Lebendspenden betrug **p=0,026**. Der paarweise Vergleich der Gruppen bei den Lebendspenden ergab folgende p-Werte: 0,160 (LR vs. IR), **0,027** (LR vs. HR), **0,031** (IR vs. HR).

Abbildung 6 zeigt die eGFR der drei Risikogruppen bei Entlassung und bei der letzten Nachsorgeuntersuchung im Vergleich.

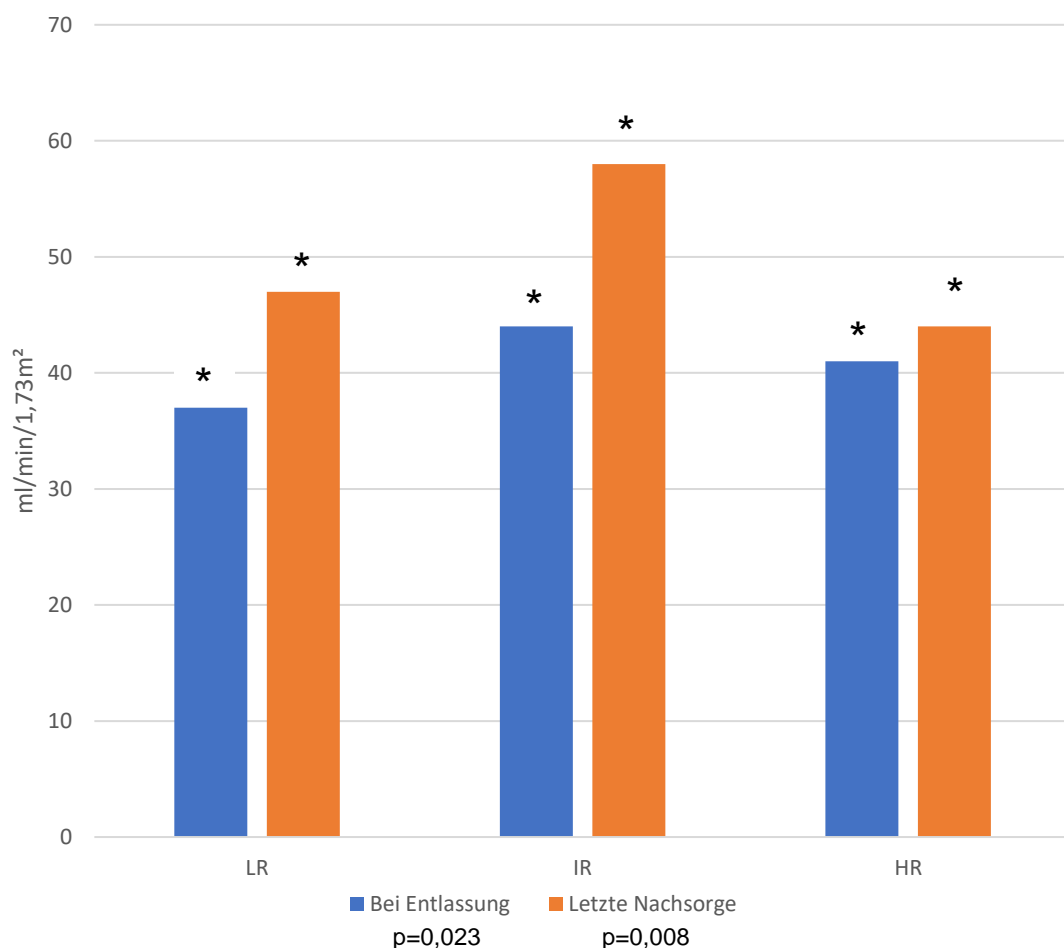


Abbildung 6: eGFR (nach CKD-EPI) bei Entlassung und bei der letzten Nachsorgeuntersuchung im Vergleich.

LR: Low risk; IR: Intermediate risk; HR: High risk

### 3.4 Leukopenien und Lymphopenien

#### 3.4.1 Leukopenien

Innerhalb des ersten Jahres nach NTx hatten in der LR-Gruppe 39 von 69 Patienten (57%) eine Leukopenie (<3800 Leukozyten/ $\mu$ l Blut). Davon hatte 1 Patient (1%) eine schwere Leukopenie (<1000 Leukozyten/ $\mu$ l Blut). In der IR-Gruppe hatten 32 von 42 Patienten (76%) eine Leukopenie. Davon hatte 1 Patient (2%) eine schwere Leukopenie. In der HR-Gruppe hatten 14 von 15 Patienten (93%) eine Leukopenie. In der HR-Gruppe gab es keine schwere Leukopenie. Die Signifikanztestung ergab für die Leukopenie einen p-Wert von **p=0,008** und für die schwere Leukopenie einen p-Wert von p=0,811.

Die Zeitdauer zwischen NTx und Auftreten der ersten Leukopenie unterschied sich in den drei Gruppen folgendermaßen: In der LR-Gruppe betrug die Zeit bis zur ersten Leukopenie 45 [12-129] Tage und war somit die längste Zeitdauer innerhalb der drei Risikogruppen. In der IR-Gruppe war die Zeitdauer mit 3 [3-27] Tagen am kürzesten. In der HR-Gruppe betrug die Dauer 18 [7-26] Tage. Betrachtet man die Minima der Leukozytenanzahl/ $\mu$ l Blut so betrug das Minimum in der LR-Gruppe 2900 [2090-3480] Leukozyten/ $\mu$ l, in der IR-Gruppe 2390 [1878-3040] Leukozyten/ $\mu$ l und in der HR-Gruppe 2540 [2175-2688] Leukozyten/ $\mu$ l. Die Signifikanztestung ergab für die Zeitdauer zwischen NTx und Auftreten der ersten Leukopenie einen p-Wert von **p<0,001** und für die Minima der Leukozytenanzahl/ $\mu$ l Blut einen p-Wert von p=0,122.

Abbildung 7 veranschaulicht den Anteil an Patienten in den Gruppen, die von einer Leukopenie bzw. schweren Leukopenie betroffen waren, sowie die Zeitdauer bis zum Auftreten der ersten Leukopenie.

## Ergebnisse

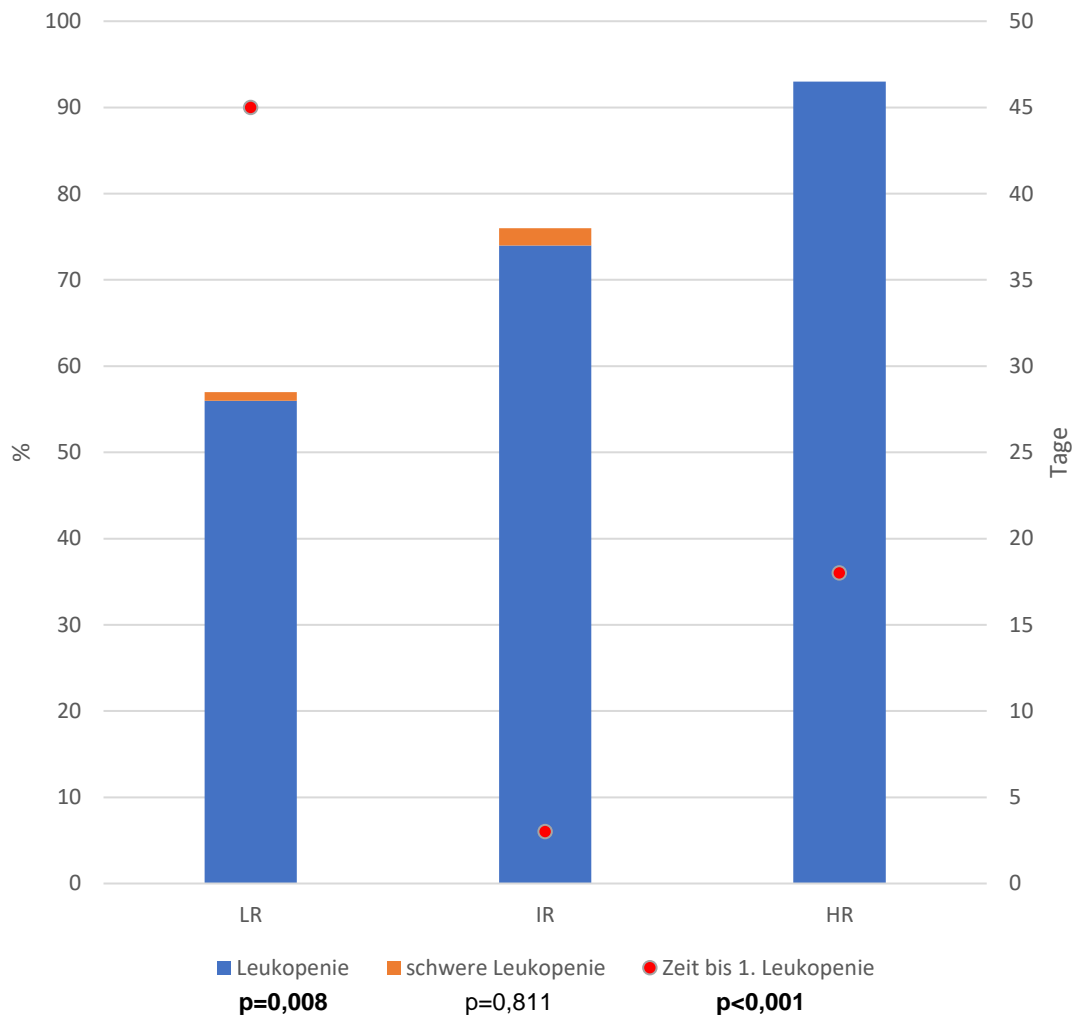


Abbildung 7: Anteil der Patienten mit einer Leukopenie und schweren Leukopenie innerhalb eines Jahres nach NTx und Zeit bis zur ersten Leukopenie.  
(Leukopenie: <3800 Leukozyten/ $\mu$ l Blut; Schwere Leukopenie <1000 Leukozyten/ $\mu$ l Blut)  
LR: Low risk IR: Intermediate risk; HR: High risk

### 3.4.2 Lymphopenien

Im ersten Jahr nach NTx konnte bei einer Mehrzahl der Patienten aller drei Risikogruppen eine Lymphopenie (<1100 Lymphozyten/ $\mu$ l Blut) beobachtet werden. Es waren 60 von den 69 Patienten (87%) aus der LR-Gruppe betroffen. In der IR- und HR-Gruppe konnte bei jedem Patienten (jeweils 100%) eine Lymphopenie festgestellt werden. Der Anteil an Patienten mit einer schweren Lymphopenie (<200 Lymphozyten/ $\mu$ l Blut) stieg mit höherer Risikogruppe an. In der LR-Gruppe handelte es sich bei 8 Patienten (12%) um eine schwere Form.

## Ergebnisse

In den Gruppen, die mit depletierenden Antikörpern induziert wurden, waren in der IR-Gruppe 35 von 42 Patienten (83%) und in der HR-Gruppe war mit 15 von 15 (100%) jeder Patient von einer schweren Lymphopenie betroffen. Die Signifikanztestung ergab für die Lymphopenie einen p-Wert von **p=0,018** und für die schwere Lymphopenie einen p-Wert von **p<0,001**.

Die Zeitdauer zwischen NTx und Auftreten der ersten Lymphopenie unterschied sich in den drei Gruppen folgendermaßen: In der LR-Gruppe betrug die Zeit bis zur ersten Lymphopenie 3 [2-6] Tage. In der IR-Gruppe betrug die Zeit 4 [1-6] Tage und war somit die längste Zeitdauer innerhalb der drei Risikogruppen. In der HR-Gruppe war die Zeitdauer mit 2 [2-4] Tagen am kürzesten. Die Signifikanztestung ergab für die Zeitdauer zwischen NTx und Auftreten der ersten Lymphopenie einen p-Wert von p=0,564.

Abbildung 8 veranschaulicht den Anteil an Patienten in den Gruppen, die von einer Lymphopenie bzw. schweren Lymphopenie betroffen waren, sowie die Zeitdauer bis zum Auftreten der ersten Lymphopenie.

## Ergebnisse

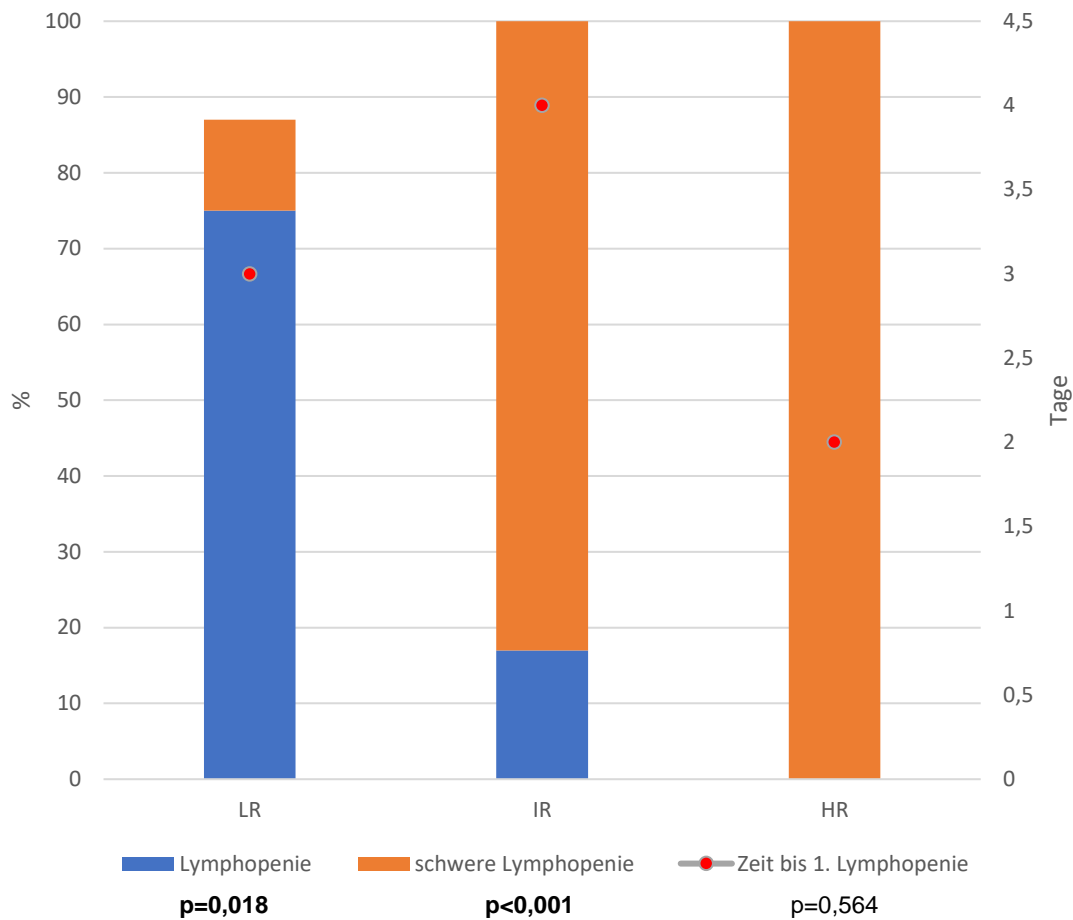


Abbildung 8: Anteil der Patienten mit einer Lymphopenie und schweren Lymphopenie innerhalb eines Jahres nach NTx und Zeit bis zur ersten Lymphopenie. (Lymphopenie: <1100 Lymphozyten/ $\mu$ l Blut; Schwere Lymphopenie: <200 Lymphozyten/ $\mu$ l Blut) LR: Low risk IR: Intermediate risk; HR: High risk

### 3.5 Erhaltungssimmunsuppression

Tabelle 6 zeigt die Erhaltungssimmunsuppression in den jeweiligen Gruppen zum Zeitpunkt der letzten Nachsorgeuntersuchung. Die Bestandteile der Erhaltungssimmunsuppression wurden in Kapitel 2.3 erläutert. Je nach Verträglichkeit wurden diese im Verlauf auf andere Präparate umgestellt. Daher wurde die letzte Nachsorgeuntersuchung als Zeitpunkt der Datenerhebung festgelegt.

Unter den Calcineurininhibitoren war Tacrolimus das am häufigsten eingesetzte Präparat (52%-60%). Der häufigste Antimetabolit war Mycophenolat mofetil

## Ergebnisse

(79%-84%). mTOR-Inhibitoren oder Belatacept erhielten 5%-10% der Patienten.

*Tabelle 6: Anzahl und Anteil der Patienten mit ihrer jeweiligen Erhaltungssimmunsuppression in der letzten Nachsorgeuntersuchung.*

*Daten sind als absolute Zahlen (Anteil in %) angegeben.*

*LR: Low risk; IR: Intermediate risk; HR: High risk; m-TOR: Mammalian Target of Rapamycin*

Erhaltungssimmunsuppression	LR	IR	HR
Calcineurininhibitoren			
Tacrolimus	41 (59)	22 (52)	9 (60)
Retardiertes Tacrolimus	5 (7)	3 (7)	1 (7)
LCP-Tacrolimus	9 (13)	9 (21)	5 (33)
Ciclosporin A	4 (6)	3 (7)	0
Antimetabolite			
Mycophenolat mofetil	58 (84)	33 (79)	14 (93)
Azathioprin	4 (6)	3 (7)	0
m-TOR Inhibitoren			
Sirolimus	5 (7)	3 (7)	0
Everolimus	5 (7)	4 (10)	1 (7)
Belatacept	0	2 (5)	0

### 3.6 Abstoßungen

Während des Nachsorgezeitraums sind in allen drei Gruppen Fälle von BPARs aufgetreten. Der Anteil an Patienten mit einer BPAR war in der LR-Gruppe mit 7 Patienten (10%) am höchsten. Die IR-Gruppe hatte 3 Patienten (7%) mit einer BPAR. Die BPARs waren in diesen Fällen alle TCMRs. In der HR-Gruppe gab es 1 Patienten (7%) mit einer BPAR, welche Antikörper-vermittelt war. Die

## Ergebnisse

Signifikanztestung ergab für die BPAR-Rate einen p-Wert von  $p=0,824$ . Zum Zeitpunkt 1 Jahr nach NTx betrug die BPAR-Rate jeweils 10,3%; 5,9%; 7,1%.

Abbildung 9 zeigt den Anteil an Patienten mit einer BPAR in den einzelnen Gruppen im Vergleich.

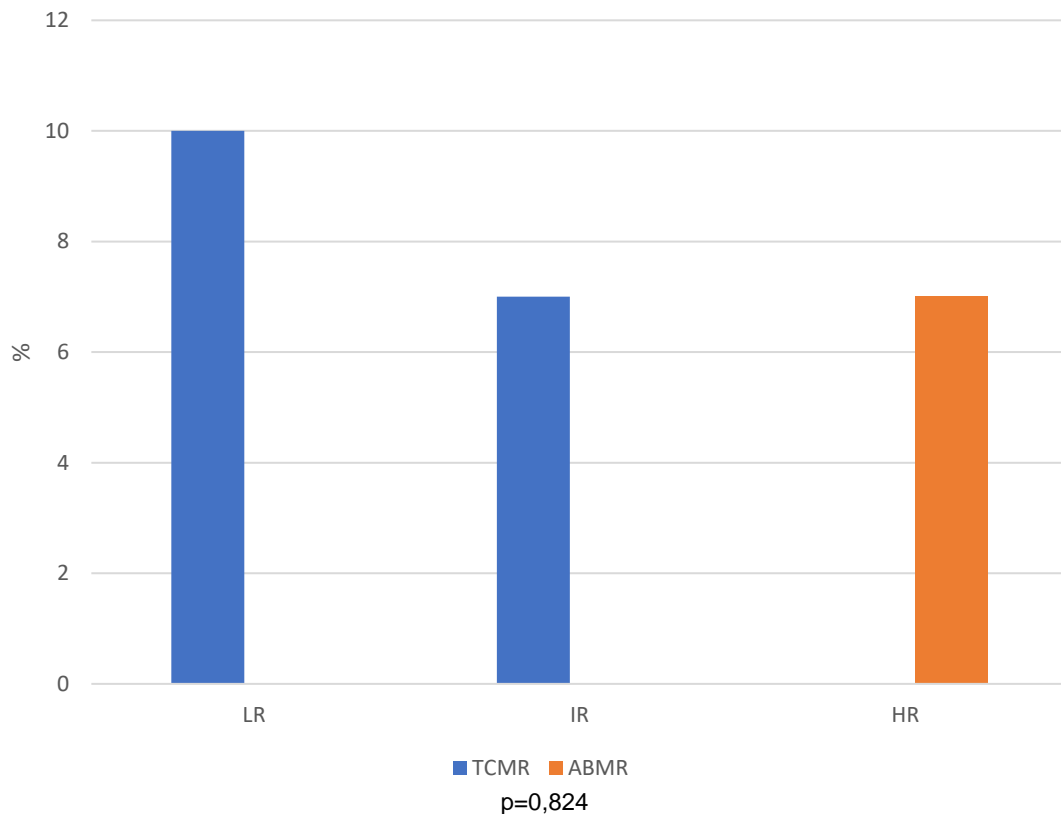


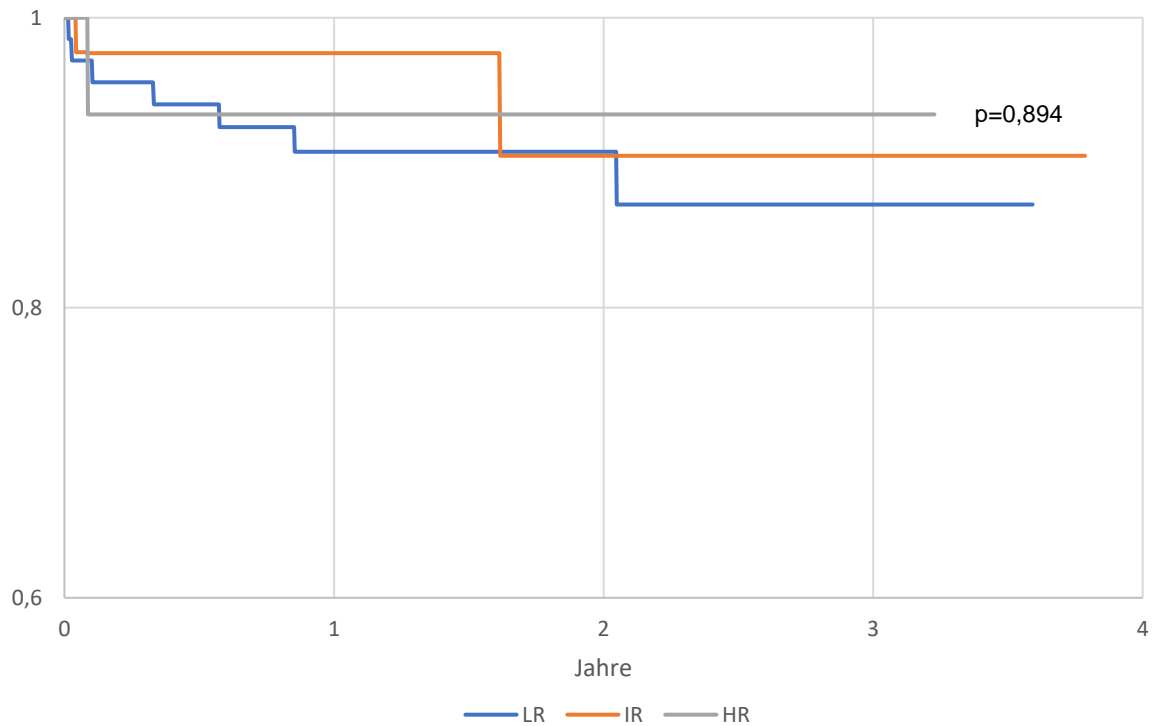
Abbildung 9: Anteil der Patienten mit einer BPAR in den drei Risikogruppen.  
LR: Low risk; IR: Intermediate risk; HR: High risk; TCMR: T-cell mediated rejection; ABMR: Antibody-mediated rejection

Die abstoßungsfreie Überlebensrate betrug für 1 Jahr jeweils 90,8%; 95,2%; 93,3%, für 3 Jahre jeweils 87,1%; 90,5%; 93,3%. Die Signifikanztestung ergab für die abstoßungsfreie Überlebensrate einen p-Wert von  $p=0,894$ .

Abbildung 10 stellt das abstoßungsfreie Überleben anhand einer Kaplan-Meier-Kurve dar.



## Ergebnisse



LR	52	28	10
IR	32	15	3
HR	13	7	3

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für das abstoßungsfreie Überleben.  
LR: Low risk; IR: Intermediate risk; HR: High risk

### 3.7 Transplantatüberleben

#### 3.7.1 Transplantatverlust

Von den 69 Patienten in der LR-Gruppe haben 7 Patienten (10%) ihr Transplantat verloren. Davon sind 3 Patienten (7%) während des Nachsorgezeitraumes verstorben. Ein Patient verstarb 7 Tage nach NTx an den Folgen eines Hinterwandinfarkts. Ein Patient verstarb 139 Tage nach NTx durch ein Multiorganversagen und ein ARDS durch eine ambulant erworbene

## Ergebnisse

Pneumonie mit Nachweis von *Pneumocystis jirovecii*. Ein Patient verstarb 595 Tage nach NTx durch ein Multiorganversagen bei Sepsis mit Nachweis von *Cryptococcus neoformans*. Die anderen Ursachen für Transplantatversagen waren eine Sepsis im Rahmen einer Spondylodiszitis, ein multifaktorielles Geschehen bestehend am ehesten aus Abstoßung und Infekt, bei einem Patienten versagte das Transplantat wegen eines Acute Respiratory Distress Syndromes als Komplikation einer Infektion mit SARS-CoV-2, und eine PVAN. Betrachtet man Transplantatverlust ohne Tod, haben in der LR-Gruppe somit 4 Patienten (6%) ihr Transplantat verloren.

In der IR-Gruppe haben 2 Patienten (5%) ihr Transplantat verloren. In einem Fall führte eine PVAN zu einer Transplantatfunktionsverschlechterung mit konsekutiver Rejektion unter reduzierter Immunsuppression und demzufolge im Verlauf zu einem progredienten Transplantatversagen. Im zweiten Fall führte ebenfalls eine PVAN zum Verlust der Transplantatfunktion. In der IR-Gruppe ist während des Nachsorgezeitraumes kein Patient verstorben.

In der HR-Gruppe gab es weder einen Todesfall noch einen Transplantatverlust. Die Signifikanztestung ergab für die Transplantatverlustrate jeglicher Art einen p-Wert von  $p=0,294$  und für die Transplantatverlustrate ohne Tod einen p-Wert von  $p=0,634$ . Zum Zeitpunkt 1 Jahr nach NTx betragen die Transplantatverlustraten jeglicher Art jeweils 3,5%; 0%; 0% und die Transplantatverlustraten ohne Tod jeweils 0%; 0%; 0%

Abbildung 11 zeigt den Anteil der Patienten mit Transplantatverlust jeglicher Ursache und Transplantatverlust ohne Tod.

## Ergebnisse

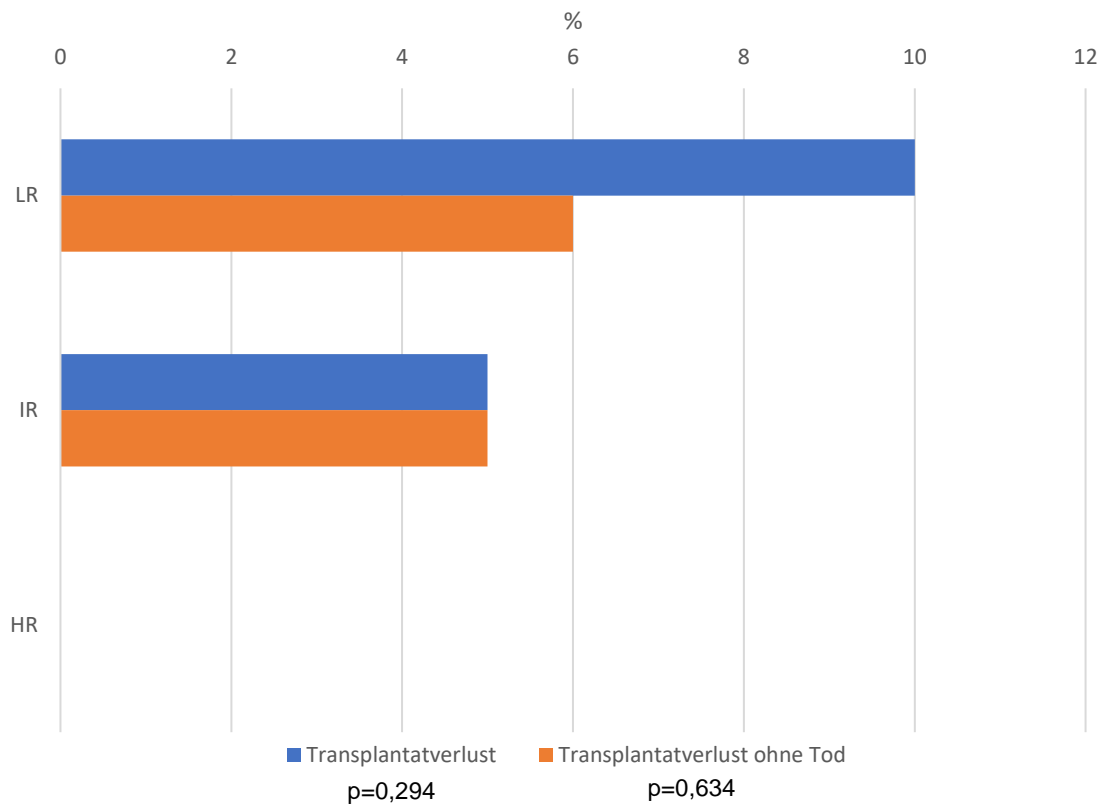


Abbildung 11: Anteil der Patienten mit Transplantatverlust jeglicher Ursache/Transplantatverlust ohne Tod. LR: Low risk IR: Intermediate risk; HR: High risk

### 3.7.2 Zeit bis zum Transplantatverlust

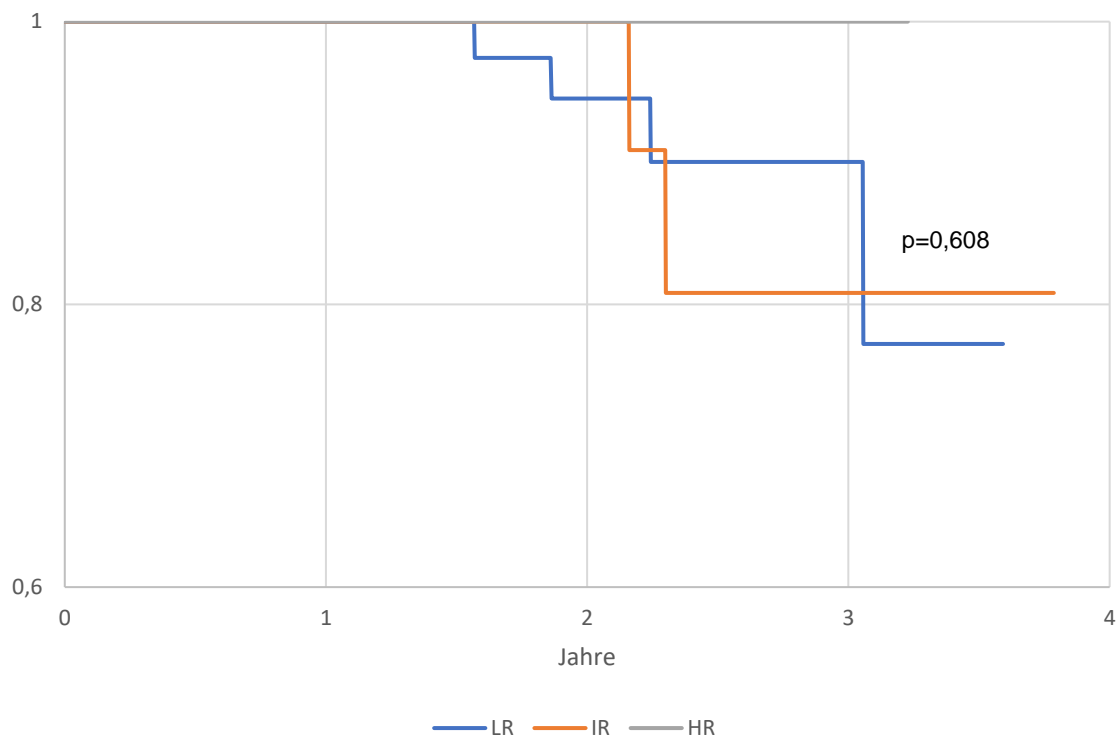
In der LR-Gruppe kam es bei den 7 Patienten im Median nach 1,6 [1,0-2,1] Jahren nach NTx zum Transplantatverlust jeglicher Ursache. Betrachtet man den Transplantatverlust ohne Tod, betrug die Zeit bis zum Transplantatverlust 2,1 [1,8-2,4] Jahre. In der IR-Gruppe und in der HR-Gruppe gab es während des Nachsorgezeitraumes keinen Todesfall, somit betrug die Zeit bis zum Transplantatverlust jeglicher Ursache und der ohne Tod in der IR-Gruppe 2,2 [2,2-2,3] Jahre. In der HR-Gruppe hat kein Patient seine Transplantatniere verloren. Die Signifikanztestung ergab für die Zeit bis zum Transplantatverlust einen p-Wert von  $p=0,242$  und für Zeit bis zum Transplantatverlust ohne Tod einen p-Wert von  $p=0,643$ .

# Ergebnisse

## 3.7.3 Transplantatüberlebensraten

Die Transplantatüberlebensraten betragen für 1 Jahr jeweils 97,1%; 100%; 100%, für 3 Jahre jeweils 85,1%; 80,8%; 100%. Betrachtet man die Transplantatüberlebensraten ohne Transplantatverlust durch Tod betragen die Raten für 1 Jahr jeweils 100%; 100%; 100% und für 3 Jahre jeweils 90,1%; 80,8%; 100%. Die Signifikanztestung ergab für die Transplantatüberlebensrate einen p-Wert von  $p=0,350$  und für die Transplantatüberlebensrate ohne Tod einen p-Wert von  $p= 0,608$ .

Abbildung 12 stellt das Transplantatüberleben ohne Transplantatverlust durch Tod anhand einer Kaplan-Meier-Kurve dar.



LR	55	30	11
IR	34	15	3
HR	13	7	3

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für das Transplantatüberleben ohne Transplantatverlust durch Tod.  
LR: Low risk IR: Intermediate risk; HR: High risk  
Modifiziert nach (Eisinger et al., 2023)

### 3.8 Infektionen

#### 3.8.1 Harnwegsinfektionen

Die Rate an HWIs in den ersten 2 Jahren nach NTx, die einen stationären Aufenthalt erforderlich machten oder während eines stationären Aufenthalts auftraten, betrug in der LR-Gruppe 0,5 [0-1] HWIs/Patient/Jahr. In der IR-Gruppe war die Rate mit 0 [0-0,7] HWIs/Patient/Jahr am niedrigsten. In der HR-Gruppe war die Rate mit 0,7 [0,5-1,3] HWIs/Patient/Jahr am höchsten. Die Signifikanztestung ergab für die Rate an HWIs in den ersten 2 Jahren nach NTx einen p-Wert von  $p=0,100$

#### 3.8.2 Opportunistische Infektionen

##### CMV

Eine CMV-Infektion konnte bei 7 von 69 Patienten (10%) aus der LR-Gruppe nachgewiesen werden. Davon wurde bei 4 Patienten CMV lediglich im EDTA-Blut mittels PCR im Sinne einer CMV-Virämie nachgewiesen. Bei 2 weiteren Patienten wurde CMV in der bronchoalveolären Lavage mittels PCR nachgewiesen. 1 Patient litt unter einer CMV-Colitis. Der diagnostische Nachweis gelang durch eine PCR aus dem Stuhl. Innerhalb der IR-Gruppe waren bei 6 Patienten (14%) und bei der HR-Gruppe bei 1 Patienten (7%) die CMV-PCR im EDTA-Blut (CMV-Virämie) positiv. Die Signifikanztestung ergab für die Rate an CMV-Infektionen einen p-Wert von  $p=0,672$ . Die CMV-Infektionsraten zum Zeitpunkt 1 Jahr nach NTx betragen jeweils 8,8%; 13,9%; 7,7%.

## Ergebnisse

### EBV und PTLD

EBV ist bei 5 LR-Patienten (7%) mittels PCR aus EDTA-Blut nachgewiesen worden. Davon hatte 1 Patient eine Post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD). In der IR-Gruppe war der Anteil mit 4 von 42 Patienten (10%) etwas höher. Davon hatte 1 Patient eine PTLD. In der HR-Gruppe gab es keinen positiven Befund bezüglich EBV und kein Nachweis einer PTLD. Die Signifikanztestung ergab für die Rate an EBV-Infektionen einen p-Wert von  $p=0,469$ .

### BKV und PVAN

Unter den viralen opportunistischen Infektionen war das BKV am häufigsten vertreten. Bei 15 von 69 (22%) Patienten aus der LR-Gruppe war die PCR im EDTA-Blut auf BKV positiv. Davon hatten 5 Patienten (7%) eine histopathologisch gesicherte PVAN. Innerhalb der IR-Gruppe hatten 6 Patienten (14%) einen positiven PCR-Befund im EDTA-Blut auf BKV. Hiervon waren 4 Patienten (10%) von einer PVAN betroffen. In der HR-Gruppe konnte bei 2 Patienten (13%) BKV mittels PCR im EDTA-Blut nachgewiesen werden. In der HR-Gruppe gab es in den Biopsien keine histologisch nachgewiesenen PVAN-Fälle. Die Signifikanztestung ergab für die Rate an BKV-Infektionen einen p-Wert von  $p=0,536$  und für die PVAN-Rate einen p-Wert von  $p=0,469$ .

### PJP

In der LR-Gruppe wurde bei 2 Patienten (3%) PJP diagnostiziert. Beim ersten Patienten wurde PJP 124 Tage nach NTx diagnostiziert. Der Patient wurde behandelt und die Infektion ist folgenlos ausgeheilt. Beim zweiten Patienten wurde PJP 123 Tage nach NTx diagnostiziert. Bei dem Patienten entwickelte sich zusätzlich ein Acute Respiratory Distress Syndrome. Der Patient verstarb 16 Tage nach Diagnosestellung von PJP.

In der IR-Gruppe wurde eine PJP bei 1 Patienten (2%) 126 Tage nach NTx diagnostiziert. Es bestand zum Diagnosezeitpunkt eine laufende Prophylaxe gegen PJP. Der Patient wurde behandelt und die Infektion ist folgenlos ausgeheilt. In der HR-Gruppe wurde eine PJP bei 1 Patienten (7%) 528 Tage

## Ergebnisse

nach NTx diagnostiziert. Der Patient wurde behandelt und die Infektion ist folgenlos ausgeheilt. Die Signifikanztestung ergab für die Rate an PJP-Infektionen einen p-Wert von  $p=0,705$ .

### Sonstige opportunistische Infektionen

In der LR-Gruppe erlitt 1 Patient (1,4%) eine Infektion mit Parvovirus B19 mit Nachweis im Knochenmark. Ein weiterer Patient (1,4%) hatte eine Ko-Infektion mit *Cryptococcus neoformans*, CMV und *Candida krusei*. Bei diesem Patienten entwickelte sich eine Sepsis. Dieser Patient wurde zusätzlich als CMV-Infektion und als Sepsis gewertet (s.o. bzw. s.u.).

In der HR-Gruppe hatte 1 Patient (7%) eine Infektion mit *Candida albicans*, welche sich als Pneumonie präsentierte. Dieser Patient wurde zusätzlich als respiratorische Infektion gewertet (s.u.). Ein weiterer Patient (7%) hatte eine systemische Infektion mit *Candida albicans*, die in der Blutkultur nachgewiesen wurde. Die Signifikanztestung ergab für die Rate an sonstigen opportunistischen Infektionen einen p-Wert von  **$p=0,040$** . Der paarweise Vergleich ergab folgende p-Werte: 0,266 (LR vs. IR), 0,085 (LR vs. HR), **0,016** (IR vs. HR).

Einen Überblick über den Anteil der Patienten in den Gruppen mit opportunistischen Infektionen viraler Genese, PJP und sonstigen opportunistischen Infektionen ist in Abbildung 13 dargestellt.

## Ergebnisse

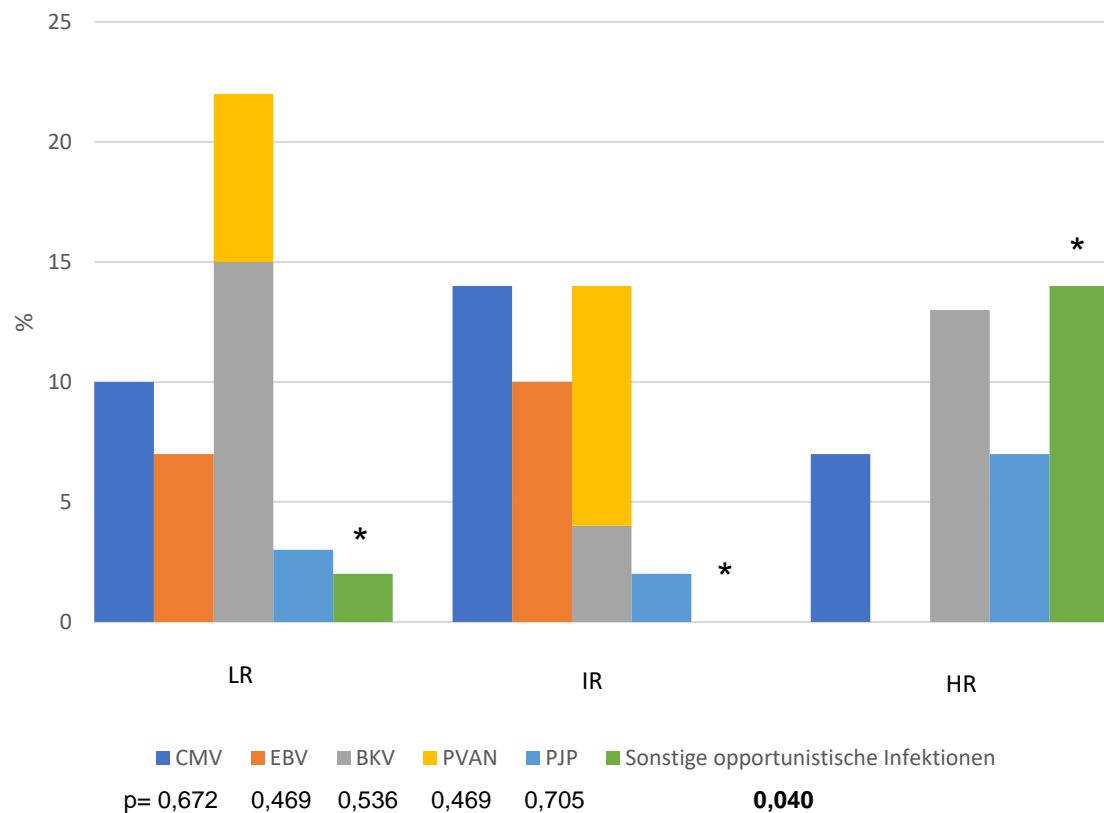


Abbildung 13: Anteil der Patienten mit opportunistischen Infektionen unterschiedlicher Genese. LR: Low risk IR: Intermediate risk; HR: High risk; CMV: Cytomegalievirus; EBV: Epstein-Barr-Virus; BKV: BK-Virus; PJP: Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie  
Modifiziert nach (Eisinger et al., 2023)

### 3.8.3 Sonstige Infektionen

#### Respiratorisch

Respiratorische Infektionen präsentierten sich überwiegend als Pneumonien. Innerhalb von 2 Jahren nach NTx waren in der LR-Gruppe 6 Patienten (9%) von einer Pneumonie betroffen. Davon wurde bei 1 Patienten CMV in der BAL nachgewiesen. Dieser Fall wurde zusätzlich als CMV-Infektion gewertet (s.o.). In der IR-Gruppe hatten 4 Patienten (10%) eine respiratorische Infektion. Davon hatten 2 Patienten eine Influenza und 2 Patienten eine Pneumonie. Bei 1



## Ergebnisse

Patienten mit einer Pneumonie entwickelte sich auch ein Bild eines Acute Respiratory Distress Syndromes. Von den 15 HR-Patienten erlitten 3 Patienten (20%) eine Pneumonie. Dabei war bei einem Fall *Candida albicans* als Keim verantwortlich. Dieser Fall wurde zusätzlich als sonstige opportunistische Infektion gewertet (s.o.). Die Signifikanztestung ergab für die Rate an respiratorischen Infektionen einen p-Wert von  $p=0,418$ .

### Gastrointestinal

Im Bereich des Gastrointestinaltrakts war die (Gastro-)Enteritis das häufigste Erscheinungsbild einer Infektion. Verursachende Keime waren *Clostridium difficile*, Norovirus, Rotavirus und *Campylobacter jejuni*. In allen drei Gruppen waren jeweils 4 Patienten betroffen (LR-Gruppe 6%, IR-Gruppe 10%, HR-Gruppe 27%). Die Signifikanztestung ergab für die Rate an gastrointestinalen Infektionen einen p-Wert von  **$p=0,044$** . Der paarweise Vergleich ergab folgende p-Werte: 0,462 (LR vs. IR), **0,013** (LR vs. HR), 0,101 (IR vs. HR).

### Sepsis

Bei 7 der Patienten (10%) aus der LR-Gruppe entwickelte sich eine Sepsis mit Severe Inflammatory Response Syndrome (SIRS). Hierunter wurden bei einem Patienten sowohl *Cryptococcus neoformans*, CMV als auch *Candida krusei* als Keime nachgewiesen. Dieser Patient wurde zusätzlich als CMV-Infektion und wegen *Cryptococcus neoformans* und *Candida krusei* als sonstige opportunistische Infektion gewertet (s.o.). In der IR-Gruppe waren 2 und in der HR-Gruppe war 1 Patient (5%, 7%) von einer Sepsis betroffen. Die Signifikanztestung ergab für die Sepsisrate einen p-Wert von  $p=0,585$ .

### Unbekannter Fokus

In der LR-Gruppe hatten 2 von 69 Patienten (3%) eine Infektion mit unbekanntem Fokus. In der IR-Gruppe war 1 Patient (2%) betroffen. In der HR-Gruppe gab es keinen solchen Fall. Die Signifikanztestung ergab für Rate an Infektionen mit unbekanntem Fokus einen p-Wert von  $p=0,800$ .

## Ergebnisse

### Weitere Infektionen

Bei diesen Infektionen konnte keine Zuordnung zu den vorherigen Kategorien gemacht werden. In der LR-Gruppe war dies bei 2 Patienten (3%) der Fall. Es handelte sich um eine durch HSV-1 ausgelöste Stomatitis und einem Zysteninfekt unklarer Ätiologie. In der IR-Gruppe war kein Patient betroffen und in der HR-Gruppe war 1 Patient (7%) betroffen. Es handelte sich hier ebenfalls um eine durch HSV-1 ausgelöste Stomatitis. Die Signifikanztestung ergab für die Rate an weiteren Infektionen einen p-Wert von  $p=0,318$ .

Abbildung 14 gibt einen Überblick über den Anteil der Patienten in den Gruppen mit sonstigen Infektionen verschiedenster Genese innerhalb von 2 Jahren nach NTx.

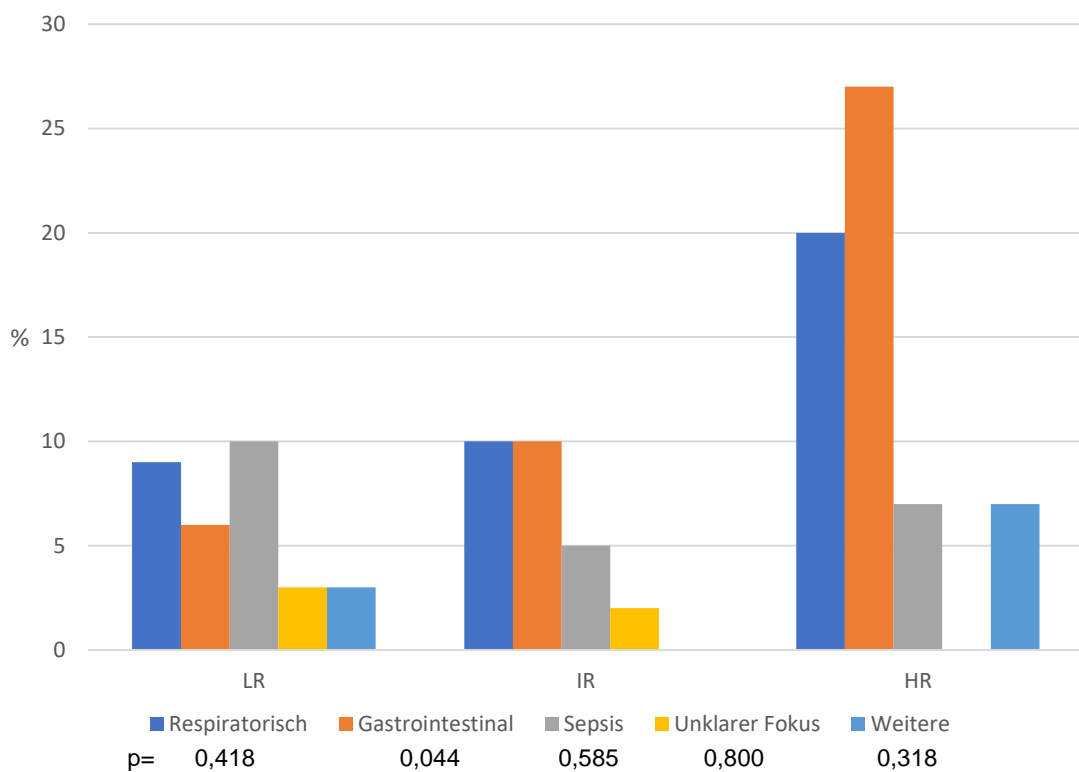


Abbildung 14: Anteil der Patienten mit sonstigen Infektionen.  
LR: Low risk IR: Intermediate risk; HR: High risk

### 3.9 Prädiabetes und PTDM

Von den 69 Patienten der LR-Gruppe lag bereits vor der NTx bei 14 Patienten ein vorbestehender Diabetes mellitus vor. Zudem lag bei 4 Patienten kein HbA1c- oder Nüchternblutzuckerwert vor, der mindestens 9 Monate nach NTx bestimmt wurde (vgl. Kapitel 2.4). Dies hat zur Folge, dass von den 69 Patienten nur 51 Patienten in die Auswertung des Glukosemetabolismus einfließen. Von den 42 Patienten der IR-Gruppe lag bei 13 Patienten ein vorbestehender Diabetes vor, von 2 Patienten lag kein entsprechender HbA1c- oder Nüchternblutzuckerwert vor. In der IR-Gruppe flossen somit 27 Patienten in die Auswertung ein. Von den 15 Patienten der HR-Gruppe lag bei 1 Patienten ein vorbestehender Diabetes vor. Aus der HR-Gruppe wurden 14 Patienten analysiert.

#### Prädiabetes

Die kumulative Inzidenz der Patienten mit einem Prädiabetes, erfasst ab dem Zeitpunkt 9 Monate nach NTx, stieg mit höherer Risikogruppe an. In der LR-Gruppe waren im Beobachtungszeitraum 28 Patienten (55%) betroffen. In der IR-Gruppe waren 18 Patienten (67%) und in der HR-Gruppe 10 Patienten (71%) betroffen. Die Signifikanztestung ergab für das Auftreten eines Prädiabetes nach NTx einen p-Wert von  $p=0,366$ .

#### PTDM

Beim PTDM verhielt es sich entgegengesetzt. Hier sank mit höherer Risikogruppe die kumulative Inzidenz. Von den 51 ausgewerteten Patienten der LR-Gruppe waren 9 Patienten (18%) von einem PTDM betroffen und hatten somit die höchste Rate. In der IR-Gruppe hatten 3 Patienten (11%) und in der HR-Gruppe hatte 1 Patient (7%) einen PTDM. Die Signifikanztestung ergab für das Auftreten eines PTDM einen p-Wert von  $p=0,171$ .

## Ergebnisse

### Normaler Glukosestoffwechsel

14 Patienten (27%) aus der LR-Gruppe hatten durchgehend einen normalen Glukosestoffwechsel. In der IR-Gruppe war dies bei 6 Patienten (22%) und in der HR-Gruppe bei 3 Patienten (21%) der Fall. Die Signifikanztestung ergab für die Rate an Patienten mit normalem Glukosestoffwechsel nach NTx einen p-Wert von  $p=0,988$ .

Abbildung 15 zeigt die Anzahl und den Anteil der Patienten mit einem de novo Prädiabetes, PTDM und normalen Glukosestoffwechsel nach NTx.

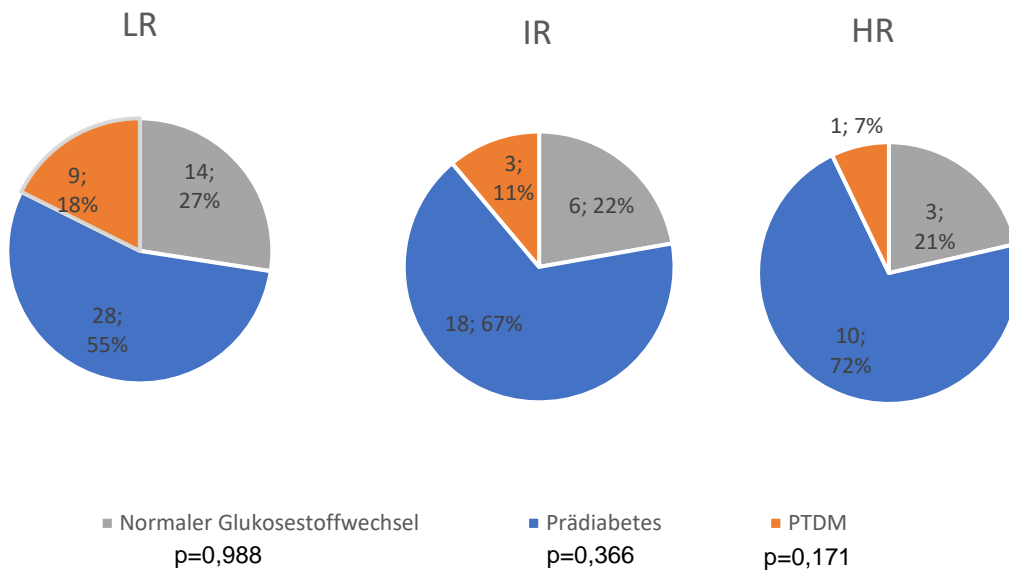


Abbildung 15: Anteil der Patienten mit einem de novo Prädiabetes, PTDM und normalen Glukosestoffwechsel nach NTx.

LR: Low risk IR: Intermediate risk; HR: High Risk; PTDM: Posttransplantationsdiabetes

## 4 Diskussion

Ziel der vorliegenden Studie war die Evaluation der Tübinger SOP mit der zentralen Fragestellung, ob die risikoadaptierten Induktionsprotokolle in dieser Form sinnvoll sind und ob sie eine sinnvolle Balance zwischen immunologischem Risiko und Komplikationen, wie Abstoßungen oder Infektionen, bieten können.

Zusammenfassend kamen Abstoßungsreaktionen in unserem Patientenkollektiv in allen Risikogruppen vor aber bzgl. der Rate an Abstoßungsreaktionen gab es zwischen den Gruppen keinen signifikanten Unterschied. Auch hinsichtlich der abstoßungsfreien Überlebensrate nach 1 Jahr und nach 3 Jahren konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden und war somit zwischen den Risikogruppen vergleichbar. Betrachtet man Transplantatverlust ohne Tod, so gab es auch hier keinen signifikanten Unterschied.

Infektionen kamen in keiner Gruppe signifikant häufiger vor als in den anderen Gruppen, außer gastrointestinale sowie sonstige opportunistische Infektionen. Im Folgenden sollen die Ergebnisse dieser Arbeit, v.a. hinsichtlich Abstoßungsrate, Transplantatüberleben und Komplikationen innerhalb der drei Risikogruppen diskutiert und näher beleuchtet werden.

### 4.1.1 Abstoßungen

Unsere BPAR-Raten zum Zeitpunkt 1 Jahr nach NTx betragen für die LR-Gruppe 10,3%, für die IR-Gruppe 5,9% und für die HR-Gruppe 7,1%. Die Literatur gibt die BPAR-Rate unter Einsatz von einem IL2-RA zum Zeitpunkt 1 Jahr nach NTx mit 12,3% an (Ekberg et al., 2007). Die BPAR-Raten zum Zeitpunkt 1 Jahr nach NTx von ATG und Alemtuzumab betragen in einer aktuellen Studie 9,1% bzw. 11,6% (Tanriover et al., 2016).

Verglichen mit den Zahlen der Literatur sind unsere BPAR-Raten somit in allen Risikogruppen überlegen. Dies könnte einerseits daran liegen, dass wir nur

## Diskussion

Biopsien durchgeführt haben, wenn eine klinische Indikation für eine Biopsie, wie z.B. ein Anstieg des Serumkreatininwertes oder eine Proteinurie, vorlag. Manche andere Zentren führen, unabhängig ob eine Indikation vorliegt, sogenannte Protokollbiopsien durch, wodurch auch subklinische Abstoßungsreaktionen entdeckt werden können, was zu einer höheren BPAR-Rate führen kann. Andererseits könnten die niedrigeren BPAR-Raten in unserer Arbeit an unserer differenzierten Einteilung in die Risikogruppen liegen. Während viele Arbeiten das immunologische Risiko für Abstoßungen lediglich in zwei Risikogruppen (Niedrigrisiko- und Hochrisikogruppe) oder überhaupt nicht unterteilen, unterteilen wir unsere Patienten anhand mehrerer Kriterien in drei Risikogruppen (s. Kap. 2.3), was das Risiko für Abstoßungsreaktionen individuell besser stratifiziert. Gäbe es nur zwei Risikogruppen, so wäre es möglich, dass das immunologische Risiko eines Patienten aus der Niedrigrisikogruppe unterschätzt wird und er dadurch zu wenig Immunsuppression erhält, was eine Abstoßungsreaktion begünstigt. Zudem erhält unsere HR-Gruppe mit Alemtuzumab, das von den meisten europäischen Transplantationszentren nicht eingesetzt wird, ein Präparat, das eine noch potentere immunsuppressive Wirkung erzielt als ATG. Somit steht Hochrisikopatienten, die noch mehr Immunsuppression benötigen, mit Alemtuzumab ein weiteres Präparat zur Verfügung. Eine Einteilung in mehr als zwei Risikogruppen kann daher sinnvoll sein, um das Abstoßungsrisiko individuell besser einzustufen und dadurch eine angemessene Immunsuppression einzusetzen zu können.

Ein weiterer interessanter Punkt ist der direkte Vergleich der einzelnen Induktionstherapeutika untereinander hinsichtlich Effizienz und Sicherheit. Die Auswahl des Induktionstherapeutikums erfolgte in unserer Arbeit adaptiert an das immunologische Risiko der Patienten. Wie bereits erwähnt fanden wir in unserer Arbeit zwischen den Gruppen keinen signifikanten Unterschied bzgl. der BPAR-Rate (vgl. Kap. 3.6). In einem systematischen Review wurden IL2-RA mit ATG verglichen (Webster et al., 2010): Patienten, die einen IL2-RA als Induktionstherapie erhielten, hatten zum Zeitpunkt 1 Jahr nach NTx eine um 30% erhöhte Rate an BPARs als Patienten, die ATG erhielten. Auch

## Diskussion

Alemtuzumab ist hinsichtlich der BPAR-Rate den IL2-RAs mit einem relativen Risiko von 0,54 überlegen (Morgan et al., 2012). Jedoch traten bei den Patienten, die ATG erhielten, CMV-Infektionen 32% häufiger auf. Zudem wurden weitere schwere Infektionen und Leukopenien unter Alemtuzumab häufiger beobachtet (Hanaway et al., 2011). Betrachtet man die Mortalität und die Transplantatverlustrate unter IL2-RAs, so gab es keine signifikanten Unterschiede verglichen mit ATG (Webster et al., 2010) und mit Alemtuzumab (Morgan et al., 2012). Beim Vergleich von ATG mit Alemtuzumab ergab die Literaturrecherche unterschiedliche Ergebnisse. In einer Meta-Analyse mit 4 Studien zeigten die Autoren eine Überlegenheit von Alemtuzumab gegenüber ATG bzgl. der BPAR-Rate im Zeitraum  $\geq 1$  Jahr nach NTx mit einem relativen Risiko von 0,57 (Hill et al., 2017). Andere Arbeiten wiederum konnten hinsichtlich der BPAR-Rate keinen signifikanten Unterschied zwischen ATG und Alemtuzumab feststellen (Morgan et al., 2012) (Hanaway et al., 2011). Zusammenfassend kann man schließen, dass depletierende AK hinsichtlich der Verhinderung von BPAR überlegen sind, bzgl. Mortalität und Transplantatüberleben gibt es jedoch keinen Unterschied zu nicht-depletierenden AK. Das Verhindern einer BPAR kann dennoch vorteilhaft sein, da die Therapie einer BPAR, die meist stationär mittels Cortisonstoßtherapie erfolgt, sowohl für die Klinik als auch für den Patienten mit einem großen Aufwand verbunden ist.

Der Vergleich unserer Daten mit denen aus der Literatur ist nur eingeschränkt möglich. Denn der Ansatz unserer Arbeit liegt in der Risikoadaption, was bedeutet, dass unsere Patienten in den unterschiedlichen Risikogruppen ein heterogenes immunologisches Risiko vorweisen, was die Vergleichbarkeit der Kohorten einschränkt. Jedenfalls spricht ein Fehlen eines signifikanten Unterschieds bzgl. der BPAR-Rate und der Transplantatüberlebensrate dafür, dass wir in unserer Arbeit die Induktionstherapie gut an das immunologische Risiko der Patienten angepasst haben.

### 4.1.2 Transplantatüberleben

In unserer Arbeit betragen die Transplantatverlusten jeglicher Art zum Zeitpunkt 1 Jahr nach NTx 3,5%; 0%; 0% und die Transplantatverlusten ohne Tod 0%, 0% 0%. In randomisiert-kontrollierten Studien betrug die Transplantatverluste jeglicher Art zum Zeitpunkt 1 Jahr nach NTx für Basiliximab 2,7% (Bernarde et al., 2004), für ATG 1,9% (Woodle et al., 2010) und für Alemtuzumab 18,2% (Lü et al., 2011). Für die Transplantatverlusten ohne Tod zum Zeitpunkt 1 Jahr nach NTx ergab die Literaturrecherche Verlusten von 0% für Basiliximab (Bernarde et al., 2004), für ATG 6,4% (Brennan et al., 2006) und für Alemtuzumab 10,0% (Lü et al., 2011). Auch bzgl. den Transplantatverlusten zum Zeitpunkt 1 Jahr nach NTx sind unsere Zahlen mit denen der Literatur vergleichbar oder sogar niedriger. Dies könnte einerseits daran liegen, dass unsere Patientenzahlen pro Gruppe im Gegensatz zu den Patientenzahlen in der Literatur kleiner waren, so dass hierdurch möglicherweise unsere geringen Transplantatverlusten mitbedingt sind. Andererseits könnten unsere niedrigen Transplantatverlusten ebenfalls, wie bereits beim Thema Abstoßungen diskutiert, an unserer Art der Einteilung in Risikogruppen und die risikoadaptierte Induktionstherapie liegen. Denn durch eine individuell angepasste Induktionstherapie durch unsere SOP wird das Risiko für BPARs gesenkt, ohne ein signifikant erhöhtes Risiko für Infektionen hierfür in Kauf nehmen zu müssen. Da sowohl Infektionen als auch BPARs das Transplantatüberleben negativ beeinflussen können, kann unser SOP mit ihren verschiedenen Induktionsprotokollen vorteilhaft für ein längeres Transplantatüberleben sein.



### 4.1.3 Transplantatfunktion

Ein sehr spannender Aspekt ist der signifikante Unterschied in der eGFR bei Entlassung und zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups in den drei Risikogruppen (vgl. Kap. 3.3.2). Die genaue getrennte Analyse mittels paarweisem Vergleich ergab für die eGFR bei Entlassung folgende p-Werte: **0,017** (LR vs. IR), 0,428 (LR vs. HR), **0,031** (IR vs. HR). Für die eGFR zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups ergab die Analyse folgende p-Werte: **0,008** (LR vs. IR), 0,350 (LR vs. HR), **0,013** (IR vs. HR). Aus diesen Signifikanzwerten kann somit geschlossen werden, dass die IR-Gruppe, die ATG als Induktionstherapie erhalten hat, signifikant höhere eGFR-Werte bei Entlassung sowie zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups vorweist als die anderen zwei Gruppen. Jedoch fällt bei genauerer Betrachtung der Transplantationscharakteristika (vgl. Kap. 3.2) auf, dass der Anteil der Lebendspenden in der IR-Gruppe etwas höher ist im Vergleich zu den anderen zwei Gruppen (LR-Gruppe 28%, IR-Gruppe: 36%, HR-Gruppe 13%), auch wenn dies nicht statistisch signifikant war ( $p=0,248$ ). Wie bereits in Kapitel 3.3.2 aufgeführt, haben Transplantate nach einer Lebendspende eine signifikant höhere eGFR als nach einer Postmortalspende. Die Modalität der Nierenspende könnte also ein Einflussfaktor sein, wodurch die höhere eGFR zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups durch die Lebendspende und nicht durch die Gabe von ATG begründbar wäre. Es wurde eine stratifizierte Signifikanzanalyse nach Modalität der Spende durchgeführt. Bei der Modalität postmortale Nierenspende ergab die Analyse keinen signifikanten Unterschied bei der eGFR zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups ( $p=0,133$ ). Bei den Lebendspenden blieb der Unterschied mit einem  **$p=0,026$**  signifikant. Der paarweise Vergleich bei den Lebendspenden ergab folgende p-Werte: 0,160 (LR vs. IR), **0,027** (LR vs. HR), **0,031** (IR vs. HR). Daraus kann man schließen, dass der signifikante eGFR-Unterschied in der Lebendspendergruppe durch die niedrige eGFR in der HR-Gruppe, die ja eine Hochrisikogruppe bedeutet, erklärbar ist.

Nach Stratifizierung der Spendemodalität lässt sich zusammenfassend sagen, dass sich die scheinbar signifikant höhere eGFR zum Zeitpunkt des letzten

Follow-ups nach ATG-Gabe nicht bestätigt. Der signifikante eGFR-Unterschied unter den Lebendspenden (**p=0,026**), ist durch die niedrige eGFR in der HR-Gruppe begründbar. Die Gabe von ATG hatte somit keinen Einfluss auf die eGFR zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups.

### 4.1.4 Infektionen

Infektionen, die Zeichen einer Überimmunsuppression sein können, zeigten sich in allen drei Risikogruppen. Dabei kamen opportunistische Erkrankungen, die eine Infektion mit Parvovirus B19 und Pilzinfektionen mit *Cryptococcus neoformans*, *Candida krusei* und *Candida albicans* beinhalteten, sowie gastrointestinale Infektionen in der HR-Gruppe signifikant häufiger vor. Das gehäufte Auftreten von sonstigen opportunistischen Erkrankungen in der HR-Gruppe ist wahrscheinlich durch die Wirkweise von Alemtuzumab und die dadurch stärkere Immunsuppression zu erwarten.

Die CMV-Infektionsraten zum Zeitpunkt 1 Jahr nach NTx betragen in unseren Gruppen jeweils 8,8%; 13,9%; 7,7%. In einer Studie wurde die Sicherheit von Basiliximab mit ATG verglichen. Zum Zeitpunkt 1 Jahr nach NTx betrug in dieser Studie die CMV-Infektionsrate in der Basiliximab-Gruppe 17,5% und in der ATG-Gruppe 7,8%. Obwohl ATG durch seinen Wirkmechanismus eine breitere Immunsuppression bewirkt, war in dieser Studie die CMV-Infektionsrate in der Basiliximab-Gruppe signifikant erhöht ( $p=0,02$ ). Dafür war die Infektionsrate allgemein in der ATG-Gruppe signifikant höher ( $p=0,03$ ) (Brennan et al., 2006). In einer anderen Studie, in der die Effektivität und Sicherheit von Alemtuzumab untersucht wurde, betrug die CMV-Infektionsrate zum Zeitpunkt 6 Monate nach NTx 9% (Haynes et al., 2014). In den beiden oben genannten Studien erfolgte eine Prophylaxe gegen eine CMV-Infektion.

Im direkten Vergleich mit den Zahlen der Literatur sind hingegen unsere CMV-Infektionsraten, welche ebenfalls eine opportunistische Infektion ist, in der LR-Gruppe mit 8,8% vs. 17,5% und in der HR-Gruppe mit 7,7% vs. 9% in diesen beiden Gruppen niedriger. Unsere niedrigeren CMV-Infektionsraten in der LR-

## Diskussion

und in der HR-Gruppe sprechen dafür, dass das individuelle immunologische Risiko unserer Patienten durch unser SOP gut eingeschätzt wurde und sie dadurch nicht zu viel Immunsuppression erhalten haben. Gerade beim Vergleich unserer LR-Gruppe mit der entsprechenden Arbeit (Brennan et al., 2006) sind unsere Infektionsraten sogar um die Hälfte niedriger (8,8% vs. 17,5%). Dies könnte auch in dem unterschiedlichen Ausmaß der CMV-Prophylaxe liegen. Bei Brennan et al., 2006 erhielten die Patienten eine CMV-Prophylaxe für 3 Monate außer bei der CMV-Serostatuskonstellation R-/D-. Dies entspricht auch unserem Prophylaxeschema, mit dem Unterschied, dass bei uns der Prophylaxezeitraum bei Patienten mit der Konstellation R-/D+, welche von allen Konstellationen das höchste Risiko für eine CMV-Infektion hat, mit 6 Monaten länger ist. Die intensivere CMV-Prophylaxe könnte unsere deutlich niedrigeren CMV-Infektionsraten erklären. Jedoch ist die CMV-Infektionsrate in unserer IR-Gruppe mit 13,9% vs. 7,8% höher. In der entsprechenden Studie (Brennan et al., 2006) wurden bei den Patienten sogar höhere kumulative ATG-Dosen (7,5mg/kg) eingesetzt als in unserer Arbeit (4,5mg/kg). Umso mehr überraschen die niedrigeren CMV-Infektionsraten trotz den höheren ATG-Dosen. Die niedrigere CMV-Infektionsrate bei Brennan et al., 2006 könnte darin begründet sein, dass wir CMV-Infektionen anders gewertet haben. Brennan et al., 2006 haben nämlich die Häufigkeit einer „CMV disease“ gewertet. Wenn dies gleichzusetzen mit einer symptomatischen CMV-Erkrankung ist, läge es nahe, dass dies der Grund für die niedrigere CMV-Infektionsrate ist, da unsere Wertung der CMV-Infektionen auch asymptomatische CMV-Virämien beinhaltete. Würde man bei unserer Studie nochmals eine Differenzierung zwischen asymptomatischer Virämie und symptomatischer CMV-Erkrankung machen, so läge unsere Rate an symptomatischen CMV-Erkrankungen zum Zeitpunkt 1 Jahr nach NTx in der IR-Gruppe bei 0%.

Unsere SOP und unser CMV-Prophylaxeschema könnte dazu beitragen, dass Patienten nur das nötigste Maß an Immunsuppression erhalten, was das Risiko für CMV-Infektionen reduzieren kann.

In Kapitel 3.4 ist ersichtlich, dass ein Großteil der Patienten in allen drei Risikogruppen im 1. Jahr nach NTx eine Leuko- und/oder Lymphopenie hatte. Dies ist nicht als Komplikation oder Nebenwirkung zu werten, sondern ein durch die immunsuppressive Therapie gewollter Effekt. Vor allem die depletierenden Antikörper ATG und Alemtuzumab bewirken durch ihren Wirkmechanismus (vgl. Kap. 1.3.1) eine Leuko-/Lymphopenie. In der LR-Gruppe, die den nicht-depletierenden Antikörper Basiliximab erhalten hatte, ist der leuko-/lymphopene Effekt nur bedingt durch die Induktion zu erklären und vermutlich anteilig durch die Erhaltungssimmunsuppression begründbar.

### 4.1.5 Erhaltungssimmunsuppression

Nachdem die Induktionstherapeutika diskutiert wurden, soll noch ein Augenmerk auf die Erhaltungssimmunsuppression gelegt werden. Der Antimetabolit MMF wurde den Patienten aus der HR-Gruppe erst im Verlauf verabreicht, da dies das Risiko für Infektionen senken könnte (Guthoff et al., 2020). Die beiden anderen Komponenten der Erhaltungssimmunsuppression wurde allen Patienten unmittelbar nach der NTx gegeben. Dabei erhielten die Patienten langfristig Tacrolimus gewichtsadaptiert und als CS 5mg Prednisolon, so dass alle Patienten mittels einer Triple-Erhaltungssimmunsuppression versorgt wurden. Der Einsatz von CS in der Langzeit-Erhaltungssimmunsuppression ist in der Literatur kontrovers diskutiert, da sie einerseits das Risiko für Abstoßungsreaktionen minimieren (Lim et al., 2017), andererseits das Risiko für einen Prädiabetes oder einen PTDM erhöhen könnten (Thomusch et al., 2016).

In unserer Arbeit wurde ca. 1 Jahr nach NTx bei jeweils 73%, 78%, 79% der Patienten in den jeweiligen Gruppen mindestens ein neu aufgetretener Prädiabetes festgestellt. Vergleichsweise betrug in einer anderen Arbeit die Inzidenz für das Auftreten eines Prädiabetes oder eines PTDM zum Zeitpunkt 1 Jahr nach NTx 55% (Porrini et al., 2008). Das häufigere Auftreten eines Prädiabetes oder eines PTDM in unserer Arbeit könnte durch das höhere

Patientenalter in unseren Kohorten erklärt werden, da ein höheres Patientenalter ein Risikofaktor für das Auftreten einer gestörten Glucosetoleranz nach NTx ist (Hur et al., 2007).

Die Literaturlage liefert bezüglich CS und der Reduktion von Abstoßungsreaktionen unterschiedliche Ergebnisse. Einige Arbeiten konnten zeigen, dass CS Abstoßungsreaktionen reduzieren können (Krämer et al., 2012), andere Arbeiten konnten wiederum keinen Vorteil zeigen (Thomusch et al., 2016). Es gibt bisher nicht genügend Langzeitstudien zu diesem Thema. Wir sind der Meinung, dass dauerhafte niedrigdosierte CS das Auftreten von chronischen ABMR reduzieren könnte. Schließlich ist bei unseren insgesamt 126 Patienten während des Beobachtungszeitraumes lediglich eine ABMR, welche in der HR-Gruppe war, aufgetreten. Das gehäufte Auftreten einer gestörten Glucosetoleranz oder eines PTDM sollte, anstatt die Erhaltungsimmunosuppression zu modifizieren, Anlass dazu geben, frühzeitig und regelmäßig Screeningmaßnahmen durchzuführen, um Glucosestoffwechselstörungen rechtzeitig zu erkennen. So können durch eine geeignete Therapie die Langzeitfolgen einer Glucosestoffwechselstörung verhindert werden.

### Limitationen

Verglichen mit anderen Studien, sind unsere Stichprobengrößen klein. Somit es ist möglich, dass kleinere Unterschiede nicht detektiert werden konnten. Die Einteilung in die Induktionsgruppe erfolgte nicht randomisiert, sondern erfolgte durch Kriterien des immunologischen Risikos. Die Patientencharakteristika sind somit nicht homogen. Dadurch sind Ergebnisse und Unterschiede zwischen den drei Risikogruppen nur eingeschränkt zu beurteilen, da durch die Voreinteilung Einflussgrößen entstanden sein könnten. Auf der anderen Seite ist es eine wichtige Studie, die drei verschiedene Induktionstherapien, die auf das immunologische Risiko zugeschnitten sind, miteinander vergleicht und somit Hinweise auf eine optimale Immunsuppression geben kann.

### Schlussfolgerung

Unsere Arbeit zeigt, dass die Tübinger SOP: *Immunsuppression nach Nieren-/(Pankreas) Transplantation stationär* das immunologische Risiko von Patienten, die eine Nierentransplantation erhalten sollen, gut einschätzt und die Induktionsprotokolle dem immunologischen Risiko gut angepasst sind. In keiner Risikogruppe kamen Abstoßungsreaktionen oder relevante Infektionen signifikant häufiger vor und es gab keine signifikanten Unterschiede bzgl. des Transplantatüberlebens, was insgesamt für eine gute Balance zwischen notwendiger risikoadaptierter Immunsuppression und Infektionen spricht. Die Tübinger SOP kann daher dazu beitragen, dass Patienten nur das Nötigste an Immunsuppression erhalten, um Abstoßungsreaktionen zu verhindern, was wiederum das Risiko für Infektionen reduziert.

## 5 Zusammenfassung

Eine NTx ist bei terminaler Niereninsuffizienz die Behandlungsmethode der Wahl. Da es sich beim Transplantat um allogenes Gewebe handelt, ist im Rahmen der Transplantation eine Immunsuppression, die aus Induktions- und Erhaltungstherapie besteht, notwendig, um Abstoßungsreaktionen zu verhindern. Jeder Patient hat ein individuelles Abstoßungsrisiko, welches sich aus mehreren Kriterien zusammensetzt, weswegen die immunsuppressive Therapie an das individuelle Abstoßungsrisiko angepasst sein sollte. Innerhalb der Transplantationszentren gibt es weder ein einheitliches Klassifikationssystem für die Einteilung in Risikogruppen noch einheitliche Protokolle für die immunsuppressive Therapie. Viele Studien thematisierten die Induktionstherapie. Jedoch besteht weiterhin Uneinigkeit über die optimale Induktionstherapie in Abhängigkeit vom immunologischen Risiko.

Am UKT wurde 2017 mit der *Tübinger Standard Operating Procedure (SOP): Immunsuppression nach Nieren-/(Pankreas) Transplantation stationär* ein klinikinternes Klassifikationssystem festgelegt, welches sowohl Kriterien für die Einteilung in immunologische Risikoprofile als auch Schemata für die Induktionstherapie und Erhaltungsimmunsuppression in Abhängigkeit vom immunologischen Risiko enthält. Vor NTx wurden die Patienten nach der SOP in ihre jeweilige Risikoklasse zugeteilt. Die LR-Gruppe erhielt als Induktionstherapie Basiliximab, die IR-Gruppe ATG und die HR-Gruppe Alemtuzumab. Ziel dieser Studie ist die Evaluation der SOP, also ob eine risikoadaptierte Immunsuppression in dieser Form sinnvoll ist und ob die Induktionsprotokolle eine sinnvolle Balance zwischen immunologischem Risiko und Komplikationen bieten können.

In dieser retrospektiven Kohortenstudie wurden als Endpunkte Transplantatüberleben, Abstoßungs- und Infektionsrate von Patienten analysiert, bei denen im Zeitraum 01.01.2017 – 04.05.2020 am UKT eine NTx durchgeführt wurde. Die Erhebung der Daten erfolgte aus den elektronischen Patientenakten des UKT.

## Zusammenfassung

Insgesamt wurden 126 Patienten (69 LR, 42 IR, 15 HR) in die Analyse einbezogen. Der mediane Nachbeobachtungszeitraum betrug 1,9 [2,5-1,0] Jahre. Die Abstoßungsrate betrug in den drei Gruppen jeweils LR: 10%, IR: 7%, HR: 7% ( $p=0,911$ ). Die abstoßungsfreie Überlebensrate betrug jeweils 98,5%; 98,2%; 93,3% für 1 Jahr bzw. 96,2%; 97,6%; 93,3% für 3 Jahre ( $p=0,894$ ). Hinsichtlich Transplantatverlust ohne Tod betrug die Rate jeweils 6%, 5%, 0% ( $p=0,446$ ). Infektionen kamen in keiner Gruppe signifikant häufiger vor als in den anderen Gruppen.

In keiner Risikogruppe kamen Komplikationen, wie Abstoßungsreaktionen oder relevante Infektionen, signifikant häufiger vor als in den anderen Gruppen. Unsere Ergebnisse sind mit denen der Literatur vergleichbar oder sogar überlegen. Somit bietet die Tübinger SOP: *Immunsuppression nach Nieren-/(Pankreas) Transplantation stationär* eine gute Balance zwischen der Notwendigkeit einer risikoadaptierten Immunsuppression und dem Risiko für Infektionen.



## 6 Literaturverzeichnis

- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION 2019. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care*, 43, S14-S31.
- AXELROD, D. A., SCHNITZLER, M. A., XIAO, H., IRISH, W., TUTTLE-NEWHALL, E., CHANG, S. H., KASISKE, B. L., ALHAMAD, T. & LENTINE, K. L. 2018. An economic assessment of contemporary kidney transplant practice. *Am J Transplant*, 18, 1168-1176.
- BAIARDI, F., DEGLI ESPOSTI, E., COCCHI, R., FABBRI, A., STURANI, A., VALPIANI, G. & FUSAROL, M. 2002. Effects of clinical and individual variables on quality of life in chronic renal failure patients. *J Nephrol*, 15, 61-7.
- BECHSTEIN, W. O. 2000. Neurotoxicity of calcineurin inhibitors: impact and clinical management. *Transpl Int*, 13, 313-26.
- BERNARDE, K., FOLKMANE, I., ROZENTLS, R. & BICNS, J. 2004. INDUCTION IMMUNOSUPPRESSION WITH INTERLEUKIN-2 RECEPTOR ANTIBODIES (BASILIXIMAB) IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS. *Transplantation*, 78, 467.
- BISIGNIANO, L., LAHAM, G., GIORDANI, M. C., TAGLIAFICHI, V., HANSEN KROGH, D., MACEIRA, A. & ROSA-DIEZ, G. J. 2020. Reduced survival in patients who return to dialysis after kidney allograft failure. *Clin Transplant*, 34, e14014.
- BRENNAN, D., ALHAMAD, T. & MALONE, A. 2022. *Kidney transplantation in adults: Clinical features and diagnosis of acute renal allograft rejection*, Waltham, MA, UpToDate.
- BRENNAN, D. C., DALLER, J. A., LAKE, K. D., CIBRIK, D. & DEL CASTILLO, D. 2006. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med*, 355, 1967-77.
- BRIGGS, J. D. 2001. Causes of death after renal transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 16, 1545-1549.
- CHAKKERA, H. A., WEIL, E. J., CASTRO, J., HEILMAN, R. L., REDDY, K. S., MAZUR, M. J., HAMAWI, K., MULLIGAN, D. C., MOSS, A. A., MEKEEL, K. L., COSIO, F. G. & COOK, C. B. 2009. Hyperglycemia during the immediate period after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*, 4, 853-9.
- DEUTSCHE STIFTUNG ORGANTRANSPLANTATION. 2019a. *Nierentransplantation 2019: Grafiken zum Tätigkeitsbericht 2019* [Online]. Available: <https://www.dso.de/BerichteTransplantationszentren/Grafiken%20D%202019%20Niere.pdf> [Accessed 08.03. 2022].
- DEUTSCHE STIFTUNG ORGANTRANSPLANTATION. 2019b. *Nierentransplantation & Nierenlebenspende 2019: Ergänzungsbericht zum*

- Tätigkeitsbericht 2019* [Online]. Available: <https://www.dso.de/BerichteTransplantationszentren/QS%20Bericht%202019%20Niere.pdf> [Accessed].
- DEUTSCHE STIFTUNG ORGANTRANSPLANTATION. 2021. *Jahresbericht Organspende und Transplantation in Deutschland 2020* [Online]. Available: <https://www.dso.de/SiteCollectionDocuments/DSO-Jahresbericht%202020.pdf> [Accessed 09.09.2021].
- EISINGER, F., MÜHLBACHER, T., NA, A., ALTHAUS, K., NADALIN, S., BIRKENFELD, A. L., HEYNE, N. & GUTHOFF, M. 2023. Standardized, risk-adapted induction therapy in kidney transplantation. *J Nephrol*.
- EKBERG, H., TEDESCO-SILVA, H., DEMIRBAS, A., VÍTKO, Š., NASHAN, B., GÜRKAN, A., MARGREITER, R., HUGO, C., GRINYÓ, J. M., FREI, U., VANRENTERGHEM, Y., DALOZE, P. & HALLORAN, P. F. 2007. Reduced Exposure to Calcineurin Inhibitors in Renal Transplantation. *New England Journal of Medicine*, 357, 2562-2575.
- ERA-EDTA REGISTRY. 2021. *Annual Report 2019* [Online]. Available: <https://www.era-edta.org/registry/AnnRep2019.pdf> [Accessed 10.09.2021].
- FISHMAN, J. A. 2017. Infection in Organ Transplantation. *American Journal of Transplantation*, 17, 856-879.
- FRIEND, P. J., CALNE, R. Y., HALE, G., WALDMANN, H., EVANS, D. B., ROLLES, K., THIRU, S. & GORE, S. 1987. Prophylactic use of an antilymphocyte monoclonal antibody following renal transplantation: a randomized controlled trial. *Transplant Proc*, 19, 1898-900.
- GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS. 2020. *Jahresbericht 2019 zur Qualität in der Dialyse* [Online]. Available: [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 08.09.2021].
- GRIVA, K., JAYASENA, D., DAVENPORT, A., HARRISON, M. & NEWMAN, S. P. 2009. Illness and treatment cognitions and health related quality of life in end stage renal disease. *Br J Health Psychol*, 14, 17-34.
- GUTHOFF, M., BERGER, K., ALTHAUS, K., MÜHLBACHER, T., BAKCHOUL, T., STEURER, W., NADALIN, S., KÖNIGSRAINER, A. & HEYNE, N. 2020. Low-dose alemtuzumab induction in a tailored immunosuppression protocol for sensitized kidney transplant recipients. *BMC Nephrol*, 21, 178.
- HALLORAN, P. F. 2000. Sirolimus and ciclosporin for renal transplantation. *The Lancet*, 356, 179-180.
- HANAWAY, M. J., WOODLE, E. S., MULGAONKAR, S., PEDDI, V. R., KAUFMAN, D. B., FIRST, M. R., CROY, R. & HOLMAN, J. 2011. Alemtuzumab induction in renal transplantation. *N Engl J Med*, 364, 1909-19.
- HARDINGER, K. & BRENNAN, D. 2021. *Kidney transplantation in adults: Maintenance immunosuppressive therapy*, Waltham, MA, UpToDate.
- HAYNES, R., HARDEN, P., JUDGE, P., BLACKWELL, L., EMBERSON, J., LANDRAY, M. J., BAIGENT, C. & FRIEND, P. J. 2014. Alemtuzumab-based induction treatment versus basiliximab-based induction treatment

- in kidney transplantation (the 3C Study): a randomised trial. *Lancet*, 384, 1684-90.
- HERDEGEN, T. 2019. Überblick und Grundlagen. In: HERDEGEN, T. (ed.) *Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie*. 4., vollständig überarbeitete Auflage ed.: Georg Thieme Verlag KG.
- HILL, P., CROSS, N. B., BARNETT, A. N. R., PALMER, S. C. & WEBSTER, A. C. 2017. Polyclonal and monoclonal antibodies for induction therapy in kidney transplant recipients. *The Cochrane database of systematic reviews*, 1, CD004759-CD004759.
- HU, Y., TURNER, M. J., SHIELDS, J., GALE, M. S., HUTTO, E., ROBERTS, B. L., SIDERS, W. M. & KAPLAN, J. M. 2009. Investigation of the mechanism of action of alemtuzumab in a human CD52 transgenic mouse model. *Immunology*, 128, 260-270.
- HUR, K. Y., KIM, M. S., KIM, Y. S., KANG, E. S., NAM, J. H., KIM, S. H., NAM, C. M., AHN, C. W., CHA, B. S., KIM, S. I. & LEE, H. C. 2007. Risk factors associated with the onset and progression of posttransplantation diabetes in renal allograft recipients. *Diabetes Care*, 30, 609-15.
- KDIGO 2009. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*, 9 Suppl 3, S1-155.
- KDIGO 2013. Summary of Recommendation Statements. *Kidney International Supplements*, 3, 5-14.
- KRÄMER, B. K., KLINGER, M., VÍTKO, Š., GLYDA, M., MIDTVEDT, K., STEFONI, S., CITTERIO, F., PIETRUCK, F., SQUIFFLET, J.-P., SEGOLONI, G., KRÜGER, B., SPERSCHNEIDER, H., BANAS, B., BÄCKMAN, L., WEBER, M., CARMELLINI, M., PERNER, F., CLAESSION, K., MARCINKOWSKI, W., OSTROWSKI, M., SENATORSKI, G., NORDSTRÖM, J. & SALMELA, K. 2012. Tacrolimus-Based, Steroid-Free Regimens in Renal Transplantation: 3-Year Follow-Up of the ATLAS Trial. *Transplantation*, 94, 492-498.
- LEBRANCHU, Y., BAAN, C., BIANCONE, L., LEGENDRE, C., MORALES, J. M., NAESENS, M., THOMUSCH, O. & FRIEND, P. 2014. Pretransplant identification of acute rejection risk following kidney transplantation. *Transplant International*, 27, 129-138.
- LEVEY, A. S., STEVENS, L. A., SCHMID, C. H., ZHANG, Y. L., CASTRO, A. F., 3RD, FELDMAN, H. I., KUSEK, J. W., EGGERS, P., VAN LENTE, F., GREENE, T. & CORESH, J. 2009. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*, 150, 604-12.
- LIM, M. A., KOHLI, J. & BLOOM, R. D. 2017. Immunosuppression for kidney transplantation: Where are we now and where are we going? *Transplant Rev (Orlando)*, 31, 10-17.
- LIU, L., YANG, D., LI, X., CHENG, K. & HUANG, J. 2021. Effect of Long Cold Ischemia Time of Kidneys from Aged Donors on Prognosis of Kidney Transplantation. *Annals of Transplantation*, 26.
- LÜ, T. M., YANG, S. L., WU, W. Z. & TAN, J. M. 2011. Alemtuzumab induction therapy in highly sensitized kidney transplant recipients. *Chin Med J (Engl)*, 124, 664-8.
- LÜLLMANN, H., MOHR, K., WEHLING, M. & HEIN, L. 2016a. Calcineurin-Inhibitoren. In: HEIN, L., LÜLLMANN, H., MOHR, K. & WEHLING, M.

- (eds.) *Pharmakologie und Toxikologie*. 18., vollständig überarbeitete Auflage ed.: Georg Thieme Verlag KG.
- LÜLLMANN, H., MOHR, K., WEHLING, M. & HEIN, L. 2016b. Zytostatische, lymphostatische Prinzipien. In: HEIN, L., LÜLLMANN, H., MOHR, K. & WEHLING, M. (eds.) *Pharmakologie und Toxikologie*. 18., vollständig überarbeitete Auflage ed.: Georg Thieme Verlag KG.
- MANNON, R. B. 2018. Delayed Graft Function: The AKI of Kidney Transplantation. *Nephron*, 140, 94-98.
- MARGREITER, R., KLEMPNAUER, J., NEUHAUS, P., MUEHLBACHER, F., BOESMUELLER, C. & CALNE, R. Y. 2008. Alemtuzumab (Campath-1H) and Tacrolimus Monotherapy After Renal Transplantation: Results of a Prospective Randomized Trial. *American Journal of Transplantation*, 8, 1480-1485.
- MORGAN, R. D., O'CALLAGHAN, J. M., KNIGHT, S. R. & MORRIS, P. J. 2012. Alemtuzumab induction therapy in kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation*, 93, 1179-88.
- NOËL, C., ABRAMOWICZ, D., DURAND, D., MOURAD, G., LANG, P., KESSLER, M., CHARPENTIER, B., TOUCHARD, G., BERTHOUX, F., MERVILLE, P., OUALI, N., SQUIFFLET, J.-P., BAYLE, F., WISSING, K. M. & HAZZAN, M. 2009. Daclizumab versus antithymocyte globulin in high-immunological-risk renal transplant recipients. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 20, 1385-1392.
- ONRUST, S. V. & WISEMAN, L. R. 1999. Basiliximab. *Drugs*, 57, 207-13; discussion 214.
- OPTN/SRTR. 2020. *OPTN/SRTR 2020 Annual Data Report* [Online]. Available: [https://srtr.transplant.hrsa.gov/annual\\_reports/2020/Kidney.aspx#KI\\_tx\\_a\\_dult\\_inc\\_AR\\_ind\\_b64](https://srtr.transplant.hrsa.gov/annual_reports/2020/Kidney.aspx#KI_tx_a_dult_inc_AR_ind_b64) [Accessed 09.05. 2022].
- PORRINI, E., MORENO, J. M., OSUNA, A., BENITEZ, R., LAMPREABE, I., DIAZ, J. M., SILVA, I., DOMÍNGUEZ, R., GONZALEZ-COTORRUELO, J., BAYES, B., LAUZURICA, R., IBERNON, M., MORESO, F., DELGADO, P. & TORRES, A. 2008. Prediabetes in Patients Receiving Tacrolimus in the First Year After Kidney Transplantation: A Prospective and Multicenter Study. *Transplantation*, 85, 1133-1138.
- PORT, F. K., WOLFE, R. A., MAUGER, E. A., BERLING, D. P. & JIANG, K. 1993. Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients. *Jama*, 270, 1339-43.
- RABBAT, C. G., THORPE, K. E., RUSSELL, J. D. & CHURCHILL, D. N. 2000. Comparison of mortality risk for dialysis patients and cadaveric first renal transplant recipients in Ontario, Canada. *J Am Soc Nephrol*, 11, 917-922.
- RAND.ORG. *36-Item Short Form Survey (SF-36) Scoring Instructions* [Online]. Available: [https://www.rand.org/health-care/surveys\\_tools/mos/36-item-short-form.html](https://www.rand.org/health-care/surveys_tools/mos/36-item-short-form.html) [Accessed 08.03. 2022].
- REDFIELD, R. R., SCALEA, J. R., ZENS, T. J., MANDELBROT, D. A., LEVERSON, G., KAUFMAN, D. B. & DJAMALI, A. 2016. The mode of sensitization and its influence on allograft outcomes in highly sensitized kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*, 31, 1746-53.
- REISS, A. B., MIYAWAKI, N., MOON, J., KASSELMAN, L. J., VOLOSHYNA, I., D'AVINO, R. & DE LEON, J. 2018. CKD, arterial calcification,

- atherosclerosis and bone health: Inter-relationships and controversies. *Atherosclerosis*, 278, 49-59.
- ROUFOSSE, C., SIMMONDS, N., CLAHSSEN-VAN GRONINGEN, M., HAAS, M., HENRIKSEN, K. J., HORSFIELD, C., LOUPY, A., MENGEL, M., PERKOWSKA-PTASIŃSKA, A., RABANT, M., RACUSEN, L. C., SOLEZ, K. & BECKER, J. U. 2018. A 2018 Reference Guide to the Banff Classification of Renal Allograft Pathology. *Transplantation*, 102, 1795-1814.
- SHARAF EI DIN, U., SHARAF EI DIN, B. & EI DAMANHOURY, H. 2006. Alemtuzumab induction as steroid sparing agent in living kidney transplantation: a randomized prospective controlled trial [abstract no: SA-PO449]. *Journal of the American Society of Nephrology*, 17, 670A.
- SHARIF, A., HECKING, M., DE VRIES, A. P., PORRINI, E., HORNUM, M., RASOUL-ROCKENSCHAUB, S., BERLAKOVICH, G., KREBS, M., KAUTZKY-WILLER, A., SCHERNTHANER, G., MARCHETTI, P., PACINI, G., OJO, A., TAKAHARA, S., LARSEN, J. L., BUDDE, K., ELLER, K., PASCUAL, J., JARDINE, A., BAKKER, S. J., VALDERHAUG, T. G., JENSSEN, T. G., COHNEY, S. & SÄEMANN, M. D. 2014. Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions. *Am J Transplant*, 14, 1992-2000.
- SHI, Y., LERNER, A. H., ROGERS, R., VIEIRA, K., MERHI, B., MECADON, K., OSBAND, A. J., BAYLISS, G., GOHH, R., MORRISSEY, P. & FARMAKIOTIS, D. 2021. Low-Dose Valganciclovir Prophylaxis Is Safe and Cost-Saving in CMV-Seropositive Kidney Transplant Recipients. *Progress in Transplantation*, 31, 368-376.
- SOLEZ, K., AXELSEN, R. A., BENEDIKTSSON, H., BURDICK, J. F., COHEN, A. H., COLVIN, R. B., CROKER, B. P., DROZ, D., DUNNILL, M. S., HALLORAN, P. F. & ET AL. 1993. International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: the Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney Int*, 44, 411-22.
- STANGLMAIER, M., REIS, S. & HALLEK, M. 2004. Rituximab and alemtuzumab induce a nonclassic, caspase-independent apoptotic pathway in B-lymphoid cell lines and in chronic lymphocytic leukemia cells. *Ann Hematol*, 83, 634-45.
- SÜSAL, C. & MORATH, C. 2015. Virtual PRA replaces traditional PRA: small change but significantly more justice for sensitized patients. *Transplant International*, 28, 708-709.
- TANRIOVER, B., JAIKARANSINGH, V., MACCONMARA, M. P., PAREKH, J. R., LEVEA, S. L., ARIYAMUTHU, V. K., ZHANG, S., GAO, A., AYVACI, M. U., SANDIKCI, B., RAJORA, N., AHMED, V., LU, C. Y., MOHAN, S. & VAZQUEZ, M. A. 2016. Acute Rejection Rates and Graft Outcomes According to Induction Regimen among Recipients of Kidneys from Deceased Donors Treated with Tacrolimus and Mycophenolate. *Clin J Am Soc Nephrol*, 11, 1650-61.
- THOMUSCH, O., WIESENER, M., OPGENOORTH, M., PASCHER, A., WOITAS, R. P., WITZKE, O., JAENIGEN, B., RENTSCH, M., WOLTERS, H., RATH, T., CINGÖZ, T., BENCK, U., BANAS, B. &

- HUGO, C. 2016. Rabbit-ATG or basiliximab induction for rapid steroid withdrawal after renal transplantation (Harmony): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*, 388, 3006-3016.
- TONELLI, M., WIEBE, N., KNOLL, G., BELLO, A., BROWNE, S., JADHAV, D., KLARENBACH, S. & GILL, J. 2011. Systematic Review: Kidney Transplantation Compared With Dialysis in Clinically Relevant Outcomes. *American Journal of Transplantation*, 11, 2093-2109.
- VAN DER ZWAN, M., BAAN, C. C., VAN GELDER, T. & HESSELINK, D. A. 2018. Review of the Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Alemtuzumab and Its Use in Kidney Transplantation. *Clinical pharmacokinetics*, 57, 191-207.
- VATHSALA, A., ONA, E. T., TAN, S. Y., SURESH, S., LOU, H. X., CASASOLA, C. B., WONG, H. C., MACHIN, D., CHIANG, G. S., DANGUILAN, R. A. & CALNE, R. 2005. Randomized trial of Alemtuzumab for prevention of graft rejection and preservation of renal function after kidney transplantation. *Transplantation*, 80, 765-74.
- VEELKEN, R. & DITTING, T. 2018. Vorbereitung auf die Transplantation. In: ARASTÉH, K., BAENKLER, H.-W., BIEBER, C., BRANDT, R., CHATTERJEE, T. T., DILL, T., DITTING, T., DUCKERT, M., EICH, W., ERNST, S., FISCHER-RASOKAT, U., FISCHLI, S., FLECK, R., FRITZE, D., FÜEßL, H., HAHN, J.-M., HAMM, C., HARENBERG, J., HENGSTMANN, J. H., HERZOG, W., HINKELBEIN, J., HOFMANN, T., HOLSTEGE, A., HUCK, K., KÄHLER, J., KELLER, M., KIM, W.-K., KLINGMÜLLER, D., KNAEVELSRUD, I., KÖSTER, R., KUCK, K.-H., LIEBETRAU, C., LÖWE, B., LOßNITZER, N., MANN, W. A., MATZDORFF, A., MÜLLER-TASCH, T., NIENABER, C. A., NIKENDEI, C., NÜRNBERG, M., PAUSCH, J., PETZSCH, M., PFEIFER, M., RÖSCH, W., SAUER, N., SCHÄFER, J., SCHERBAUM, H., SCHEURICH, C., SCHLEHOFER, B., SCHMIDT, M., SCHNEIDER, H., SCHÖFFAUER, M., SCHORK, J., SCHUCHERT, A., SCHWAB, M., SCHWEIKERT, H.-U., SPANNAGL, M., STERN, H., STOCKER, H., USADEL, K.-H., VEELKEN, R., VOLL, R. E., WAHL, P., WIßNER, E., ZASTROW, A., ZEUZEM, S., ZIEGLER, R. & ZIPFEL, S. (eds.) *Duale Reihe Innere Medizin*. 4., überarbeitete Auflage ed.: Georg Thieme Verlag KG.
- VELLA, J. 2022a. *Kidney transplantation in adults: Patient survival after kidney transplantation*, Waltham, MA, UpToDate.
- VELLA, J. 2022b. *Kidney transplantation in adults: Risk factors for graft failure*, Waltham, MA, UpToDate.
- VINCENTI, F., BLANCHO, G., DURRBACH, A., FRIEND, P., GRINYO, J., HALLORAN, P. F., KLEMPNAUER, J., LANG, P., LARSEN, C. P., MÜHLBACHER, F., NASHAN, B., SOULILLOU, J.-P., VANRENTERGHEM, Y., WEKERLE, T., AGARWAL, M., GUJRATHI, S., SHEN, J., SHI, R., TOWNSEND, R. & CHARPENTIER, B. 2010. Five-year safety and efficacy of belatacept in renal transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 21, 1587-1596.
- WEBSTER, A. C., RUSTER, L. P., MCGEE, R., MATHESON, S. L., HIGGINS, G. Y., WILLIS, N. S., CHAPMAN, J. R. & CRAIG, J. C. 2010. Interleukin

- 2 receptor antagonists for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, Cd003897.
- WOODLE, E. S., KAUFMAN, D. B., SHIELDS, A. R., LEONE, J., MATAS, A., WISEMAN, A., WEST-THIELKE, P., SA, T., KING, E. C., ALLOWAY, R. R., BRAILEY, P., BRUNO, K., CICERCHI, J., CLINE, A., DORST, T., FARNSWORTH, M., FERNANDEZ, D. A., GIRNITA, A., LIPSCOMBE, J., NACIFF-STAHN, A., ROHAN, J., SCHNEIDER, K., STUCKE, A., THOMAS, J. & TREMBLAY, S. 2020. Belatacept-based immunosuppression with simultaneous calcineurin inhibitor avoidance and early corticosteroid withdrawal: A prospective, randomized multicenter trial. *American Journal of Transplantation*, 20, 1039-1055.
- WOODLE, E. S., PEDDI, V. R., TOMLANOVICH, S., MULGAONKAR, S., KUO, P. C. & INVESTIGATORS1, F. T. T. S. 2010. A prospective, randomized, multicenter study evaluating early corticosteroid withdrawal with Thymoglobulin® in living-donor kidney transplantation. *Clinical Transplantation*, 24, 73-83.
- YEUNG, M. 2022. *Kidney transplantation in adults: Overview of HLA sensitization and crossmatch testing*, Waltham, MA, UpToDate.

## **7 Erklärungen zum Eigenanteil**

Die Arbeit wurde in der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen/Abteilung Innere Medizin IV, Sektion Nieren- und Hochdruckkrankheiten und der Chirurgischen Klinik Tübingen/Abteilung Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie unter Betreuung von PD Dr. med. Martina Guthoff sowie unter der Mentorenschaft von Dr. med. Thomas Mühlbacher durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch PD Dr. med. Martina Guthoff und durch Dr. med. Thomas Mühlbacher.

Die Datenerhebung wurde nach der Einarbeitung von Dr. med. Thomas Mühlbacher und Dr. med. Karina Althaus von mir durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Anleitung durch PD Dr. med. Martina Guthoff und Dr. med. Thomas Mühlbacher durch mich.

Sämtliche Tabellen und Abbildungen wurden von mir erstellt bis auf die Kaplan-Meier-Kurven in Kap. 3.6 und 3.7, welche gemeinsam mit Dr. med. Thomas Mühlbacher erstellt wurden.

Ich versichere, das Manuskript selbständig nach Anleitung durch PD Dr. med. Martina Guthoff und Dr. med. Thomas Mühlbacher verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen,  
\_\_\_\_\_

Ario Na  
\_\_\_\_\_



## 8 Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in der folgenden Publikation veröffentlicht:

- EISINGER, F., MÜHLBACHER, T., NA, A., ALTHAUS, K., NADALIN, S., BIRKENFELD, A. L., HEYNE, N. & GUTHOFF, M. 2023. Standardized, risk-adapted induction therapy in kidney transplantation. *J Nephrol*.

### Danksagung

Ein besonders großer Dank geht an meine Doktormutter Frau PD Dr. Martina Guthoff, Oberärztin für die Sektion Nieren- und Hochdruckkrankheiten am UKT, für das Anvertrauen dieser Arbeit und die hervorragende Betreuung während der gesamten Doktorarbeit. Frau PD Dr. Guthoff hat mich stets sehr kompetent und zuverlässig beraten und unterstützt. An dieser Stelle nochmals ein großes Dankeschön!

Ein weiteres besonderes Dankeschön gebührt meinem Mentor Dr. Thomas Mühlbacher, ehemals Oberarzt für die Sektion Nieren- und Hochdruckkrankheiten am UKT, ebenfalls für die sehr gute Betreuung, die Beantwortung meiner Fragen und für alle Ratschläge. Vielen herzlichen Dank und alles Gute für den weiteren Lebensweg!

Ich bedanke mich bei Frau Dr. Karina Althaus, Fachärztin am Institut für klinische und experimentelle Transfusionsmedizin, für die Einarbeitung und die Betreuung bzgl. der immunologischen Daten dieser Arbeit.

Darüber hinaus bedanke ich mich bei allen Patienten, die mir durch ihre Daten diese Arbeit ermöglicht haben. Ich wünsche allen Patienten weiterhin alles Gute.

Ein herzliches Dankeschön geht an meinen besten Freund Elias Kowalski, der mich nicht nur seelisch durch diese Arbeit begleitet hat, sondern mir auch inhaltlich zur Seite stand.

Des Weiteren möchte ich mich auch bei meinen Eltern und meiner Familie bedanken, die mich in allen Lebenslagen unterstützt und mir mein Studium ermöglicht haben.

An dieser Stelle möchte ich mich auch bei meiner Partnerin Marianne Leineweber und bei meinen wertgeschätzten Freunden für die moralische Unterstützung bedanken.