

**Kardiovaskuläre Risikoeinschätzung nach
Nierentransplantation:
Die Rolle der Transplantatabstoßung**

eingereicht von

Henrik Stanzel

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Universitätsklinikum für Innere Medizin

Klinischen Abteilung für Nephrologie

unter der Anleitung von

Dr. med. Andras Tamas Deak, PhD

&

Dr. med. Alexander Kirsch, PhD

Graz, am 07.10.2022

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 07.10.2022

Stanzel Henrik eh

Danksagungen

An dieser Stelle bedanke ich mich bei all jenen Personen, die mich in meinem Studium und bei der Fertigstellung dieser Diplomarbeit unterstützt und motiviert haben.

Großer Dank gebührt hier Dr. med. Andras Tamas Deak, PhD. Als Hauptbetreuer unterstützte mich Dr. Deak mit großer wissenschaftlicher Expertise und hoher Qualität. Hiermit möchte ich mich für die Zeit, die er sich für meine Arbeit genommen hat, sowie für die konstruktiven Kritiken und Anregungen bedanken.

Ebenso gilt mein Dank Dr. med. Alexander Kirsch, PhD., der mich bei meiner Diplomarbeit und während des speziellen Forschungsmoduls als zweiter Betreuer unterstützt und mir meine Vorentwürfe vidiert hat.

Vor allem möchte ich mich bei meinen Eltern und Familie bedanken, dass sie mir dieses Studium ermöglicht haben und immer für mich da sind.

Inhaltsverzeichnis

<i>Danksagungen</i>	3
<i>Inhaltsverzeichnis</i>	4
<i>Abkürzungen und deren Erklärung</i>	5
<i>Abbildungsverzeichnis</i>	7
<i>Tabellenverzeichnis</i>	8
<i>Zusammenfassung</i>	9
<i>Abstract</i>	10
1 <i>Einleitung</i>	11
1.1 Chronische Niereninsuffizienz	11
1.2 Formen der Nierenersatztherapie	13
1.3 Nierentransplantation	14
1.4 Transplantatimmunologie	16
1.5 Immunsuppressive Therapie der Nierentransplantation	21
1.6 Abstoßung des Transplantats	26
1.7 Biopsien bei Nierentransplantaten	28
1.8 BANFF-Klassifikation der Histologie	30
1.9 Ziele der Diplomarbeit	33
2 <i>Material und Methode</i>	34
3 <i>Ergebnisse</i>	37
4 <i>Diskussion</i>	44
4.1 Limitationen und Stärken	51
4.2 Conclusio	52
<i>Literaturverzeichnis</i>	53

Abkürzungen und deren Erklärung

1. CKD	Chronische Nierenerkrankung
2. GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
3. ESKD	Nierenerkrankung im Endstadium
4. eGFR	geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate
5. DM	Diabetes Mellitus
6. NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
7. CVD	Kardiovaskuläre Erkrankung
8. KHK	Koronare Herzerkrankung
9. CKD-MBD	CKD mit Mineral- und Knochenstoffwechselstörung
10. FGF-23	Fibroblasten-Waachstums-Faktor-23
11. HD	Hämodialyse
12. PD	Peritonealdialyse
13. NTx	Nierentransplantation
14. LKD	Lebendnierenspende
15. DBD	Organspender nach Hirntod
16. DCD	Organspender nach Herztod
17. ET	Eurotransplant
18. HLA	Humanes-Leukozyten-Antigen
19. ABMR	Antikörper-vermittelte Abstoßung
20. TCMR	T-Zell-vermittelte Abstoßung
21. IAS	Immunadsorption
22. DSA	Spenderspezifische Antikörper
23. cPRA	Calculated panel-reactive antibody
24. VXM	virtuelles Crossmatching
25. CDC	zellbasiertes Crossmatching
26. AHG	Anti-Humanglobulin
27. TCR	T-Zell-Rezeptor
28. NFAT	Nuclear Factor of activated T-Cells
29. IL-2 & IL-2R	Interleukin-2 & Interleukin-2-Rezeptor
30. APC	Antigen-präsentierende Zellen
31. MHC	Major-Histokompatibilitäts-Komplex

32. DC	Dendritische Zellen
33. NK	Natürliche Killerzellen
34. ATG	Antithymozytenglobulin
35. MMF	Mycophenolat mofetil
36. MPA	Mycophenolsäure
37. ADCC	Antikörper-abhängige zellvermittelte Zytotoxizität
38. CNI	Calcineurin-Inhibitor
39. IMPDH	Inosinmonophosphat-Dehydrogenase
40. mTOR	mammalin-Target of Rapamycin
41. GC	Glukokortikoide
42. DGF	delayed graft function
43. NBx	Nierenbiopsie
44. CT	Computertomographie
45. HE-Färbung	Hämatoxylin-Eosin-Färbung
46. PAS-Färbung	Periodsäure-Schiff-Reaktion
47. ELMI	Elektronenmikroskop
48. MACE	schwerwiegende Kardiovaskuläre Ereignisse
49. BMI	Body-Maß-Index
50. pAVK	periphere Arterielle-Verschlusskrankheit
51. zAVK	zentrale Arterielle-Verschlusskrankheit
52. TASS	Acetylsalicylsäure
53. ACE/ ARB	ACE-Hemmer/ Angiotensin-Rezeptor-Blocker
54. ACS	Akutes Koronarsyndrom
55. UAP	instabile Angina Pectoris
56. STEMI	ST-Hebungsinfarkt
57. NSTEMI	nicht- ST-Hebungsinfarkt
58. BPAR	Biospie-gesicherte Abstoßung
59. Se-Krea	Serum-Kreatinin
60. UPCR	Urin-Protein-Kreatinin-Quotient
61. UACR	Urin-Albumin-Kreatinin-Quotient

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Chronic Kidney Disease (CKD) Nomenklatur der KDIGO.....	12
Abbildung 2: Wirkmechanismus der immunsuppressiven Therapie.....	26
Abbildung 3: Mechanismus der Abstoßung des Transplantats	28
Abbildung 4: C4d-Positivität bei aktiver humoraler Abstoßung.....	31
Abbildung 5: BANFF IB T-Zell-medierte tubulointerstitielle Abstoßung mit schwerer Tubulitis.....	32
Abbildung 6: BANFF IIA T-Zell-medierte Abstoßung mit milder vaskulärer Abstoßungsreaktion	32
Abbildung 7: BANFF III Schwere vaskuläre Abstoßungsreaktion mit fibrinoider Wandnekrose kleiner arterieller Blutgefäße	33
Abbildung 8: Auswahl des Studienkollektivs	35

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Banff-Klassifikation Update 2019	31
Tabelle 2: Baseline-Charakteristika mit Vergleich der Kohorten NBx und Keine NBx	37
Tabelle 3: Kardiovaskuläre Ereignisse im Vergleich der Kohorten NBx und Keine NBx .	38
Tabelle 4: Vergleich des immunsuppressiven Regimes der Kohorten NBx und Keine NBx	39
Tabelle 5: Abstoßungsreaktionen bei NBx	40
Tabelle 6: Auswertung der Re-Biopsien	42
Tabelle 7: Nierenfunktionsparameter im Vergleich der Kohorten BPAR und Keine BPAR	43

Zusammenfassung

Hintergrund:

Nierentransplantationen sind mit einem deutlich erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Mortalität assoziiert. Neben therapierbaren Komorbiditäten könnten transplantations-spezifische Faktoren, wie die Qualität des Spender*innen-Organs, chirurgische Komplikationen und Abstoßungsreaktionen eine Rolle für das post-transplantäre kardiovaskuläre Outcome nach Nierentransplantation spielen. Das Ziel dieser retrospektiven Studie ist eine Bewertung dieser transplantations-spezifischen Faktoren mit besonderem Fokus auf bioptisch gesicherte Abstoßungsreaktionen und deren Einfluss auf das kardiovaskuläre Outcome.

Methoden:

In unsere retrospektive monozentrische Studie wurden 562 Empfänger*innen eingeschlossen, die zwischen 01.01.2010 und 31.12.2019 am Transplantationszentrum des LKH Universitätsklinikum Graz ein Nierentransplantat erhalten haben. Es wurden Patient*innen - und transplantations-spezifische Faktoren erhoben und der Nachweis einer Transplantatabstoßung als kategorisierende Variable gewählt. Zur statistischen Auswertung wurden für numerische Variablen der T-Test und Wilcoxon-Test verwendet, die Auswertung kategorischer Variablen erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test.

Ergebnisse:

Es konnte ein Zusammenhang zwischen dem Alter der Patient*innen, sowie einem bestehenden arteriellen Hypertonus und der Durchführung einer Nierenbiopsie festgestellt werden. Des Weiteren konnte ein Zusammenhang zwischen der Induktionstherapie und der Durchführung einer Nierenbiopsie gezeigt werden. Es konnte kein Zusammenhang zwischen der Nierenbiopsie und dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse gefunden werden. Allerdings konnte eine Assoziation zwischen der Durchführung einer Nierenbiopsie und der Infektions-assoziierten Mortalität nachgewiesen werden.

Konklusion:

Empfänger*innen von Nierentransplantaten haben ein deutlich erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Mortalität. Es hat sich gezeigt, dass kein direkter Zusammenhang zwischen diesem erhöhten Risiko und der Durchführung einer Nierenbiopsie oder der Diagnose einer Abstoßungsreaktion bestand.

Abstract

Background:

Kidney transplantation is associated with a significantly increased risk of cardiovascular mortality. In addition to treatable co-morbidities, transplant-specific factors, such as donor organ quality, surgical complications and allograft rejection might play a role in post-transplant cardiovascular outcome. The aim of this retrospective study is to evaluate these transplant-specific factors with special focus on kidney biopsies and allograft rejections and their influence on cardiovascular outcome.

Methods:

Our retrospective monocentric study included 562 recipients of a kidney allograft at the Transplant Center of LKH Graz between 01.01.2010 and 31.12.2019. Patient- and transplant-specific factors were collected with our primary endpoint being the detection of allograft rejection. For statistical analysis, the T-test and Wilcoxon test were used for numerical variables, and the Chi-square test was used to analyze categorical variables.

Results:

A correlation between the age of the patients, as well as an existing arterial hypertension and the endpoint of renal biopsy could be established. Furthermore, a correlation between the choice of induction therapy and the endpoint kidney biopsy could be shown. No association was found between renal biopsy and the incidence of cardiovascular events. However, an association between the endpoint of kidney biopsy and infection-related mortality was demonstrated.

Conclusion:

Kidney transplant recipients have a significantly increased risk of cardiovascular mortality. We showed that there is no direct correlation between the increased risk and the transplant-specific factors "kidney biopsy" and "allograft rejection".

1 Einleitung

1.1 Chronische Niereninsuffizienz

Die Chronic kidney disease (CKD) ist eine Erkrankung der Niere, die sich progressiv über Monate oder Jahre entwickelt und mit einer verminderten exkretorischen Nierenfunktion oder strukturellem Nierenschaden einhergeht (1). Die aktuelle internationale Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Guideline beschreibt die CKD als eine reduzierte Nierenfunktion, mit einer glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von weniger als 60 ml/min pro 1,73m² und/ oder Markern für eine Schädigung, mit einer Dauer von mindestens 3 Monaten, unabhängig der Ursache (2). Ab einer eGFR von unter 15 ml/min pro 1,73m² ist die Nierenfunktion nicht mehr ausreichend, um ein langfristiges Überleben zu ermöglichen. Dies bezeichnet man als chronische Nierenerkrankung im Endstadium oder end stage kidney disease (ESKD). Die GFR ist definiert als das pro Zeiteinheit von den Nephronen/ Glomeruli der Nieren filtrierte Volumen und wird in ml/min angegeben. Für ihre Messung wird als Goldstandard die Inulin-clearance angesehen, da Inulin inert ist, nicht an Plasmaproteine bindet, tubulär nicht sezerniert wird und somit frei von der Niere gefiltert werden kann. Allerdings wird dies in der Praxis wegen der hohen Kosten und der Praktikabilität selten verwendet. Stattdessen verwendet man endogene Marker wie das Kreatinin, um die GFR mittels Algorithmus beziehungsweise zu berechnen, dies wird eGFR genannt. Kreatinin ist ein Produkt des Muskelstoffwechsels, das konstant produziert und frei filtrierte wird und die Konzentration des Kreatinins steigt bei sinkender Nierenfunktion (3,4). Die CKD hat eine hohe globale Prävalenz mit einer geschätzten Prävalenz von 11-13%, wobei die Mehrheit sich im Stadium 3 befindet (5).

Die Ursachen der CKD unterscheiden sich weltweit in Häufigkeit und Vorkommen. In den Industrienationen sind die Hauptursachen der Diabetes mellitus (DM) und die arterielle Hypertonie, wo 30-50% der CKD durch einen DM bedingt sind. In Asien, Indien und der Sub-Sahara sind Glomerulonephritiden und andere Ursachen häufiger (2,3,6).

Prognosis of CKD by GFR and albuminuria categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories		
				Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased < 30 mg/g < 3 mg/mmol	Moderately increased 30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	Severely increased > 300 mg/g > 30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥ 90			
	G2	Mildly decreased	60–89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44			
	G4	Severely decreased	15–29			
	G5	Kidney failure	< 15			

Abbildung 1: Chronic Kidney Disease (CKD) Nomenklatur der KDIGO (Quelle: Kdigo glomerular disease guidelines 2021 english s15)

Die CKD kann anhand der GFR in 5 Stadien eingeteilt werden und mittels Albuminurie in weitere 3 Stadien unterteilt werden (1). G1 entspricht einer normalen GFR über 90, G2 einer leicht reduzierten GFR zwischen 60-90, G3a einer leicht-moderat reduzierten GFR von 45-59, G3b einer moderat-stark reduzierten GFR von 30-44, G4 einer stark reduzierten GFR von 15-29 und G5 einem Nierenversagen mit einer GFR unter 15. Die Albuminurie unterteilt sich in 3 Kategorien: A1, was einer leicht erhöhten Albuminurie von unter 30mg/g entspricht, A2 einer moderat erhöhten Albuminurie von 30-299mg/g und A3 einer stark erhöhten Albuminurie über 300mg/g.

Patient*innen mit CKD sind häufig asymptomatisch und werden erst durch Screening-Untersuchungen vorstellig, nur in Folge bestimmter Ursachen treten unmittelbar Symptome auf (3). Mit schlechter werdender Nierenfunktion sammeln sich verschiedene harnpflichtige Substanzen an, welche bei biochemischer Toxizität als Urämie-Toxine bezeichnet werden. Diese Retentionsstoffe können alle Organsysteme betreffen und verschiedenste Symptome verursachen. Zu den Symptomen einer fortschreitenden CKD gehören die sekundäre renale Hypertonie, die renale Anämie, periphere Ödeme, Juckreiz, Inappetenz, Übelkeit und typischerweise nächtliche Muskelkrämpfe.

Um eine Progression der verschlechterten Nierenfunktion zu verhindern, sollten verschiedene Maßnahmen ergriffen werden. Hierzu zählen die Optimierung des Blutdrucks gemäß den aktuellen Empfehlungen, das Verwenden von ACE-Hemmern und diätische Proteinrestriktion, sowie Verzicht auf Nikotin und die Vermeidung von nephrotoxischen Medikamenten wie nicht-steroidaler Antirheumatika (NSAR) oder jodhaltiger Kontrastmittel. Für Patient*innen mit ESKD ist die Nierentransplantation die Therapie der Wahl (7).

Durch die Transplantation wird das Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung (CVD) zwar reduziert, aber die Transplantierten haben trotzdem ein höheres Risiko für CVD-Morbidität und Mortalität im Vergleich zur nierengesunden Vergleichspopulation. CVD stellen die häufigsten Todesursachen bei Patient*innen mit Nierentransplantationen dar (8).

Die Empfänger*innen haben meist eine hohe Prävalenz an bereits vorhandenen, aber auch nach der Transplantation erworbenen Risikofaktoren für eine CVD. Dazu gehören ein arterieller Hypertonus (9), Diabetes mellitus (10), Dyslipidämie und das Rauchen. Daneben gibt es aber nicht-traditionelle Risikofaktoren wie die Immunsuppression und Proteinurie, die ebenso eine Rolle spielen. Durch diese Risikofaktoren besteht ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Erkrankungen wie KHK, Herzinsuffizienz oder Infarkte und Insulte (11).

Im Verlauf der CKD kann es zum Auftreten einer renalen Anämie kommen (12). Ebenso kommt es im Rahmen der CKD zu einer komplexen Störung des Mineralstoffhaushaltes und des Knochenstoffwechsels, auch als chronic-kidney-disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) bezeichnet. Dabei wird der Kalzium-Phosphat-Haushalt gestört, es bildet sich ein sekundärer Hyperparathyreoidismus, der Knochenstoffwechsel ist in seiner Funktion beeinträchtigt und es kommt zu einer Kalzifizierung der Gefäße, was wiederum die kardiovaskuläre Mortalität dieser Patient*innen deutlich erhöht (13). Außerdem spielen Fibroblast Growth Factor 23 (FGF-23) -vermittelte Effekte eine wichtige Rolle bei der Entstehung einer linksventrikulären Hypertrophie und einer ausgeprägten Mediakalzifizierung (14,15).

1.2 Formen der Nierenersatztherapie

Die Indikation für eine Nierenersatztherapie wird anhand mehrerer Parameter gestellt, darunter das Auftreten einer Urämie, einer Azidämie bei metaboler Azidose, einer

Medikament-refraktären Hyperkaliämie, sowie einer Diuretika-refraktären Hypervolämie. Idealerweise wird die Planung der Nierenersatztherapie bereits rechtzeitig im CKD-Stadium G4 begonnen. Es stehen drei Verfahren der Nierenersatztherapie zur Verfügung, die Hämodialyse (HD) und die Peritonealdialyse (PD), sowie die Nierentransplantation. Die Nierentransplantation ist langfristig die beste Therapieoption, allerdings ist nicht jeder Patient hierfür geeignet, da häufig viele Komorbiditäten vorhanden sind die eine Transplantation verhindern können, eine Immunsuppression eingeleitet und ein passendes Organ gefunden werden muss (16). Die HD und PD sind gleichwertige Therapieoptionen, die sich aber stark in der Durchführung und dem Einfluss, den sie auf das Leben der Patient*innen nehmen, unterscheiden (17).

Die HD wird in der Regel dreimal wöchentlich in Behandlungszentren durchgeführt, was jeweils mehrere Stunden dauert. Die Patient*innen befinden sich in einer eher passiven Rolle und müssen sich an Vorschriften für Nahrung, Flüssigkeit und Medikamente halten. Im Gegensatz dazu sind die Patient*innen bei der PD in der Therapie geschult und führen diese idealerweise zu Hause durch (18). Die Entscheidung über die Wahl der Nierenersatztherapie sollte eine individuelle sein, da beide Optionen ihre Vor- und Nachteile haben. Sie kann aber von mehreren Faktoren beeinflusst werden, den Vorlieben der Patient*innen, dem medizinischen Zustand, aber auch von der Voreingenommenheit der Patient*innen oder Vorurteilen der behandelnden Ärzt*innen (19,18).

Die beste Therapieoption besteht in einer präemptiven Nierentransplantation. Dadurch kann die Dialyse vermieden werden, was das Patient*innenwohlergehen erheblich fördert und auch Kosten spart. Präemptiv transplantierte Patient*innen weisen eine bessere Überlebensrate auf, gleichzeitig reduziert man das mit einer langfristigen Dialyse verbundene erhöhte Risiko für Mortalität, verzögerte Transplantatfunktion und akute Abstoßungsreaktionen (20).

1.3 Nierentransplantation

Die Nierentransplantation (NTx) stellt die beste Therapieoption für Patient*innen mit Nierenerkrankung im Endstadium dar (21). Es gibt viele Faktoren, die bei der Entscheidung für eine Transplantation eine Rolle spielen, aber grundsätzlich ist die Nierentransplantation

für jeden Patient*innen mit CKD, der eine Nierenersatztherapie erhält oder in absehbarer Zeit erhalten muss, indiziert.

Absolute Kontraindikationen für die Transplantation sind eine fehlende OP-Tauglichkeit der Patient*innen, fehlende Gefäßanschlüsse für das Transplantat, dekompensierte nicht kontrollierbare Herz- und Lungenerkrankungen, nicht sanierbare chronische Infektionen, ein aktives Malignom, psychiatrische Erkrankungen oder Drogenmissbrauch. Relative Kontraindikationen können sich stark unterscheiden, aber umfassen Faktoren wie eine schwere Adipositas oder eine Non-Adherence der Patient*innen an den Dialyse- oder Medikationsplan (22).

Je nach Ursprung des Spenderorgans unterscheidet man zwischen Lebendnierenspenden (LKD) und Kadaverspenden. Bei den Kadaverspenden wird weiter differenziert zwischen Hirntoten Spender*innen oder Donation after brain death (DBD) und Spender*innen nach einem Herztod oder Donation after cardiac death (DCD). Bei der ersteren Variante müssen alle Kriterien für den Hirntod erfüllt sein. Bei DCD-Spender*innen ist es nach Einschätzung der Neurologen ausgeschlossen, dass diese sich erholen werden, allerdings muss der Kreislaufstillstand abgewartet und die Patient*innen von unabhängiger Stelle für tot erklärt werden.

Es besteht eine große Diskrepanz zwischen dem Organbedarf und der Verfügbarkeit geeigneter Spenderorgane. Mit allein in Österreich im Jahr 2022 über 800 Patient*innen auf der Warteliste für eine Nierentransplantation herrscht ein Mangel an Spenderorganen (23). Sobald ein solches verfügbar wird und für eine Transplantation geeignet ist muss dieses eine*r Patient*in zugewiesen werden. Diese Organallokation erfolgt über Eurotransplant (ET). Bei ET handelt es sich um ein Konsortium bestehend aus den Ländern Belgien, Deutschland, Kroatien, Luxemburg, Niederlande, Österreich, Ungarn und Slowenien. Innerhalb dieser Länder werden die Spenderorgane an die Patient*innen mit einem möglichst guten Humanen Leukozyten-Antigen (HLA) Match verteilt. Bei den Kadaverspenden erfolgt diese Abstimmung durch Algorithmen, die verschiedene Merkmale von Spender*innen und Empfänger*innen vergleichen. Häufig werden die Spenderorgane an Empfänger*innen in anderen ET-Ländern alloziert Die Zuteilung von LKD erfolgt dagegen durch die Transplantationszentren und nicht durch ET (24). Die LKD bietet die besten Überlebensraten, sowohl für das Transplantierte Organ als auch die Empfänger*innen (25).

Die Transplantation einer Niere besteht immer aus zwei Operationen, die Explantation der Niere aus dem Körper des*der Spender*in und die Implantation in den des*der

Empfänger*in. Der Zugang kann minimal-invasiv oder offen operativ erfolgen, die Implantation bei Empfänger*innen immer offen chirurgisch. Die Niere wird heterotop im kleinen Becken platziert und es erfolgt ein Anschluss an die Blutgefäße und die Implantation des Ureters an die Harnblase. Dies erfolgt vorzugsweise retroperitoneal, eine intraperitoneale Platzierung ist aber auch möglich. Nach Entnahme der Niere muss diese bis zur Implantation konserviert werden. Dies erfolgt mittels Kühlung durch Eis und Perfusion mit einer Spüllösung, da so der Stoffwechsel herabgesetzt wird, was die Schädigung minimieren soll. Dabei werden die Nieren einer Ischämie ausgesetzt, wobei die sogenannte kalte Ischämie Zeit beginnt, wenn die normale Perfusion aussetzt und endet sobald die Niere im*in der Empfänger*in re-perfundiert wird (26).

1.4 Transplantatimmunologie

Das AB0-System der Blutgruppen spielt nicht nur bei Bluttransfusionen eine Rolle, sondern auch bei Organtransplantationen. Das AB0-System besteht aus den vier Blutgruppen A, B, AB und 0, wobei bei A und B immer Antikörper gegen die andere Blutgruppe vorhanden sind, bei 0 Antikörper gegen A und B, bei AB gegen keine der anderen Gruppen. Eine AB0-Inkompatible Transplantation ohne entsprechende Vorbereitung führt in kürzester Zeit zu einer Antikörper-medierten Abstoßungsreaktion (ABMR) bis hin zum Transplantatverlust (27).

Mit steigendem Bedarf an Nierenspenden und der AB0-Inkompatibilität als häufigstem Ausschlusskriterium hat man damit begonnen auch AB0-inkompatible Spendernieren zu transplantieren (28). Damit dies gelingt, reduziert man bereits mehrere Wochen vor der Transplantation die AB0-Antikörper der Empfänger*innen einer Lebendspende. Dies kann mit gegen B-Zellen gerichteten monoklonalen Antikörpern wie Rituximab und durch die zusätzliche Durchführung von Plasmapheresen oder Immunadsorptionen (IAS) in der Regel bis zwei Wochen nach Transplantation erfolgen (29). Danach scheint das Transplantat gegen die AB0-Inkompatibilität medierte Schädigungen resistent zu sein, ein Zustand der als Accomodation bezeichnet wird und noch nicht vollständig erforscht ist (30).

Im Gegensatz dazu spielt der Rhesus-Faktor bei der Auswahl von Spender*innenorganen und Empfänger*innen keine relevante Rolle. Allerdings sollte bedacht werden, dass in einem Rhesus-positiven Spender*innenorgan noch kleine Blutmengen vorhanden sein können und

es so bei Rhesus-negativen Empfänger*innen zur Bildung von Antikörpern kommen kann. Das hat vor allem Relevanz bei Frauen im gebärfähigen Alter, weswegen diese eventuell eine Anti-D-Immunglobulin-Prophylaxe erhalten sollten (31).

Beim Outcome für Nierentransplantationen spielt die Histokompatibilität innerhalb der HLA-Moleküle eine große Rolle. HLA-Klasse I-Moleküle (HLA-A,-B, und -C) sind auf der Oberfläche aller Zellen, die einen Kern besitzen, vorhanden, wohingegen die HLA-Klasse-II-Moleküle (HLA-DR, -DRw, -DQ, -DP) nur auf B-Zellen, Antigen-präsentierenden Zellen (APCs) und Endothel-Zellen zu finden sind (32). Bei ET werden die Genloci HLA-A, HLA-A-B und HLA-A-DRB1, berücksichtigt. Zur Verbesserung der Gewebeverträglichkeit werden außerdem die Merkmale HLA-C und HLA-DQB1 bestimmt (33).

Spender*innen und Empfänger*innen müssen hinsichtlich der Kompatibilität ihrer HLA-Antigene und -Allele verglichen werden. Die Anzahl der HLA-Mismatches zwischen Spender*innen und Empfänger*innen gehörte zu den ersten erkannten Prädiktoren für das Transplantat-Outcome (34,35). Der Nachweis von HLA-Antikörpern und deren genaue Spezifität erlaubt eine Schätzung der Anzahl verfügbarer Spender*innen gegen welche Donor-Spezifische-Antikörper (DSA) vorliegen könnten. Die nachgewiesenen Antikörper sind meist spezifisch auf bestimmte HLA-Antigene und somit werden alle Moleküle aus dieser Antigengruppe gebunden, unabhängig davon welches spezifische Allel vorliegt.

Eine Sensibilisierung kann bei Exposition von fremden HLA-Epitopen während Schwangerschaften, vorherigen Transplantationen oder Bluttransfusionen erfolgen. Dadurch kann eine große Anzahl von Patient*innen HLA-Antikörper entwickeln, so etwa bei 50-74% in der Schwangerschaft, 1-20% der Patient*innen, die eine Transfusion erhalten haben, und 45-80% der Patient*innen mit vorangegangener Transplantation (36,37).

Bei Patient*innen auf der Warteliste hat das Testen der HLA-Antikörper große Relevanz, da somit die in Frage kommenden Spender*innen eingegrenzt werden können, wenn diejenigen mit Spender-Antigene für die bereits Antikörper existieren ausgeschlossen werden. Dies wird als Calculated panel-reactive antibody (cPRA) angegeben, wobei 100-cPRA der prozentuale Anteil der Spender*innen, die zusätzlich medizinisch und AB0 geeignet sind, darstellt. Bei Patient*innen mit hohem cPRA sind längere Wartezeiten und auch eine erhöhte Mortalität während dieser zu erwarten. Wiederholtes Testen ist indiziert, um im Falle von möglichen Spender*innen eine möglichst genaue Übersicht zu haben, da sich die Antikörper-Titer mit der Zeit verändern können (38,39).

Um zu überprüfen, ob potenzielle Empfänger*innen bei Verfügbarkeit einer Niere bereits präformierte Antikörper gegen diese Spenderniere besitzen, gibt es zwei verschiedene Testverfahren. Mit Hilfe dieser kann das Risiko für Abstoßungen und Transplantatverlust gesenkt werden. Zum einen gibt es die Möglichkeit in einem virtuellen Crossmatch (VXM) die HLA-Merkmale der Spender*innen mit den bereits bestimmten HLA-Antikörpern der Empfänger*innen zu vergleichen. Sollte eine der Spezifitäten der Antikörper auf die Spender Antigene reagieren spricht man von einem positiven VXM. Dies soll als Prädiktor für Zell-basiertes Crossmatching dienen. Da die VXM auch Antikörper umfasst, die in der Vergangenheit einmal positiv waren, kann ein erhöhtes Risiko für B-Zell Reaktionen abgeleitet werden. Das aktuelle VXM stellt dagegen die zu dem Zeitpunkt präsenten Antikörper dar, die auch bei der Transplantation eine Rolle spielen werden (40).

Im Gegensatz dazu ist das Zell-basierte Crossmatching (CDC) ein in-vitro Verfahren bei dem Spender*innen-Lymphozyten mit dem Serum der Empfänger*innen in Kontakt gebracht werden. Wenn auf den Lymphozyten HLA-Antikörper nachgewiesen werden, kann davon ausgegangen werden, dass diese Antikörper auch an das Endothel des Transplantats binden würden, da diese beiden Strukturen die gleichen HLA-Antigene exprimieren. Somit kann die Transplantation vermieden werden oder die immunsuppressive Therapie modifiziert werden. Mittels der Zugabe von Antihuman Globulin werden alle Antikörper auf der Zelloberfläche gebunden, wodurch die Antikörperdichte und die Wahrscheinlichkeit für eine Komplementaktivierung mit niedriger HLA-Antikörperanzahl erhöht wurde. Ein positives zytotoxisches Crossmatch gilt als ein Prädiktor für eine hyperakute Abstoßung oder eine beschleunigte Abstoßung innerhalb der ersten Tage nach der Transplantation und hat zur Folge, dass das Spender*innen-Organ nicht transplantiert wird (41). Nach der Transplantation sind alle Patient*innen mit einem HLA-Mismatch unter dem Risiko *de novo* HLA DSA zu entwickeln. Bei Patient*innen mit post-transplant HLA-Antikörper Entwicklung kam es häufiger zu Transplantatversagen als bei denen ohne Antikörperbildung. Die *de novo* HLA DSA Entwicklung ist ein großer Risikofaktor für humorale Abstoßungen und Transplantatverlust (42).

T-Zellen erkennen über ihre T-Zell-Rezeptoren (TCR) fremde HLAs die ihnen von APCs präsentiert werden. Der TCR wird auf der Zelloberfläche in Verbindung mit CD3 exprimiert, das auf allen reifen T-Zellen vorhanden ist (43). Sowohl zytotoxische (CD8+), als auch Helfer-T-Zellen (CD4+) werden durch den CD3-TCR-Komplex aktiviert. Verschiedene

Immunzellen spielen eine wichtige Rolle bei der Präsentation von Antigenen für T-Zellen, z.B. Dendritische Zellen (DC), Monozyten, Makrophagen und B-Zellen. Nach TCR-Ligation wird über mehrere Schritte Calcineurin aktiviert. Calcineurin dephosphoryliert den Nuclear factor of activated T-Cells (NFAT) und ermöglicht so eine Translokation in den Kern und Transkription von Effektorgenen wie Interleukin-2 (IL-2) und der Interleukin-2-Rezeptor (IL-2R). Dadurch wird eine Signalkaskade ausgelöst, die im Rahmen der Immunantwort die Proliferation und Differenzierung von T- und B-Lymphozyten anregt, die Produktion anderer Interleukine und Interferone stimuliert und zytotoxische Zellen aktiviert (44,45).

Von zentraler Bedeutung bei allogener Abstoßung ist die humorale Immunantwort, die durch Antikörper produzierende B-Zellen vermittelt wird und zu einer Schädigung des Transplantats führt. Die hyperakute Antikörper-vermittelte Abstoßung wurde in den 1960ern das erste Mal beschrieben und wird ausgelöst durch präformierte Anti-HLA-Antikörpern, die das Endothel des Transplantats angreifen (46). B-Zellen haben mehrere wichtige immunologische Funktionen. Die am meisten untersuchte ist die Produktion von Antikörpern, die Protein- Peptid- und Kohlenhydratantigene binden können (wogegen T-Zellen nur an Peptid-Antigene binden können). B-Zellen funktionieren als APCs und spielen eine wichtige Rolle in den sekundären lymphatischen Organen. B-Zellen sind gekennzeichnet durch die Expression eines B-Zell-Rezeptors (BCR) an der Oberfläche, bestehend aus einem membrangebundenen Immunglobulin und einem Ig-alpha-beta-Heterodimer, das die nachgeschaltete Signalübertragung steuert. Die B-Zellen werden aktiviert, wenn der BCR auf ein Antigen trifft, das entweder löslich sein kann oder von einer APC präsentiert wird (43).

Nach der Antigenerkennung internalisieren und verarbeiten die B-Zellen das Antigen und exprimieren es auf MHC-II Molekülen. Dann wandern sie innerhalb des Lymphknotens Richtung Grenze zwischen Follikel und T-Zell-Zone und präsentieren das Antigen einer passenden CD4+ T-Zelle. Dadurch können sich die B-Zellen zu Plasmablasten, mit Bildung von IgM-Antikörpern mit niedriger Affinität, differenzieren oder zur Bildung eines Keimzentrums führen, wo die B-Zellen zu Gedächtnis-B-Zellen oder zu Antikörperproduzierenden Plasmazellen differenzieren (37). Aktivierung, Reifung und Antikörperproduktion von B-Zellen findet auch in sogenannten tertiären lymphatischen Geweben, die sich innerhalb der Transplantate entwickeln, statt. Diese erinnern an Keimzentren mit Kompartimenten von T- und B-Zellen und dem Vorhandensein von DCs.

Sie sind funktionell und tragen zur humoralen Immunantwort bei, allerdings ist noch unklar welche Rolle die tertiären lymphatischen Strukturen bei der Abstoßung des Transplantats spielen (47).

Das Komplementsystem ist ein wichtiger Bestandteil der angeborenen Immunantwort und spielt eine Rolle bei der Bekämpfung geschädigter Zellen und von Krankheitserregern. Es besteht aus Zelloberflächenrezeptoren, regulatorischen und löslichen Proteinen, die interagieren und sich gegenseitig spalten können, um nachgeschaltete Komponenten zu aktivieren. Es gibt drei verschiedene Aktivierungswege: den klassischen, den Lektinweg und den alternativen Weg. Alle drei enden in einer gemeinsamen Effektorphase, in der die Bildung des Membranangriffskomplexes (C5b-9) initiiert wird, was die Lyse der Zelle zur Folge hat. Der klassische Signalweg spielt eine wichtige Rolle bei der Antikörpervermittelten Abstoßung und die C4d-Färbung im Rahmen der histologischen Untersuchung, die bei der Diagnosestellung als Indikator der C4 Spaltung verwendet wird, gilt hier als guter Marker (32,46).

Die zwei großen Untergruppen der CD4+ und CD8+ T-Zellen sind zentrale Akteure bei der Abstoßung von Allotransplantaten.

Die Antigenpräsentation ist wesentlicher Bestandteil der normalen Immunantwort und schützt unter anderem gegen Infektionen und Krebszellen. Bei der Transplantation wird das Immunsystem durch alloimmunologische Auslöser aktiviert, also Antigene die genetisch so kodiert sind, dass sie sich zwischen zwei Individuen der gleichen Spezies unterscheiden, wie die HLA-Moleküle die durch den Major-Histokompatibilitätskomplex (MHC) kodiert werden. Die Antigenpräsentation kann auf einem von zwei Hauptwegen erfolgen: direkte Antigenpräsentation durch Moleküle der MHC-Klasse I (MHC-I) und indirekte Antigenpräsentation durch MHC-Klasse-II Moleküle. Nach einer Transplantation können intakte MHC-I-Moleküle, die auf Spenderzellen exprimiert werden, von alloreaktiven T-Zellen der Empfänger*Innen erkannt werden. Diese Art der Erkennung wird als direkte Allorecognition bezeichnet und hängt vermutlich vom Vorhandensein dendritischer Zellen des*der Spender*innen ab, die vom Transplantat zu den sekundären Lymphknoten wandern und mit den zytotoxischen CD8+-Zellen der Empfänger*innen interagieren. Bei jedem Menschen sind viele alloreaktive T-Zellen vorhanden, da während der Reifung des Thymus nur die autoreaktiven T-Zellen entfernt werden, nicht aber die alloreaktiven T-Zellen.

Beim indirekten Weg werden Fragmente von Spender-HLA-Molekülen, in das MHC-II-Molekül, das auf den APC der Empfänger*innen exprimiert wird, transportiert. Peptide, die

an MHC-II gebunden sind, werden vom TCR der CD4⁺ T-Zellen erkannt, was zu deren Aktivierung führt (48,49). MHC-II Moleküle werden auf einer begrenzten Anzahl von Immunzellen exprimiert, wie z.B. DCs, Monozyten, Makrophagen und B-Zellen. Allerdings kann Interferon- γ die Expression von MHC-II-Molekülen auf verschiedenen Zellarten induzieren, einschließlich Epithel- und Endothelzellen, die so nicht-professionelle Antigen-präsentierende Kapazität erwerben können (50).

In der Transplantationsphase werden Peptide aus den MHC-Molekülen der Spender*innen von Empfänger*innen APCs aufgenommen, abgebaut und in die MHC-II-Moleküle transportiert, um sie dort den CD4⁺ T-Zellen zu präsentieren. Die von DCs exprimierten MHC-II-Moleküle spielen eine wichtige Rolle bei Initiierung des indirekten Antigenpräsentationswegs durch Interaktionen mit CD4⁺ T-Zellen. Der indirekte Weg wird vermutlich langfristig aktiviert und spielt eine wichtige Rolle bei der Förderung der Produktion von Alloantikörpern und der chronischen- Antikörper-vermittelten Transplantatabstoßung (51).

DSA können das Allotransplantat über verschiedene Wege schädigen, die Komplementaktivierung, Antikörper-abhängige zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC) und die Induktion einer endothelialen Dysfunktion. Bei der Antikörper-vermittelten Abstoßung interagieren DSA mit Antigenen auf dem mikrovaskulären Endothel, was zur Aktivierung des klassischen Komplementwegs mit Verletzung und Entzündung des Gefäßsystems und einer endothelialen Dysfunktion führt (52).

Die Interaktion von Antikörpern und MHC-Molekülen oder Autoantigenen auf dem Endothel des Transplantats kann die Rekrutierung und Aktivierung von Monozyten, Makrophagen, DCs und NKs verstärken. Besonders die NK-Zellen werden durch die Antikörper-Bindung aktiviert und setzen zytotoxische Granula wie Perforin/ Granzym B frei. Nierenbiopsien von Patient*innen mit DSA haben eine erhöhte Anzahl von NK-Zellen in peritubulären Kapillaren gezeigt (53).

1.5 Immunsuppressive Therapie der Nierentransplantation

Um eine Abstoßung zu verhindern, verwendet man das Immunsystem supprimierende Medikamente. Unter diesen Immunsuppressiva unterscheidet man die Induktions- und die

Erhaltungstherapie. Die Medikamente der Induktionstherapie haben eine starke immunsuppressive Wirkung und werden in der perioperativen Phase verwendet und dann in der frühen post-transplant Phase abgesetzt. Verwendet werden hierfür polyklonale Antikörper (Anti-Thymozyten Globuline/ ATG) und monoklonale Antikörper (Basiliximab). Zusätzlich kann als Teil der Induktionstherapie bei hochimmunisierten Patient*innen eine Immunadsorption/Immunapherese eingesetzt werden. Durch dieses spezielle Verfahren kann der Anteil der präformierten HLA-Antikörper reduziert werden und damit das Risiko für eine Abstoßung reduziert werden.

Die Erhaltungstherapie wird auch zum Zeitpunkt der Transplantation begonnen, aber für die komplette Lebensdauer des Transplantats fortgeführt. Zu den verwendeten Medikamenten gehören Calcineurin-Inhibitoren (Tacrolimus und Cyclosporin A), Antiproliferativa (Mycophenolat Mofetil [MMF], Mycophenolsäure [MPA] und Azathioprin) und seltener mTor-Inhibitoren (Everolimus/ Sirolimus), sowie Ko-Stimulations-Inhibitoren (Belatacept). Diese Präparate können in verschiedenen Schemata kombiniert werden, allerdings werden bei fast jeder immunsuppressiven Therapie zusätzlich Steroide verwendet.

Polyklonale ATG werden produziert, indem man Pferden oder Hasen humane Thymocyten injiziert und dann das „gereinigte“ Gamma-Globulin extrahiert. Der primäre Wirkmechanismus besteht in der Depletion von T-Zellen, aber ATG kann auch an B-Zellen binden. Die Depletion der Lymphozyten im Blut erfolgt hauptsächlich über Komplement-abhängige Zell-Lyse, es wurden aber auch andere Mechanismen wie ADCC und Fas/ Fas-Liganden Interaktionen die Apoptose initiieren beschrieben (54,55).

Ein weiterer Mechanismus besteht in der Modulation von Antigen-Antikörper-Komplexen auf der Oberfläche der Zellen, woraufhin diese in die Zelle gelagert werden und deren Aktivität inhibiert wird. Dies betrifft nicht nur Moleküle, die die T-Zell Aktivierung steuern, sondern auch Integrine und Adhäsionsmoleküle, die bei der Leukozyten-Endothel-Interaktion involviert sind. Dadurch kann ATG die potenzielle Entzündungsantwort auf Ischämie-Reperfusion-Schäden bei Patient*innen mit delayed graft function reduzieren (56).

ATG wird auch zur Behandlung der akuten Abstoßung des Transplantats verwendet (54). Zu den möglichen Nebenwirkungen gehören eine äußerst starke immunsuppressive Wirkung mit einem erhöhten Risiko für CMV-Infektionen, Thrombozytopenie und Leukopenie (57). Im Gegensatz zu polyklonalen Antikörpern ist der Anti-Interleukin-2 Rezeptor (IL-2R) Antikörper Basiliximab chimärisch, monoklonal und gegen die α -Kette des IL-2R gerichtet das auf aktivierten Lymphozyten exprimiert wird (58).

Aktiviert T-Zellen produzieren Interleukin-2 (IL-2) das autokrin über IL-2R die T-Zellen zur Proliferation anregt. Basiliximab bindet an die α -Untereinheit von IL-2R und unterdrückt so kompetitiv die IL-2 induzierte Lymphozyten Proliferation und damit die T-Zell Aktivität gegen das Transplantat. Die Induktion mit Basilixumab ermöglicht eine vollständige IL-2R Hemmung und eine T-Zell Suppression für 4-6 Wochen (59). Neben der Immunsuppression gibt es im Vergleich zu ATG keine bekannten Nebenwirkungen, allerdings ist noch unklar welches der Medikamente einen größeren Einfluss auf das Outcome der NTx-Patient*innen hat (60,61).

Die Erhaltungstherapie der Immunsuppression besteht in der Regel aus drei verschiedenen Wirkstoffen, die über unterschiedliche Signalwege das Ziel verfolgen eine Abstoßung des Transplantats zu verhindern. Tacrolimus und Cyclosporin A unterscheiden sich in der Herstellung, den intrazellulären Proteinbindungen und den Nebenwirkungsprofilen, aber haben letztendlich die Hemmung von Calcineurin gemeinsam.

Während der Behandlung mit Calcineurin-Inhibitoren (CNI) wird die Bildung des NFAT-Komplexes verhindert und so die Transkription der IL-2 Gene gehemmt. Ein ähnlicher Komplex scheint die TNF- α Gentranskription zu regulieren. Dies resultiert in einer reduzierten T-Zell Aktivierung und indirekt, über eine verminderte IL-2 Produktion auch die T-Zell Proliferation (62). Tacrolimus ist ein Makrolid-Antibiotikum, das von Pilzen produziert wird und an eine Gruppe von Proteinen im Zytosol bindet, die FK-bindenden Proteine. Cyclosporin A ist dagegen ein kleines cyclisches Peptid, auch von Pilzen produziert, dass an zytoplasmatische Moleküle, die Cyclophiline bindet (32). Tacrolimus wird Cyclosporin vorgezogen, da in einer randomisiert-kontrollierten Studie gezeigt wurde, dass Tacrolimus eine bessere Wirkung in Bezug auf Abstoßungen und Transplantatfunktion hat (63).

Die Nebenwirkungen-Profile sind ähnlich, wobei Hirsutismus und Gingivahyperplasie von Cyclosporin bewirkt werden und Alopezie eher mit Tacrolimus in Zusammenhang steht.

CNI sind, obwohl sie zum Schutz der Transplantierten Niere eingenommen werden, nephrotoxisch (64). Neurotoxizität, Diarrhoe und post-Transplantat Diabetes treten häufiger bei Tacrolimus auf, Dyslipidämie häufiger bei Cyclosporin (65). Um die Wirkung der CNI monitorisieren zu können und die Nebenwirkungen zu minimieren sind regelmäßige Kontrollen der Wirkspiegel von Tacrolimus und Cyclosporin A notwendig.

Mycophenolat mofetil (MMF) ist ein Prodrug der Mycophenolatsäure (MPA), ein Fermentationsprodukt des Pilz *Penicillium brevicompactum*, und hemmt die Proliferation

von T- und B-Zellen. MPA wirkt über die Hemmung des Enzyms Inosin-5-Monophosphat-Dehydrogenase (IMPDH), dass die Guanosin-Nukleotid-Synthese im *de novo* pathway reguliert und begrenzt somit die DNA-Synthese und Zellproliferation.

Es gibt 2 Isoformen von IMPDH, wobei in T- und B-Zellen die Typ II Isoform vorzugsweise exprimiert wird. MPA inhibiert die Typ II Isoform 5x potenter als die Typ I Isoform. Das erklärt, warum MPAs antiproliferativer Effekt hauptsächlich in Lymphozyten beobachtet wird. Außerdem reduziert MPA die Immunantwort, indem es die Antikörperproduktion über Hemmung von B-Zellproliferation und -Differenzierung unterdrückt (66,67).

Im Rahmen der Organtransplantation hat MPA noch andere relevante Wirkungen, wie die Suppression der DC-Reifung. Es reduziert die Rekrutierung von Monozyten und Inflammation bei Abstoßungen und wirkt somit antiinflammatorisch (68).

Azathioprin ist ein Purin Analogon das enzymatisch in 6-Mercaptopurine umgewandelt wird, die dann als Antimetabolite wirken. Der immunsuppressive Effekt wird über die Blockade der DNA-Replikation erreicht, was die Lymphozyten Proliferation nach Antigen Stimulierung hemmt (69). Azathioprin hemmt somit die primäre Immunantwort, hat aber nur geringe Wirkung auf die sekundäre Immunantwort und die akute Abstoßungsreaktion, da diese nicht von Lymphozyten Proliferation abhängig sind. Azathioprin reduziert auch die Anzahl der Granulozyten und hemmt die Proliferation von Promyelozyten im Knochenmark. Daraus folgt, dass die Anzahl der zirkulierenden Monozyten, die zu Makrophagen differenzieren könnten, reduziert ist. Als Folge des depletierenden Effekts von Azathioprin können Leukopenie und Thrombozytopenie, sowie Leberschädigung und ein erhöhtes Risiko für Neoplasien auftreten (70). Die Pankreatitis ist eine selten auftretende, aber schwerwiegende Nebenwirkung (71).

Sirolimus und Everolimus sind Proteinkinase-Inhibitoren des mTOR (mammalian target of rapamycin) -Signaltransduktionswegs. Der mTOR-Signalweg reguliert Wachstum, Vermehrung und das Überleben von Zellen. mTOR-Inhibitoren werden oft verwendet, um den Einsatz von CNI zu minimieren, da sie weder nephrotoxisch sind noch mit einem erhöhten Risiko für Neoplasien einhergehen (72). Allerdings wurde die generelle Verwendung reduziert, da die antiproliferative Wirkung auch eine Verlängerung der Heilung von Nekrosen im Transplantat und eine verzögerte Wundheilung zur Folge hat (73).

Glucokortikoide (GC) modulieren das Immunsystem und hemmen Entzündungsreaktionen im Körper. Sie binden an zytosolische Steroid-Rezeptoren und regulieren so die Gentranskription von immunstimulierenden Hormonen und Zytokinen. GC regulieren die

adaptive Immunantwort, indem die Aktivierung gehemmt und die Apoptose von Lymphozyten gefördert wird. Über Dämpfung der Signaltransduktion von verschiedenen Rezeptoren werden Entzündungen gehemmt (74). Fast alle immunsuppressiven Regime beinhalten ein Glucokortikoid, da steroidfreie immunsuppressive Regime mit einem schlechteren Outcome einhergehen (75).

Konventionelle Immunsuppressiva verhindern die T-Zell-Aktivierung über Hemmung des TCR und Zytokin-induzierter Signalwege, allerdings sind diese nicht T-Zell spezifisch, was zu den beschriebenen Nebenwirkungen führen kann. In der Immunantwort induzieren kostimulatorische Signale eine Proliferation der Antigen-spezifischen T-Zellen und unterstützen die TCR-MHC-Interaktion. Am besten untersucht ist die Interaktion von CD28 mit CD80/CD86. Auf naiven T-Zellen ist CD28 stark exprimiert und bindet bei Interaktion mit einer APC an CD80/CD86 und führt zur Proliferation der T-Zelle (76).

Mit Belatacept steht ein humanes Fusionsprotein zur Verfügung, das CD80 und CD86 binden kann und somit die Interaktion mit CD28 blockiert. Damit kann die Kostimulation weiterer T-zellen inhibiert werden (77). Belatacept kann sowohl mit Basiliximab als Induktionstherapie verwendet werden, aber auch als Teil der Erhaltungstherapie in Kombination mit MMF und GC. Während die Inzidenz akuter Abstoßungen bei Patient*innen, die mit Belatacept behandelt wurden, höher war, waren die Infektionsrate und das Auftreten von Malignomen im Vergleich zu einer Therapie mit Cyclosporin gleich (78). Allerdings gilt Belatacept im Vergleich zu CNI nicht als nephrotoxisch und hat keine kardiovaskulären Nebenwirkungen wie Hypertonie und Dyslipidämie (79). Zusätzlich kann bei Belatacept das Auftreten eines Posttransplantationslymphoms beobachtet werden (78).

Die Wirkung der beschriebenen immunsuppressiven Medikamente wird schematisch in Abbildung 2 dargestellt.

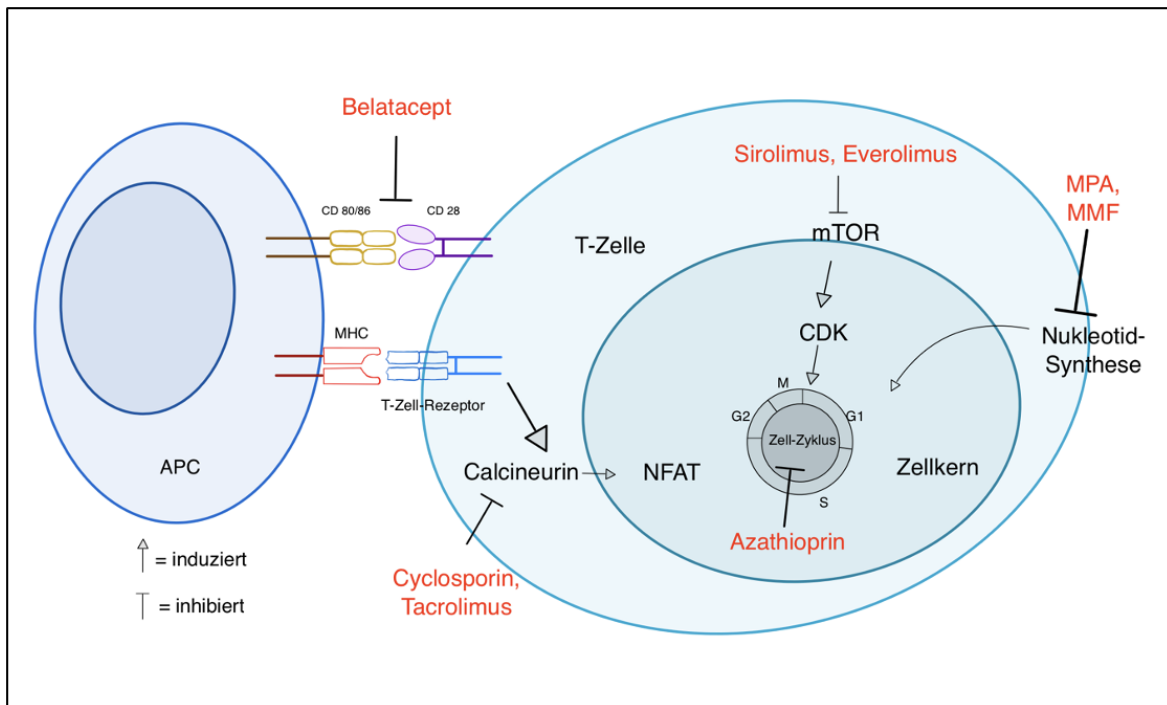


Abbildung 2: Wirkmechanismus der immunsuppressiven Therapie (Überarbeitet von Wiseman, *CJASN* February 2016, 11 (2) 332-343) (APC = Antigen-präsentierende Zelle; NFAT = nuclear factor of activated T-cells; mTOR = mammalian Target of Rapamycin; MPA, MMF = Mycophenolsäure, Mycophenolatmofetil)

1.6 Abstoßung des Transplantats

Die Abstoßung ist eine Immunreaktion gegen die fremden Antigene auf dem Transplantat, die eine Dysfunktion oder Zerstörung zur Folge haben kann (80). Das Risiko einer Abstoßung wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst. Dazu gehören eine vorherige Sensibilisierung, ein HLA-Mismatch, AB0 Inkompatibilität, delayed graft function (DGF), Art des Transplantats, eine verlängerte Ischämiezeit, aber auch die non-Compliance hinsichtlich der Einnahme der Immunsuppressiven Therapie (81).

Eine hyperakute Abstoßung beginnt bereits Minuten nachdem das Transplantat an die Gefäßversorgung der Empfänger*innen angeschlossen wird. Sie beruht auf einer AB0-Inkompatibilität, weswegen die Prävention entscheidend ist. Eine AB0-Kompatibilität muss im Vorhinein sichergestellt werden und ein Test auf CDC sind relevant (82). Die ABMR beruht auf bereits präexistierenden oder *de novo* entstandenen DSA gegen die HLA auf dem Transplantat. Über eine Aktivierung des Komplementsystems und Rekrutierung von NKs und anderen Immunzellen wird das Transplantat geschädigt (83,82). Die ABMR ist neben zirkulierenden DSA und Antikörpern gegen andere Spender*innen-Antigene durch eine

akute Gewebsverletzung charakterisiert, die mit mikrovaskulärer Inflammation, Endarteritis oder thrombotischen Mikroangiopathien einhergeht. Der Nachweis für Antikörper-Interaktionen mit dem Endothel erfolgt über diffuse C4d Ablagerungen in den peritubulären Kapillaren (84).

Bei der akuten T-Zell-vermittelten Abstoßung werden die Lymphozyten der Empfänger*innen durch APCs aktiviert, nachdem diese fremde Spender*innen -HLA im transplantierten Organ erkannt haben. Die Aktivierung erfolgt über den direkten oder indirekten Aktivierungsweg und führt zu Infiltration von T-Zellen und zur Schädigung des Organs (82,85). Der primäre histologische Befund der akuten TCMR sind Leukozyteninfiltrate im Tubulussystem, dem Interstitium und/ oder den Gefäßen des Transplantats. Das Infiltrat besteht klassischerweise aus T-Zellen und Monozyten/ Makrophagen (84).

Die chronische Abstoßung hängt mit immunologischen und nicht-immunologischen Faktoren zusammen und kann sowohl mit humoraler als auch zellulärer Abstoßung assoziiert sein (82). Die chronische Abstoßung des Nierentransplantats geht mit einer progredienten Verschlechterung der Nierenfunktion, die sich ein Jahr nach der Transplantation manifestiert und oft mit Hypertonie und Proteinurie einher (86). Der wichtigste Risikofaktor ist die non-Compliance der Patient*innen hinsichtlich der immunsuppressiven Therapie (87).

Hauptursache ist eine dauerhafte immunologische Schädigung des Transplantats, aber Risikofaktoren wie Ischämie-Reperfusion-Schäden, Episoden akuter Abstoßung und transplant-assoziierte Infektionen können die Entstehung fördern. Die Bindung der DSA an die Endothelzellen führt über verschiedene Signalwege zur Endothelialen Dysfunktion, Mikrovaskulären Inflammation mit Remodeling und letztendlich zu irreversiblen Schäden und Fibrosierung (88).

Die Therapie der ABMR zielt darauf ab, die AK und DSA, die die Reaktion verursachen auszuschalten oder aus dem Kreislauf zu entfernen. Dazu verwendet man die Plasmaapherese oder IA, um die Antikörper gezielt herauszufiltern oder verabreicht intravenöse Immunglobuline oder AK, die die Signalwege und Aktivierung hemmen wie z.B. Rituximab (83,89)

Bei der TCMR wird zur Störung der T-Zell Funktion meist eine Kortison-Stoß-Therapie angewandt. Der Einsatz von ATG kann die Aktivität der T-Zellen und anderer Immunzellen minimieren und diese gleichzeitig depletieren, um die aktive Abstoßung zu stoppen (89).

Die Therapie der chronischen Abstoßung ist schwierig, da es vor allem gilt die Schädigung frühzeitig zu erkennen und zu unterbinden, bevor irreversible Schäden eingetreten sind (90).

Die beschriebenen Mechanismen, die zu einer Abstoßungsreaktion des Transplantats führen können, sind schematisch in Abbildung 3 dargestellt.

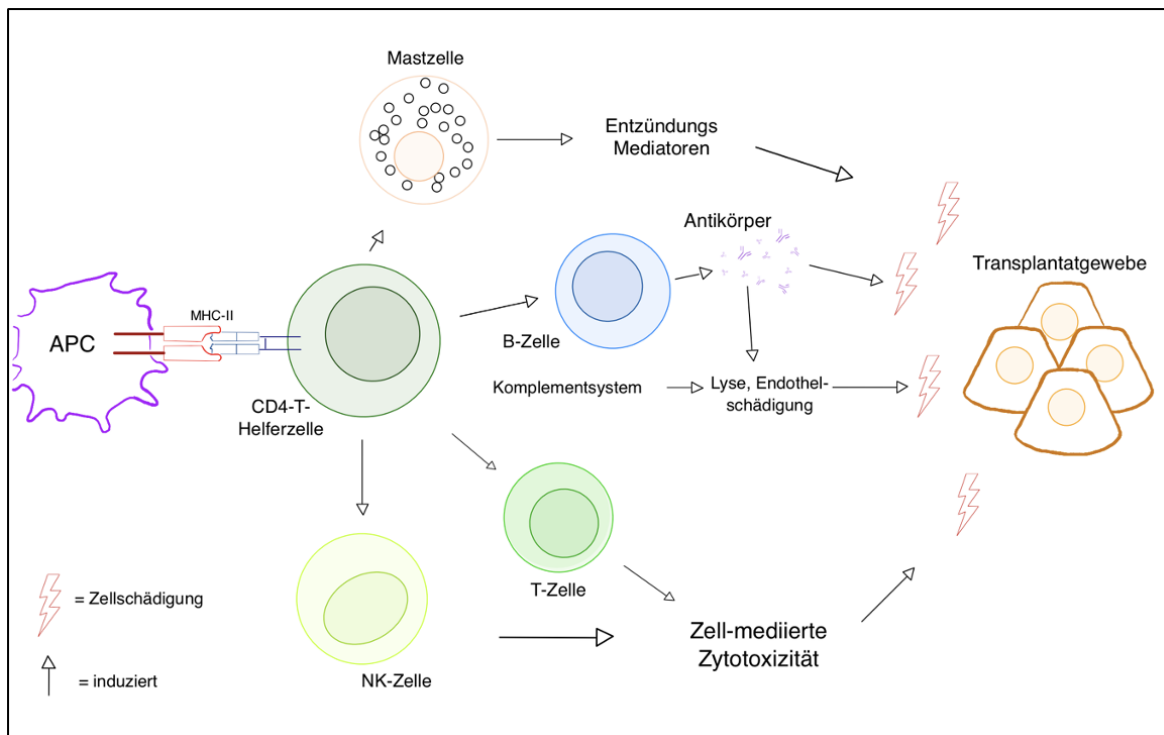


Abbildung 3: Mechanismus der Abstoßung des Transplantats (Überarbeitet von Halloran (N Engl J Med. 2004;351(26):2715-2729); original content © 2004 Massachusetts Medical Society) (APC = Antigen-präsentierende Zelle; NK-Zelle = Natürliche-Killer-Zelle)

1.7 Biopsien bei Nierentransplantaten

Bei Empfänger*innen eines Nierentransplantats besteht immer das Risiko für eine Abstoßung des Transplantats. Seltener kann auch die renale Grunderkrankung wieder auftreten, man spricht hier von Rekurrenz, oder es kann zu anderweitiger Schädigung kommen. Da das Serumkreatinin als Marker wenig sensitiv für Schädigungen der Niere ist und erst relativ spät im Verlauf einer solchen ansteigt, ist die Biopsie des Transplantats unabdinglich (91). Die Nierenbiopsie (NBx) und anschließende histologische Aufarbeitung

ist der Goldstandard für Diagnostik und Prognostik und maßgeblich für das weitere therapeutische Vorgehen. Die Verwendung von ultraschallgesteuerter Biopsietechnik hat die Sicherheit des Verfahrens verbessert, aber Risiken sind trotzdem vorhanden. Indikationen zur Nierenbiopsie sind eine Verschlechterung der Nierenfunktion, der Anstieg der Proteinurie und die delayed graft function (DGF), eine verzögert einsetzende Nierenfunktion nach Transplantation (92).

Das Vorliegen einer Infektion mit Nierenbeteiligung oder einer Hautinfektion an der Einstichstelle ist wegen des Risikos einer Verschleppung der Infektion eine absolute Kontraindikation (92).

Die Risiken der Nierenbiopsie werden durch die Einnahme von Antikoagulantien erhöht. Bei Langzeit-Antikoagulation kann aber eine Biopsie durchgeführt werden, wenn die Therapie lange genug unterbrochen werden kann, sodass die gerinnungshemmende Wirkung aufgehoben wird, und die Risiko-Nutzen Abwägung für die Durchführung der Biopsie spricht. Bei der Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten oder direkt wirksamen Faktor-Xa-Inhibitoren sollten diese mindestens 72 Stunden vor der Biopsie abgesetzt werden. Außerdem kann, falls eine Biopsie dringend erforderlich ist, vor dieser Vitamin-K oder Plasma verabreicht werden. Die Therapie sollte erst in einem gewissen Abstand zu der Biopsie wieder fortgeführt werden (93). Da die Nierenbiopsie unter sterilen Bedingungen durchgeführt wird ist das Infektionsrisiko minimal. Die Blutdruckkontrolle ist während der Durchführung wichtig, da sich das Komplikationsrisiko bei erhöhtem Blutdruck steigt. Daher sollte der Blutdruck auch vor der Biopsie schon gesenkt werden.

Bei Ultraschall- und CT-gesteuerte Biopsien liegen die Patient*innen in Bauchlage, wobei hier durch Druck gegen den Bauch die Niere weiter Richtung Oberfläche des Rückens gebracht wird. Die perkutane ultraschallgesteuerte Nierenbiopsie erfolgt meist am unteren Pol der rechten oder linken Niere. Hierbei sollte darauf geachtet werden das kein Darm die Niere verdeckt und der Blutfluss der Niere bewertet werden. Somit können etwaig infarzierte Areale und solche mit stärkerer Durchblutung gemieden werden. Unter örtlicher Betäubung kann die Nadel dann unter Sichtkontrolle mittels Ultraschalls vorgeschoben werden, wobei ein Trokar oder eine Nadelführung zum Einsatz kommen (94,95).

Die CT-gesteuerte Biopsie unterscheidet sich darin, dass die Bildgebung nicht in Echtzeit erfolgt, sondern im Vorhinein der Abstand zwischen Haut und Nierenkapsel vermessen wird. Dann wird der Trokar eingeführt und dessen Lage erneut im CT kontrolliert, woraufhin die Probenentnahme erfolgen kann. Die CT-gesteuerte Biopsie erlaubt im Vergleich zum

Ultraschall eine genauere Lokalisation und kommt auch häufig bei übergewichtigen Patient*innen zum Einsatz, ist allerdings mit einer Strahlenbelastung verbunden (96). Nach der Biopsie sollten die Patient*innen 4-6 Stunden in Rückenlage verbringen und beobachtet werden. Besonders die Blutung ist als lebensbedrohliche Komplikation zu nennen, weitere Komplikationen sind eine Makrohämaturie, arterio-venöse Fistelbildung und die Bildung perirenalere Hämatoome (93). Komplikationen treten in etwa 10% auf, wobei schwere Komplikationen selten sind (95).

1.8 BANFF-Klassifikation der Histologie

Bereits in den 1990er Jahren wurde von dem Banff-Konsensus-Meeting eine Richtlinie zur Beurteilung von Biopsien von Nierentransplantaten entwickelt und fortlaufend aktualisiert. Zu Beginn umfasste diese nur histomorphologisch erfassbare Veränderungen und somit nur zelluläre Infiltrate der T-Zell-medierte Abstoßung und chronisch, nicht eindeutig zuzuordnende Schäden am Transplantat (97). Später wurden dann die humoralen Abstoßungsreaktionen ergänzt und damit flossen auch serologische Parameter wie die DSA ein (98). Damit eine Biopsie als diagnostisch aussagekräftig gilt müssen mindestens 10 Glomeruli und zwei kleine Arterien enthalten sein.

Nachdem die Biopsie entnommen wurde, wird diese aufbereitet, um histologisch bzw. immunhistologisch untersucht zu werden. Zur Lichtmikroskopie stehen verschiedene Färbungen zur Verfügung, wie zum Beispiel die HE-Färbung, die PAS-Färbung oder die Piko-Siriusrot-Färbung, die jeweils unterschiedliche Aspekte besser darstellen. Um im untersuchten Gewebe Antikörper nachzuweisen, kann man die Immunfluoreszenz oder Immunhistochemie verwenden, bei denen Antikörper oder Immenserum mit bestimmten Immunglobulinen oder Komplementfaktoren reagieren. Schlussendlich kann das Nierenbiopsat auch mittels Elektronenmikroskops (ELMI) untersucht werden, da ein solches genauere Ergebnisse liefern kann. Dazu gehören der Nachweis bestimmter renaler Grunderkrankungen, der Nachweis und Grad der Zellproliferation, Veränderungen in der Zellstruktur und Lokalisation der Immunglobulin-Ablagerungen (99).

Nach dem letzten Update von 2019 wird die Banff-Klassifikation in die folgenden Kategorien eingeteilt:

Kategorie	Morphologie
1	normal oder unspezifische Veränderungen
2	Antikörper-vermittelte Rejektion (Typ I-III)
3	Borderline Abstoßung (zellulär)
4	T-Zell-vermittelte Rejektion (Typ IA/B, IIA/B, III), cTCMR (Grad IA, IB, II)
5	Polyomavirus- Nephropathie (PVN)
6	nicht Rejektions- bedingte Veränderungen

Tabelle 1: Banff-Klassifikation Update 2019

Zu einer Antikörper-vermittelten Abstoßung kann es bereits wenige Tage nach der Transplantation kommen, zu 20% treten diese innerhalb der ersten drei Monate auf. Die chronisch aktive Form der Antikörper-vermittelten Abstoßung stellt die häufigste Ursache für ein späteres Versagen des transplantierten Organs dar. Im Serum lassen sich DSA gegen die Spender*innen -HLA-Antigene nachweisen. Histologisch findet man bei diesen Patient*innen eine Störung der Mikrozirkulation, eine Schädigung des Endothels und den immunhistochemischen Marker C4d -positiv.

Man kann die Kategorie 2 unterteilen in aktive, chronisch aktive und chronisch inaktive ABMR.

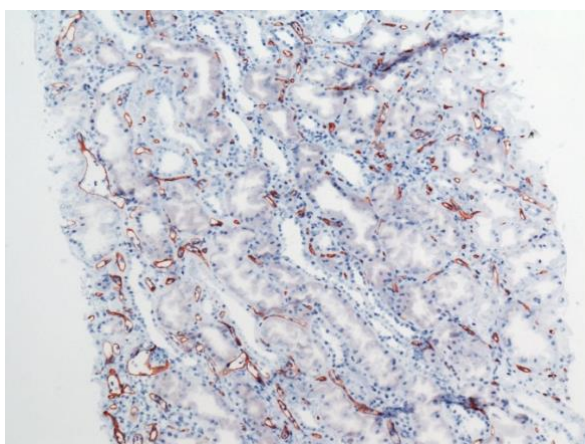


Abbildung 4: C4d-Positivität bei aktiver humoraler Abstoßung; C4d-Immunhistochemie, 10x. (Quelle: Univ.-FÄ Dr. M. Pollheimer, Institut für Pathologie, MUG)

Bei der Borderline-Abstoßung findet man eine zelluläre Reaktion mit Herden einer Tubulitis, aber ohne Vorhandensein einer intimalen oder transmuralen Arteriitis

Die aktive T-Zell-medierte Abstoßung wird in drei Schweregrade unterteilt.

Bei Grad IA findet sich in mehr als 25% des nicht-sklerotischen kortikalen Parenchyms eine interstitielle Entzündung und eine mäßige Tubulitis, wogegen bei Grad IB eine schwere Tubulitis, wie in Abbildung 5 zu sehen, vorkommt.

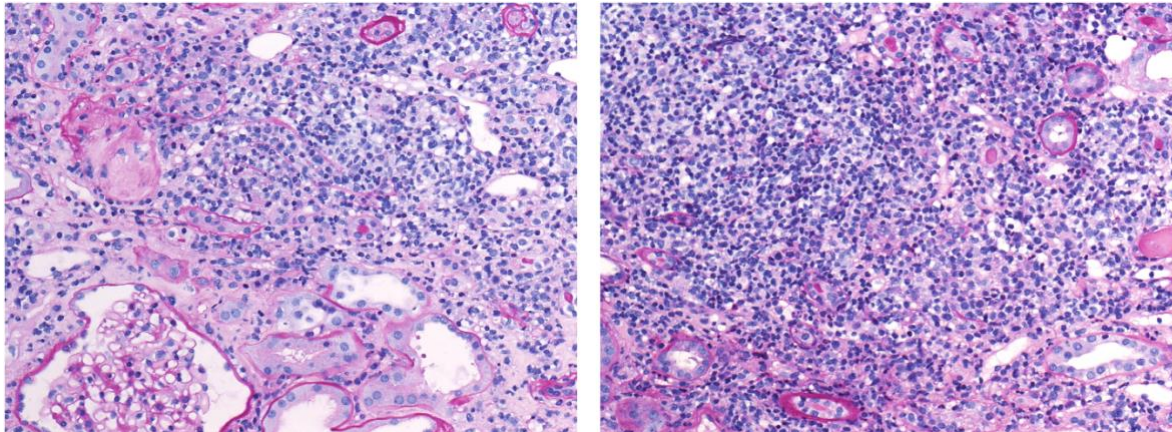


Abbildung 5: BANFF IB T-Zell-medierte tubulointerstitielle Abstoßung mit schwerer Tubulitis (PAS-Färbung; li:10x; re:20x) (Quelle: Univ.-FÄ Dr. M. Pollheimer, Institut für Pathologie, MUG)

Bei Grad IIA, zu sehen in Abbildung 6, liegt eine leichte bis mittelschwere Intimaarteriitis mit oder ohne eine interstitielle Entzündung vor, wobei stattdessen auch eine Tubulitis vorhanden sein kann, während bei Grad IIB eine schwere Intimaarteriitis mit den genannten Erkrankungen vorliegt.

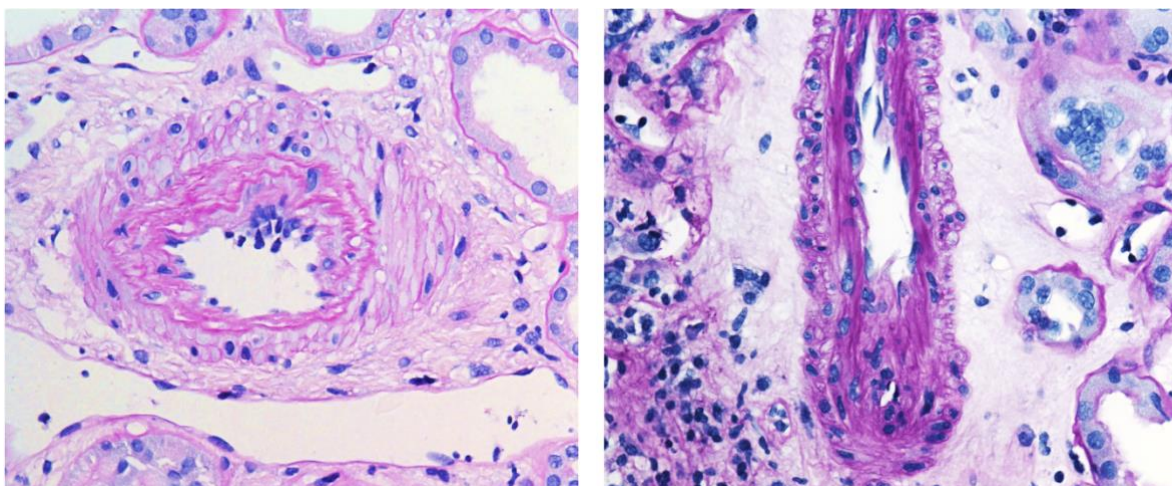


Abbildung 6: BANFF IIA T-Zell-medierte Abstoßung mit milder vaskulärer Abstoßungsreaktion (PAS-Färbung, je 40x) (Quelle: Univ.-FÄ Dr. M. Pollheimer, Institut für Pathologie, MUG)

Bei Grad III besteht eine transmurale Arteriitis und/ oder eine arterielle Fibrinoidnekrose, dargestellt in Abbildung 7, mit Beteiligung der glatten Mediamuskulatur. Begleitend liegt eine Intimaarteriitis der mononukleären Zellen vor. Zusätzlich können eine interstitielle Entzündung und Tubulitis vorkommen.

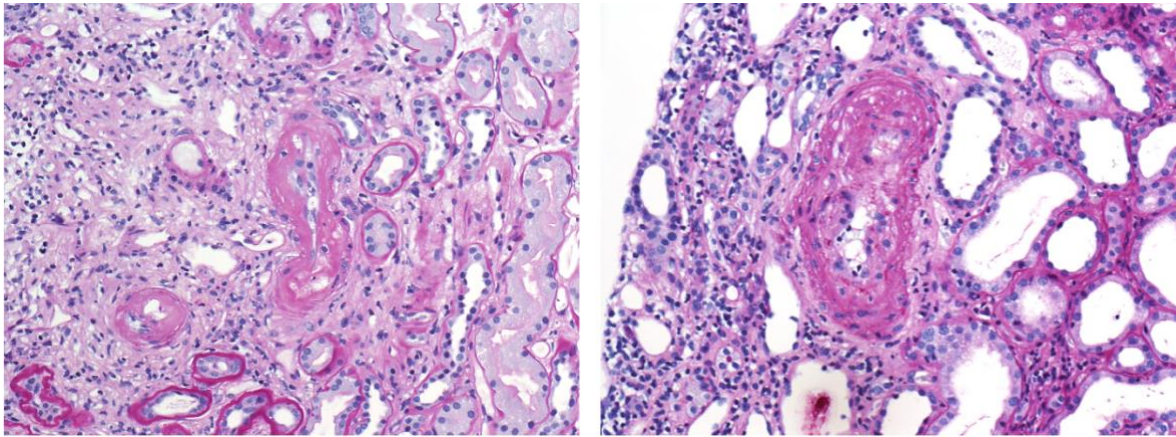


Abbildung 7: BANFF III Schwere vaskuläre Abstoßungsreaktion mit fibrinoider Wandnekrose kleiner arterieller Blutgefäße (PAS-Färbung, je 20x) (Quelle: Univ.-FÄ Dr. M. Pollheimer, Institut für Pathologie, MUG)

Bei der chronisch aktiven TCMR unterscheidet man dagegen 2 Schweregrade.

Bei Grad IA findet man in über 25% des sklerotischen kortikalen Parenchyms eine interstitielle Entzündung und diese auch in 25% des gesamten kortikalen Parenchyms, sowie eine mäßig schwere Tubulitis. Bei Grad IB liegt zusätzlich eine schwere Tubulitis vor.

Bei Grad II liegt eine chronische Alлотransplant-Arteriopathie mit arterieller Intimafibrose, mononukleärer Zellentzündung und Bildung einer Neointima vor. Bei der Polyomavirus-Nephropathie differenziert man zwischen zwei histologischen Markern, der interstitiellen Fibrose und dem intrarenalen Polyomavirus-Belastungsniveau. Dadurch kann man Rückschlüsse auf Transplantatfunktion und Transplantatüberleben ziehen (100).

1.9 Ziele der Diplomarbeit

Innerhalb der NTx-Population stellen Abstoßungsreaktionen ein hohes Risiko für ein schlechtes Outcome der Patient*innen dar. Des Weiteren stellen kardiovaskuläre Ereignisse die häufigste Todesursache innerhalb dieser Population dar. Das Ziel dieser Diplomarbeit ist es, transplantationsspezifische Parameter mit besonderem Hinblick auf

Abstoßungsreaktionen und deren Einfluss auf das Vorkommen von kardiovaskulären Ereignissen zu evaluieren. Dabei gilt es jene mit einem prädikativen Wert für die Risikostratifizierung zu identifizieren.

2 Material und Methode

2.1 Patient*innen-Kollektiv

In der durchgeführten retrospektiven monozentrischen Datenanalyse am Landeskrankenhaus (LKH) Graz wurden alle Patient*innen (n=647), bei denen am Transplantationszentrum des LKH Universitätsklinikums Graz zwischen 01.01.2010 und 31.12.2019 eine Nierentransplantation vorgenommen wurde, evaluiert. Von diesen wurden alle minderjährigen Empfänger*innen (Alter <18 Jahre) und kombiniert organtransplantierte Patient*innen ausgeschlossen. Im Fall von 29 Patient*innen waren die verfügbaren Daten insuffizient, sodass diese aus der Analyse ausgeschlossen wurden.

Somit ergab sich ein Patient*innenkollektiv von 562 Empfänger*innen, die in der Auswertung inkludiert wurden. Zur Evaluierung des Outcomes wurden diese weiterhin in zwei Untergruppen aufgeteilt, abhängig davon, ob innerhalb von 2 Jahren nach der NTx eine Nierenbiopsie durchgeführt wurde (NBx, n=218) oder nicht (Keine NBx, n=344). Weiterhin wurden alle Patient*innen erfasst, bei denen zusätzlich eine Re-Nierenbiopsie (n=74) durchgeführt wurde.

Abbildung 8 zeigt eine übersichtliche Darstellung des Patient*innen-Kollektives und der beschriebenen Unterteilungen dieser Studie.

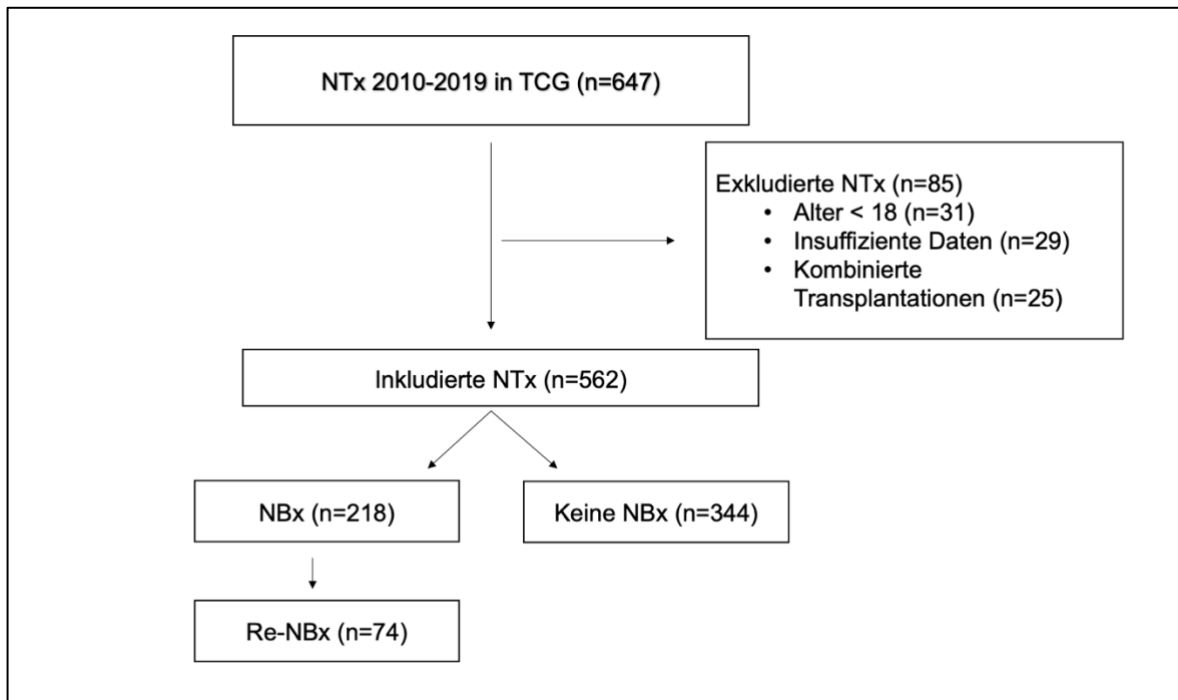


Abbildung 8: Auswahl des Studienkollektivs (TCG: Transplantcenter Graz; NTx: Nierentransplantationen; NBx: Nierenbiopsie; Re-NBx: Re-Nierenbiopsie)

Des Weiteren wurde zur Evaluierung das Auftreten eines MACE (Major Adverse Cardiac Event) innerhalb der ersten zwei Jahre nach NTx als Endpunkt festgelegt. Dieser enthält das Auftreten eines ST-Hebungsinfarkts (STEMI), Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI), einer instabilen Angina Pectoris, eines Schlaganfalls oder einer Herzinsuffizienz. Der Endpunkt MACE wurde bei 39 von 562 (6,9%) Patient*innen erreicht.

Die klinischen und demographischen Daten der Nierentransplantat-Empfänger*innen wurden bereits im Vorfeld erfasst. Hieran anknüpfend wurde die Datenerhebung durchgeführt. Mit Hilfe des medizinischen elektronischen Dokumentationssystems (open MEDOCS) des LKH Universitätsklinikums Graz wurden Empfänger*innen -Daten erhoben. Diese umfassten die folgenden Charakteristika und Komorbiditäten:

- Alter (in Jahren)
- Geschlecht
- Größe (in Meter)
- BMI (in kg/m²)
- Dauer der Nierenersatztherapie (in Monaten)
- Art der Nierenersatztherapie (Hämodialyse, Peritonealdialyse)

- Anzahl der Nierentransplantationen
- Hypertonus
- Diabetes mellitus
- KHK oder ACS in der Anamnese
- Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)
- Zerebrale arterielle Verschlusskrankheit (zAVK)
- Dyslipidämie
- Nikotinabusus
- Komedikation: Acetylsalicylsäure
- Komedikation: ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB) Einnahme
- Komedikation: Statin
- Renale Grunderkrankung (Glomeruläre Nierenerkrankung, Tubulointestitielle Nierenerkrankung, Diabetische Nierenerkrankung, Vaskuläre Nierenerkrankung, Systemerkrankung mit Nierenbeteiligung, Hereditäre Nephropathie)

Weiterhin wurden mittels open MEDOCS alle nachfolgend genannten Variablen für den Zeitraum der ersten 2 Jahre nach NTx erfasst.

- Induktionstherapie
- Primäre Immunsuppression
- Biopsie Indikation
- Histologie der Abstoßungsreaktion inklusive BANFF-Klassifikation
- Therapie der Abstoßungsreaktion
- Serum-Kreatinin in mg/dl zum Zeitpunkt der Biopsie

2.2 Ethikkommissionsvotum

Die Durchführung der retrospektiven Studie, in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki, wurde durch das vorliegende Votum (EK-Nummer 29-111 ex 16/17) von der Ethikkommission der Medizinischen Universität in Graz bewilligt. Zur Datenerhebung wurde keine schriftliche Einwilligung der Patient*innen benötigt.

2.3 Statistik

Zur statistischen Analyse wurden numerische Variablen als Median und Interquartilabstand (IQR) berechnet und mit T-Test für unabhängige Variablen und dem Wilcoxon-Test verglichen. Die Darstellung der kategorischen Variablen erfolgte in absoluten (n) und relativen (%) Werten und deren Vergleich mittels Chi-Quadrat-Test. Das Signifikanzniveau wurde mit $\alpha = 5\%$ gewählt. Die statistische Analyse und Darstellung der Daten wurde mit SPSS 26.0 (IBM) und Word Excel 2019 (Microsoft) durchgeführt.

3 Ergebnisse

Baseline-Charakteristika	Gesamt (n=562)	NBx (n=218)	Keine NBx (n=344)	p-Wert
Alter (Median/IQR)	54 (44-62)	53 (43-62)	55 (45-63)	0,047
Dialysedauer in Monaten (Median/IQR)	31 (16-53)	34 (20-55)	29 (14-52)	0,805
BMI (Median/IQR)	25,59 (22,8-28,7)	25,54 (22,25-28,7)	25,75 (23,1-28,7)	0,324
Geschlecht m, n (%)	376 (66,9)	138 (63,3)	238 (69)	0,149
Nierenersatztherapie				0,974
Hämodialyse, n (%)	434 (77,2)	168 (77,0)	266 (77,3)	
Peritonealdialyse, n (%)	83 (14,7)	33 (15,1)	50 (14,5)	
Preemptive NTx, n (%)	45 (8,0)	17 (7,7)	28 (8,1)	
Lebendspende, n (%)	90 (16)	34 (15,6)	56 (16,1)	0,83
Vorherige NTx, n (%)	95 (16,9)	40 (18,3)	55 (15,9)	0,468
Hypertonus, n (%)	510 (90)	191 (87,6)	319 (92,7)	0,041
Diabetes Mellitus, n (%)	76 (13,5)	32 (14,7)	44 (12,8)	0,524
KHK/ ACS, n (%)	143 (25,4)	51 (23,4)	92 (26,7)	0,374
pAVK, n (%)	69 (12,2)	29 (13,3)	40 (11,6)	0,556
zAVK, n (%)	60 (10,6)	27 (12,4)	33 (9,6)	0,296
Dyslipidämie, n (%)	170 (30,2)	61 (28)	109 (31,7)	0,352
Nikotinabusus, n (%)	179 (31,8)	73 (33,5)	106 (30,8)	0,508
ASS, n (%)	186 (33)	71 (32,6)	115 (33,3)	0,833
ACE/ARB, n (%)	194 (34,5)	71 (32,6)	123 (35,8)	0,439
Lipidsenker, n (%)	142 (25,2)	48 (22)	94 (27,3)	0,158
Renale Grunderkrankung				
Glomeruläre Nierenerkrankung, n (%)	157 (27,9)	53 (24,3)	104 (30,2)	0,127
Tubulointerstitielle Nierenerkrankung, n (%)	41 (7)	20 (9,2)	21 (6,1)	0,173
Diabetische Nierenerkrankung, n (%)	57 (10,1)	22 (10,1)	35 (10,2)	0,975
Vaskuläre Nierenerkrankung, n (%)	86 (15,3)	36 (16,5)	50 (14,5)	0,525
Systemerkrankung mit Nierenbeteiligung, n (%)	28 (4)	11 (5)	17 (4,9)	0,956
Hereditäre Nephropathie, n (%)	94 (16,7)	42 (19,3)	52 (15,1)	0,199
Sonstiges, n (%)	97 (17,2)	33 (15,1)	64 (18,6)	0,289

Tabelle 2: Baseline-Charakteristika mit Vergleich der Kohorten NBx und Keine NBx (BMI= Body-Mass-Index; NTx= Nierentransplantation; KHK= Koronare Herzkrankheit; pAVK= periphere arterielle Verschlusskrankheit; zAVK= zentrale arterielle Verschlusskrankheit; ASS= Aspirin; ACE/ARB= ACE-Hemmer/ Angiotensin-Rezeptorblocker)

Die in Tabelle 2 dargestellten Baseline-Charakteristika und renalen Grunderkrankungen zeigten zwischen den beiden Gruppen NBx und Keine NBx keine signifikanten Unterschiede.

Kardiovaskuläre Ereignisse	Gesamt (n=562)	NBx (n=218)	Keine NBx (n=344)	p-Wert
MACE, n (%)	39 (6,9)	16 (7,3)	23 (6,7)	0,766
ACS, n (%)	9 (1,6)	4 (1,8)	5 (1,5)	0,726
UAP, n (%)	3 (0,5)	2 (0,9)	1 (0,3)	0,32
NSTEMI, n (%)	6 (1,1)	2 (0,9)	4 (1,2)	0,783
STEMI, n (%)	3 (0,5)	1 (0,5)	2 (0,6)	0,846
Insult, n (%)	8 (1,4)	3 (1,4)	5 (1,5)	0,111
Herzinsuffizienz, n (%)	8 (1,4)	4 (1,8)	4 (1,2)	0,512
Mortalität, n (%)	22 (3,9)	13 (5,9)	9 (2,6)	0,026
Kardiovaskulär, n (%)	9 (1,6)	4 (1,8)	5 (1,4)	0,343
Infekt, n (%)	9 (1,6)	7(3,2)	2 (0,5)	0,049
Malignom, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Andere, n (%)	4(0,7)	2 (0,9)	2 (0,9)	0,733

Tabelle 3: Kardiovaskuläre Ereignisse im Vergleich der Kohorten NBx und Keine NBx (MACE= Major Adverse Cardiac Event; ACS= Akutes Coronar Syndrom; UAP= instabile Angina Pectoris)

Tabelle 3 zeigt die kardiovaskulären Ereignisse im Vergleich der beiden Kohorten, dabei zeigten sich hinsichtlich der MACE zwischen den Gruppen NBx und Keine NBx keine signifikanten Unterschiede.

Bei der Betrachtung der Mortalität, die insgesamt bei 3,9% lag, lies sich allerdings ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Mortalität und den beiden Kohorten feststellen ($p = 0,026$). In der NBx-Kohorte verstarben 13 (5,9%) der Patient*innen, demgegenüber 9 (2,6%) in der Keine NBx-Kohorte. Bei den kardiovaskulären Todesursachen ließ sich kein signifikanter Zusammenhang feststellen, allerdings bestand ein solcher bei durch Infektionen bedingter Mortalität, die in der NBx Gruppe bei 7 (3,2%) und in der Keine NBx bei 2 (0,5%) Personen liegt ($p = 0,049$).

Immunsuppressives Regime	Gesamt (n=562)	NBx (n=218)	Keine NBx (n=344)	p-Wert
Induktions-Therapie				0,027
Basiliximab, n (%)	437 (77,8)	159 (72,9)	278 (80,8)	
Thymoglobulin, n (%)	105 (18,7)	47 (21,5)	58 (16,8)	
Thymo+IAS, n (%)	4 (0,7)	4 (1,8)	0	
Andere/ Unbekannt, n (%)	16 (2,7)	8 (3,6)	8 (2,3)	
Erhaltungs-Therapie				
Calcineurin-Inhibitoren				0,636
Cyclosporin A, n (%)	26 (4,6)	13 (5,9)	13 (3,7)	
Prograf (Tacrolimus), n (%)	356 (63,3)	139 (63,7)	217 (63,0)	
Advagraf (Tacrolimus), n (%)	90 (16)	31 (14,2)	59 (17,1)	
Envarsus (Tacrolimus), n (%)	65 (11,6)	28 (12,8)	37 (10,7)	
Andere/ Unbekannt, n (%)	18 (3,2)	5 (2,2)	13 (3,6)	
mTOR-Inhibitoren				0,247
Everolimus, n (%)	3 (0,5)	2 (0,9)	1 (0,2)	
Sirolimus, n (%)	1 (0,1)	1 (0,4)	0 (0)	
Andere, n (%)	3 (0,5)	0 (0)	3 (0,8)	
Antiproliferativa				0,395
Cellcept (MMF), n (%)	143 (25,4)	89 (40,8)	63 (18,3)	
Myfortic (MPA), n (%)	396 (70,5)	251 (114,7)	145 (41,8)	
Azathioprin, n (%)	17 (3,0)	10 (4,6)	7 (2,0)	
Andere/ Unbekannt, n (%)	1 (0,2)	0	1 (0,3)	
Steroid, n (%)	561 (99,8)	217 (99,5)	344 (100)	0,21
Kombinationen				
CNI + mTOR + Steroid, n (%)	1 (0,1)	1 (0,4)	0 (0)	0,209
CNI + MPA + Steroid, n (%)	396 (70,4)	145 (66,5)	251 (72,9)	0,129
CNI + MMF + Steroid, n (%)	143 (25,2)	63 (28,8)	80 (23,2)	0,168
CNI + Azathioprin + Steroid, n (%)	17 (3,0)	7 (3,2)	10 (2,9)	0,838
mTOR + MMF + Steroid, n (%)	1 (0,1)	1 (0,4)	0 (0)	0,209
mTOR + MPA + Steroid, n (%)	4 (0,7)	1 (0,4)	3 (0,8)	0,57
mTOR + Azathioprin + Steroid, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

Tabelle 4: Vergleich des immunsuppressiven Regimes der Kohorten NBx und Keine NBx (NBx= Nierenbiopsie; IAS= Immunadsorption; mTOR= mammalian Target of Rapamycin; MMF= Mycophenolat mofetil; MPA= Mycophenolsäure; CNI= Calcineurin-Inhibitor)

Tabelle 4 zeigt die Verteilung der Immunsuppressiva im Vergleich der Kohorten NBx und Keine NBx. Betrachtet man die Induktionstherapie und die primäre Immunsuppression wird deutlich, dass die Mehrzahl der Patient*innen eine Induktionstherapie mit Basiliximab erhalten hat. Insgesamt waren dies 437 (77,8%) der 562 Patient*innen, in der NBx-Gruppe 159 (72,9%) und in der Keine NBx-Gruppe 278 (80,8%). Bei der primären Immunsuppression zeigte sich, dass der Großteil der Patient*innen mit Calcineurin-Inhibitoren (CNI) behandelt wurde, wobei das Medikament Prograf in 356 (63,3%) der Fälle verwendet wurde.

Die am häufigsten verwendete Medikamenten-Kombination war die aus Calcineurin-Inhibitor, Mycophenolat (MPA) und einem Steroid. Diese Kombination wurde bei insgesamt

396 (70,4%) der Patient*innen verwendet, in der NBx-Gruppe bei 145 (66,5%) respektive bei 251 (72,9%) der Patient*innen in der Keine NBx-Gruppe.

Abstoßungsreaktionen		NBx (n=218)	
Se-Krea bei NBx (n=216), Median/ IQR	2,99 mg/dl (1,99-5,52)		
UPCR bei NBx (n=98), Median/ IQR	315 mg/g (139-969)		
UACR bei NBx (n=88), Median/ IQR	139 mg/g (44-519)		
Indikation zur Biopsie			
Verschlechterung der Nierenfunktion, n (%)	112 (51,6)		
Proteinurie/Albuminurie, n (%)	5 (2,3)		
Delayed graft function, n (%)	78 (35,9)		
Andere/ Unbekannt, n (%)	22 (10,1)		
Zeit bis zur NBx (in Tagen), Median/ IQR	15 (9-66)		
BANFF-Klassifikation (n=217)			
Keine Abstoßung, n (%)	116 (53,2)		
Borderline, n (%)	13 (5,9)		
Ia, n (%)	5 (2,3)		
Ib, n (%)	17 (7,8)		
IIa, n (%)	44 (20,3)		
IIb, n (%)	9 (4,1)		
III, n (%)	13 (5,9)		
Biopsie-gesicherte Abstoßung (BPAR), n (%)			
T-Zell-vermittelte Abstoßung, n (%)	74 (34)		
B-Zell-vermittelte Abstoßung, n (%)	16 (7,3)		
Therapie (n=218)	BPAR	Keine BPAR	
Unverändert, n (%)	11 (10,7)	101 (87)	
Erhöhte Steroiddosis, n (%)	5 (4,9)	1 (0,9)	
Steroidpuls, n (%)	36 (35,2)	7 (6)	
ATG, n (%)	38 (37,2)	0 (0)	
IAS, n (%)	7 (6,9)	0 (0)	
Andere/ Unbekannt, n (%)	5 (5)	7 (6)	

Tabelle 5: Abstoßungsreaktionen bei NBx (Se-Krea= Serum-Kreatinin; UPCR= Urin-Protein-Kreatinin-Quotient; UACR= Urin- Albumin-Kreatinin-Quotient; BPAR= Biopsie-gesicherte Abstoßungsreaktion; ATG= Antithymozytenglobulin; IAS= Immunadsorption)

Wie in Tabelle 5 zu sehen, betrug bei der NBx-Gruppe das Serum-Kreatinin zum Zeitpunkt der Biopsie im Median 2,99 mg/dl, der Interquartilsbereich (IQR) 1,99-5,52 mg/dl. Die

UPCR betrug im Median 315 mg/g, der IQR 139-969, die UACR 139 mg/g und der IQR dort 44-519.

Die Indikation zur Biopsie wurde in 112 (51,6%) Fällen wegen einer Verschlechterung der Nierenfunktion restriktive einem Anstieg des Serum-Kreatinin-Wertes gestellt. In 5 (2,3%) Fällen war eine neu aufgetretene Proteinurie/ Albuminurie ausschlaggebend, bei 78 (35,9%) der Patient*innen eine delayed graft function. In 22 (10,1%) Fällen stellten andere oder unbekannte Ursachen die Indikation zu einer Nierenbiopsie.

Die durchschnittliche Zeit von der Transplantation bis zur Biopsie betrug im Median 14 Tage, mit einem IQR von 9-66 Tagen.

Bei 118 (54,4%) Biopsien konnte im Biopsat keine Abstoßung festgestellt werden. In 12 (5,5%) der Fälle lag nach der BANFF-Klassifikation eine Borderline-Abstoßung vor. Bei 5 (2,3%) Biopsien konnte eine Abstoßung nach BANFF-Ia diagnostiziert werden, bei 16 (7,4%) eine BANFF-Ib. Am häufigsten wurde die BANFF-IIa durch festgestellt, nämlich in 44 (20,3%) der Fälle. Eine Abstoßung im Sinne von BANFF-IIb konnte bei 9 (4,1%) der Biopsien nachgewiesen werden, eine Abstoßung nach BANFF-III bei 12 (5,5%) der Patient*innen der Gruppe NBx.

Insgesamt konnten 98 (44,9%) Abstoßungen nach BANFF-I-III durch die Biopsie bestätigt werden. Bei 74 (34%) der Fälle konnte eine T-Zell-vermittelte-Abstoßung nachgewiesen werden, bei 16 (7,3%) Fällen eine humoral-vermittelte Abstoßung.

Zur Auswertung der Therapie wurde die NBx-Gruppe nochmal aufgeteilt in Patient*innen, bei denen eine Abstoßung durch die Biopsie nachgewiesen wurde (BPAR) und in solche wo dies nicht der Fall war (Keine BPAR).

In der BPAR-Gruppe wurden bei 11 (10,9%) Patient*innen das Therapieschema nicht verändert, in der Keine BPAR-Gruppe war dies bei 99 (85,3%) der Fall. Die Steroiddosis wurde in der BPAR-Gruppe bei 5 (5%) Fällen erhöht, bei der anderen Gruppe bei 1 (0,9%) Fall. In der BPAR-Gruppe wurde bei 36 (35,6%) der Patient*innen ein Steroidpuls zur Therapie gegeben, in der Keine BPAR-Gruppe bei 7 (6%). ATG wurde in der BPAR-Gruppe bei 37 (36,6%) Patient*innen verwendet, in der anderen Gruppe bei 2 (1,7%). Eine Immunadsorption kam in der BPAR-Gruppe bei 7 (6,9%) und in der Keine BPAR-Gruppe bei 2 (1,7%) der Patient*innen zur Anwendung. Bei jeweils 5 (5% und 4,3%) Patient*innen in beiden Gruppen wurden andere oder unbekannte Therapieoptionen angewandt.

Re-Biopsien (n=74)		
BANFF-Klassifikation (1-3)		
Keine Abstoßung, n (%)	43 (58,1)	
Borderline, n (%)	4 (5,4)	
Ia, n (%)	1 (1,3)	
Ib, n (%)	8 (10,8)	
IIa, n (%)	12 (16,2)	
IIb, n (%)	3 (4)	
III, n (%)	3 (4)	
Biopsie-gesicherte Abstoßung (BPAR), n (%)	31 (41,8)	
T-Zell-vermittelte Abstoßung, n (%)	27 (36,4)	
B-Zell-vermittelte Abstoßung, n (%)	5 (6,7)	
Therapie	BPAR	Keine BPAR
Unverändert, n (%)	4 (13,8)	36 (83,7)
Erhöhte Steroiddosis, n (%)	2 (6,9)	0
Steroidpuls, n (%)	9 (31)	2 (4,7)
ATG, n (%)	7 (24,1)	0
IAS, n (%)	2 (6,9)	0
Andere/ Unbekannt, n (%)	5 (17,2)	5 (11,6)

Tabelle 6: Auswertung der Re-Biopsien (BPAR= Biopsie-gesicherte Abstoßungsreaktion; ATG= Antithymozyten- globulin; IAS= Immunadsorption)

Wie in Tabelle 6 dargestellt, wurde bei 74 (33%) der 218 biopsierten Patient*innen re-biopsiert bzw. eine zweite Biopsie durchgeführt. Dabei konnte bei 43 (58,1%) kein Hinweis auf eine Abstoßung gefunden werden. Bei 4 (5,4%) der Patient*innen wurde eine Borderline-Abstoßung nachgewiesen. Bei 1 (1,3%) konnte eine Abstoßung kategorisiert als Banff IA, bei 8 (10,8%) Patient*innen eine als Banff IB kategorisiert, nachgewiesen werden. Der Nachweis einer Abstoßung nach Banff IIa wurde bei 12 (16,2%) Patient*innen gefunden, für Banff IIb bei 3 (4%). Eine Abstoßung nach Banff III wurde bei 3 (4%) Patient*innen nachgewiesen.

Insgesamt wurden 31 (41,8%) biopsisch gesicherte Abstoßungen nachgewiesen, davon 27 (36,4%) T-Zell-vermittelt und 5 (6,7%) B-Zell-vermittelt.

Zum Vergleich der Therapien wurde noch einmal in eine BPAR und Keine BPAR-Gruppe unterteilt. In der BPAR-Gruppe wurden bei 4 (13,8%) Patient*innen das Therapieschema nicht verändert, in der Keine BPAR-Gruppe war dies bei 36 (83,7%) der Fall. Die Steroiddosis wurde in der BPAR-Gruppe bei 2 (6,9%) Fällen erhöht, bei der anderen Gruppe bei 0 Fällen. In der BPAR-Gruppe wurde bei 9 (31%) der Patient*innen ein Steroidpuls zur

Therapie gegeben, in der Keine BPAR-Gruppe bei 2 (4,7%). ATG wurde in der BPAR-Gruppe bei 7 (24,1%) Patient*innen verwendet, in der anderen Gruppe bei 0. Eine Immunadsorption kam in der BPAR-Gruppe bei 2 (6,9%) und in der Keine BPAR-Gruppe bei 0 der Patient*innen zur Anwendung. Bei jeweils 5 (17,2% und 11,6%) Patient*innen in beiden Gruppen wurden andere oder unbekannte Therapieoptionen angewandt.

Nierenfunktion	BPAR	Keine BPAR	p-Wert
Se-Krea zum Zeitpunkt der Biopsie, Median, IQR	3,2 mg/dl (2,11-5,65)	2,89 mg/dl (1,9-5,44)	0,001
UPCR zum Zeitpunkt der Biopsie, Median, IQR	380 mg/g (146-953)	278 mg/g (133-1054)	0,002
UACR zum Zeitpunkt der Biopsie, Median, IQR	186 mg/g (64-473)	132 mg/g (39-569)	0,02
Se-Krea 3 Monate nach Biopsie, Median, IQR	1,73 mg/dl (1,4-2,35)	1,61 mg/dl (1,39-2,1)	0,001
UPCR 3 Monate nach Biopsie, Median, IQR	190 mg/g (111-306)	153 mg/g (94-292)	0,001
UACR 3 Monate nach Biopsie, Median, IQR	66 mg/g (23-160)	54 mg/g (24-132)	0,001

Tabelle 7: Nierenfunktionsparameter im Vergleich der Kohorten BPAR und Keine BPAR (BPAR= Biopsie-gesichter Abstoßungsreaktion; Se-Krea= Serum-Kreatinin; UPCR= Urin-Protein-Kreatinin-Quotient; UACR= Urin- Albumin-Kreatinin-Quotient)

Tabelle 7 zeigt die Auswertung der zwei Gruppen BPAR und Keine BPAR hinsichtlich des Serum-Kreatinin-Wertes, des UPCR- und UACR-Wertes zum Zeitpunkt der Biopsie und 3 Monate danach. Das Serum-Kreatinin betrug zum Zeitpunkt der Biopsie in der BPAR-Gruppe im Median 3,2 mg/dl (IQR: 2,11-5,65) und in der Keine BPAR-Gruppe 2,89 mg/dl (IQR: 1,9-5,44). Im Vergleich betrug das Serum-Kreatinin 3 Monate nach Biopsie in der BPAR-Gruppe im Median 1,73 mg/dl (IQR: 1,4-2,35) und in der Keine BPAR-Gruppe 1,61 mg/dl (IQR: 1,39-2,1).

Die UPCR betrug zum Zeitpunkt der Biopsie in der BPAR-Gruppe im Median 380 mg/g (IQR: 146-953) und in der Keine BPAR-Gruppe 278 mg/g (IQR: 133-1054). Im Vergleich betrug die UPCR 3 Monate nach Biopsie in der BPAR-Gruppe im Median 190 mg/g (IQR: 111-306) und in der Keine BPAR-Gruppe 153 mg/g (IQR: 94-292). Die UACR betrug zum Zeitpunkt der Biopsie in der BPAR-Gruppe im Median 186 mg/g (IQR: 64-473) und in der Keine BPAR-Gruppe 132 mg/g (IQR: 39-569). Im Vergleich betrug die UACR 3 Monate nach Biopsie in der BPAR-Gruppe im Median 66 mg/g (IQR: 23-160) und in der Keine BPAR-Gruppe 54 mg/g (IQR: 24-132).

4 Diskussion

Das primäre Ziel dieser monozentrischen Studie ist die retrospektive Evaluierung der Abstoßungsreaktionen von Nierentransplantaten und deren Einfluss auf das post-transplant Kardiovaskuläre Outcome.

Dazu wurde die Studienpopulation in zwei Kohorten (NBx und Keine NBx) eingeteilt. Weiterhin wurde das Biopsat derer Patient*innen, bei denen eine Nierenbiopsie durchgeführt wurde, histologisch auf eine Abstoßungsreaktion untersucht und im Folgenden weiter analysiert.

Wie in Tabelle 2 ersichtlich war die Population der nicht biopsierten Patient*innen im Median minimal älter, ebenso war die Prävalenz der Hypertonie in dieser Kohorte höher. Abgesehen davon konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich Komorbiditäten und klinischer Charakteristika zwischen den beiden Kohorten festgestellt werden.

Die Gesamtrate an Nierenbiopsien innerhalb von Zwei-Jahren nach NTx betrug in dieser Studienpopulation 38,7% (218 von insgesamt 562 transplantierten Patient*innen). In 101 (46,3%) der Fälle wurde eine Abstoßungsreaktion histologisch diagnostiziert. Damit sind bei 17,9% der NTx-Population histologisch bestätigte Abstoßungsreaktionen aufgetreten.

Fanous et al. (101) haben in ihrer Studie zum Vergleich des Outcomes verschiedener Tacrolimus-Präparate vergleichbare Werte mit 15,7% und 23,7% in der jeweiligen Kohorte als Häufigkeit einer BPAR beobachtet. Hage et al. (102) hingegen beobachteten in ihrer Studie 11,2% an BPAR im 2-Jahres Follow-Up. Gleichzeitig konnte gezeigt werden, dass das Alter der Empfänger*innen ein signifikanter Einflussfaktor für das Graft-Überleben darstellt.

Bei unseren Analysen hat sich ebenfalls gezeigt, dass ein Zusammenhang zwischen dem Alter und der Durchführung einer NBx besteht (p -Wert = 0,047). So konnte beobachtet werden, dass die NBx-Kohorte mit im Median 53 (43-62) Jahren zwei Jahre jünger war als die nicht biopsierten Patient*innen mit 55 (45-63) Jahren. De Fijter et al. (103) beschreibt als eine mögliche Erklärung hier eine verminderte Immunantwort älterer Patient*innen auf das Transplantat. Allerdings wird auch auf die Relevanz des Spender*innen-Alters verwiesen, das ebenso wie bei Fischer-Fröhlich et al. (104) signifikanten Einfluss auf das Graft-Überleben hat, in unserer retrospektiven Analyse allerdings nicht erfasst wurde.

Mange et al. (105) stellen die Bedeutung des arteriellen Blutdrucks und dessen prädikativen Wert auf das Überleben des Nieren-Transplantats dar. Bei Fischer-Fröhlich et al. (104) zeigte sich hingegen, dass ein bereits vor der NTx vorhandener arterieller Hypertonus keine Auswirkungen hinsichtlich eines Transplantatversagens hat.

In unserer Studie konnte ein Zusammenhang zwischen einem vorbestehenden Hypertonus und der Durchführung einer NBx festgestellt werden ($p=0,041$), wobei in der NBx-Kohorte 87,6% der Patient*innen bereits einen Hypertonus hatten, im Vergleich dazu 92,7% der nicht biopsierten Patient*innen. Daraus sollte allerdings nicht geschlossen werden, dass sich ein arterieller Hypertonus protektiv auf das Nierentransplantat auswirkt, da andere Variablen wie die Altersverteilung der Kohorten diesen Zusammenhang beeinflusst haben können.

Der Zusammenhang zwischen einem präexistenten Hypertonus und der Notwendigkeit einer Nierenbiopsie und dem Outcome des Transplantats sollte in weiteren prospektiven Studien untersucht werden.

In dieser Studienpopulation zeigte sich, dass die Modalität der Nierenersatztherapie in den Kohorten NBx und Keine NBx keinen Einfluss auf die Rate an Nierenbiopsien haben ($p = 0,974$). Q. Yang et al. (106) und X. Che et al. (107) konnten in ihren Studien ebenfalls feststellen, dass die Wahl des Nierenersatztherapie-Verfahrens keinen Einfluss auf das Outcome der Patient*innen oder des Transplantats haben. Daraus lässt sich ableiten, dass die Wahl der Nierenersatzverfahren auch weiterhin Patient*innen-spezifisch und individuell, nach dem Abwiegen der Vor- und Nachteile der jeweiligen Verfahren, zusammen mit den Patient*innen getroffen werden sollte und im Hinblick auf das Outcome keine der Optionen zu bevorzugen ist.

Anhand der Daten in Tabelle 4 konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Art der Induktionstherapie und der Durchführung einer NBx festgestellt werden ($p = 0,027$). In beiden Kohorten wurde Basiliximab als häufigste Induktionstherapie verwendet (72,9% vs. 80,8%), der Anteil an ATG war im Vergleich in der NBx-Kohorte höher (21,5% vs. 16,8%) die Kombination von ATG und Immunadsorption wurde sogar nur in der NBx-Kohorte verwendet (1,8% vs. 0%).

Es muss festgehalten werden, dass bei hochimmunisierten Patient*innen bzw. in einigen Fällen bei marginalen Spenderorganen häufiger ATG verwendet wird. Auf Grund dieser Tatsache ist das Risiko für eine Abstoßungsreaktion grundsätzlich höher und darauffolgend auch die Wahrscheinlichkeit, dass eine Biopsie zur Sicherung bzw. zum Ausschluss einer solchen notwendig wird.

Brennan et al. (108) beschrieben schon 2006 das ATG im Vergleich zu Basiliximab eine niedrigere Inzidenz an BPAR aufweist (15,6% vs. 25,5%; $p = 0,02$), allerdings keinen Einfluss auf die Inzidenz einer delayed graft function hat. Martin et al. (109) zeigten ebenfalls, dass unter einer Induktionstherapie mit ATG im Vergleich zu Basiliximab die Rate an BPAR niedriger war (7% vs. 26%; $p = 0,02$).

Die Beobachtungen dieser beiden Studien zeigen eine große Diskrepanz zu unseren Beobachtungen. Im Studiendesign von Martin et al. wurden als Immunsuppressiva nur MMF und Tacrolimus verwendet, was in unserer Studienpopulation nur in ca. 25% der Fälle zur Verwendung kam und der Einfluss auf die Rate an BPAR nicht abschätzbar ist. Dazu bestand die Studienpopulation nur aus 99 Patient*innen, was in etwa 20% unserer Population entspricht.

Im Median vergingen 15 Tage (IQR, 9-66) bis die Patient*innen biopsiert wurden. Die histologisch gesicherten Abstoßungen wurden folgendermaßen nach der Banff-Klassifikation eingeordnet: 12,6% der Patient*innen hatten eine Borderline-Abstoßung, 4,9% hatten eine Banff Ia, 16,8% hatten eine BPAR Ib, bei 43,5% der Patient*innen wurde eine Banff IIa diagnostiziert, bei 8,9% eine IIb und bei 12,6% eine Klasse III BPAR.

Insgesamt waren 73% der BPAR TCMR und 15,8% ABMR, wobei auch gemischte Abstoßungen diagnostiziert wurden und der Rest aus unklaren Borderline-Abstoßungen besteht.

In unserem Patient*innen-Kollektiv stellte die Verschlechterung der Nierenfunktion mit 51,6% die häufigste Indikation zur NBx dar. Die delayed graft function war mit 35,9% die zweithäufigste Indikation. Wu et al. (110) konnten nachweisen, dass bei Patient*innen, bei denen eine DGF auftrat, im Vergleich zu denen bei denen keine DGF diagnostiziert werden konnte 1,64 Mal häufiger BPAR auftrat. Dieser Zusammenhang ließ sich auch für die verschiedenen Definitionen einer DGF bestätigen. Das zeigt, welche große Rolle die DGF als Risikofaktor für eine Abstoßung bei NTx spielt und auch in unserer Studie mit über einem Drittel der Indikationen für NBx große Relevanz hat. Daher muss die Immuntherapie bei Patient*innen mit DGF weiter optimiert werden und diese engmaschig überwacht werden.

Bei Bouatou et al. (111) in deren prospektiver Studie zur TCMR und deren Therapie konnte in 31,6% eine DGF festgestellt werden. Die Zeit bis zur NBx betrug dort im Median 3,5 Monate (IQR, 2,11-11,87). Die UPCR zum Zeitpunkt der Diagnose betrug im Median 275 mg/g (IQR, 158-569), im Vergleich dazu lag diese in unserer Studie bei der BPAR-Kohorte

im Median bei 380 mg/g (IQR, 146-953). Im 3-Monate Follow-Up betrug die die UPCR bei Bouatou et al. 202 mg/g (IQR, 103- 479), wohingegen diese in unserer Studie nach 3 Monaten 190 mg/g (IQR, 111-306) betrug.

Die BPAR in dieser Studie wurden nach der Banff-Klassifikation zu 35,2% als Ia kategorisiert, zu 44,1% als Ib, 14,1% waren IIa, sowie 3,9% IIb und 2,7% III.

Bei der Klassifizierung wurden auch in 6,6% der Fälle ABMR festgestellt. Diese Ergebnisse stehen im Kontrast zu denen unserer Studie, da sich hier die Verteilung der Banff-Klassifikation Richtung Klasse II verschoben hat.

Das Patient*innen-Kollektiv unserer Studie unterscheidet sich nur in wenigen Punkten von derer Bouatou et al. Unterschiede lassen sich im Alter der Patient*innen feststellen (Mittelwert; Standardabweichung, 52,1 (13,2) vs. 45,4 (15,1)), sowie in der Geschlechterverteilung (Männlich; 66,9% vs. 72,3%). Außerdem finden sich noch Unterschiede in der Dauer der Nierenersatztherapie, die in unserer Studie im Median kürzer stattgefunden hat (2,58y vs. 3,14y). Im Vergleich der renalen Grunderkrankungen sind beide Populationen ähnlich verteilt.

Es ist einschränkend festzuhalten, dass hier nur TCMR beobachtet und ausgewertet wurden, auch im Hinblick auf die Therapie. Dadurch lässt sich nicht nachvollziehen, wie groß der Einfluss auf die Verteilung ist, da in unsere Ergebnisse auch insgesamt 15,8% ABMR eingeflossen sind.

Eine Limitation unserer Studie in Bezug auf BPAR stellt die nicht-Betrachtung der Wirkstoffspiegel der Immunsuppressiva dar, da diese sowohl für die Betrachtung der Abstoßungen an sich als auch für die Banff Klassifikation von Relevanz sind.

Ebenso konnte die Rolle der Compliance hinsichtlich der Immunsuppressiven Therapie der Patient*innen nicht erfasst und berücksichtigt werden. Somit konnte auch ein möglicherweise signifikanter Faktor im Hinblick auf NBx und BPAR nicht erfasst werden.

Bei den 101 Patient*innen mit einer BPAR wurde bei 37,2% der Patient*innen ATG zur Therapie verwendet, bei 35,2% kam ein Steroidpuls zur Anwendung, unverändert blieb das Medikamenten Schema bei 10,7%. Bei 6,9% der Patient*innen wurde therapeutisch eine IAS durchgeführt, eine erhöhte Dosis an Steroiden wurde bei 4,9% verwendet.

Dahingegen wurde bei 87% der Patient*innen in der Keine BPAR-Kohorte die Therapie unverändert weitergeführt, lediglich bei 6% wurde ein Steroidpuls verabreicht.

Betrachtet man die Nierenfunktionsparameter (Tabelle 7) im Vergleich der beiden Kohorten zeigt sich, dass diese den Erwartungen entsprechend zum Zeitpunkt der Biopsie in der BPAR-Kohorte im Median stärker erhöht waren als in der Keine BPAR-Kohorte (Se-Krea, 3,2mg/dl vs. 2,89 mg/dl; UPCR, 380mg/g vs. 278 mg/g; UACR, 186 mg/g vs. 132 mg/g). Im 3-Monate Follow-Up zeigte sich in beiden Kohorten eine signifikante Senkung aller erhobenen Parameter (Se-Krea, p-Wert = 0,001; UPCR, p-Wert = 0,002; UACR, p-Wert = 0,02). Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die gewählte Therapie signifikante Auswirkungen auf die Nierenfunktion hatte, im Sinne einer Verbesserung der betrachteten Parameter. Besonders im Hinblick auf Patient*innen mit BPAR war die gewählte Therapie erfolgreich und konnte die erhöhten Nierenfunktionsparameter signifikant senken. Diese Ergebnisse stimmen mit dem empfohlenen Vorgehen der KDIGO „Clinical Practice Guideline for the care of kidney transplant recipients“ (112) überein. Diese empfiehlt eine Steroidtherapie als Initialbehandlung einer akuten zellulären Abstoßung. Bei einem fehlenden Ansprechen auf die Steroidtherapie oder bei einer wiederkehrenden Abstoßungsreaktion wird die Verwendung von Lymphozyten-depletierenden Antikörpern oder Muromonab-CD3 empfohlen. Bei einer Antikörper-vermittelten Abstoßung werden Plasmapherese, i.v. Immunglobuline oder Lymphozyten-depletierende Antikörper empfohlen.

Webster et al. (113) konnten in Ihrer Metaanalyse feststellen, dass Antikörper in der Therapie einer akuten zellulären Abstoßung einer Therapie mit Steroiden vermutlich überlegen sind, aber in Bezug auf weitere Abstoßungen und das Patient*innenüberleben kein Unterschied besteht. Die Nebenwirkungen einer Antikörper-Behandlung wurden häufig mit einer Steroidtherapie abgemildert. Bei der Wahl des Antikörpers in einer Steroid-resistenten Abstoßung konnte kein Unterschied im Outcome zwischen den verschiedenen Präparaten festgestellt werden.

Die Inzidenz von post-transplant MACE betrug im Zwei-Jahre Follow-Up mit 39 betroffenen Patient*innen 6,9%. Mit einer MACE-Rate von 16 (7,3%) Patient*innen in der NBx-Kohorte vs. 23 (6,7%) bei den nicht biopsierten Patient*innen konnte kein Zusammenhang zwischen der Notwendigkeit einer Nierenbiopsie und dem Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses festgestellt werden ($p = 0,766$).

Da dieser transplantatspezifische Faktor scheinbar keinen Einfluss auf MACE hat, stellt sich die Frage welche Faktoren das nahezu 50x (8) höhere Risiko für kardiovaskuläre Mortalität,

im Vergleich zu Nierengesunden bei Alter <50, bei Nierentransplantierten Patient*innen bedingen. Dabei könnte auch von Relevanz sein über welchen Zeitraum die Patient*innen vor der Transplantation bereits an diesen Risikofaktoren erkrankt waren.

Israni et al. (114) zufolge lässt sich dieses massiv erhöhte Risiko der NTx-Patient*innen nicht allein durch klassische Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Dyslipidämie oder Nikotinabusus erklären. Transplantspezifische Faktoren, bei denen ein Zusammenhang festgestellt werden konnte, beinhalten prätransplantat DM, post-transplant DM, prä- und post-transplant Kardiovaskuläre Erkrankungen und Ereignisse, das Alter, das Geschlecht, sowie die Dauer der Nierenersatztherapie und der ESKD. Dabei wurde festgestellt, dass der Zusammenhang zwischen MACE und einem prätransplantat DM größer ist, als zu einem post-transplant DM, vermutlich bedingt durch die Langzeitschäden im Vergleich mit der kürzeren Erkrankungsdauer.

Aber auch bei der delayed graft function und akuten Abstoßungsreaktionen konnte ein Zusammenhang hinsichtlich MACE festgestellt werden, was nicht mit den Ergebnissen unserer Studie übereinstimmt.

Wyld et al. (115) konnten ebenfalls einen Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Ereignissen bei NTx-Patient*innen und verschiedenen Faktoren, die dieses Risiko signifikant erhöhen, feststellen. Dazu zählten ein höheres Alter, das männliche Geschlecht, die Dauer der Nierenersatztherapie und der Zeitpunkt der Transplantation. Ein Zusammenhang zwischen einer vorbestehenden koronaren Herzkrankheit, einem arteriellen Hypertonus und einem Diabetes Mellitus konnte auch hier festgestellt werden.

Bei der Betrachtung von Tabelle 3 sind im Zwei-Jahres Follow-Up 22 (3,9%) Patient*innen verstorben, wobei 13 (5,9%) auf die NBx-Kohorte entfallen und 9 (2,6%) auf die nicht biopsierten Patient*innen. Dadurch hat sich gezeigt, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Durchführung einer NBx und der Mortalität besteht ($p = 0,026$).

Bei genauerer Betrachtung der Todesursachen fällt auf, dass wie bereits zuvor beschrieben auch hier kein Zusammenhang zwischen Kardiovaskulärer Mortalität und der Durchführung einer NBx besteht (4 (1,8%) vs. 5 (1,4%); $p = 0,343$).

Die Infekt-bedingte Mortalität zeigt im Vergleich der beiden Kohorten einen signifikanten Zusammenhang, allerdings bei einer sehr geringen Fallzahl, mit 7 (3,2%) Patient*innen in der NBx-Kohorte vs. 2 (0,5%) nicht biopsierte Patient*innen ($p = 0,049$).

Kinnunen et al. (116) haben in einer großen retrospektiven Datenanalyse 3249 Patient*innen, die in Finnland zwischen 1990-2012 Nierentransplantiert wurden, hinsichtlich der Mortalität, insbesondere im Hinblick auf Infektion-bedingte Mortalität, untersucht. Die untersuchte Population wies eine Mortalitätsrate ähnlich derer unserer Studienpopulation zum Zeitpunkt Zwei-Jahre post-transplant auf.

In unserer Population machen kardiovaskuläre und infektiöse Todesursachen jeweils 40% der Todesursachen aus. Bezogen auf die Kohorten sind es 31% respektive 54% in der NBx-Kohorte und 56% respektive 22% bei den nicht biopsierten Patient*innen.

Die Infektiös bedingte Mortalität betrug bei Kinnunen et al. 3,7%, in unserer Gesamtpopulation allerdings nur 1,6%. Hierbei sollte beachtet werden, dass die Vergleichskohorte dieser Studie in den Jahren 2000-2012 transplantiert wurde, unsere Studie aber erst 2010 beginnt.

Chan et al. (117) konnten ebenfalls nachweisen, dass die Infekt-assoziierte Mortalität bei Nierentransplantierten signifikant höher ist im Vergleich zur Gesamtbevölkerung, aber auch im Laufe der Jahre abgenommen hat. Es konnte ein Zusammenhang zwischen Infekt-bedingter Mortalität und höherem Alter der Patient*innen festgestellt werden, ebenso wie zu dem weiblichen Geschlecht, einem früheren Transplantationszeitpunkt und der Verwendung T-Zell-depletierender Immuntherapie. Lebendspenden waren mit einem geringeren Risiko für Infektionen assoziiert.

Ekberg et al. (118) verglichen in der ELITE-Symphony Study vier immunsuppressive Regime miteinander, um diese bezüglich ihrer Effizienz und der toxischen Eigenschaften zu evaluieren. Es zeigte sich, dass das Vermeiden von CNI zwar mit hohen Raten an Gesamt- und Transplantat-Überleben einhergeht, aber ebenso mit hohen Raten an BPAR (53%).

Das Ergebnis dieser Studie war, dass ein Immunsuppressives Regime bestehend aus einem IL-2-Rezeptorantagonist, Mycophenolat mofetil, Steroiden und niedrig-dosiertem Tacrolimus eine adäquate Immunsuppression gewährleistet und im Vergleich zu Regimen mit Cyclosporin oder Sirolimus oder zu solchen ohne IL-2-Rezeptorantagonist mit besserer Nierenfunktion und geringeren Raten an BPAR einhergeht.

Diese Erkenntnisse haben auch maßgeblichen Einfluss auf die Patient*innen unserer Studie gehabt. Wie in Tabelle 4 zu sehen erhielten 77,8% aller Patient*innen eine Induktionstherapie mit einem IL-2-Rezeptorantagonist. Tacrolimus-Präparate (Prograf, Advagraf und Envarsus) machen über 90% der verwendeten CNI aus, MMF und MPA über 95% der verwendeten Antiproliferativa, 99,8% der Patient*innen unserer Studie haben ein Steroid bekommen.

Cyclosporin hingegen wurde bei 4,6% der Patient*innen verwendet, mTOR-Inhibitoren in 1%. Die Immunsuppressiven Regime bestehen hauptsächlich aus den Kombinationen von CNI + MPA + Steroid (70,4%) und CNI + MMF + Steroid (25,2%). Regime die mTOR-Inhibitoren enthalten wurden bei unter 1% der Patient*innen verwendet.

Wie bereits beschrieben konnte in unserer Studie ein Zusammenhang zwischen der Wahl der Induktionstherapie und der Durchführung einer Nierenbiopsie festgestellt werden.

Allerdings konnte in der statistischen Auswertung kein Zusammenhang zwischen der Wahl der verschiedenen Präparate innerhalb der Wirkstoffgruppen und der Durchführung einer NBx festgestellt werden. Ebenso wenig konnte ein Zusammenhang zwischen den verschiedenen Kombinationen an Immunsuppressiva und der Durchführung einer NBx festgestellt werden (Tabelle 4).

4.1 Limitationen und Stärken

Die umfassende und detaillierte Datenerhebung der relevanten Parameter des Studienkollektives gehört zu den Stärken dieser retrospektiven Arbeit. Es wurden eine Vielzahl an für das Outcome der Transplantation relevanter Faktoren erhoben, sodass verschiedene Fragestellungen betrachtet werden konnten. Die Größe des Patient*innenkollektives und der lange Beobachtungszeitraum stellen eine weitere Stärke dieser Studie dar.

Demgegenüber stehen die Einschränkungen eines retrospektiven Studiendesigns in Bezug auf die Datenverfügbarkeit. So konnten nicht bei allen Patient*innen alle relevanten Daten erhoben werden, einige Patient*innen mussten wegen des Mangels an Daten aus der Studie ausgeschlossen werden.

Auf Grund des Studiendesigns lassen sich nur Zusammenhänge beschreiben, zur Verifizierung von Kausalitäten wären weitere prospektive Studien notwendig.

Die Erfassung der Spiegel der immunsuppressiven Therapie erfolgte nicht, weswegen deren Einfluss auf die Ergebnisse nicht auszuschließen sind. Ebenso konnte der möglicherweise vorhandene Einfluss einer Non-compliance der Patient*innen hinsichtlich des Immunsuppressiven Regimes auf Grund des Studiendesigns nicht erfasst werden.

4.2 Conclusio

In dieser retrospektiven Studie ergaben sich mehrere signifikante Zusammenhänge zwischen nicht-transplantationsspezifischen und transplantationsspezifischen Faktoren und der Durchführung einer Nierenbiopsie.

Die Patient*innen der Kohorte NBx waren jünger und hatten seltener einen Hypertonus als die nicht biopsierten Patient*innen der Keine NBx- Kohorte.

Des Weiteren ließ sich feststellen, dass kein Zusammenhang zwischen einer NBx und dem Auftreten eines MACE besteht. Ein signifikanter Zusammenhang ließ sich hier lediglich zwischen einer NBx und der Infekt-bedingten Mortalität herstellen.

Im Hinblick auf zukünftige Forschungen wäre die Untersuchung der gefundenen Zusammenhänge von Interesse. Mit Hilfe der gesammelten Daten könnte es möglich werden, signifikante Prädiktoren und unbekannte Risikofaktoren für eine MACE zu erkennen. Somit könnte die klinische Strategie zur Verhinderung transplant-assoziiertes kardiovaskulärer Ereignisse und der damit verbundenen Mortalität weiter verbessert werden.

Literaturverzeichnis

- (1) Ammirati AL. Chronic Kidney Disease. Rev Assoc Med Bras (1992) 2020 Jan 13;66Suppl 1(Suppl 1):s03-s09.
- (2) Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int 2005 Jun;67(6):2089-2100.
- (3) Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. Lancet 2017 Mar 25;389(10075):1238-1252.
- (4) Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. N Engl J Med 2012 Jul 5;367(1):20-29.
- (5) Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One 2016 Jul 6;11(7):e0158765.
- (6) McClellan WM, Flanders WD. Risk factors for progressive chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol 2003 Jul;14(7 Suppl 2):65.
- (7) James MT, Hemmelgarn BR, Tonelli M. Early recognition and prevention of chronic kidney disease. Lancet 2010 Apr 10;375(9722):1296-1309.
- (8) Svend Aakhus, Ketil Dahl, Tor Erik Widerøe. Cardiovascular disease in stable renal transplant patients in Norway: morbidity and mortality during a 5-yr follow-up. 2004 01 September.
- (9) Kasiske BL, Anjum S, Shah R, Skogen J, Kandaswamy C, Danielson B, et al. Hypertension after kidney transplantation. Am J Kidney Dis 2004 Jun;43(6):1071-1081.
- (10) Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. Am J Transplant 2003 Feb;3(2):178-185.

- (11) Rangaswami J, Mathew RO, Parasuraman R, Tantisattamo E, Lubetzky M, Rao S, et al. Cardiovascular disease in the kidney transplant recipient: epidemiology, diagnosis and management strategies. *Nephrol Dial Transplant* 2019 May 1;34(5):760-773.
- (12) KDOQI, National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2006 May;47(5 Suppl 3):11.
- (13) Hsu CY, Chen LR, Chen KH. Osteoporosis in Patients with Chronic Kidney Diseases: A Systemic Review. *Int J Mol Sci* 2020 Sep 18;21(18):6846. doi: 10.3390/ijms21186846.
- (14) Scialla JJ, Wolf M. Roles of phosphate and fibroblast growth factor 23 in cardiovascular disease. *Nat Rev Nephrol* 2014 May;10(5):268-278.
- (15) Faul C, Amaral AP, Oskouei B, Hu MC, Sloan A, Isakova T, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest* 2011 Nov;121(11):4393-4408.
- (16) Kaballo MA, Canney M, O'Kelly P, Williams Y, O'Seaghda CM, Conlon PJ. A comparative analysis of survival of patients on dialysis and after kidney transplantation. *Clin Kidney J* 2017;11(3):389-393.
- (17) Yeates K, Zhu N, Vonesh E, Trpeski L, Blake P, Fenton S. Hemodialysis and peritoneal dialysis are associated with similar outcomes for end-stage renal disease treatment in Canada. *Nephrol Dial Transplant* 2012 Sep;27(9):3568-3575.
- (18) Wilkinson TJ, McAdams-DeMarco M, Bennett PN, Wilund K, Global Renal Exercise Network. Advances in exercise therapy in predialysis chronic kidney disease, hemodialysis, peritoneal dialysis, and kidney transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2020 Sep;29(5):471-479.
- (19) Robinski M, Mau W, Wienke A, Girndt M. The Choice of Renal Replacement Therapy (CORETH) project: dialysis patients' psychosocial characteristics and treatment satisfaction. *Nephrol Dial Transplant* 2016;32(2):315-324.
- (20) Huang Y, Samaniego M. Preemptive kidney transplantation: has it come of age? *Nephrol Ther* 2012 Nov;8(6):428-432.

- (21) Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999 Dec 2;341(23):1725-1730.
- (22) Abramowicz D, Cochat P, Claas FH, Heemann U, Pascual J, Dudley C, et al. European Renal Best Practice Guideline on kidney donor and recipient evaluation and perioperative care. *Nephrol Dial Transplant* 2015 Nov;30(11):1790-1797.
- (23) Eurotransplant. Eurotransplant/Patienten/Österreich. Available at: <https://www.eurotransplant.org/patients/osterreich/>. Accessed 25.02., 2022.
- (24) Mayer G, Persijn GG. Eurotransplant kidney allocation system (ETKAS): rationale and implementation. *Nephrol Dial Transplant* 2006 Jan;21(1):2-3.
- (25) Abramyan S, Hanlon M. Kidney Transplantation. StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC; 2022.
- (26) Klatte T, Ficarra V, Gratzke C, Kaouk J, Kutikov A, Macchi V, et al. A Literature Review of Renal Surgical Anatomy and Surgical Strategies for Partial Nephrectomy. *Eur Urol* 2015 Dec;68(6):980-992.
- (27) Morath C, Zeier M, Döhler B, Opelz G, Süsal C. ABO-Incompatible Kidney Transplantation. *Front Immunol* 2017 Mar 6;8:234.
- (28) Genberg H, Kumlien G, Wennberg L, Tydén G. Isoagglutinin adsorption in ABO-incompatible transplantation. *Transfus Apher Sci* 2010 Oct;43(2):231-235.
- (29) Parolo A, Silvestre C, Neri F, Rigotti P, Furian L. Therapeutic apheresis in kidney ABO incompatible transplantation. *Transfus Apher Sci* 2017 Aug;56(4):506-509.
- (30) Garcia de Mattos Barbosa, M., Cascalho M, Platt JL. Accommodation in ABO-incompatible organ transplants. *Xenotransplantation* 2018 May;25(3):e12418.
- (31) Quan VA, Kemp LJ, Payne A, Andrews PA, Sacks SH. Rhesus immunization after renal transplantation. *Transplantation* 1996 Jan 15;61(1):149-150.

- (32) Glenn Chertow, Valerie Luyckx, Philip Marsden, Karl Skorecki, Maarten Taal, Alan Yu. Brenner and Rector's The Kidney, 2-Volume Set. 11th ed.: Elsevier; 2019.
- (33) Eurotransplant manual - version 4.8. Chapter 10 - Histocompatibility Testing . 2021; Available at: <https://www.eurotransplant.org/wp-content/uploads/2020/01/H10-Histocompatibility-202104.pdf>. Accessed 07.10., 2022.
- (34) Opelz G, Wujciak T, Döhler B, Scherer S, Mytilineos J. HLA compatibility and organ transplant survival. Collaborative Transplant Study. Rev Immunogenet 1999;1(3):334-342.
- (35) Leeaphorn N, Pena JRA, Thamcharoen N, Khankin EV, Pavlakis M, Cardarelli F. HLA-DQ Mismatching and Kidney Transplant Outcomes. Clin J Am Soc Nephrol 2018 May 7;13(5):763-771.
- (36) Akgul SU, Ciftci HS, Temurhan S, Caliskan Y, Bayraktar A, Tefik T, et al. Association Between HLA Antibodies and Different Sensitization Events in Renal Transplant Candidates. Transplant Proc 2017 Apr;49(3):425-429.
- (37) Nellore A, Killian JT,Jr, Porrett PM. Memory B Cells in Pregnancy Sensitization. Front Immunol 2021 Jun 30;12:688987.
- (38) Cecka JM. Calculated PRA (cPRA): the new measure of sensitization for transplant candidates. Am J Transplant 2010 Jan;10(1):26-29.
- (39) Sypek MP, Kausman JY, Watson N, Wyburn K, Holt SG, Hughes P, et al. The Introduction of cPRA and Its Impact on Access to Deceased Donor Kidney Transplantation for Highly Sensitized Patients in Australia. Transplantation 2021 Jun 1;105(6):1317-1325.
- (40) Jackson AM. The Virtual Crossmatch: An Essential Tool for Transplanting Sensitized Patients. Clin Transpl 2014:131-136.
- (41) Mulley WR, Kanellis J. Understanding crossmatch testing in organ transplantation: A case-based guide for the general nephrologist. Nephrology (Carlton) 2011 Feb;16(2):125-133.

- (42) Hayde N, Solomon S, Caglar E, Ge J, Qama E, Colovai A. C1q-binding DSA and allograft outcomes in pediatric kidney transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2021 Mar;25(2):e13885.
- (43) Minervina A, Pogorelyy M, Mamedov I. T-cell receptor and B-cell receptor repertoire profiling in adaptive immunity. *Transpl Int* 2019 Nov;32(11):1111-1123.
- (44) Hill GR, Koyama M. Cytokines and costimulation in acute graft-versus-host disease. *Blood* 2020 Jul 23;136(4):418-428.
- (45) Macian F. NFAT proteins: key regulators of T-cell development and function. *Nat Rev Immunol* 2005 Jun;5(6):472-484.
- (46) González-Molina M, Ruiz-Esteban P, Caballero A, Burgos D, Cabello M, Leon M, et al. Immune response and histology of humoral rejection in kidney transplantation. *Nefrologia* 2016;36(4):354-367.
- (47) Nowocin AK, Meader L, Brown K, Elgueta R, Wong W. Characterizing the B-Cell and Humoral Response in Tertiary Lymphoid Organs in Kidney Allografts. *Exp Clin Transplant* 2019 Jun;17(3):330-338.
- (48) Crespo E, Bestard O. Biomarkers to assess donor-reactive T-cell responses in kidney transplant patients. *Clin Biochem* 2016 Mar;49(4-5):329-337.
- (49) Turley SJ, Inaba K, Garrett WS, Ebersold M, Unternaehrer J, Steinman RM, et al. Transport of peptide-MHC class II complexes in developing dendritic cells. *Science* 2000 Apr 21;288(5465):522-527.
- (50) Batten P, Yacoub MH, Rose ML. Effect of human cytokines (IFN-gamma, TNF-alpha, IL-1 beta, IL-4) on porcine endothelial cells: induction of MHC and adhesion molecules and functional significance of these changes. *Immunology* 1996 Jan;87(1):127-133.
- (51) Kotsias F, Cebrian I, Alloatti A. Antigen processing and presentation. *Int Rev Cell Mol Biol* 2019;348:69-121.
- (52) Zhang R. Donor-Specific Antibodies in Kidney Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018 Jan 6;13(1):182-192.

- (53) Yazdani S, Callemeyn J, Gazut S, Lerut E, de Loor H, Wevers M, et al. Natural killer cell infiltration is discriminative for antibody-mediated rejection and predicts outcome after kidney transplantation. *Kidney Int* 2019 Jan;95(1):188-198.
- (54) Thiyagarajan UM, Ponnuswamy A, Bagul A. Thymoglobulin and its use in renal transplantation: a review. *Am J Nephrol* 2013;37(6):586-601.
- (55) Genestier L, Fournel S, Flacher M, Assossou O, Revillard JP, Bonnefoy-Berard N. Induction of Fas (Apo-1, CD95)-mediated apoptosis of activated lymphocytes by polyclonal antithymocyte globulins. *Blood* 1998 Apr 1;91(7):2360-2368.
- (56) Mohty M. Mechanisms of action of antithymocyte globulin: T-cell depletion and beyond. *Leukemia* 2007 Jul;21(7):1387-1394.
- (57) Hill P, Cross NB, Barnett AN, Palmer SC, Webster AC. Polyclonal and monoclonal antibodies for induction therapy in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 Jan 11;1(1):CD004759.
- (58) McKeage K, McCormack PL. Basiliximab: a review of its use as induction therapy in renal transplantation. *BioDrugs* 2010 Feb 1;24(1):55-76.
- (59) Onrust SV, Wiseman LR. Basiliximab. *Drugs* 1999 Feb;57(2):207-13; discussion 214.
- (60) Fleming JN, Taber DJ, Pilch NA, Srinivas TR, Chavin KD. Yes, We Still Need IL-2 Receptor Antagonists. *Am J Transplant* 2016 Nov;16(11):3308-3309.
- (61) Wang W, Yin H, Li XB, Hu XP, Yang XY, Liu H, et al. A retrospective comparison of the efficacy and safety in kidney transplant recipients with basiliximab and anti-thymocyte globulin. *Chin Med J (Engl)* 2012 Mar;125(6):1135-1140.
- (62) Voora S, Adey DB. Management of Kidney Transplant Recipients by General Nephrologists: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis* 2019 Jun;73(6):866-879.
- (63) Webster A, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 Oct 19;(4):CD003961. doi(4):CD003961.

- (64) Liu F, Mao JH. Calcineurin inhibitors and nephrotoxicity in children. *World J Pediatr* 2018 Apr;14(2):121-126.
- (65) Farouk SS, Rein JL. The Many Faces of Calcineurin Inhibitor Toxicity-What the FK? *Adv Chronic Kidney Dis* 2020 Jan;27(1):56-66.
- (66) Allison AC, Eugui EM. Purine metabolism and immunosuppressive effects of mycophenolate mofetil (MMF). *Clin Transplant* 1996 Feb;10(1 Pt 2):77-84.
- (67) Allison AC, Eugui EM. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology* 2000 May;47(2-3):85-118.
- (68) Allison AC, Eugui EM. Mechanisms of action of mycophenolate mofetil in preventing acute and chronic allograft rejection. *Transplantation* 2005 Oct 15;80(2 Suppl):181.
- (69) Mohammadi O, Kassim TA. Azathioprine. StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC; 2022.
- (70) Wagner M, Earley AK, Webster AC, Schmid CH, Balk EM, Uhlig K. Mycophenolic acid versus azathioprine as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 Dec 3;(12):CD007746. doi(12):CD007746.
- (71) Nitsche CJ, Jamieson N, Lerch MM, Mayerle JV. Drug induced pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010 Apr;24(2):143-155.
- (72) Ma MKM, Yung S, Chan TM. mTOR Inhibition and Kidney Diseases. *Transplantation* 2018 Feb;102(2S Suppl 1):S32-S40.
- (73) Flechner SM. mTOR Inhibition and Clinical Transplantation: Kidney. *Transplantation* 2018 Feb;102(2S Suppl 1):S17-S18.
- (74) Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol* 2017 Apr;17(4):233-247.
- (75) Haller MC, Royuela A, Nagler EV, Pascual J, Webster AC. Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 Aug 22;2016(8):CD005632.

- (76) Samy KP, Butler JR, Li P, Cooper DKC, Ekser B. The Role of Costimulation Blockade in Solid Organ and Islet Xenotransplantation. *J Immunol Res* 2017;2017:8415205.
- (77) Kinnear G, Jones ND, Wood KJ. Costimulation blockade: current perspectives and implications for therapy. *Transplantation* 2013 Feb 27;95(4):527-535.
- (78) Vincenti F, Charpentier B, Vanrenterghem Y, Rostaing L, Bresnahan B, Darji P, et al. A phase III study of belatacept-based immunosuppression regimens versus cyclosporine in renal transplant recipients (BENEFIT study). *Am J Transplant* 2010 Mar;10(3):535-546.
- (79) Vanrenterghem Y, Bresnahan B, Campistol J, Durrbach A, Grinyó J, Neumayer HH, et al. Belatacept-based regimens are associated with improved cardiovascular and metabolic risk factors compared with cyclosporine in kidney transplant recipients (BENEFIT and BENEFIT-EXT studies). *Transplantation* 2011 May 15;91(9):976-983.
- (80) Nankivell BJ, Alexander SI. Rejection of the kidney allograft. *N Engl J Med* 2010 Oct 7;363(15):1451-1462.
- (81) Joosten SA, Sijpkens YW, van Kooten C, Paul LC. Chronic renal allograft rejection: pathophysiologic considerations. *Kidney Int* 2005 Jul;68(1):1-13.
- (82) Naik RH, Shawar SH. *Renal Transplantation Rejection*. StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC; 2022.
- (83) Böhmig GA, Eskandary F, Doberer K, Halloran PF. The therapeutic challenge of late antibody-mediated kidney allograft rejection. *Transpl Int* 2019 Aug;32(8):775-788.
- (84) Wu K, Budde K, Schmidt D, Neumayer HH, Rudolph B. Pathologic characteristics of early or late acute cellular rejection and outcome after kidney transplant. *Exp Clin Transplant* 2014 Aug;12(4):314-322.
- (85) Halloran PF. T cell-mediated rejection of kidney transplants: a personal viewpoint. *Am J Transplant* 2010 May;10(5):1126-1134.
- (86) Kasiske BL, Andany MA, Danielson B. A thirty percent chronic decline in inverse serum creatinine is an excellent predictor of late renal allograft failure. *Am J Kidney Dis* 2002 Apr;39(4):762-768.

- (87) Hara S. Current pathological perspectives on chronic rejection in renal allografts. *Clin Exp Nephrol* 2017 Dec;21(6):943-951.
- (88) Thomas KA, Valenzuela NM, Reed EF. The perfect storm: HLA antibodies, complement, FcγRs, and endothelium in transplant rejection. *Trends Mol Med* 2015 May;21(5):319-329.
- (89) Webster AC, Wu S, Tallapragada K, Park MY, Chapman JR, Carr SJ. Polyclonal and monoclonal antibodies for treating acute rejection episodes in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 Jul 20;7(7):CD004756.
- (90) Lai X, Zheng X, Mathew JM, Gallon L, Leventhal JR, Zhang ZJ. Tackling Chronic Kidney Transplant Rejection: Challenges and Promises. *Front Immunol* 2021 May 20;12:661643.
- (91) Williams WW, Taheri D, Tolckoff-Rubin N, Colvin RB. Clinical role of the renal transplant biopsy. *Nat Rev Nephrol* 2012 Jan 10;8(2):110-121.
- (92) Bandari J, Fuller TW, Turner Ii RM, D'Agostino LA. Renal biopsy for medical renal disease: indications and contraindications. *Can J Urol* 2016 Feb;23(1):8121-8126.
- (93) Luciano RL, Moeckel GW. Update on the Native Kidney Biopsy: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis* 2019 Mar;73(3):404-415.
- (94) Korbet SM. Percutaneous renal biopsy. *Semin Nephrol* 2002 May;22(3):254-267.
- (95) Plattner BW, Chen P, Cross R, Leavitt MA, Killen PD, Heung M. Complications and adequacy of transplant kidney biopsies: A comparison of techniques. *J Vasc Access* 2018 May;19(3):291-296.
- (96) Cortesi C, Sedki M, Ruiz P, Salsamendi J, Mattiazzi A. Computed Tomography-Guided Kidney Transplant Biopsy Outcomes: A Single-Center Experience. *Exp Clin Transplant* 2020 Nov;18(6):676-681.
- (97) Solez K, Axelsen RA, Benediktsson H, Burdick JF, Cohen AH, Colvin RB, et al. International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft

rejection: the Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney Int* 1993 Aug;44(2):411-422.

(98) Loupy A, Haas M, Roufosse C, Naesens M, Adam B, Afrouzian M, et al. The Banff 2019 Kidney Meeting Report (I): Updates on and clarification of criteria for T cell- and antibody-mediated rejection. *Am J Transplant* 2020 Sep;20(9):2318-2331.

(99) Amann K, Haas CS. What you should know about the work-up of a renal biopsy. *Nephrol Dial Transplant* 2006 May;21(5):1157-1161.

(100) Roufosse C, Simmonds N, Clahsen-van Groningen M, Haas M, Henriksen KJ, Horsfield C, et al. A 2018 Reference Guide to the Banff Classification of Renal Allograft Pathology. *Transplantation* 2018 Nov;102(11):1795-1814.

(101) Fanous H, Zheng R, Campbell C, Huang M, Nash MM, Rapi L, et al. A comparison of the extended-release and standard-release formulations of tacrolimus in de novo kidney transplant recipients: a 12-month outcome study. *Clin Kidney J* 2013 Feb;6(1):45-49.

(102) Hage V, Ferrandiz I, Béllière J, Esposito L, Hebral AL, Cointault O, et al. Incidence of Donor-Specific Anti-HLA Antibodies in Non-HLA-Sensitized Patients Given Tacrolimus Once or Twice Daily During the First 2 Years After Kidney Transplant. *Exp Clin Transplant* 2019 Jun;17(3):313-319.

(103) de Fijter JW. The impact of age on rejection in kidney transplantation. *Drugs Aging* 2005;22(5):433-449.

(104) Fischer-Fröhlich CL, Kutschmann M, Feindt J, Schmidtmann I, Kirste G, Frühauf NR, et al. Influence of Deceased Donor and Pretransplant Recipient Parameters on Early Overall Kidney Graft-Survival in Germany. *J Transplant* 2015;2015:307230.

(105) Mange KC, Cizman B, Joffe M, Feldman HI. Arterial hypertension and renal allograft survival. *JAMA* 2000 Feb 2;283(5):633-638.

(106) Yang Q, Zhao S, Chen W, Mao H, Huang F, Zheng Z, et al. Influence of dialysis modality on renal transplant complications and outcomes. *Clin Nephrol* 2009 Jul;72(1):62-68.

- (107) Che X, Yang X, Yan J, Yuan Y, Ma Q, Ying L, et al. Effects of pretransplant peritoneal vs hemodialysis modality on outcome of first kidney transplantation from donors after cardiac death. *BMC Nephrol* 2018 Sep 17;19(1):235-3.
- (108) Brennan DC, Daller JA, Lake KD, Cibrik D, Del Castillo D, Thymoglobulin Induction Study Group. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med* 2006 Nov 9;355(19):1967-1977.
- (109) Martin ST, Roberts KL, Malek SK, Tullius SG, Vadivel N, De Serres S, et al. Induction treatment with rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplant recipients with planned early steroid withdrawal. *Pharmacotherapy* 2011 Jun;31(6):566-573.
- (110) Wu WK, Famure O, Li Y, Kim SJ. Delayed graft function and the risk of acute rejection in the modern era of kidney transplantation. *Kidney Int* 2015 Oct;88(4):851-858.
- (111) Bouatou Y, Viglietti D, Pievani D, Louis K, Duong Van Huyen, J. P., Rabant M, et al. Response to treatment and long-term outcomes in kidney transplant recipients with acute T cell-mediated rejection. *Am J Transplant* 2019 Jul;19(7):1972-1988.
- (112) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009 Nov;9 Suppl 3:1.
- (113) Webster AC, Wu S, Tallapragada K, Park MY, Chapman JR, Carr SJ. Polyclonal and monoclonal antibodies for treating acute rejection episodes in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 Jul 20;7(7):CD004756.
- (114) Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA, Peng Y, Maclean JR, Weinhandl ED, et al. Predicting coronary heart disease after kidney transplantation: Patient Outcomes in Renal Transplantation (PORT) Study. *Am J Transplant* 2010 Feb;10(2):338-353.
- (115) Wyld MLR, De La Mata, N. L., Masson P, O'Lone E, Kelly PJ, Webster AC. Cardiac Mortality in Kidney Transplant Patients: A Population-based Cohort Study 1988-2013 in Australia and New Zealand. *Transplantation* 2021 Feb 1;105(2):413-422.

(116) Kinnunen S, Karhapää P, Juutilainen A, Finne P, Helanterä I. Secular Trends in Infection-Related Mortality after Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018 May 7;13(5):755-762.

(117) Chan S, Pascoe EM, Clayton PA, McDonald SP, Lim WH, Sypek MP, et al. Infection-Related Mortality in Recipients of a Kidney Transplant in Australia and New Zealand. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019 Oct 7;14(10):1484-1492.

(118) Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gürkan A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007 Dec 20;357(25):2562-2575.