

Diplomarbeit

**Retrospektive Evaluierung der Rate an  
Abstoßungen bei Empfängern von expanded-  
criteria donor Nierentransplantaten**

eingereicht von

**Andreas Franz Würtz**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für Nephrologie**

d. Universitätsklinik für Innere Medizin LKH-Univ.Klinikum Graz

unter der Anleitung von

Ass. Dr. Alexander Kirsch, PhD

und

Assoz.Prof. Priv.Doiz. Dr. Kathrin Eller

Wien am 10.02.2019

*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.*

*Wien, am 10.02.2019*

*Andreas Franz Würtz, eh.*

## Danksagungen

Ganz herzlich möchte ich mich an dieser Stelle bei allen bedanken, die mich während meines Studiums begleitet und zum Gelingen dieser Diplomarbeit beigetragen haben.

Ein großer Dank gebührt meinen Betreuern Ass. Dr. Alexander Kirsch, PhD sowie Assoz.Prof. Priv.Do. Dr. Kathrin Eller die mich während meiner Diplomarbeit außerordentlich geduldig betreut haben. Danke für die Hilfestellungen und konstruktiven Anregungen.

Eine großes Dankeschön geht an meine Freundin Miriam, die mir während meiner Ausarbeitung mental zur Seite gestanden ist und mich immer wieder aufgebaut hat. Weiters möchte ich mich für die nette Zusammenarbeit bei meinem Studienkollegen Matthias bedanken.

Ganz besonders möchte ich mich bei meinen Eltern, Franz und Anna, für die Unterstützung sowie die Freiheit während meiner Studienzzeit bedanken!

Zum Schluss möchte ich all meinen StudienkollgenInnen für die wunderbarer Zeit Danke sagen.

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Die Morbidität und Mortalität ist unter PatientInnen mit terminaler Niereninsuffizienz (end-stage renal disease [ESRD]) im Vergleich zu nierengesunden PatientInnen signifikant erhöht. Stetig wachsende Wartelisten und zunehmende Organknappheit führen zur Verwendung von Nieren älterer, multimorbider SpenderInnen, sogenannten expanded criteria donors (ECD). Diese sind definiert durch: Alter > 60 Jahre oder Alter 50-59 Jahre + Serum Kreatinin >1,5mg/ml oder arterielle Hypertonie oder zerebrovaskuläre Todesursache. Diese Nierentransplantate sind anfälliger für die Calcineurininhibitoren (CNI) induzierte Nephrotoxizität, deshalb wird bei solchen PatientInnen versucht durch Antithymozytenglobulin (ATG) Induktion niedrigere CNI-Zielspiegel zu erreichen. Zurzeit gibt es eine gewisse Unklarheit darüber, ob die immunsuppressive Therapie bei ECD und standard criteria donors (SCD) gleich gestaltet werden sollte. Im Rahmen dieser Pilotstudie untersuchten wir das Auftreten von bioptisch verifizierten Abstoßungen (biopsy-proven acute rejection [BPAR]) bei ECD Transplantaten unter ATG oder IL2-Rezeptorantagonisten (IL-2-RA) Induktion und ob niedrigerer CNI-Zielspiegel unter ATG Induktion zu besseren Transplantatergebnissen führen.

**Methodik:** ECD Nieren wurden durch das Eurotransplant Informationssystem identifiziert. Die Variablen dieser retrospektiven Datenanalyse wurden aus den elektronischen Krankenakten entnommen. BPAR wurden anhand der BANFF Klassifikation 2017 eingeteilt. Der Follow-up Zeitraum betrug 1 Jahr nach Nierentransplantation.

**Ergebnisse:** 40 nierentransplantierte PatientInnen wurden beobachtet. Kein signifikanter Unterschied konnte zwischen den EmpfängerInnen in der IL-2-RA Gruppe (mittleres Alter  $54\pm 11$  Jahre, n=Mann/Frau 18/2, durchschnittliche Dialysedauer  $37\pm 21$  Monaten) verglichen mit den EmpfängerInnen in der ATG-Gruppe (mittleres Alter  $57\pm 10$  Jahre, n=Mann/Frau 9/11, durchschnittliche Dialysedauer  $44\pm 40$  Monaten) beobachtet werden. Keine signifikanten Unterschiede konnten zwischen SpenderInnencharakteristika in der IL-2-RA Gruppe (mittleres Alter  $58\pm 12$  Jahre, Serumkreatinin [Ser.krea.]  $0,8\pm 0,25$  mg/dl, Hypertonie 35%, zerebrovaskuläre Todesursache (cerebrovascular accident [CVA]) 80%) und der ATG Gruppe (mittleres Alter  $63\pm 7$  Jahre, Ser.krea.  $0,76\pm 0,17$  mg/dl, Hypertonie 40%, CVA 65%) gefunden werden. Die FK506 Spiegel waren an Tag 3

( $10.5 \pm 8.96$  vs.  $6.6 \pm 3.23$  ng/mL;  $p < 0.05$ ) aber nicht an Tag 7 ( $8.1 \pm 2.21$  vs.  $7.86 \pm 3.86$  ng/mL;  $p = 0.25$ ) signifikant höher in der IL-2-RA verglichen mit der ATG-Gruppe. Es konnte kein Unterschied im Auftreten von Delayed Graft Function (DGF) sowie der Transplantatfunktion beobachtet werden. Es ereigneten sich 6 BPAR bei 5 PatientInnen. Wovon 4 BPAR (20%) in der IL-2-RA Gruppe und 2 BPAR (10%) in der ATG Gruppe auftraten. Ein/e PatientIn in der IL-2-RA Kohorte erlitt 2 BPAR. Das Risiko unter IL-2-RA Induktion für eine BPAR war 1,5fach höher (RR 1,5 95 % CI 0,28, 8,036) wie unter ATG-Induktion, jedoch nicht statistisch signifikant.

**Diskussion:** Unsere retrospektive Analyse zeigte ein höheres Risiko für BPAR unter jenen PatientInnen mit IL-2-RA-Induktion. Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant, eventuell aufgrund der zu geringen Stichprobengröße. Der an Tag 3 gemessene FK506 Spiegel war signifikant höher unter IL-2-RA wie unter ATG Induktion. An Tag 7 konnte dieser Unterscheid nicht mehr beobachtet werden. Trotz des signifikanten Unterschiedes an Tag 3 hatten die niedrigeren FK506 Spiegel keine Auswirkungen auf das Auftreten von DGF und auf die Transplantatfunktion. Um diese Ergebnisse zu bestätigen, muss eine Studie mit größerem Stichprobenumfang durchgeführt werden.

## Abstract

**Introduction:** Due to the rising demand of renal allografts the use of kidneys from expanded criteria donors (ECD) is increasing. ECDs allografts are defined as grafts from donors >60 years; or 50-59 years with a creatinine >1,5mg/dl or hypertension; or death from a cerebrovascular accident. These grafts may benefit from lower calcineurin inhibitors (CNI) through levels, because of lower tolerance to the nephrotoxic side effects. In the context of this retrospective study we analysed recipients of ECD grafts in whom ATG induction was used while targeting lower CNI through levels and compared them to recipients who received standard immunosuppression (STD) with an interleukin-2-receptor antagonist (IL-2-RA). Non-heart beating donors were included. Graft function and biopsy-proven acute rejection (BPAR) were evaluated to determine whether there are any differences between those two induction strategies concerning biopsy proven acute rejection (BPAR) and whether lower CNI through levels affect the allograft function within 1 year after transplantation.

**Methods:** We identified ECD recipients through the Eurotransplant information system. All other variables were extracted from medical records. BPAR were classified following the BANFF-scheme. The follow-up period was one year post transplantation.

**Results:** Twenty recipients (mean age  $54\pm 11$  years, n male/female 18/2, mean dialysis vintage  $37\pm 21$  months) were identified in the STD group and compared to twenty recipients (mean age  $57\pm 10$  years, n male/female 9/11, mean dialysis vintage months  $44\pm 40$ ) in the ATG group. There were no significant differences between donors in the STD (age  $58\pm 12$  years, last creatinine  $0.8\pm 0.25$  mg/dL, hypertension 35%, cerebrovascular cause of death [CVA] 80%) and the ATG (age  $63\pm 7$  years, last creatinine  $0.76\pm 0.17$  mg/dL, hypertension 40%, CVA 65%) group. FK506 through levels after three ( $10.5\pm 8.96$  vs.  $6.6\pm 3.23$  ng/mL;  $p<0.05$ ) but not seven days ( $8.1\pm 2.21$  vs.  $7.86\pm 3.86$  ng/mL;  $p=0.25$ ) were significantly higher in STD compared to ATG. There was no difference in occurrence of delayed graft function and the allograft function measured by serum creatinine and estimated glomerular filtration rate (eGFR). A total of 6 BPAR episodes occurred in 5 patients (4 (20%) in the STD group, 2 (10%) in the ATG group, one patient in the STD group experienced

2 BPAR episodes. The risk of BPAR was 1,5fold higher (RR 1,5 95 % CI 0,28, 8,036) in the STD group vs. ATG group, but not statistically significant.

**Discussion:** This retrospective analysis showed a higher risk for BPAR for recipients, who received STD immunosuppression. However these results are not statistically significant, most likely due to the limited sample size. Notably there were significantly higher FK506 trough levels on day 3 after transplantation in patients who received STD treatment, though not on day 7. Obviously these lower FK506 levels in the ATG group did not affect the rates of DGF and the allograft function within 1 year after transplantation. To validate these results, more patients need to be evaluated.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Danksagungen</b>	<b>ii</b>
<b>Zusammenfassung</b>	<b>iii</b>
<b>Abstract</b>	<b>v</b>
<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>vii</b>
<b>Glossar und Abkürzungen</b>	<b>ix</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>x</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>xi</b>
<b>1 Grundlagen</b>	<b>12</b>
1.1 <i>Die chronische Niereninsuffizienz</i>	12
1.1.1 Definition	12
1.1.2 Klassifikation	12
1.1.3 Epidemiologie	14
1.1.5 Ätiologie	17
1.1.6 Komplikationen	19
1.2 <i>Nierenersatztherapie</i>	20
1.2.1 Indikation	21
1.2.2 Dialyse	22
1.2.3 Konservative Therapie	24
1.3 <i>Nierentransplantation</i>	26
1.4 <i>Organallokation</i>	28
1.4.1 Eurotransplant Senior Programme (ESP)	28
1.4.2 Expanded Criteria Donor (ECD)	29
1.4.3 Kidney Donor Risk Index (KDRI)	31
1.5 <i>Immunsuppressive Therapie</i>	35
1.5.1 Grundlagen der Transplantationsimmunologie	35
1.5.2 Zytokin gerichtete Therapie - spezifisch	36
1.5.3 Zytokin gerichtete Therapie - unspezifisch	37
1.5.4 Polyklonale Antikörper	38
1.5.5 T-Zell gerichtete Therapie – Inhibierung Signal 1	39
1.5.6 Purin-Nukleotid-Synthese Inhibitoren	41
1.6 <i>Transplantatabstoßung</i>	42



1.6.1	Antikörper-vermittelte Abstoßung	43
1.6.2	Zellulär-vermittelte Abstoßung	46
1.6.3	BANFF-Klassifikation	47
1.6.4	ATG vs. IL-2-RA bei ECD	49
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>50</b>
2.1	<i>Studiendesign</i>	50
2.2	<i>Immunsuppressives Protokoll</i>	50
2.3	<i>PatientInnenkollektiv</i>	51
2.4	<i>Datenerhebung</i>	52
2.4.1	Variablen	52
2.5	<i>Hauptzielgröße</i>	54
2.7	<i>Statistik</i>	55
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>56</b>
3.1	<i>Baseline Charakteristika</i>	56
3.1.1	Baseline Charakteristika EmpfängerInnen	56
3.1.2	Baseline Charakteristika SpenderInnen	58
3.2	<i>Bioptisch verifizierte Abstoßungen</i>	59
3.2.1	BANFF-Klassifikation (153)	60
3.2.2	FK506 Spiegel gegliedert nach Abstoßungen	61
3.3	<i>FK506 Spiegel</i>	62
3.4	<i>Nierenfunktion</i>	63
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>65</b>
4.1	<i>Bioptisch verifizierte Abstoßungen</i>	66
4.2	<i>FK506 Spiegel</i>	66
4.3	<i>Limitationen</i>	67
4.4	<i>Schlussfolgerung</i>	68
<b>5</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>69</b>

## Glossar und Abkürzungen

ACR	Albumin-to-Creatinine Ratio
ATG	Antithymozytenglobulin
AER	Albumin Excretion Ratio
CAG	Cause Albuminuria GFR
CD	Cluster of Differentiation
CKD	Chronic Kidney Disease
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CM	Konservatives Management
CNI	Calcineurin-Inhibitor
DCD	Donation after Cardiac Death
ECD	Expanded Criteria Donor
eGFR	Estimated GFR
ESP	Eurotransplant Senior Programme
ESRD	End Stage Renal Disease
GFR	Glomerular Filtration Rate
HD	Hämodialyse
IL-2-RA	Interleukin-2-Rezeptorantagonist
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcome
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
NTX	Nierentransplantation
OPTN	Organ Procurement and Transplantation Network
PD	Peritonealdialyse
PRA	Panel Reactive Antibodies
QoL	Quality of Life
RR	Relatives Risiko
RRF	Residual Renal Function
RRT	Renal Replacement Therapy
SCD	Standard Criteria Donor
SRTR	Scientific Registry for Tansplant Research
UNOS	United Network for Organ Sharing

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Prävalenz der Nierenersatzverfahren in Österreich 2016 (11).....	15
Abbildung 2 Inzidenz der Nierenersatzverfahren in Österreich (11) .....	16
Abbildung 3 Ursachen der CKD in Österreich (11) .....	18
Abbildung 4 Lebenserwartung unter Dialyse und Transplantation (55) .....	26
Abbildung 5 Anzahl der Transplantationen in Österreich (11).....	27
Abbildung 6 Anzahl der Abstoßungen.....	59
Abbildung 7 BANFF klassifizierte Abstoßungen.....	60
Abbildung 8 FK506 Spiegel nach Abstossungen .....	61
Abbildung 9 FK506 Spiegel nach Induktionstherapie.....	62

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Kriterien für eine CKD (>3Monate) (1).....	12
Tabelle 2 GFR-Kategorie bei CKD (1).....	13
Tabelle 3 Albuminurie-Kategorie bei CKD (1) .....	14
Tabelle 4 CKD: Beispiele Nomenklatur (1,6).....	14
Tabelle 5 Risikofaktoren für CKD (5).....	18
Tabelle 6 Baseline Charakteristika EmpfängerInnen .....	57
Tabelle 7 Baseline Charakteristika SpenderInnen .....	58
Tabelle 8 Abstoßungen .....	59
Tabelle 9 Relatives Risiko einer Abstoßung unter IL2-RA Induktionstherapie.....	60
Tabelle 10 FK506 Spiegel gegliedert nach Abstoßungen .....	61
Tabelle 11 FK506 Spiegel an Tag 3 und Tag 7.....	62
Tabelle 12: Transplantatfunktion .....	63

# 1 Grundlagen

## 1.1 Die chronische Niereninsuffizienz

### 1.1.1 Definition

Die chronische Niereninsuffizienz (chronic kidney disease [CKD]) ist gekennzeichnet durch eine länger als 3 Monate bestehende Funktionseinschränkung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [estimated] eGFR  $<60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> Körperoberfläche) der Niere, welche mit Änderung der Nierenstruktur einhergehen kann, die konsekutiv zu einer gesundheitlichen Beeinträchtigung führt. Zu den strukturellen Veränderungen zählen Zysten, Tumore, Malformation oder Atrophien (1). Weitere Marker die auf eine chronische Niereninsuffizienz hinweisen sind in Tabelle 1 angeführt.

Marker einer Nierenschädigung (1 oder mehrere können zu treffen)	Albuminurie (Albumin-Exkretionsrate (AER) $> 30$ mg/24h, Albumin/Kreatinin Ratio (ACR) $> 30$ mg/g Protein/Kreatinin Ratio (PCR) $> 30$ mg/g Pathologisches Urinsediment Elektrolytstörungen und andere Abnormitäten aufgrund von Tubulusschäden oder Dysfunktionen Histologische Auffälligkeiten Pathologische Bildgebung Nierentransplantation
Eingeschränkte GFR	GFR $<60$ ml/min/1,73m <sup>2</sup> (G3a-G5)

**Tabelle 1 Kriterien für eine CKD (>3Monate) (1)**

### 1.1.2 Klassifikation

Die Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) empfiehlt die chronische Niereninsuffizienz basierend auf GFR, Albuminausscheidung sowie der zugrundeliegenden Erkrankung zu klassifizieren. (**C**ause, **A**lbuminuria, **G**lomerular filtration rate) (1).

Der Maßstab der exkretorischen Nierenfunktion ist die glomeruläre Filtrationsrate (GFR). Sie korreliert sehr gut mit anatomischen, funktionellen und pathologischen Veränderungen der Niere. Im klinischen Alltag wird sie ausgehend vom Serumkreatinin geschätzt, kann jedoch auch direkt gemessen werden. Kreatinin wird glomerulär filtriert

und bei normaler GFR nur minimal tubulär sezerniert. Die GFR kann davon ausgehend anhand verschiedener empirisch bestimmter Gleichungen relativ exakt abgeschätzt werden. Die Berechnung der GFR anhand des Serumkreatinins unterliegt auch sehr vielen zusätzlichen Einflüssen nur bei einer stabilen Nierenfunktion sind valide Werte der eGFR erwartbar. Die am häufigsten zur Berechnung der eGFR verwendeten Formeln sind Cockcroft-Gault, Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) und Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) (2). Die KDIGO empfiehlt die Verwendung der CKD-EPI-Formel (1).

Eine in mehreren Kohorten durchgeführte Metaanalyse von Levey et al., zeigte, dass Albuminurie sowie niedrige eGFR unabhängig voneinander mit einer erhöhten Mortalität sowie einem gesteigerten Risiko für chronische Niereninsuffizienz im Endstadium (end-stage renal disease [ESRD]) einhergehen (3). Tabelle 2 zeigt die Stadien der CKD anhand der eGFR.

<b>GFR-Kategorie</b>	<b>eGFR (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>	<b>Bezeichnung</b>
G1*	>90	Normal oder Hoch
G2*	60-89	Leicht erniedrigt
G3a	45-59	Leicht bis moderat erniedrigt
G3b	30-44	Moderat bis stark erniedrigt
G4	15-29	Stark erniedrigt
G5	<15	Nierenversagen (ESRD)

\*ohne nachweisbaren Nierenschadens erfüllen weder G1 noch G2 die Kriterien für ein CKD

**Tabelle 2 GFR-Kategorie bei CKD (1)**

Die GFR beträgt bei PatientInnen (20-40 Jahre) rund 107ml/min/1,73m<sup>2</sup> und nimmt im Durchschnitt ab dem 40 Lebensjahr um 0,7ml/min/1,73m<sup>2</sup>/Jahr ab (4). Aufgrund dieser Annahme muss man bedenken, dass eine erniedrigte GFR bei älteren PatientInnen nicht zwingend pathologisch ist.

Die Albuminurie weist vor allem auf eine gestörte Barrierefunktion des glomerulären Filters hin (5). Tabelle 3 zeigt die Kategorien der Albuminurie.

Kategorie	AER (mg/24h)	ACR ist circa gleich		Bezeichnung
		(mg/mmol)	(mg/g)	
A1	<30	<3	<30	Normal bis leicht erhöht
A2	30-300	3-30	30-300	Moderat erhöht
A3	>300	>30	>300	Stark erhöht

**Tabelle 3 Albuminurie-Kategorie bei CKD (1)**

Die KDIGO empfiehlt nicht nur GFR und Albuminurie in die Klassifikation einzubeziehen, sondern auch die zugrundeliegende Erkrankung.

Tabelle 4 demonstriert anschaulich wie die Stadieneinteilung erfolgen sollte.

Renale Diagnose	Kommentar
Polyzystische Nierenerkrankung G2A1	CKD durch Bildgebung definiert
Gitelman-Syndrom G1A1	CKD durch Elektrolytstörung definiert
Diabetische Nephropathie G1A2	Frühform mit normaler oder erhöhter GFR
Status post Nierentransplantation G2A1	Optimal funktionierendes Transplantat

**Tabelle 4 CKD: Beispiele Nomenklatur (1,6)**

### 1.1.3 Epidemiologie

#### Mortalität

Gemäß der „Global Burden of Disease Study“ befindet sich die CKD im Jahr 2015 auf Platz 17 der häufigsten Todesursachen weltweit und somit nur knapp hinter Diabetes mellitus. Im Vergleich dazu befand sich die CKD im Jahr 1990 noch auf Platz 25 (7). Die Mortalität steigt mit reduzierter GFR und gesteigerter Albuminurie (8).

Die chronische Niereninsuffizienz betrifft überwiegend ältere Menschen (>65 Jahre), doch die Wahrscheinlichkeit eine terminale Niereninsuffizienz zu erleiden, ist bei jüngeren PatientInnen höher (9).

## Prävalenz

Epidemiologischen Schätzungen zu Folge leiden in Österreich rund 400.000 Personen an einer Nierenfunktionseinschränkung (6).

Laut einer Metaanalyse der Oxford University, liegt die Prävalenz der CKD weltweit in den Stadien 1-5 bei 13,4% in den Stadien 3-5 bei 10,6%. Es sind mehr Frauen als Männer betroffen, jedoch sind jüngere Männer eher gefährdet ein terminales Nierenversagen zu erleiden (9). Dies würde bedeuten, dass mehr Menschen an CKD als an Diabetes mellitus erkrankt sind (10). Jedoch variierte die Prävalenz stark zwischen den eingeschlossenen Studien und die Heterogenität (Alter, Geschlecht, Kreatinin-Assays, Einschlusskriterien, Studiendauer) war sehr groß (9).

Das Österreichische Dialyse und Transplantregister (ÖDTR) sammelt Informationen von PatientInnen, welche in Österreich eine Nierenersatzbehandlung erhalten.

In Österreich betrug die Prävalenz der Nierenersatztherapie im Jahr 2016 (Transplantation, Hämodialyse, Peritonealdialyse) rund 1086/Million EinwohnerInnen, was verglichen mit den vorangehenden Jahren einen leichten Rückgang bedeutet (11). (Siehe Abbildung 1)

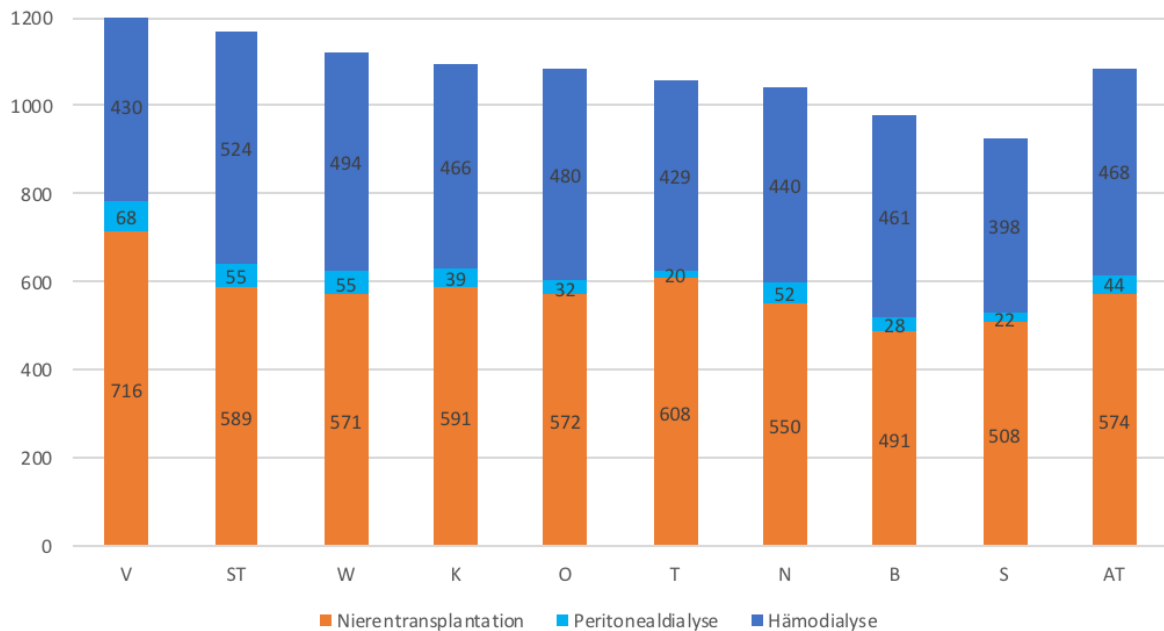
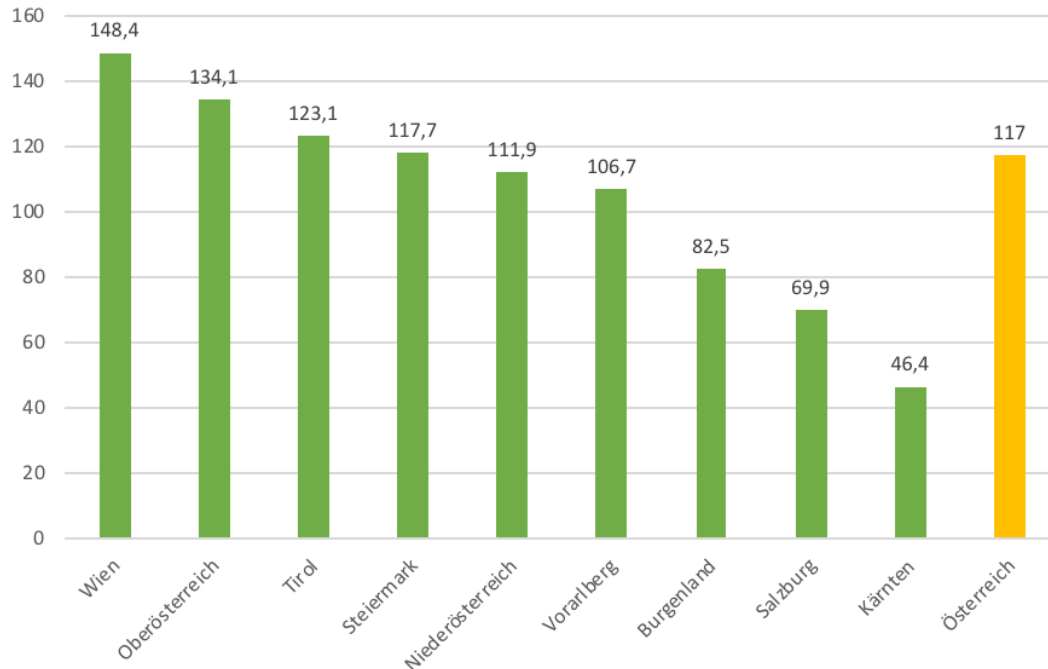


Abbildung 1 Prävalenz der Nierenersatzverfahren in Österreich 2016 (11)



## Inzidenz

Die Inzidenz einer Nierenersatztherapie betrug in Österreich im Jahr 2016 117/Million EinwohnerInnen (11). (Siehe Abbildung 2)



**Abbildung 2 Inzidenz der Nierenersatzverfahren in Österreich (11)**

Über die Inzidenz der chronischen Niereninsuffizienz gibt es wenig Information. Man kann über die Inzidenz der Nierenersatztherapie, Rückschlüsse auf die chronische Niereninsuffizienz ziehen, doch sind diese aufgrund des geringen Anteils chronisch niereninsuffizienter PatientInnen, welche bis zum Stadium der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie kommen, sehr ungenau.

### 1.1.5 Ätiologie

Die zwei häufigsten Ursachen für CKD in Ländern mit hohem und mittlerem Einkommen sind Diabetes mellitus Typ 2 und arterielle Hypertonie. PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 2 haben eine 30-40% Prävalenz für CKD. In Ländern mit niedrigem Einkommen sind die häufigsten Ursachen infektiöse Erkrankungen, Glomerulonephritiden und der unbedachte Gebrauch von Medikamenten (Nichtsteroidale Antirheumatika [NSAR] und Antibiotika) (12).

Auch in Österreich sind Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie zahlenmäßig die häufigsten Ursachen für die Entstehung einer chronischen Niereninsuffizienz.

Bei 23% der PatientInnen, die eine Nierenersatzbehandlung erhalten, konnte Bluthochdruck als Grunderkrankung festgestellt werden (11).

Eriksen et al. zeigten, dass kein signifikanter Zusammenhang zwischen moderat erhöhten Blutdruckwerten und einer Reduktion der Nierenfunktion in der nicht diabetischen Normalbevölkerung besteht. Zusätzliche Faktoren sind nötig um eine chronische Niereninsuffizienz zu entwickeln (13).

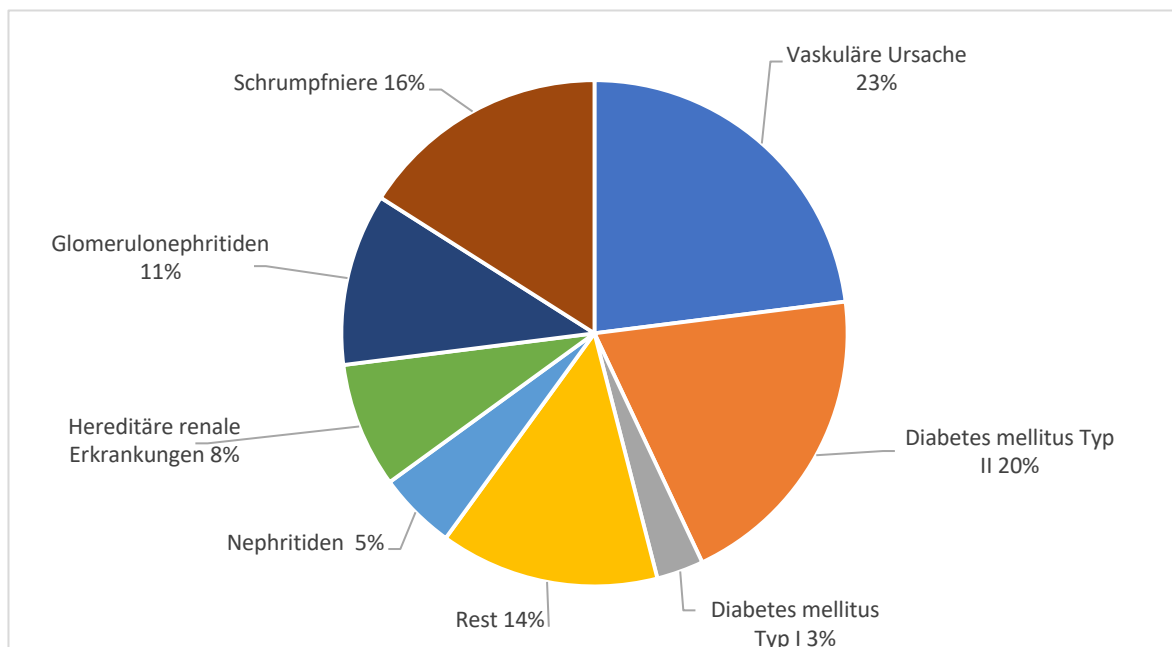
Bei rund einem Fünftel der CKD-PatientInnen in Österreich ist die Ursache Diabetes mellitus Typ 2 (11). Die zugrundeliegenden Mechanismen der glomerulären Hyperfiltration sind noch nicht komplett verstanden (14), jedoch kommt es durch die Hyperglykämie zu einer gesteigerten Reabsorption von Natrium über den Natrium/Glukose-Cotransporter 2 (SGLT-2) im proximalen Tubulus. Dieser Prozess führt zu einer Reduktion des tubuloglomerulären Feedbacks und aktiviert das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) (15,16), was wiederum zu einer Dilatation der afferenten- und einer Vasokonstriktion der efferenten Arteriole im Glomerulum führt (17). Ebenso ätiologisch relevant sind Schrumpfnieren (SN), welche mit rund 16%, der Grund für eine Nierenersatzbehandlung sind. Die primäre Ursache von SN sind arteriosklerotische Ablagerungen in den Gefäßen. Bei SN sekundärer Genese kommt es aufgrund von rezidivierenden Glomerulonephritiden zum bindegewebigen Umbau des Nierenparenchyms (18). (Siehe Abbildung 3) Hier bleibt allerdings anzumerken, dass bei einem gewissen Anteil der PatientInnen mit Schrumpfnieren, es sich hierbei lediglich um eine morphologische Beschreibung der Nieren, als um eine kausale Erkrankung handelt, und somit in vielen Fällen der Ätiologie einer CKD bei SN nicht restlos zu klären ist. Eine große kanadische Screening Studie, zeigte ein erhöhtes Risiko für CKD bei indigenen Populationen in Kanada, welche aufgrund von genetischen Faktoren und dem Zusammenspiel aus Umwelt und genetischen

Faktoren bedingt ist (19). Tabelle 5 zeigt Merkmale, die mit einem erhöhten Risiko für eine chronischen Niereninsuffizienz einhergehen.

Risikofaktoren	Krankheitsentität
Monogene Nierenerkrankung	Autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung (autosomal dominant polycystic kidney disease [ADPKD])
Kongenitale Anomalien	Vesikourethraler Reflux
Diabetes mellitus	Diabetische Nierenerkrankung
Arterielle Hypertonie	Vaskuläre Nephropathie
Übergewicht	Hyperfiltration
Chron. Exposition gegenüber Nephrotoxinen	Chemotherapeutika, Kräutern, Schwermetallen
Klima	Mesoamerikanische Nephropathie
Akutes Nierenversagen	Rezidivierende Episoden
Infektion und chronische Entzündungen	Glomerulonephritiden
Reduzierte Nephronmasse	Geringes Geburtsgewicht (<2500g)
Obstruktive Nephropathie	Prostatahypertrophie

**Tabelle 5 Risikofaktoren für CKD (5)**

Die KDIGO empfiehlt bei RisikopatientInnen eine regelmäßige Kontrolle der eGRF sowie ACR, um eine beginnende CKD sowie ein Fortschreiten frühzeitig zu erkennen (1).



**Abbildung 3 Ursachen der CKD in Österreich (11)**

### 1.1.6 Komplikationen

Betrachtet man die Niere im Zusammenspiel aller Organe im Körper, hat sie Einfluss auf unzählige physiologische Vorgänge. Im Laufe der chronischen Niereninsuffizienz kommt es zu einer Abnahme der inkretorischen, exkretorischen sowie der sekretorischen Funktion der Niere, die Folgen dessen sind weitreichend. Zu den häufigsten Komplikationen zählen:

- Störungen im Wasser und Elektrolythaushalt
  - Metabolische Azidose
  - Chronische Hyperkaliämie
- Renale Anämie
- arterielle Hypertonie
- koronare Herzkrankheit (KHK)
- Renale Osteopathie (chronic kidney disease – mineral bone disorder [CKD-MBD])
- Dyslipidämie
- Urämie
- Endokrine Dysfunktion (5)

Unter allen Komplikationen ist KHK die häufigste Todesursache weltweit bei CKD-PatientInnen (20). Die hohe Inzidenz von KHK bei CKD-PatientInnen ist bedingt durch die hohe Prävalenz von arterieller Hypertonie, Dyslipidämie, Hyperurikämie, gestörtem Glukosemetabolismus, Adipositas, systemischen Entzündungsreaktionen und oxidativem Stress (5). Junge PatientInnen (25-34 Jahre) im Stadium 5 haben im Vergleich zur Normalbevölkerung ein 100fach erhöhtes Risiko an einem kardiovaskulär bedingtem Tod zu sterben (21). Im direkten Vergleich haben CKD-PatientInnen die noch keine Nierenersatzbehandlung erhalten haben, das gleiche Risiko wie PatientInnen mit einer KHK, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden (22). Folglich ist eine Reduktion der Risikofaktoren von großer Relevanz.

## 1.2 Nierenersatztherapie

Eine große Herausforderung ist, den richtigen Zeitpunkt für den Beginn einer Nierenersatzbehandlung (renal replacement therapy [RRT]) zu finden. Die KDIGO empfiehlt bei RisikopatientInnen (Risiko 10-20% oder höher innerhalb eines Jahres ein Nierenversagen zu entwickeln) rechtzeitig eine geeignete Therapieoption in Betracht zu ziehen und die Planung hierfür zu beginnen (1). Eine Metaanalyse von Chan et al. konnte eine signifikant höhere Mortalität sowie Dauer des Krankenhausaufenthaltes bei CKD PatientInnen, welche erst spät einem Nephrologen vorgestellt wurden, nachweisen (23). Eine Überweisung zum Zeitpunkt einer ESRD ist assoziiert mit einem schlechten Gesundheitszustand bei Dialysebeginn, einer erhöhten Mortalität an der Dialyse sowie einem höherschwelligeren Zugang zur Nierentransplantation (24).

Laut den Empfehlungen von KDIGO sollte bei folgenden Umständen eine Überweisung in eine spezialisierte Einrichtung erfolgen:

- Akutes Nierenversagen oder abrupter Abfall der GFR
- $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$
- Signifikante Albuminurie ( $ACR > 300 \text{ mg/g}$  oder  $AER > 300 \text{ mg/24 Stunden}$ )
- Progression der CKD
- Makrohämaturie ( $> 20$  Erythrozyten pro Sichtfeld)
- Therapierefraktäre Hypertonie ( $> 4$  antihypertensive Medikamente [mindestens ein Diuretikum] mit maximaler Dosierung)
- Persistierende Hyperkaliämie
- Rekurrende Nephrolithiasis
- Angeborene Nierenerkrankung (1)

Ist das Stadium einer terminalen Niereninsuffizienz erreicht, muss in den meisten Fällen eine Nierenersatzbehandlung begonnen werden. Die angewandten Methoden sind Hämodialyse, Peritonealdialyse und Nierentransplantation. Besonders bei älteren, multimorbiden PatientInnen kann es sinnvoll sein, eine konservative Therapie zu etablieren (5).

Wie oben bereits erwähnt betrug die Prävalenz der Nierenersatzbehandlungen in Österreich im Jahr 2016 rund 1086/Million EinwohnerInnen (11), im Gegensatz betrug sie in Bangladesch 113/Million EinwohnerInnen und in Taiwan ungefähr 3.219/Million EinwohnerInnen .

### 1.2.1 Indikation

Nach den KDIGO Empfehlungen soll eine Nierenersatzbehandlung begonnen werden wenn folgende Zustände eintreten:

- Symptome eines Nierenversagens (Serositis, Störungen des Elektrolythaushalts, Juckreiz)
- Therapierefraktärer Hypertonus
- Hyperhydratation
- Schlechter Ernährungszustand trotz Therapie
- Kognitive Defizite (urämische Enzephalopathie)
- GFR von 10-5ml/min/1,73m<sup>2</sup> plus eines der oben genannten Symptome (1)

Mehrere Studien konnten belegen, dass ein frühzeitiger Beginn (GFR > 10 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) einer Nierenersatztherapie, speziell einer chronisch intermittierenden Hämodialyse, keine vorteilhaften Effekte mit sich bringt (25–28), oder sogar mit einem schlechteren Langzeitergebnis einhergeht (29–31). Aufgrund dessen sollte die Hämodialyse erst bei niedrigen GFR-Werten (GFR <10 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) sowie den oben genannten Indikationen begonnen werden (32).

Die Wahl des Nierenersatzverfahren ist abhängig von einigen Faktoren wie PatientInnencharakteristika, Lebensstileinschränkungen, klinische Notwendigkeit, Wirtschaftlichkeit, Vorhandensein von Dialysemöglichkeiten, Politik und der eigenen Präferenz (33). Solange keine Kontraindikationen bestehen, sollte die Nierentransplantation als „firstline“ Therapie angesehen werden (32).

In einer Analyse der Lebensqualität, (quality of life [QoL]) berichteten PatientInnen über stark eingeschränkte QoL unter der Nierenersatztherapie. Die Einschränkungen seien vergleichbar mit jenen PatientInnen die an einem metastasierenden Kolonkarzinom oder Schlaganfall leiden (34).

## 1.2.2 Dialyse

Die gebräuchlichsten Dialysemodalitäten in Österreich sind die Hämodialyse und die Peritonealdialyse, wobei die Prävalenz der Hämodialyse bei ungefähr 468/Million EinwohnerInnen liegt und die Prävalenz der Peritonealdialyse bei rund 44/Million EinwohnerInnen (11).

Das gemeinsame Ziel aller Dialyseformen ist es überschüssiges Wasser und harnpflichtige Stoffe aus dem Körper zu eliminieren und somit die physiologischen Aufgaben weitestmöglich zu ersetzen (18).

Bis zum Jahr 2013 konnte in Österreich ein leichter Zuwachs in der Peritonealdialyse verzeichnet werden (11). Weltweit werden mehr als 80% der ESRD-PatientInnen hämodialysiert (35). Voraussetzung dieser Dialysemodalität ist ein funktionierender Gefäßzugang. Die häufigsten Zugänge sind arteriovenöse Shunts, arteriovenöse Grafts sowie zentralvenöse Kathetersysteme, welche lediglich für kurze Anwendungen Gebrauch finden sollten (5). Es gibt keine einheitliche Meinung, wann der richtige Zeitpunkt für die Anlage eines arteriovenösen Gefäßzugangs ist (36), jedoch sollte frühzeitig daran gedacht werden.

Das Wirkprinzip der Hämodialyse beruht auf einer semipermeablen Membran, welche je nach Art des Dialysators für Substanzen bis zu einem gewissen Molekulargewicht (z.B. bis zu 25.000 Dalton) durchlässig ist. Entlang eines Konzentrationsgradienten, welcher maschinell durch den Dialysatfluss aufrechterhalten wird, diffundieren harnpflichtige Stoffe in das isotonische/isoionische Dialysat. Wird zusätzlich ein osmotischer oder hydrostatischer Druck aufgebaut, kann dem Körper auch Wasser entzogen werden, dies ist die sogenannte Ultrafiltration (18).

Die größte Herausforderung für PatientInnen unter Hämodialysetherapie ist die starke Beeinträchtigung der QoL, dies inkludiert den oft schlechten physikalischen Status der/s PatientInnen (immobil, unterernährt), die zeitaufwändige Behandlungsmethode (4-6 Stunden 3x/Woche), sowie Infektion und Dysfunktion des Dialysezugangs (37). Rosanky et al. untersuchten 81.176 ESRD- PatientInnen zwischen 1996 bis 2006 bezüglich dem Beginn einer Nierenersatzbehandlung. Im Rahmen dieser Studie beobachteten sie innerhalb der ersten Monate einen Anstieg der Mortalität, besonders bei jenen PatientInnen mit einer GFR > 10ml/min/1,73m<sup>2</sup> oder einem Serum Albumin von > 3,5g/dl, unter Hämodialysetherapie (30).

Die Restnierenfunktion (residual renal function [RRF]) nimmt unter Hämodialysebehandlungen schneller ab als unter Peritonealdialyse. Die RRF ist ein starker Prädiktor für Mortalität unter einer Nierenersatzbehandlung (32).

Anders als bei der Hämodialyse wird bei der Peritonealdialyse das Peritoneum als semipermeable Membran genutzt. Das Dialysat wird in die Bauchhöhle instilliert und verbleibt dort für mehrere Stunden (18). Der große Vorteil der Peritonealdialyse gegenüber der Hämodialyse ist die Unabhängigkeit und Selbstständigkeit des/der PatientInnen.

PatientInnen, welche mit Peritonealdialyse beginnen, zeigten initial ein besseres Resultat sowie eine länger erhaltene RRF innerhalb der ersten zwei Jahre, verglichen mit PatientInnen an der Hämodialyse. Jedoch normalisierten sich diese Unterschiede nach zwei Jahren (32).

Einige Studien zeigten, dass die QoL unter Peritonealdialyse minimal besser empfunden wird als unter Hämodialyse, jedoch besteht die Möglichkeit, dass diese Beobachtung durch die heterogene PatientInnenkollektive bedingt ist (38,39).

Peritonealdialyse und Hämodialyse sollten als komplementäre Behandlungsmethoden angesehen werden, wie im Modell der sogenannten „integrative care“. PatientInnen beginnen ihre Nierenersatzbehandlung unter Peritonealdialyse und wechseln nach bestimmter Zeit, auf eine intermittierende Hämodialyse. Van Biesen konnte zeigen, dass es in den beiden PatientInnenkollektiven bezogen auf das Mortalitätsrisiko keinen Unterschied gab (40). Wobei Untersuchungen des Outcomes zwischen Hämo- und Peritonealdialyse prinzipiell aufgrund der unterschiedlichen PatientInnenkollektive einem Bias unterliegen und es keine randomisiert kontrollierten Studien hierzu gibt.

Im Durchschnitt leben DialysepatientInnen (70-74 Jahre) rund 3,9 Jahre, was einen Verlust von 8,2 Jahren im Vergleich zur Normalbevölkerung bedeutet.

Bei 75-79-Jährigen beträgt die Lebenserwartung unter Dialysetherapie rund 3,3 Jahre (41).



### 1.2.3 Konservative Therapie

Das konservative Management betrifft vor allem betagte, multimorbide PatientInnen mit ESRD, in denen ein etwaiger minimaler Zugewinn an Lebenserwartung durch die Einleitung einer Nierenersatzbehandlung in keinem Verhältnis zum Verlust an QoL steht (42–44).

Verberne et al. analysierten in einer retrospektiven Studie zwischen 2004 bis 2014 PatientInnen mit ESRD, die älter als 70 Jahre waren, bezüglich Unterschiede im Überleben zwischen einer Nierenersatzbehandlung und konservativem Management. Das mediane Überleben der PatientInnen ( $\geq 70$  Jahre) unter einer Nierenersatzbehandlung, war höher verglichen mit jenen unter konservativem Management. Dennoch konnte er kein signifikant verbessertes Überleben in älteren PatientInnen ( $\geq 80$  Jahre) unter Nierenersatztherapie finden (44).

In der Subgruppe der über 70-jährigen mit schweren Komorbiditäten (Davies-Score  $\geq 3$ ) konnte kein Überlebensvorteil unter einer Nierenersatzbehandlung nachgewiesen werden. Der Davies-Score basiert auf 7 Komorbiditäten zu diesen zählen: ischämische Herzkrankheit (Myokardinfarkt, Angina pectoris, Zeichen der Ischämie im EKG), eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion, peripher arterielle Verschlusskrankheit (PAVK), Malignom, Diabetes mellitus, Kollagenosen und andere signifikante Erkrankungen (z.B. chronic obstructive pulmonary disease [COPD], Asthma bronchiale). Für jede Komorbidität wird ein Punkt vergeben.

- Davies-Score 0 = keine Komorbiditäten
- Davies-Score 1-2 = leichte Komorbiditäten
- Davies-Score  $\geq 3$  = schwere Komorbiditäten (45)

Das mediane Überleben unter konservativer Therapie war 18,2 Monate (44). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Brown et al., es konnte kein signifikanter Überlebensvorteil bei ESRD-PatientInnen unter Nierenersatzbehandlung ( $>75$  Jahre + 2 oder mehr Komorbiditäten) gefunden werden (46).

Zu den Faktoren welche ein verlängertes Überleben unter konservativer Therapie beeinflussen, zählen:

- weibliches Geschlecht
- geringer Komorbiditätenscore
- Albumin > 3,5g/dl
- Überweisung zum Nephrologen vor Erreichen des Stadiums CKD 5 (47–50).

Diese Ergebnisse zeigen, dass konservatives Management eine legitime Therapieoption von ausgewählten PatientInnenkollektiven darstellt. PatientInnen unter konservativem Management verbringen weniger Zeit im Krankenhaus und versterben meist zuhause (51). Integraler Bestandteil der Entscheidungsfindung sind ausreichend informierte PatientInnen.

Zu den häufigsten Symptomen unter konservativer Therapie zählen Schmerzen, Müdigkeit, Schlafstörungen, Juckreiz, Verstopfung und depressive Episoden (52). Diese gilt es ausreichend medikamentös, sowie in einem palliativen Setting zu kontrollieren.

### 1.3 Nierentransplantation

Die Nierentransplantation ist der Goldstandard in der Therapie einer terminalen Niereninsuffizienz und sollte, solange keine absoluten Kontraindikationen bestehen, immer angestrebt werden. In Bezug auf die QoL, der Lebenserwartung und der Reduktion von Mortalität und kardiovaskulären Ereignissen ist sie allen anderen Nierenersatzverfahren überlegen (53). Auch gesellschaftliche Vorteile sind mit einer Transplantation verknüpft, denn sie ist die kostengünstigste Form der Nierenersatztherapie und gibt kranken Menschen die Möglichkeit wieder aktiv in der Gesellschaft teilzunehmen (54).

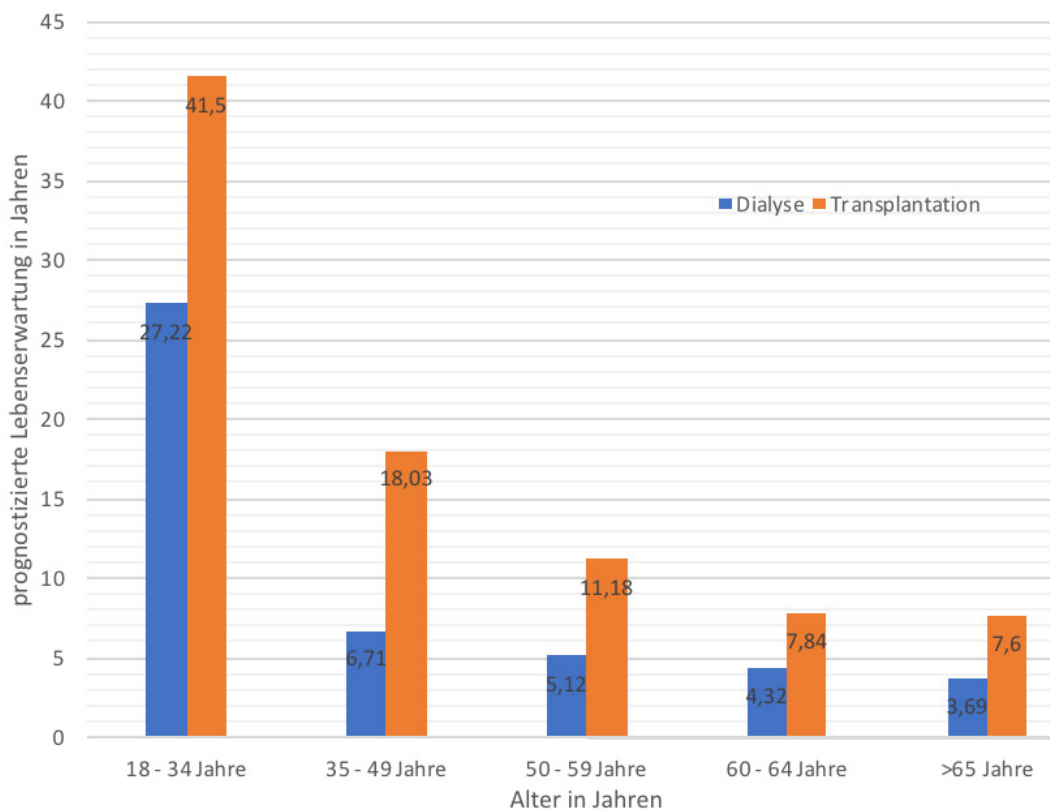


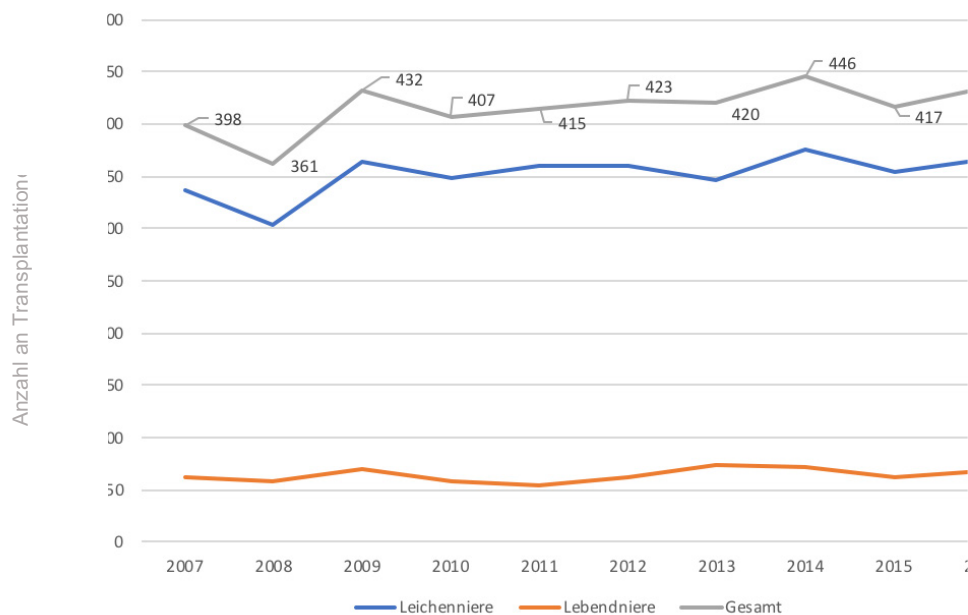
Abbildung 4 Lebenserwartung unter Dialyse und Transplantation (55)

In Abbildung 4 zeigt sich, dass die Lebenserwartung von Transplantierten um das zwei- bis dreifache höher ist, als unter PatientInnen auf der Warteliste.

Es gibt zwei Arten der Nierenspende: Lebendnierenspende und postmortale Spende, wovon in Österreich jedoch der größte Anteil auf die postmortale Spende entfällt.

In Österreich betrug die Prävalenz von Nierentransplantationen im Jahr 2016 574/Million EinwohnerInnen und ist mit 53% das häufigste angewandte Nierenersatzverfahren (11)

Die meisten Menschen mit funktionierendem Transplantat liegen in der Altersgruppe 45-74 Jahre.



2016 wurde in Österreich 433 Nierentransplantationen durchgeführt, wovon 68 auf eine Lebendspende entfallen. Vergleicht man die Jahre 2014 (107/Million EinwohnerInnen) und 2016 (94/Million EinwohnerInnen) ist ein leichter Rückgang von PatientInnen auf der Warteliste zu verzeichnen (11).

Aufgrund der gesetzlichen Lage betreffend die postmortale Spende sind die Wartezeiten in Österreich verglichen mit zum Beispiel Deutschland, relativ kurz (5).

Die Evaluation eines/r potenziellen NierentransplantatempfängersIn umfasst laborchemische und auch apparative Untersuchungen. Darüber hinaus sollten sich transplantierte PatientInnen regelmäßiger Tumorstudien unterziehen.

Absolute Kontraindikationen für eine Nierentransplantation sind:

- Bestehende maligne Erkrankung
- Aktive und nicht ausreichend behandelte akute und chronische Infektionen
- Schwere psychiatrische Erkrankungen
- Drogenabhängigkeit
- Schwere extrarenale Erkrankungen
- Primäre Oxalose
- Reversibilität des Nierenversagen (56)

Die Beurteilung von NierentransplantatempfängerInnen sollte frühzeitig beginnen und vor Beginn einer Dialysebehandlung abgeschlossen sein, um eventuell eine präemptive Transplantation zu ermöglichen, da hierdurch die besten Langzeitergebnisse erzielt werden können (57).

## **1.4 Organallokation**

Die Vermittlung von Leichenspenden wird in Österreich, Deutschland, Belgien, den Niederlanden, Luxemburg, Kroatien, Ungarn und Slowenien zentral über Eurotransplant organisiert und wird mittels eines Punkte-System vergeben. Hier sind die verbreitetsten Modelle das Eurotransplant Kidney Allocation System (ETKAS) und das Eurotransplant Senior Program (ESP) (58).

Das stetig wachsende Ungleichgewicht zwischen Nachfrage und Angebot an Spendernieren ist ein imminentes Problem und führte zu steigendem Interesse an Spendernieren mit potentiell schlechterer Organqualität. Eine Transplantation ist auch bei älteren PatientInnen (>60 Jahre) mit verlängertem Überleben, reduzierter kardiovaskulärer Mortalität und Verbesserung der QoL assoziiert (59).

### **1.4.1 Eurotransplant Senior Programme (ESP)**

Im Jahr 1999 begann das ESP mit dem Ziel ältere SpenderInnen effizienter zu nutzen und sie in ältere PatientInnen zu transplantieren. Nieren von SpenderInnen > 65 Jahre werden ohne Beachtung der Humanen Leukozyten Antigene (HLA) in EmpfängerInnen > 65 Jahre transplantiert, was eine Alternative zur HLA-basierten

Allokation darstellt. Minimale Unterschiede zeigten sich im 3 Jahres Graft-Survival im Vergleich zur HLA-basierten Allokation (60). Um die kalte Ischämiezeit so kurz wie möglich zu halten, werden diese Nieren hauptsächlich lokal oder regional vergeben. Die lokale Allokation führte zu einer Reduktion der Delayed Graft Function (DGF), jedoch wurden, auch aufgrund des schlechteren HLA-Matches 5-10% höhere Abstoßungsraten beobachtet (61).

Einschlusskriterien für das ESP sind:

- Alter > 65 Jahre
- Panel Reactive Antibodies (PRA) <5%
- erste Nierentransplantation

Eine prospektive Studie von Frei et al. beobachtete keinen negativen Einfluss auf Transplantat und PatientInnenüberleben, verglichen mit HLA-basierter Allokation (61).

#### **1.4.2 Expanded Criteria Donor (ECD)**

Laut dem US-amerikanischen Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) / United Network for Organ Sharing (UNOS) müssen Expanded Criteria Donor (ECD) folgende Kriterien erfüllen:

- Alter > 60 Jahre
  - Alter 50 – 59 Jahre plus 2 der folgenden Merkmale
    - Arterielle Hypertonie
    - Terminales Serumkreatinin > 1,5mg/dl
    - Cerebrovaskuläre Todesursache (cerebrovascular accident [CVA])
- (62,63)

Die obengenannten vier Spendercharakteristika wurden von Port et. al in einer Studie des Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR) von abgelehnten Leichennieren, als signifikante und unabhängige Risikofaktoren für ein Transplantatversagen identifiziert. Als „Cut-off“ wurde ein relatives Risiko (RR) größer als 1,7 angenommen, das bedeutet, dass das Risiko für ein Transplantatversagen um 70% höher ist, verglichen mit Standard Criteria Donor (SCD) (62). SCD sind jene SpenderInnen die nicht ECD und „non-heart-beating Donor“ (NHBD) Kriterien erfüllen. Trotz Einführung des ECD-Algorithmus, ist die Ausschussrate von ECD Nieren hoch. In einem retrospektiven Follow-Up von Dahmane et al. wurden 170 abgelehnte Nieren, aufgrund schlechter SpenderInnen/Nieren Qualität, mit 170 sofort transplantierten

Nieren verglichen. In der Gruppe mit den abgelehnten Nieren wurden höhere DGF Raten (63% vs. 32%), höhere Primary Non Function (PNF) Raten (7,7% vs. 1,8%) und eine niedrigere Kreatinin-Clearance (33,3 mL/min/1,73m<sup>2</sup> vs. 48,5 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) beobachtet, jedoch unterschieden sich das PatientInnen/Graft-Überleben nicht signifikant voneinander (64). Dieses Resultat rechtfertigt es, trotz schlechterer Nierenfunktion, solche Nieren zu nutzen, da das Outcome trotz der im Vergleich zu SCD Nieren schlechteren Daten, im Vergleich zum Verbleib auf der Warteliste signifikant besser ist (65).

#### **1.4.2.1 ECD vs. SCD**

In mehreren monozentrischen Studien wurde angedeutet, dass das PatientInnen- und Transplantatüberleben bei ECD ähnliche Resultate erbringt wie bei SCD (66–70).

Im Gegensatz dazu zeigte eine Review-Arbeit von Pérez-Sáez et al. aus dem Jahr 2017, dass die Mehrheit an Single-Center Studien, Registerreports und Multi-Center Studien, ECD Nieren ein signifikant schlechteres Transplantatüberleben zuschreiben. Zudem gehen sie mit einem erhöhtem Risiko eines Transplantatversagen einher (63,67,68,71).

Demgegenüber zeigte sich, dass das PatientInnenüberleben sowie das Transplantatüberleben bei PatientInnen (> 60 Jahre) nicht immer schlechter ausfiel (72,73).

In einer Studie von Moers et al. wurden höhere DGF-Raten unter ECD-Nieren beobachtet. Jedes Lebensjahr erhöhte das Risiko für ein DGF um 2% (74). Die erhöhten DGF-Raten sind zum Teil auf die verlängerte kalte Ischämiezeit (cold ischemia time [CIT]) zurückzuführen (75). Im ESP ist die 1-Jahres Mortalität unter älteren PatientInnen mit DGF doppelt so hoch, wie im Vergleich zu jenen ohne DGF (16% vs. 8%) (76).

#### **1.4.2.2 ECD vs. Dialyse**

Abgesehen von den schlechteren Resultaten von ECD gegenüber SCD Nieren, zeigten Ojo et al., dass die durchschnittliche Lebenserwartung für EmpfängerInnen von grenzwertigen Nieren (alte/r SpenderInn, Komorbiditäten, lange CIT) um 5 Jahre anstieg, verglichen mit jenen auf der Warteliste. Zudem demonstrierte er eine Mortalitätsreduktion um 25% bei EmpfängerInnen einer grenzwertigen Niere (65).

Merion et. al. analysierten den Überlebensbenefit von ECD-Nierentransplantierten und jene PatientInnen, welche auf eine SCD-Niere warteten. Aufgrund der relativ erhöhten perioperativen Mortalität unter ECD-RezipientInnen glich sich die Mortalität erst nach 3,5 Jahren in beiden Gruppen an. Voraussetzung um eine ECD-Nierentransplantation zu rechtfertigen, ist eine prognostizierte Lebenserwartung von 3,5 Jahren. Unter anderem zeigte er einen signifikanten Überlebensvorteil in PatientInnen mit folgenden Merkmalen:

- >40 Jahre
- Niedriges immunologisches Risiko (PRA <5%)
- Arterielle Hypertonie
- Diabetes mellitus
- Geschätzte weitere Wartezeit > 4Jahre (63)

In einer gepaarten Analyse aus dem Jahr 2015 fanden Lloveras et al. heraus, dass bei Verbleib auf der Warteliste das Risiko an der Dialyse zu sterben 2,66mal höher ist als unter PatientInnen, die mit einer ECD Niere versorgt wurden. In dieser Studie wurden 823 ECD-NierenrezipientInnen und DialysepatientInnen mit ähnlichem Risikoprofil (Alter, Geschlecht, Nierengrunderkrankung, Zeitraum bis zum Dialysebeginn und kardiovaskuläre Komorbiditäten) untersucht. Die ECD Nierentransplantation zeigt in älteren PatientInnenkollektiven gegenüber der Dialyse einen Überlebensvorteil (77).

### **1.4.3 Kidney Donor Risk Index (KDRI)**

Rao et al. analysierten 69.440 AB0 kompatible Leichennierentransplantationen zwischen 1995 und 2005 und entwickelten daraus einen Risikoindex für Transplantatversager. Der KDRI inkludiert 10 SpenderIn- und 4 Transplantateigenschaften, die unabhängig voneinander mit Transplantatversagen oder Tod assoziiert sind. Diese SpenderInneneigenschaften bestimmen die Anzahl an Nephronen und damit indirekt auch die Qualität der Niere. Den größten Einfluss hat das SpenderInnenalter auf den KDRI, speziell bei SpenderInnen >50 Jahren (78,79). Der KDRI ist ein einheitlicher Index, der die Vergleichbarkeit von klinischen Studien verbessern könnte. Transplantationsprogramme könnten mittels KDRI Schwellenwerte festlegen, welches SpenderInorgan für eine/n bestimmte/n EmpfängerIn mit dem besten Ergebnis einhergeht (79). Die große Variabilität von ECD



und SCD Nieren könnte durch den KDRI besser eingeschätzt werden, als durch die alleinige Verwendung der binären ECD Klassifikation.

#### **1.4.3.1 Immunologische Risiken von ECD Nieren**

ECD Nieren haben ein höheres immunogenes Potenzial, verglichen mit Nieren von jüngeren SpenderInnen. Im Rahmen des physiologischen Alterungsprozesses verlieren Nieren die Fähigkeit geschädigtes Gewebe zu reparieren und zu kompensieren (80).

Die Immunantwort unterliegt einer großen Heterogenität, jedoch kann mit zunehmendem Alter eine signifikante Abnahme der angeborenen und adaptiven Immunantwort beobachtet werden. Dies führt zu einer, mit zunehmendem Alter des/r EmpfängersIn geringeren Wahrscheinlichkeit von Abstoßungsreaktionen, jedoch muss mit einem erhöhten Infektionsrisiko gerechnet werden (81,82).

#### **1.4.3.2 Präimplantationsbiopsie**

Die histologische Befundung einer Nierenbiopsie ist eine Möglichkeit um die Qualität von ECD-Nieren besser einzuschätzen. Jedoch sollte die Befundung durch eine/n erfahrene/n NephroathologenIn erfolgen, sonst ist die Aussagekraft limitiert (83). Die routinemäßig durchgeführte Präimplantationsbiopsie führte dazu, dass aufgrund von histologischen Veränderungen ECD-Nieren häufiger nicht transplantiert werden (30,6% biopsierte Nieren vs. 6,6% nicht-biopsierte Nieren) (84). Um die Ablehnungsraten zu reduzieren, wurden Doppelnierentransplantationen etabliert.

Der Remuzzi-Score ist die vielversprechendste Entscheidungshilfe, ob eine ECD-Niere als Einzelniere, Doppelniere oder gar nicht transplantiert werden sollte. Remuzzi et al. definierten einen histologischen Score, welcher vor der Implantation erhoben wird. Histologische Veränderungen werden in den 4 unterschiedlichen Kompartimenten der Nieren bestimmt.

Jeder dieser Faktoren kann jeweils einen Score-Wert von 0-3 erhalten.

- Gefäße
  - 0 Punkte: Keine histologischen Veränderungen
  - 1 Punkt: Veränderungen < 20%
  - 2 Punkte: Veränderungen 20-50%
  - 3 Punkte: Veränderungen > 50% = Gefäßwanddicke > Gefäßlumen, Lumen okkludiert
- Glomerulum
  - 0 Punkte: Keine histologischen Veränderungen
  - 1 Punkt: histologische Veränderungen < 20 %
  - 2 Punkte: histologische Veränderungen 20-50%
  - 3 Punkte: > 50% der Glomeruli sklerotisch
- Tubulus
  - 0 Punkte: Keine histologischen Veränderungen
  - 1 Punkt: histologische Veränderungen < 20 %
  - 2 Punkte: histologische Veränderungen 20-50%
  - 3 Punkte: > 50% der Tubuli atroph
- Interstitium
  - 0 Punkte: Keine histologischen Veränderungen
  - 1 Punkt: histologische Veränderungen < 20 %
  - 2 Punkte: histologische Veränderungen 20-50%
  - 3 Punkte: > 50% des Interstitiums bindegewebig umgebaut.

Die Empfehlung lautet Nieren mit einem Gesamtscore von 0-3 als Einzelniere zu transplantieren und Nieren mit einem Score von 4-6 als Doppelnieren zu transplantieren. Nieren mit einem Score  $\geq 7$  sollten für eine Transplantation nicht in Betracht gezogen werden. In der von Remuzzi et al. durchgeführten Studie konnte ein exzellentes 3-Jahres Transplantatüberleben von ECD-Nieren, welche für eine Doppelnierentransplantation verwendet wurden, gezeigt werden. Eine große Einschränkung dieses Scores ist die histologische Technik, denn entwickelt und validiert wurde der Remuzzi-Score in formalinfixiertem Gewebe und nach Hämatoxylin und Eosin Färbung. Die Technik ist im klinischen Gebrauch gängig, jedoch sehr zeitaufwändig (24 Stunden) und in der klinischen Routine schwer umsetzbar. Es erfolgte noch keine Validierung des Remuzzi-Score an Gefrierschnitten (85,86).

Zusammenfassend ist es unvermeidbar Nieren von älteren multimorbiden SpenderInnen zu verwenden, um den langen Wartelisten gerecht zu werden. Trotz schlechterer Nierenfunktion bieten solche Nieren einen Überlebensvorteil in gewissen PatientInnenkollektiven (67).

## **1.5 Immunsuppressive Therapie**

Das Ziel eines immunsuppressiven Schemas ist das Risiko einer Abstoßung zu minimieren, ohne dabei jedoch das Risiko einer Infektion übermäßig zu erhöhen. ECD-Nieren EmpfängerInnen sind ein spezielles PatientInnenkollektiv mit erhöhtem Risiko einer reduzierten Transplantatfunktion, einer erhöhten Calcineurin-Inhibitor induzierten Nephrotoxizität, von Infektionen, kardiovaskulären Erkrankungen und Malignomen (67). Aufgrund dessen ist die Verwendung von passenden immunsuppressiven Protokollen von großer Relevanz, da der infekt- sowie kardiovaskulär bedingte Tod zu den häufigsten Ursachen für einen Transplantatverlust zählt (87).

Durch den Alterungsprozess kommt es zu signifikanten Veränderungen der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von immunsuppressiven Medikamenten (88). Jacobsen et. al. zeigten, dass eine niedrigere mediane Tacrolimusdosis bei älteren Transplantierten zu einem höheren FK506-Spiegel führte, verglichen mit jüngeren PatientInnen (89).

### **1.5.1 Grundlagen der Transplantationsimmunologie**

Unmittelbar nach der Anastomosierung des Transplantats wird eine Immunreaktion initiiert. Durch den Reperfusionsschaden freigesetzte Moleküle sind in der Lage, das angeborene Immunsystem zu stimulieren (90).

Im Transplantat befindliche Antigen-präsentierende Zellen (APZ) des/r SpendersIn und APZ des/r EmpfängersIn werden aktiviert und wandern in die sekundären lymphatischen Organen. Dort kommen die mit Antigenen beladenen APZ in Kontakt mit zirkulierenden naiven T-Zellen und T-Gedächtniszellen (91). Die Stimulation von T-Zellen durch APZ induziert diverse Signaltransduktionspfade (Signal 1=Interaktion des T-Zell-Rezeptors mit einer APZ oder mit dem Antigen selbst, Signal 2=Costimulation von zusätzlichen T-Zellen/APC, führt zu einer vollen Aktivierung der T-Zelle) (92):

- Calcium-Calcineurin-Pfad
- RAS-mitogen aktivierte Proteinkinase-Pfad
- Nuclear-Factor-KB-Pfad (93)

Diese 3 Signaltransduktionspfade aktivieren Transkriptionsfaktoren, die die Expression von Interleukin 2 (IL-2), cluster of differentiation (CD) 154 und CD 25 stimulieren.

IL-2 und weitere Zytokine aktivieren den „mammalian-target of Rapamycin“-Pfad, der die Zellproliferation stimuliert (Signal 3) (94).

Diese Vorgänge werden von immunsuppressiven Medikamenten unterbunden, um eine Reduktion der Immunantwort zu erzielen.

Die drei Effekte von Immunsuppressiva sind:

- Therapeutischer Effekt
  - z.B. verhindern von Abstoßungen
- Unerwünschte Nebenwirkungen der Immunsuppression
  - z.B. Infektion und Tumor
- Toxizität
  - z.B. Nephrotoxizität von Calcineurininhibitoren (94)

Immunsuppressive Schemata bestehen häufig aus einer Induktionstherapie und der darauffolgenden Erhaltungstherapie, welche eingenommen werden muss, solange das Transplantat in situ beziehungsweise funktionell ist.

## **1.5.2 Zytokin gerichtete Therapie - spezifisch**

### **1.5.2.1 Anti-Interleukin-2-Rezeptor-Antikörper**

Basiliximab ist ein chimärer monoklonaler Antikörper gegen die Alpha-Kette des Interleukin-2-Rezeptors (IL-2-RA), der zur Prävention von Abstoßungsreaktionen bei PatientInnen mit niedrigem bis mittlerem immunologischem Risiko eingesetzt wird (95).

IL-2 wird von aktivierten T-Zellen produziert, erst durch die Expression der alpha-Untereinheit des IL-2 Rezeptors (CD 25) ist dieser voll funktionsfähig. Nachdem es durch Signal 1 und 2 zu einer Aktivierung der T-Zellen gekommen ist, führt die Bindung von IL-2 zu einer Proliferation von T-Zellen (92).

In mehreren randomisierten kontrollierten Studien konnte eine signifikante Reduktion von Abstoßungen unter Basiliximabinduktion im Vergleich mit Placebokontrollgruppen gezeigt werden (96–98). Es bleibt allerdings anzumerken, dass die Daten zur

Effektivität von Basiliximab bei der Induktionstherapie bei NTX ausschließlich in Kombination mit einer Erhaltungstherapie mit Cyclosporin A vorliegen, und dass es somit keine Daten zum moderneren Calcineurin Inhibitor Tacrolimus gibt.

Aufgrund der besonderen Zielstruktur kommt es zu wenigen unerwünschten Nebenwirkungen der Immundefizienz. Diese Stoffklasse hat eine sehr geringe Toxizität, da das Zielprotein nur auf Immunzellen exprimiert wird.

### **1.5.3 Zytokin gerichtete Therapie - unspezifisch**

#### **1.5.3.1 Kortikosteroide**

Kortikosteroide sind seit dem Beginn der Organtransplantation aufgrund ihrer immunsuppressiven Wirkung fester Bestandteil aller Therapieregime.

Glucocorticoide inhibieren die Prostaglandinsynthese über 3 unabhängige Mechanismen. Nachdem Cortisol am Glucocorticoidrezeptor gebunden hat, werden die unterschiedlichen Pfade beschrrieben:

- Induktion und Aktivierung von Annexin I
- Induktion von mitogen-activated protein kinase (MAPK) Phosphatase 1 --> Hemmt Activator Protein 1
- Antagonisierung von nuclear factor-kappaB und Transkriptionshemmung von Cyclooxygenase 2 (99).

Diese Mechanismen führen über eine Inhibierung von IL-2 und Inhibierung der Differenzierung von Th1 zu einer Reduktion der T-Lymphozytenanzahl. Ferner kommt es zur Apoptose von eosinophilen Granulozyten (direkt oder über IL-5 Inhibierung). Weiters kommt es zu einer Dysfunktion unter Makrophagen aufgrund der Inhibierung von IL-1 und Tumor Nekrose Faktor-alpha (TNF-alpha) (100).

Aufgrund der sehr guten antiinflammatorischen Wirkung ist man bestrebt Wirkstoffe mit ähnlicher Wirkung, jedoch mit höherer Spezifität zu entwickeln (92).

Die gängigsten immunsuppressiven Protokolle versuchen die Kortikosteroiddosis zu „tapern“ und dadurch das Auftreten von Nebenwirkungen zu minimieren.

## 1.5.4 Polyklonale Antikörper

### 1.5.4.1 Polyklonales Antithymozytenglobulin

Antithymozytenglobuline (ATG) sind polyklonale Antikörper gegen humane Lymphozytenantigene, die sowohl zur Prävention, als auch zur Behandlung von Abstoßungsreaktionen bei PatientInnen mit hohem immunologischem Risiko (PRA >30%, Peak PRA >50%, Transplantatverlust durch Abstoßung innerhalb der letzten 2 Jahre, 2-3 vorangegangene Transplantationen) eingesetzt werden (101).

Der komplexe Wirkmechanismus von Antithymozytenglobulin ist nicht vollständig geklärt. Der Hauptmechanismus der Lymphozytenreduktion funktioniert über eine komplementvermittelte Zellyse und über eine T-Zell induzierte Apoptose, vor allem unter T-Zellen aber auch unter B-Zellen, natürlichen Killerzellen, Monozyten und neutrophilen Granulozyten (102–104). Ebenso kommt es durch die Behandlung mit Antithymozytenglobulin zu einer verminderten Expression von Molekülen, die die T-Zellaktivierung steuern (104). Im Primatenmodell konnte gezeigt werden, dass die frühe Adhäsion von Lymphozyten am Gefäßendothel nach Reperfusion, durch Antithymozytenglobulin inhibiert wird. Dieses Phänomen konnte unter IL-2-RA Therapie nicht beobachtet werden (105).

Nach intravenöser Verabreichung kommt es rasch zu einer Lymphozytenreduktion, ungefähr 40% der PatientInnen unter Thymoglobulin® Therapie erreichten innerhalb von 3 Monaten mehr als 50% ihrer ursprünglichen Lymphozytenzahl (106).

Zusätzlich zu den Symptomen der Immundefizienz kommt es unter Antithymozytenglobulin-Therapie zu Thrombozytopenien, hämolytischen Anämien, Thrombosen, Neutropenien, Zytokin-Release-Syndrom, Serumkrankheit und allergischen Reaktionen (94,104,107).

Noël et al. zeigten in der multizentrischen randomisierten TAXI Studie bei immunologischen HochrisikopatientInnen, dass die Inzidenz von DGF (31,5% vs. 44,6%) und bioptisch verifizierten Abstoßungen (Biopsy Proven Acute Rejection [BPAR]) (15% vs. 27,2%) unter Antithymozytenglobulin-Therapie niedriger war, verglichen mit der Daclizumab Gruppe. Als Erhaltungstherapie wurden Tacrolimus, Mycophenolat Mofetil und Steroide appliziert. Das Gesamttransplantatüberleben war in der Gruppe ohne BPAR signifikant länger, als in der BPAR Gruppe (101).

In einer prospektiv randomisierten, multizentrischen Studie zeigten Brennan et al., dass die Inzidenz und der Schweregrad von BPAR unter Basiliximab Induktion um das 1,5fache höher waren, als unter Thymoglobulin. Ebenso konnte eine Reduktion von CMV-Infektion in der ATG Gruppe beobachtet werden. Keine Unterschiede bezüglich Transplantatverlust, DGF und Tod konnten beobachtet werden (108).

Jedoch war das mittlere Alter in Brennan und Noëls Studie nur 50 beziehungsweise 45 Jahre, was die Datenlage für ältere EmpfängerInnen begrenzt.

Der Vorteil von Antithymozytenglobulin in immunologischen HochrisikopatientInnen gegenüber IL-2-RA konnte in mehreren Studien belegt werden (101,108,109).

## **1.5.5 T-Zell gerichtete Therapie – Inhibierung Signal 1**

### **1.5.5.1 Calcineurin-Inhibitoren**

Die Entdeckung von Ciclosporin war ein Meilenstein in der Transplantationsmedizin. Es wurde erstmals 1978 bei einer Transplantation eingesetzt. Infolgedessen kam es zu einer drastischen Reduktion von akuten Abstoßungen (92).

Tacrolimus ist ein Makrolid Antibiotikum, welches einige Jahre später auf den Markt kam und um das 10fache wirksamer ist, als Ciclosporin (110).

Die Wirkung erfolgt über eine Inhibierung von Calcineurin in aktivierten T-Zellen. Nach Bindung des T-Zellrezeptors kommt es zur Aktivierung des Calcineurin-Signalingpfades. Cyclosporin bindet im Zytoplasma an Cyclophilin, Tacrolimus bindet an FKBP12, und bildet einen Komplex. Durch die Komplexbildung kommt es zu keiner Dephosphorylierung des Nuclear Factor activating T-cell (NF-AT). NF-AT wird für die Transkription von zahlreichen Zytokinen (IL-2) und Zelloberflächenrezeptoren (CD 40) benötigt (111).

Aufgrund der geringen therapeutischen Breite kommt es zu Nebenwirkungen. Zu den häufigsten zählen Nephrotoxizität, Hypertonie, Hyperlipidämie, Gingiviahyperplasie, Hirsutismus, Tremor, hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) und Posttransplantations Diabetes mellitus (new onset diabetes mellitus after transplantation [NODAT]).

Das nephrotoxische Potential von Tacrolimus ist geringer, als jenes von Ciclosporin (112).



Die Calcineurin-Inhibitor (CNI) induzierte Nephrotoxizität ist entweder akut und potenziell reversibel oder chronisch und irreversibel (112).

Die akute CNI induzierte Nephrotoxizität wird durch den Einfluss von vasokonstriktiven Faktoren wie Endothelin, Thromboxan und die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems bedingt, weiters kommt es zu einer Reduktion von Vasodilatoren wie Prostacyclin, Prostaglandin E2 und Stickstoffmonoxid (NO) (112,113). Dies führt zu einer Vasokonstriktion der afferenten Arteriole des Glomerulus (112).

Die chronische CNI-Nephropathie führt zu histologischen Veränderungen in unterschiedlichen Kompartimenten der Niere:

- Gefäße (arterielle Hyalinose)
- Tubulointerstitium (Tubulusatrophie und interstitielle Fibrose)
- Glomerulus (Fibrose der Bowman-Kapsel und fokale segmentale oder globale Glomerulosklerose) (114–117).

Um die CNI induzierte Nephrotoxizität zu minimieren werden 2 unterschiedliche Strategien verfolgt:

- CNI-Verzögerung
- CNI-freie immunsuppressive Protokolle (67).

Andrés et al. zeigten, dass niedrigere Ciclosporin Dosen (3mg/kg/d), welche innerhalb 24 h nach NTX verabreicht wurden, nicht mit einem erhöhten Risiko einer Abstoßung assoziiert sind. Jedoch führte eine Verzögerung der Cyclosporin-Gabe (7 Tage nach NTX, 5mg/kg/d) zu keinem Vorteil in der Prävention von DGF. Ferner wurde eine erhöhte Abstoßungsrate beobachtet (25% vs. 5,3%) (118).

In einer prospektiven, monozentrischen Pilotstudie zeigten Guba et al., dass ein CNI freies Protokoll zu erhöhten Abstoßungsraten (53,6% von 56 PatientInnen) und vermehrten CMV-Infektionen führten. Als Induktionstherapie wurden ATG und Basiliximab kombiniert (119).

In der SYMPHONY Studie konnte gezeigt werden, dass CNI sparende Strategien zu niedrigeren Abstoßungsraten führten. Diese große randomisierte Studie bestand aus vier Studienarmen, wobei die Komedikation jeweils aus Mycophenolsäure und Steroiden bestand:

- Standarddosis Ciclosporin
- niedrige Dosis Ciclosporin
- niedrige Dosis Tacrolimus
- niedrige Dosis Sirolimus.

Die niedrigsten Abstoßungsraten wurden im Tacrolimus Studienarm, die höchsten in der Sirolimusgruppe beobachtet (110). Die beste Nierenfunktion konnte 3 Jahre nach Nierentransplantation im Tacrolimusarm beobachtet werden, zusätzlich konnten keine Unterschiede in Bezug auf das Transplantatüberleben nachgewiesen werden (120).

## **1.5.6 Purin-Nukleotid-Synthese Inhibitoren**

### **1.5.6.1 Mycophenolat-Mofetil**

Die Entdeckung von Purin-Nukleotid-Synthese Inhibitoren basiert auf der Beobachtung, dass angeborene Fehler in der Purinsynthese zu einer Immundefizienz führen, ohne jedoch andere Organe zu schädigen (121,122).

In mehreren großen Studien konnte die Überlegenheit von Mycophenolat-Mofetil gegenüber Azathioprin, bezogen auf die Prävention von akuten Abstossungsreaktionen gezeigt werden (123,124).

Mycophenolat-Mofetil hemmt selektiv und reversibel die Inosinmonophosphat-Dehydrogenase (IMPD) und supprimiert so die Bildung von Guanosinmonophosphat und schließlich die Synthese der Guanin enthaltenden Nukleotide, die für die RNA/DNA-Synthese essenziell sind. Andere Zellen nutzen den Umgehungsstoffwechselweg, jedoch sind Lymphozyten auf den oben genannten Weg angewiesen, daraus erklärt sich die zytostatische Wirkung von Mycophenolat (92).

Aufgrund der Zielstruktur ergeben sich nur wenige Nebenwirkungen, die häufigsten sind gastrointestinalen und hämatologischen (Anämie, Leukopenie) Ursprungs sowie Wundheilungsstörungen (94).

## **1.6 Transplantatabstoßung**

Trotz der Entwicklung von effizienteren immunsuppressiven Medikamenten und der personalisierten Vergabe von Organen, ist die Transplantatabstoßung noch immer eine große Hürde in der Transplantationsmedizin.

Die Inzidenz für eine akute Abstoßungsreaktion innerhalb eines Jahres nach Nierentransplantation ging von 10% in den Jahren 2009 bis 2010, auf 8% in den Jahre 2013 bis 2014 zurück (125). Ungeachtet dessen ist das Langzeittransplantatüberleben gleich geblieben.

Meier-Kriesche et al. untersuchten 70.000 NierentransplantatempfängerInnen und beobachteten eine Abnahme der Inzidenz von akuten Abstoßungsreaktion mit zunehmenden Alter (126). Tullius und Milford bestätigten diese Beobachtung und fanden Inzidenzraten für Abstoßungsreaktionen bei 18-Jährigen von 28% und bei 70-Jährigen von 14% (127).

Dennoch sind die Konsequenzen einer akuten Abstoßungsreaktion unter älteren NierentransplantatempfängerInnen schwerwiegender. In einer Analyse von 48.821 TransplantatempfängerInnen zeigte sich eine signifikant höhere Transplantaverlustrate (116 pro 1000 PatientInnen) unter älteren PatientInnen mit Abstoßung (128).

Generell sind Abstoßungen mit einem reduzierten Langzeittransplantatüberleben assoziiert, jedoch wirken sich nicht alle gleich auf die Langzeittransplantatfunktion aus. Zu den Faktoren, die das Langzeitüberleben beeinflussen, zählen der Zeitpunkt der Abstoßung, der Schweregrad und die Anzahl der Abstoßungsepisoden sowie die Wiedererlangung der Transplantatfunktion (129). Die Risikofaktoren für ein Abstoßungsereignis sind:

- Sensibilisierung (Donor spezifische Antikörper [DSA], Panel reaktive Antikörper [PRA])
- HLA-Mismatch
- Pädiatrische PatientInnen
- AfroamerikanerInnen
- Blutgruppeninkompatibilität
- Verlängerte kalte Ischämiezeit
- DGF

- Retransplantation
- PatientInnen mit stattgehabter Abstoßung
- PatientInnenincompliance (130)

Histologische lassen sich prinzipiell zwei Formen der akuten Abstoßung unterscheiden: die aktive Antikörper-medierte Abstoßung und die akute T-Zell-medierte Abstoßung.

Die meisten PatientInnen mit einer akuten Abstoßungsreaktion sind asymptomatisch, gelegentlich kommt es zum Auftreten von Fieber, Oligurie, Unwohlsein und Schmerzen im Bereich des Transplantates. Aufgründessen werden Abstoßungsreaktionen erst bei pathologischen Nierenfunktionsparametern suspiziert.

Nachfolgend erfolgt die Einteilung der Transplantatabstoßungen aufgrund ihrer pathophysiologischen Veränderungen:

- Antikörper-vermittelte Abstoßung
- Zellulär-vermittelte Abstoßung (130)

### **1.6.1 Antikörper-vermittelte Abstoßung**

Antikörper-vermittelte Abstoßungen können akut oder chronisch auftreten und beeinflussen das Langzeittransplantatüberleben beträchtlich (131).

Abstoßungsrelevante Antikörpern (AK) werden in zwei Gruppen eingeteilt:

- HLA-Antikörper
- Non-HLA-Antikörper

Non-HLA-AK sind gegen Auto- oder Alloantigene gerichtet und können prätransplant schon bestehen oder neugebildet werden. Die Gefäße, insbesondere die Endothelzellen, bilden die Grenzfläche zwischen Transplantat und dem Immunsystem des/r EmpfängersIn und sind deshalb Zielstruktur vieler AK (131).

Brasile et al. beobachteten bei einer/m PatientInnen mit präformierten Endothelzell Antikörpern (anti-endothelial cell antibodies [AECA]) eine hyperakute Abstoßung der mütterlichen Lebendspende. Neun Monate später erfolgte eine zweite Leichennierentransplantation, welche auch hyperakut abgestoßen wurde (132). Trotz der negativen lymphozytären Kreuzprobe sowie der negativen DSA kam es zu zwei hyperakuten Abstoßungen. Im Serum der/s PatientInnen wurden endothelzell

Antikörper gefunden, welche als wahrscheinlichster Mediator der Transplantatabstoßung in Betracht kamen.

Dragun et al. berichtete über erhöhte Spiegel von Angiotensin-2 Typ 1 AK (AT-2-AK) bei PatientInnen mit schwerer steroidrefraktärer vaskulärer Abstoßung und maligner Hypertonie bei Abwesenheit von HLA-DSA. In dieser Studie hatten 13 PatientInnen HLA-DSA während die restlichen 20 PatientInnen negativ für HLA-DSAs waren. Unter den negativen HLA-DSA PatientInnen waren 16 PatientInnen positiv für AT-2-AK und litten unter einer schweren vaskulären Abstoßung mit maligner Hypertonie. Die Biopsien jener PatientInnen, welche positiv für AT-2-AK waren, zeigten keine Hinweis für eine Komplementaktivierung. Stattdessen trat eine erhöhte Expression des Tissue Factors auf, welcher unter der Therapie mit einem Angiotensin-2-Rezeptorantagonist (AT-2-RA) zurückging. Das Transplantatüberleben unter jenen PatientInnen mit einer Kombination aus AT-2-RA, Plasmapherese und Intravenöses Immunglobulin war signifikant besser, als unter jenen unter Standardtherapie (133).

Non-HLA Antikörper verwenden Komplement abhängige und unabhängige Mechanismen um Veränderungen im Transplantat zu verursachen (131).

Die meisten EmpfängerInnen haben keine AK gegen HLA-Moleküle vor einer Transplantation, außer sie wurde bereits sensibilisiert durch eine vorangegangene Transplantation, Schwangerschaft oder Bluttransfusion (130).

### **1.6.1.1 Hyperakute Abstoßung**

Eine hyperakute Abstoßung ist definiert durch eine Abstoßung, welche sich innerhalb weniger Minuten, nach dem das Transplantat mit Blut durchflossen wird, ereignet. Die transplantierte Niere erscheint gräulich gefleckt, ursächlich bedingt durch Ablagerungen von HLA-Antikörpern an den Glomeruli und den Kapillaren. Nachfolgend kommt es zu einer Aktivierung des Komplementsystems, was zu Nekrosen des Endothels und Thrombenbildung führt. In der Biopsie finden sich Blutungen, Thrombosen und Nekrosen sowie neutrophile Granulozyten in den Glomeruli und in den peritubulären Kapillaren (134). Eine sofortige Explantation ist die einzige Therapieoption (130). Durch die zunehmende Verbesserung von Kreuzproben wurde das Problem hyperakuter Abstoßungen weitestgehend eliminiert und deren Auftreten stellt heutzutage eine Seltenheit dar.

### **1.6.1.2 Akute Abstoßung**

Die Antikörper-vermittelte Abstoßung ereignet sich innerhalb weniger Tage bis Wochen nach der Transplantation und präsentiert sich mit einer akuten Verschlechterung der Transplantatfunktion (134).

Ausgelöst wird diese Abstoßung durch AK, welche durch immunologische Tests nicht detektiert wurden. Willicombe et al. beobachteten 469 nierentransplantierte PatientInnen unter Alemtuzumab Induktion mit negativer lymphozytärer Kreuzprobe. 48 (10,2%) PatientInnen erlitten trotz negativer Kreuzprobe eine Antikörper-vermittelte Abstoßung. Dadurch nahm das Transplantatüberleben in dem PatientInnenkollektiv mit Abstoßung (70,2%) signifikant ab, verglichen mit der Kohorte ohne Abstoßung (97%) (135).

Die Hauptziele dieser AK sind Antigene des Haupthistokompatibilitätskomplexes (Major Histocompatibility Complex [MHC]) an den Endothelzellen der peritubulären und glomerulären Kapillaren. Durch die Zerstörung von Endothelzellen kommt es zur Freisetzung diverser Moleküle, unter anderem Von-Willebrand-Faktor und P-Selektin, welche eine Thrombozytenaggregation triggern. Zytokine und Chemokine verursachen eine Anheftung von Leukozyten an Glomeruli und peritubulären Kapillaren und bewirken eine Aktivierung des Komplementsystems (134).

Im Jahr 1993 beobachteten Feucht et al., eine Korrelation zwischen der Ablagerung von C4d in den peritubulären Kapillaren und dem Verlust von Transplantaten (136). C4d hat keine biologische Funktion und ist ein Spaltprodukt der C4 Aktivierung. C4d wird als Marker für eine antikörper-vermittelte Abstoßung betrachtet, jedoch wissen wir, dass 55% der PatientInnen trotz C4d Negativität eine Abstoßung aufgrund von histologischer Evidenz haben (137). Durch die Komplementaktivierung kommt es zur Bildung des Membran-Attacke Komplex (C5b-C9). Dieser verursacht eine Lösung von Endothelzellen von der Basalmembran sowie eine lokalisierte Nekrose und Apoptose (134).

Die therapeutischen Möglichkeiten der humoralen Abstoßung sind begrenzt: Zu den Therapieoptionen zählen Plasmapherese, intravenöses Immunglobulin und Rituximab (138).

## 1.6.2 Zellulär-vermittelte Abstoßung

Die häufigste Form der akuten Abstoßung ist die zellulär-vermittelte Abstoßung (130). Ursprüngliche Auslöser einer zellulär-vermittelten Abstoßung sind unreife dendritische Zellen der/s SpendersIn und APZ der/s EmpfängersIn. Diese Zellen transportieren Antigene zu den lymphatischen Organen der/s EmpfängersIn (139). Dort aktivieren die APZ der/s EmpfängersIn T-Lymphozyten. Die aktivierten T-Zellen differenzieren sich in Subtypen und wandern zurück in das Transplantat (130). Tubulusepithelzellen sind in der Lage Antigene gegenüber aktivierten T-Zellen zu präsentieren, sie ähneln APZ in mehrerer Hinsicht (140).

Ein relevantes Protein im Rahmen der zellulär-vermittelten Abstoßung ist der MHC. Der MHC ist ein Glykoprotein, welches APZ befähigt Antigene gegenüber T-Zellen zu präsentieren. MHC 1 präsentiert Peptide aus fragmentierten intrazellulären Proteinen an zytotoxischen CD8-T-Zellen. MHC 2 präsentiert extrazelluläre Proteine an CD4-T-Zellen (130).

Der MHC kodiert das polymorphe HLA-System, welches prätransplant bestimmt wird um Abstoßungen zu vermeiden (141). Das Überleben von Transplantaten zwischen eineiigen Zwillingen ist aufgrund der Übereinstimmungen im HLA-System, verglichen mit Mismatch-Transplantaten, bedeutend länger.

Den T-Lymphozyten werden die Alloantigene über den MHC durch APZ der/s SpendersIn (direkter Pfad) oder durch APZ der/s EmpfängersIn (indirekter Pfad) präsentiert (142). Für das Langzeittransplantatüberleben spielt der indirekte Pfad die größere Rolle, denn die APZ der/s SpendersIn gehen nach einiger Zeit zu Grunde (143). Nach der Präsentation des Antigens gegenüber der nativen T-Zelle kommt es zur Aktivierung, Proliferation und Differenzierung in diverse T-Zell Subtypen. T-Helferzellen Typ 1 medieren die Abstoßungsreaktion, jedoch können auch T-Helferzellen Typ 2 über andere Pfade (Eosinophile Granulozyten) eine Abstoßungsreaktion vermitteln. CD4-T-Zellen produzieren Interferon gamma und IL-2, die zu einer zellulären Reaktion führen. CD8-T-Zellen sezernieren IL-4, IL-5 und IL-13 und induzieren eine humorale Antwort (144). Regulatorische T-Zellen (Treg) produzieren IL-10 und Transforming Growth Factor Beta (TGF-Beta) und können dadurch eine Immunantwort begrenzen. In einer Analyse von Muthukumar et al. wurde eine erhöhte Kopienanzahl des FOXP3 (spezifisch für Tregs) bei PatientInnen mit akuter Abstoßung beobachtet (145).

Zusätzlich zur Aktivierung benötigen T-Zellen eine Kostimulation, ansonsten werden sie anerg. Die Kostimulation erfolgt durch die APZ und das umgebende Gewebe (146). Um in das Transplantat zu migrieren verwenden T-Zellen Adhäsionsmoleküle, wie das Leukozytenfunktions-assoziierte Antigen 1 (LFA-1) (147). Die nachfolgenden Transplantatveränderungen werden durch direkten T-Zell Kontakt mit den Tubulusepithelzellen sowie durch freigesetzte Zytokine hervorgerufen. CD4-T-Zellen sezernieren Tumornekrosefaktor alpha (TNF-alpha) und Tumornekrosefaktor beta (TNF-beta), welche an die TNF-Rezeptoren auf den Endothel- und Tubuluszellen binden und diese dann in die Apoptose schickt (148).

Im Ratenmodell zeigte sich eine TNF-Blockade mit einem verlängerten Transplantatüberleben (149). Durch die von T-Zellen sezernierten Zytokine aktivieren Tubulusepithelzellen, welche durch weitere Chemokinsekretion mehr T-Lymphozyten anlocken (150). Geschädigte Tubuluszellen transformieren sich in primitive mesenchymale Myofibroblasten und verursachen dadurch eine interstitielle Fibrose (151). Durch die oben beschriebenen Prozesse verursachte Tubulusepithelzellnekrose und die Ruptur der Basalmembran kommt es zu Urinleckagen, Transplantatdysfunktion und einer progressiven Tubulusatrophie (152).

Die einzige Möglichkeit um einen Unterschied zwischen den klinisch ähnlich ablaufenden Abstoßungen auszumachen, besteht in einer Nierenbiopsie.

### **1.6.3 BANFF-Klassifikation**

Die BANFF-Klassifikation ist ein semiquantitatives System zur histologischen Klassifizierung von Nierentransplantatdysfunktionen, verursacht durch Antikörper- oder zellulär-vermittelte Abstoßungen. Das originale BANFF-Schema stammt aus dem Jahre 1993 und wird in jährlichen Abständen von einem Expertengremium aktualisiert. Die nachfolgenden Aufzählungen zeigen die Kriterien des BANFF-Meetings 2017 und beziehen sich nur auf die aktive Antikörper-vermittelte Abstoßung und die akute T-Zell-vermittelte Abstoßung.



BANFF-Kriterien 2017 für eine **aktive Antikörper-vermittelte Abstoßung** (alle 3 Kriterien müssen erfüllt werden)

1. Histologischer Nachweis einer akuten Gewebsverletzung
  - a. Kapillaritis (mikrovaskuläre Inflammation)
  - b. Intima- oder Transmuralarteriitis
  - c. Akute thrombotische Mikroangiopathie
  - d. Akuter Tubulusschaden
2. Anzeichen einer aktuellen Reaktion von Antikörpern mit Gefäßendothel
  - a. Lineares anfärben von C4d in den peritubulären Kapillaren
  - b. Mindestens moderate mikrovaskuläre Inflammation
  - c. Erhöhte Expression von mit einer Antikörper-vermittelten Abstoßung assoziierten Gentranskripten in der Biopsie
3. Serologischer Nachweis von zirkulierenden DSA (153)

BANFF-Kriterien 2017 für eine **akute T-Zell-vermittelte Abstoßung**

- Borderline-Abstoßung: Milde interstitielle Entzündung (<25% des nichtsklerotischen kortikalen Parenchyms) mit Tubulitis oder signifikante interstitielle Entzündung (<25% des nichtsklerotischen kortikalen Parenchyms) mit Foci von milder Tubulitis
- Grad 1A: Interstitielle Entzündung in >25% des nichtsklerotischen kortikalen Parenchyms mit moderater Tubulitis
- Grad 1B: Interstitielle Entzündung in >25% des nichtsklerotischen kortikalen Parenchyms mit schwerer Tubulitis
- Grad 2A: Milde bis moderate Intimaarteriitis, mit/ohne interstitiellen Entzündungszeichen
- Grad 2B: Schwere Arteriitis, mit/ohne interstitiellen Entzündungszeichen
- Grad 3: Transmurale Arteriitis mit/ohne arterieller fibrinoider Nekrose der glatten Muskulatur mit begleitender lymphozytärer Infiltration, mit oder ohne interstitielle Entzündung und/oder Tubulitis (153)

#### 1.6.4 ATG vs. IL-2-RA bei ECD

Die Tatsache dass ältere PatientInnen häufig aus Studien ausgeschlossen werden, erschwert eine evidenzbasierte Entscheidung hinsichtlich der Induktionstherapie (154).

Gill et al. zeigten in einer retrospektiven Studie mit 14.820 PatientInnen unter ATG, Alemtuzumab sowie IL-2-RA Induktion, dass die Raten an akuten Abstoßungen unter ATG mit 7,3% am niedrigsten waren. Die Ergebnisse dieser Studie deuten an, dass die Induktion mit ATG unter immunologischen Hochrisiko-PatientInnen sowie bei Hochrisiko-SpenderInnen mit einem besseren Resultat einhergehen. Hochrisiko-EmpfängerInnen sind definiert durch Peak PRA >20%, vorausgegangene Nierentransplantation oder schwarze Ethnie. Hochrisiko SpenderInnen inkludieren Nieren von ECD, nach kardialem Tod oder mit langer kalter Ischämiezeit > 24 Stunden (155).

Die obengenannten Ergebnisse konnten durch eine retrospektive Studie von Sancho et al. aus dem Jahre 2015 bestätigt werden. 321 PatientInnen wurde jeweils mit einer niedrigen Dosis ATG ( 2 Dosen je 1,25mg/kgKG) oder Basiliximab induziert. In der ATG induzierten Kohorte war die Abstoßungsrate bei 11,4% verglichen mit der Basliximab Gruppe 22,1% (156).

Hardinger et al. zeigten in ihrerer randomisierten Studie, dass SCD und normotensive SpenderInnen den größten Nutzen aus einer ATG Induktion ziehen. Diese EmpfängerInnen hatten die niedrigsten Abstoßungraten (11,9% und 14%) sowie Sterberaten (3% und 2,8%) innerhalb eines Jahres nach Transplantation (157).

Wie bereits oben erwähnt, deuten die Ergebnisse dieser Studien an, dass der Einsatz von ATG zur Induktion bei immunologischen HochrisikopatientInnen zu einem besseren Ergebniss führen, als unter IL-2-RA.

Im Rahmen dieser Diplomarbeit stellten wir uns die Frage, ob es Unterschiede im Auftreten von bioptischen verifizierten Abstoßungen hinsichtlich der beiden Induktionstherapien gibt und ob niedrigere CNI-Zielspiegel unter ATG-Induktion zu einer verbesserten Transplantatfunktion führen?

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign

In der von uns durchgeführten Studie handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse, welche im Zeitraum zwischen November 2016 und Mai 2018 durchgeführt wurde. Alle Daten wurden mittels Buchstabencode pseudonymisiert. Aufgrund des Studiendesigns wurde keine Einwilligung des/r PatientenIn benötigt. Ein Ethikantrag wurde vorab von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz begutachtet und bewilligt: Ethikantragsnummer: 29-245 ex 16/17

### 2.2 Immunsuppressives Protokoll

Die PatientInnen unter **ATG-Induktion** wurden nach dem folgenden immunsuppressiven Schema der klinischen Abteilung für Nephrologie der Medizinischen Universität Graz behandelt:

- Thymoglobulin 1,5 mg/kg Körpergewicht über Zentralvenenkatheter an Tag 0-3 (Die erste Gabe erfolgte intraoperativ) Dosisadaptation je nach Blutbild (Reduktion bei Leukozyten  $<3000/\mu\text{L}$ , Thrombozyten  $<100\ 000\ \mu\text{L}$  und/oder bei Infekt)
- Tacrolimus 0,02 – 0,03 mg/kg Körpergewicht = halbe Tagesdosis an Tag 0 (FK506 Zielspiegel 4-6 ng/ml)
- Mycophenolat Mofetil 360 mg beginnen mit 2x1 am Tag 3, steigern auf 3x1 am Tag 4 und 2x2 am Tag 5 (keine Wundprobleme, Infekte oder Blutbildveränderungen)
- Prednisolon 500 mg prä- und intraoperativ, dann Reduktion nach standardisiertem Tapering Schema

Die PatientInnen unter **Non-ATG-Induktion** wurden nach dem folgenden immunsuppressiven Schema der klinischen Abteilung für Nephrologie der Medizinischen Universität Graz behandelt:

- Basiliximab 20 mg/d in 100 ml NaCl i.v. am Tag 0 und am Tag 4
- Tacrolimus 0,1 mg/kg Körpergewicht = halbe Tagesdosis an Tag 0 (FK506 Zielspiegel 5-8 ng/ml)
- Mycophenolat Mofetil 360 mg je nach Blutbild und Leukozyten ab Tag 1
- Prednisolon 250mg in 100 ml NaCl i.v. prä- und intraoperativ, dann Reduktion nach standardisiertem Tapering Schema

### **2.3 PatientInnenkollektiv**

Das PatientInnenkollektiv bestand aus all jenen ECD-PatientInnen, die im Zeitraum zwischen 1. Jänner 2008 und 31. Dezember 2016 am LKH Universitätsklinikum Graz eine Niere eines Expanded Criteria Donors erhielten und mit einem IL2-RA oder ATG induziert worden sind.

Ausgeschlossen wurden jene PatientInnen mit anderen Induktionstherapieformen sowie jene, die an auswärtigen Spitälern weiterbehandelt wurden.

Laut den Kriterien der klinischen Abteilung für Nephrologie der Medizinischen Universität Graz sind Marginal Donor/Extended Criteria Donor definiert als:

- Alter > 60 Jahre
- Non-heart-beating Donor (NHBD)
- Cerebrovaskuläre Todesursache (CVA)
- Alter > 50 Jahre
  - arterieller Hypertonus **oder**
  - terminales Serumkreatinin > 1,5mg/dl

## **2.4 Datenerhebung**

Zwischen 2008 und 2016 wurden 494 PatientInnen am LKH Universitätsklinikum nierentransplantiert. Die PatientInnenlisten wurde von der klinischen Abteilung für Nephrologie zu Verfügung gestellt und in weiterer Folge von uns in ein digitales Microsoft-Excel-Dokument (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) übertragen. Mithilfe der Eurotransplant (ET) Donornummer wurden SpenderInnendaten über ET-Datenbank ([www.eurotransplant.org](http://www.eurotransplant.org)) abgefragt, diese inkludierten Alter, Geschlecht, Todesursache, arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, NHBD, terminales Serumkreatinin und Humanes HLA-Mismatch zur/m EmpfängerIn.

Anhand der SpenderInnendaten wurden ECD von SCD differenziert.

316 PatientInnen erfüllten die obengenannten Kriterien und wurden als Marginal Donor/Extended Criteria Donor EmpfängerIn identifiziert.

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurden 40 PatientInnen, welche eine ECD-Niere erhalten haben, genauer analysiert, wovon 20 mit IL-2-RA und 20 mit ATG induziert worden sind.

Mithilfe des Krankenhausinformationssystem OpenMedocs (SAP SE, Walldorf, Deutschland) wurden alle nachfolgenden Variablen innerhalb eines Jahres nach Nierentransplantation erhoben.

### **2.4.1 Variablen**

- ❖ Alter
- ❖ Gewicht
- ❖ Geschlecht
- ❖ Körpergröße
- ❖ BMI
- ❖ Anzahl TX
- ❖ Maligne Grunderkrankung vor NTX
- ❖ Patienten Überleben
  - Nach 1 Jahr
  - Todeszeitpunkt
  - Ursache

- ❖ Nierengrunderkrankung
  - Autoimmun
  - Diabetes mellitus
  - Arterieller Hypertonie
  - Glomerulonephritis
  - Schrumpfniere
  - Andere
  - Polyzystische Nierenerkrankung
    - ▼ Nephrektomie der Eigenniere
- ❖ Dialyse
  - Hämodialyse
  - Peritonealdialyse
  - Präemptiv
  - Dauer in Monaten
- ❖ Induktionstherapie
  - IL-2-RA (Basiliximab und Daclizumab)
  - ATG
- ❖ Erhaltungstherapie
  - Prograf/Advagraf Dosis
    - ▼ 3./7. Tag post NTx
  - FK506 Spiegel
    - ▼ 3./7. Tag post NTx
  - Mycophenolat Mofetil Dosis
    - ▼ 3./7. Tag post NTx
  - Mycophenolat Natrium Dosis
    - ▼ 3./7. Tag post NTx
  - Glukokortikoide
    - ▼ Aprednisolon 3./6. Monat post NTX
    - ▼ Kumulative Kortison Dosis 3./6.Monat post NTX und Gesamt
- ❖ Graft Function
  - Immediate Graft Function
    - ▼ Nierenfunktion ohne Dialyse in den ersten 7 Tagen post NTX
  - Delayed Graft Function
    - ▼ Dialysepflicht innerhalb der ersten 7 Tage post NTX

- Primary non Function
  - ▼ Dialysepflicht nach fehlender Organfunktion
- ❖ Graft-Überleben
  - 1 Jahr post NTX
- ❖ Abstossungen
  - Anzahl
  - Zeitpunkt der Abstossung post NTx in Tagen
  - Banff Klassifikation (153)
  - Transplantatverlust innerhalb der ersten 60 Tage post NTx
  - Therapie
    - ▼ Steroide
    - ▼ ATG
    - ▼ Plasmapherese
    - ▼ Immunglobuline
- ❖ Laborwerte
  - Serumkreatinin bis 12 Monate post NTx
  - Serum-Harnstoff bis 12 Monate post NTx
  - eGFR nach CKD-EPI Formel bis 12 Monate post NTx
  - CRP bis 12 Monate post NTx
  - Leukozyten bis 12 Monate post NTx
  - Nitrit im Harn bis 12 Monate post NTx

## **2.5 Hauptzielgröße**

Eine Abstoßung wurde in unserer Studie definiert als histologisch verifizierte Abstoßungsreaktion (biopsy-proven acute rejection [BPAR]) in der Nierenbiopsie innerhalb eines Jahres nach Nierentransplantation. Die Abstoßungen wurden durch das Institut für Pathologie der Medizinischen Universität Graz mittels BANFF-Klassifikation diagnostiziert und eingeteilt (153).

## **2.7 Statistik**

Die statistische Auswertung erfolgte im Juni 2018 mit der Statistik-Software IBM SPSS Statistics 24 (IBM Corporation, Armonk, New York, USA). Die Testung auf Normalverteilung erfolgte mittels Q-Q Diagrammen und Histogrammen sowie mittels Kolmogorov-Smirnov und Shapiro Wilks Test. Für parametrische Daten wurden Mittelwerte und Standardabweichung und für nicht parametrische Daten wurden Median und Interquartilsabstand (IQR) berechnet.

Kategorische Variablen wurden anhand von Anzahl und Prozent dargestellt. Um Unterschiede bei metrisch skalierten Variablen in den beiden Gruppen festzustellen wurden parametrische (T-Test bei unverbundener Stichprobe) und nicht parametrische Tests (Wilcoxon-Mann-Whitney-Test) angewandt. Der Chi-Quadrat-Test wurde bei kategoriellen Variablen verwendet. Das Signifikanzniveau betrug  $p < 0,05$  (Fehler 1.Art).



## 3 Ergebnisse

494 PatientInnen wurden zwischen 2008 und 2016 am LKH Universitätsklinikum nierentransplantiert. 316 PatientInnen wurden mit einer ECD Niere versorgt und kamen daher für unsere retrospektive Studie in Frage. Aufgrund des Umfangs dieser Diplomarbeit und im Rahmen einer Pilotstudie wurden 20 PatientInnen unter IL2-RA Induktion, 20 PatientInnen unter ATG-Induktion gegenübergestellt und genauer analysiert. Die Datenerhebung wurde mit meinem Studienkollegen Matthias Neuböck durchgeführt, wobei das gleiche PatientInnenkollektiv analysiert wurde. Seine Diplomarbeit konzentrierte sich auf die infektiologischen Komplikationen innerhalb eines Jahres nach Nierentransplantation(158). Somit sind Baseline Charakteristika der Empfänger und Spender sowie die FK506 Spiegel an Tag 3 und Tag 7 gleich.

### 3.1 Baseline Charakteristika

#### 3.1.1 Baseline Charakteristika EmpfängerInnen

Die Baseline Charakteristika unserer EmpfängerInnen sind in Tabelle 6 ersichtlich. Im Vergleich zwischen IL-2-RA und ATG gab es keine signifikanten Unterschiede betreffend Alter ( $54 \pm 11$  Jahre vs.  $57 \pm 10$  Jahre;  $p=0,347$ ), Größe ( $173 \pm 10$  cm vs.  $171 \pm 7$  cm;  $p=0,493$ ), BMI ( $26,5 \pm 3,9$  kg/m<sup>2</sup> vs.  $27,6 \pm 4,8$  kg/m<sup>2</sup>;  $p=0,447$ ) und Dialysedauer (37 (34) Monate vs. 34 (27) Monate;  $p=0,945$ ). Unter IL-2-RA Induktion wurden mehr Männer ( $n=18$ , 90%), als unter ATG-Induktion ( $n=9$ , 45%) beobachtet. Die Mehrzahl der PatientInnen wurden vor der Transplantation mittels Hämodialyse behandelt.

Normalverteilte Daten werden mit Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD) angegeben und etwaige Unterschiede mittels t-Test berechnet. Nicht normalverteilte Daten werden mit Median (MDN) und Interquartilsabstand (IQR) angegeben und etwaige Unterschiede mittels Man-Whitney-U-Test berechnet.

	<b>Gesamt</b>	<b>IL-2-RA</b>	<b>ATG</b>	<b>p-Wert</b>
Mann N (%)	27 (67,5%)	18 (90%)	9 (45%)	
Frau N (%)	13 (32,5%)	2 (10%)	11 (55%)	
Alter in Jahren M (SD)	56 (11)	54 (11)	57 (10)	0,347
Körpergröße in cm M (SD)	172 (8)	173 (10)	171 (7)	0,493
Gewicht in kg M (SD)	80 (15)	80 (15)	81 (16)	0,834
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) M (SD)	27,1 (4,4)	26,5 (3,9)	27,6 (4,8)	0,447
Dialysedauer in Mo MDN (IQR)	36 (32)	37 (34)	34 (27)	0,945
Hämodialyse N (%)	34 (91,8%)	15 (88,2%)	19 (95%)	
Peritonealdialyse N (%)	3 (8,2%)	2 (11,8%)	1 (5%)	
<b>Anzahl NTX</b>				
1 NTX N (%)	30 (75%)	17 (85%)	13 (65%)	
2 NTX N (%)	8 (20%)	3 (15%)	5 (25%)	
3 NTX N (%)	1 (2,5%)	0	1 (5%)	
4 NTX N (%)	1 (2,5%)	0	1 (5%)	
<b>Renale Grunderkrankung</b>				
Autoimmun N (%)	3 (7,5%)	2 (10%)	1 (5%)	
Diabetes Mellitus N (%)	7 (17,5%)	3 (15%)	4 (20%)	
Arterielle Hypertonie N (%)	3 (7,5%)	2 (10%)	1 (5%)	
Glomerulonephritis N (%)	8 (20%)	4 (20%)	4 (20%)	
Schrumpfnieren N (%)	5 (12,5%)	3 (15%)	2 (10%)	
PKD N (%)	5 (12,5%)	3 (15%)	2 (10%)	
Andere N (%)	9 (22,5%)	3 (15%)	6 (30%)	
<b>HLA-Mismatch</b>				
A0 B0 DR0 N (%)	3 (8,8%)	1 (5,6%)	2 (12,5%)	
A0 B1 DR0 N (%)	2 (5,9%)	0	2 (12,5%)	
A0 B1 DR 1 N (%)	2 (5,9%)	1 (5,6%)	1 (6,3%)	
A0 B1 DR2 N (%)	4 (11,8%)	3 (16,7%)	1 (6,3%)	
A1 B0 DR1 N (%)	1 (2,9%)	1 (5,6%)	0	
A1 B0 DR2 N (%)	2 (5,9%)	1 (5,6%)	1 (6,3%)	
A1 B1 DR0 N (%)	3 (8,8%)	3 (16,7%)	0	
A1 B1 DR1 N (%)	6 (17,6%)	2 (11,1%)	4 (25%)	
A1 B1 DR2 N (%)	4 (11,8%)	2 (11,1%)	2 (12,5%)	
A1 B2 DR0 N (%)	1 (2,9%)	0	1 (6,3%)	
A1 B2 DR1 N (%)	5 (14,7%)	3 (16,7%)	2 (12,5%)	
A1 B2 DR2 N (%)	1 (2,9%)	1 (5,6%)	0	

Abk.: N=Anzahl, SD=Standardabweichung, IQR=Interquartilsabstand, M=Mittelwert,  
MDN=Median, NTX=Nierentransplantation, PKD=Polyzystische Nierenerkrankung,  
BMI= Bodymass Index Mo=Monate

**Tabelle 6 Baseline Charakteristika EmpfängerInnen**

### 3.1.2 Baseline Charakteristika SpenderInnen

Tabelle 7 zeigt die Charakteristika der „expanded criteria donors“. Die SpenderInnendaten wurden anonymisiert über Eurotransplant.org abgefragt. Zwischen IL-2-RA und ATG konnten hinsichtlich Alter ( $58 \pm 12$  Jahre vs.  $63 \pm 7$  Jahre;  $p=0,114$ ) und terminalem Serum Kreatinin ( $0,82$  ( $0,26$ ) mg/dl vs.  $0,73$  ( $0,19$ ) mg/dl;  $p=0,738$ ) kein signifikanter Unterschied beobachtet werden. 3 (15%) PatientInnen unter ATG-Induktion erhielten die Niere eines non-heartbeating-donors. Insgesamt wurden 4 (10%) Nieren von non-heartbeating-donors transplantiert. Die Todesursache bei 29 (72,5%) SpenderInnen war zerebrovaskulär-bedingt. 15 (37,5%) NierenspenderInnen hatten eine arterielle Hypertonie.

Normalverteilte Daten werden mit Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD) angegeben und etwaige Unterschiede mittels t-Test berechnet. Nicht normalverteilte Daten werden mit Median (MDN) und Interquartilsabstand (IQR) angegeben und etwaige Unterschiede mittels Man-Whitney-U-Test berechnet.

	<b>Gesamt</b>	<b>IL-2-RA</b>	<b>ATG</b>	<b>p-Wert</b>
Mann N (%)	20 (50%)	12 (60%)	8 (40%)	
Frau N (%)	20 (50%)	8 (40%)	12 (60%)	
Alter in Jahren M (SD)	61 (10)	58 (12)	63 (7)	0,114
Serum Kreatinin mg/dl MDN (IQR)	0,76 (0,21)	0,82 (0,26)	0,73 (0,19)	0,738
<b>Vorerkrankungen</b>				
keine N (%)	25 (62,5%)	13 (65%)	12 (60%)	
Arterielle Hypertonie N (%)	15 (37,5%)	7 (35%)	8 (40%)	
<b>Cerebrovaskuläre Todesursache</b>				
Ja N (%)	29 (72,5%)	16 (80%)	13 (65%)	
Nein N (%)	11 (27,5%)	4 (20%)	7 (35%)	
<b>Non-heartbeating-donor</b>				
Ja N (%)	4 (10%)	1 (5%)	3 (15%)	
Nein N (%)	36 (90%)	19 (95%)	17 (85%)	

Abk.: N=Anzahl, M=Mittelwert, SD=Standardabweichung, MDN=Median, IQR=Interquartilsabstand

**Tabelle 7 Baseline Charakteristika SpenderInnen**

### 3.2 Bioptisch verifizierte Abstoßungen

Im Rahmen dieser Studie wurden bioptisch verifizierte Abstoßungen die innerhalb eines Jahres nach Nierentransplantation auftraten, analysiert. Der Schweregrad der Abstoßungen wurde mittels BANFF-Schema (153) klassifiziert.

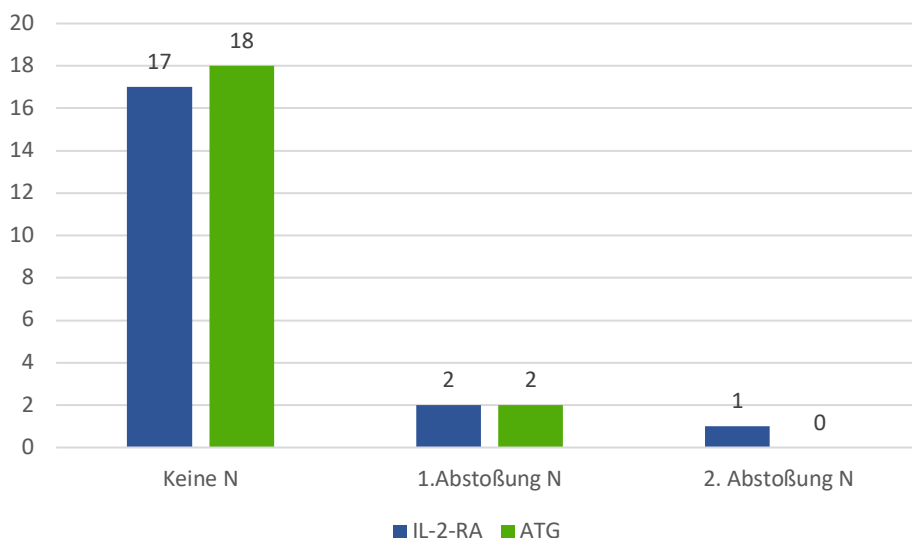
In unserer Studienpopulation erlitten 5 (12,5%) PatientInnen eine bioptisch verifizierte Abstoßung innerhalb eines Jahres nach Nierentransplantation. 4 (15%) Abstoßungen wurden in der IL-2-RA Kohorte beobachtet, wovon ein/e PatientIn 2 Abstoßungen erlitt. In der ATG Kohorte wurden 2 (10%) PatientInnen mit einer bioptisch verifizierten Abstoßung beobachtet. Der Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant ( $p=0,779$ ) (Tab.: 8).

Das relative Risiko eine Abstoßung zur erleiden, war unter IL-2-RA Induktion 1,5fach höher (95% KI 0,28 8,03), als unter ATG Induktion, jedoch, vermutlich aufgrund der geringen Größe der Stichprobe, nicht statistisch signifikant (Tab.: 9). Abbildung 6 zeigt die Abstoßungen nach Induktionstherapie.

	IL-2-RA	ATG	p-Wert
Anzahl der Abstoßungen	4	2	0,779
Keine N (%)	17 (85%)	18 (90%)	
1.Abstoßung N (%)	2 (10%)	2 (10%)	
2.Abstoßung N (%)	1 (5%)	0	

Abk.: N=Anzahl

**Tabelle 8 Abstoßungen**



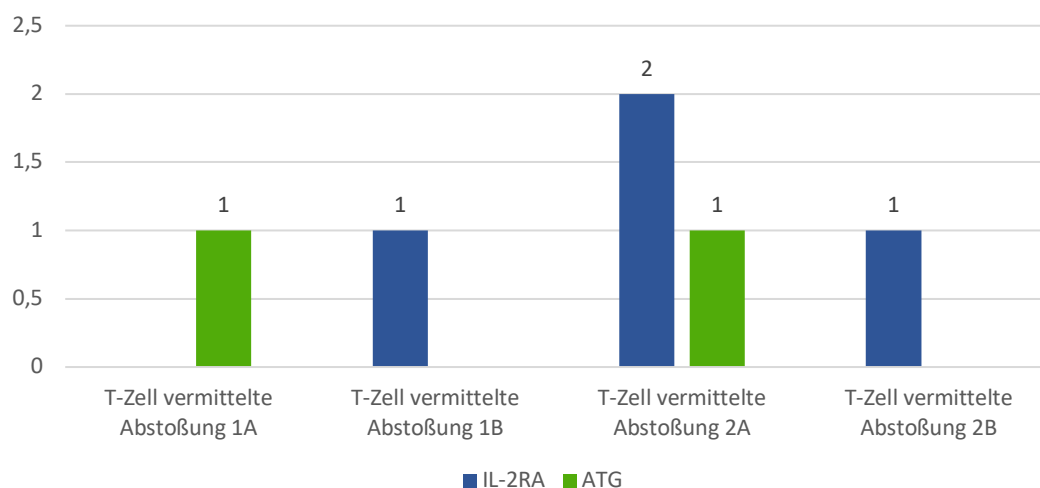
**Abbildung 6 Anzahl der Abstoßungen**

	Wert	95%-Konfidenzintervall	
		Untere	Obere
Quotenverhältnis für Induktionstherapie (IL2-RA / ATG)	1,588	0,236	10,704
Für Kohorten-Analyse Abstoßung = Abstoßung	<b>1,500</b>	<b>0,280</b>	<b>8,036</b>
Für Kohorten-Analyse Abstoßung = Keine Abstoßung	0,944	0,747	1,195
Anzahl der gültigen Fälle	40		

**Tabelle 9 Relatives Risiko einer Abstoßung unter IL2-RA Induktionstherapie**

### 3.2.1 BANFF-Klassifikation (153)

In der von uns durchgeführten Pilotstudie wurden sechs Abstoßungen beobachtet. Unter ATG Induktion wurden zwei zellulär-vermittelte Abstoßungen und unter IL-2-RA Induktion wurden vier zellulär-vermittelte Abstoßungen erfasst. Die meisten Abstoßungen wurden als T-Zell-vermittelte Abstoßung 2A klassifiziert, wovon sich zwei unter IL-2-RA Induktion und eine unter ATG Induktion ereigneten. Des Weiteren wurden unter ATG Induktion eine T-Zell vermittelte 1A Abstoßung diagnostiziert und unter IL-2-RA Induktion eine T-Zell vermittelte 1B Abstoßung sowie eine T-Zell vermittelt 2B Abstoßung festgestellt. Abbildung 7 präsentiert alle Abstoßungsreaktionen gegliedert nach Grad der Abstoßung und Induktion.



**Abbildung 7 BANFF klassifizierte Abstoßungen**

### 3.2.2 FK506 Spiegel gegliedert nach Abstoßungen

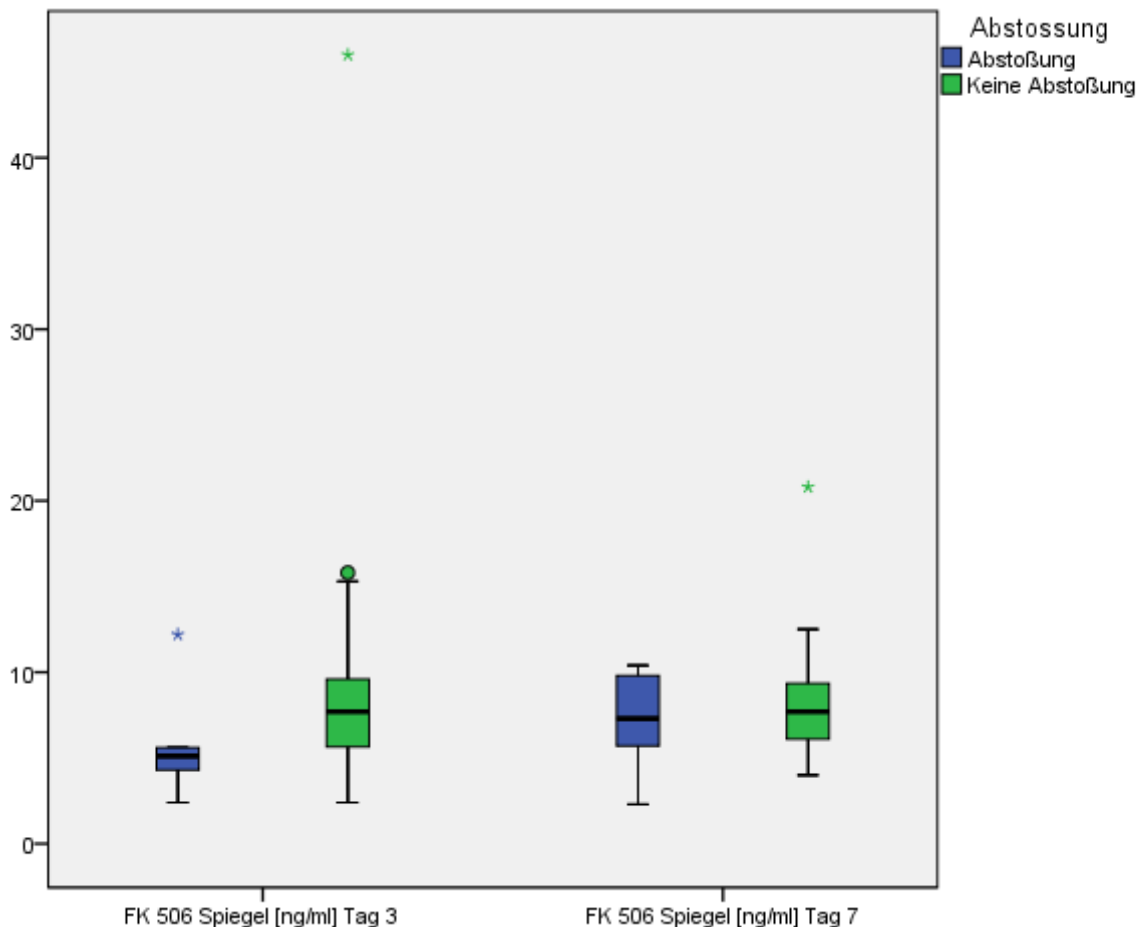
FK506 wurde im Serum der PatientInnen an Tag 3 und am Tag 7 nach der Transplantation gemessen und spiegelt die CNI-Dosis wider. Unter jenen PatientInnen, welche eine Abstoßung erlitten haben, wurden niedrigere Werte (5,1 (1,3) ng/ml vs. 7,7 (4,2) ng/ml) an Tag 3 von FK506 gefunden, jedoch erwies sich der Unterschied als nicht statistisch signifikant ( $p=0,183$ ) (Tab.: 10).

	Keine Abstoßung	Abstoßung	p-Wert
<b>FK506 Spiegel in ng/ml</b>			
Tag 3 nach NTX MDN (IQR)	7,7 (4,2)	5,1 (1,3)	0,183
Tag 7 nach NTX MDN (IQR)	7,7 (3,4)	7,3 (4,1)	0,511

Abk.: NTX= Nierentransplantation, MDN=Median, IQR=Interquartilsabstand

**Tabelle 10 FK506 Spiegel gegliedert nach Abstoßungen**

Abbildung 8 zeigt höhere FK506 Spiegel am Tag 3 (7,7 (4,2) ng/ml vs. 5,1 (1,3) ng/ml) in der Kohorte ohne Abstoßung. Am Tag 7 sind die FK506 Spiegel beinahe gleich.



**Abbildung 8 FK506 Spiegel nach Abstossungen**

### 3.3 FK506 Spiegel

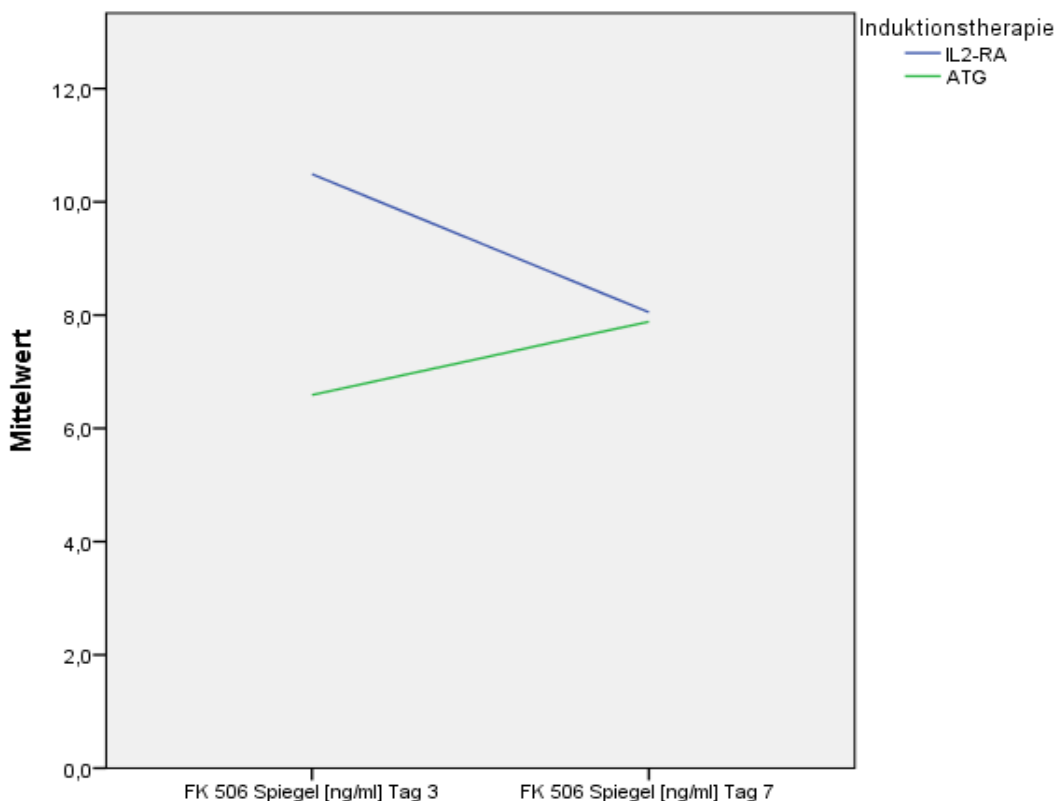
Die FK506 Spiegel wurden am Tag 3 und am Tag 7 nach Transplantation gemessen. An Tag 3 konnte ein signifikant niedrigerer FK506 Spiegel ( $p=0,035$ ) unter ATG Induktion (6,4 (4,8) ng/ml) verglichen mit IL-2-RA Induktion (8,9 (6,3) ng/ml) beobachtet werden ( $p=0,035$ ). Jedoch zeigte sich dieser Unterschied nicht am Tag 7 (ATG: 8,2 (2,6) ng/ml vs. IL-2-RA: 6,8 (4) ng/ml;  $p=0,253$ ) (Tab.:11)

Nicht normalverteilte Daten werden mit Median (MDN) und Interquartilsabstand (IQR) angegeben und etwaige Unterschiede mittels Man-Whitney-U-Test berechnet. Abbildung 9 zeigt die FK506 Spiegel gegliedert nach Induktionstherapie.

FK506 Spiegel in ng/ml	IL-2-RA	ATG	p-Wert
3 Tage nach NTX MDN (IQR)	8,9 (6,3)	6,4 (4,8))	<b>0,035</b>
7 Tage nach NTX MDN (IQR)	8,2 (2,6)	6,8 (4)	0,253

Abk.: NTX=Nierentransplantation, MDN=Median, IQR=Interquartilsabstand

**Tabelle 11 FK506 Spiegel an Tag 3 und Tag 7**



**Abbildung 9 FK506 Spiegel nach Induktionstherapie**

### 3.4 Nierenfunktion

Die Transplantatfunktion wurde in Immediate Graft Function (Nierenfunktion ohne Dialyse in den ersten 7 Tagen post NTX), Delayed Graft Function (Dialysepflicht innerhalb der ersten 7 Tage post NTX) und primary non function (Dialysepflicht nach fehlender Organfunktion) eingeteilt. Hier zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich der beiden Induktionstherapien. Die Nierenfunktion wurde mittels eGFR CKD-EPI, Serum Kreatinin sowie Serum Harnstoff nach 1, 8, 26 und 52 Wochen untersucht. Auch hier konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kohorten ausgemacht werden. Nach einem Jahr beobachteten wir keine Unterschied hinsichtlich des Serum Kreatinins in den beiden Kohorten (ATG: 1,4 (0,75) mg/dl vs. IL-2-RA; 1,5 (0,7) mg/dl;  $p=0,758$ ). Die eGFR zeigte sich nur minimal unterschiedlich nach einem Jahr post Transplantation, jedoch nicht statistisch signifikant (ATG: 46,1 (21,1) ml/min/1,73m<sup>2</sup> vs. IL-2-RA: 50,9 (30,6) ml/min/1,73m<sup>2</sup>;  $p=0,417$ ). Weiters beobachteten wir einen moderaten Unterschied bezüglich des Serum Harnstoffs in den beiden Gruppen (ATG: 53,5 (33) mg/dl vs. IL-2-RA: 50 (42) mg/dl;  $p=0,857$ ), dieser war nicht statistisch signifikant. (Tab.: 11)

	IL-2-RA	ATG	p-Wert
<b>Transplantatfunktion</b>			
Immediate Graft Function N (%)	10 (50%)	9 (45%)	
Delayed Graft Function N (%)	10 (50%)	11 (55%)	
<b>Graft Survival innerhalb 1 Jahres</b>			
Ja N (%)	19 (95%)	20 (100%)	
Nein N (%)	1 (5%)	0	
<b>Serum Harnstoff in mg/dl</b>			
1 Woche nach NTX MDN (IQR)	110 (57)	99,5 (54)	0,659
8 Wochen nach NTX MDN (IQR)	48 (43)	56,5 (35)	0,529
26 Wochen nach NTX MDN (IQR)	60 (42)	58,5 (24)	1,000
52 Wochen nach NTX MDN (IQR)	50 (42)	53,5 (33)	0,857
<b>Serum Kreatinin in mg/dl</b>			
1 Woche nach NTX MDN (IQR)	3,8 (4,2)	2,4 (2,6)	0,341
8 Wochen nach NTX MDN (IQR)	1,4 (0,6)	1,5 (0,8)	0,883
26 Wochen nach NTX MDN (IQR)	1,6 (0,51)	1,6 (0,7)	0,722
52 Wochen nach NTX MDN (IQR)	1,5 (0,7)	1,4 (0,75)	0,758
<b>eGFR CKD-EPI in ml/min/1,73m<sup>2</sup></b>			
1 Woche nach NTX MDN (IQR)	15,1 (29,4)	24,6 (18,9)	0,698
8 Wochen nach NTX MDN (IQR)	57,2 (29))	44,3 (28,8)	0,242
26 Wochen nach NTX MDN (IQR)	48 (29)	43,3 (16,4))	0,495
52 Wochen nach NTX MDN (IQR)	50,9 (30,6)	46,1 (21,1)	0,417

Abk.: N=Anzahl, NTX=Nierentransplantation, MDN=Median, IQR=Interquartilsabstand, eGFR CKD BP= estimated Glomerulärefiltrationsrate CKD-BP

**Tabelle 12: Transplantatfunktion**



Nicht normalverteilte Daten werden mit Median (MDN) und Interquartilsabstand (IQR) angegeben und etwaige Unterschiede mittels Man-Whitney-U-Test berechnet.

## 4 Diskussion

Chronische Niereninsuffizienz stellt eine große sozioökonomische und medizinische Herausforderung für das Gesundheitssystem dar. Die momentan beste Behandlung für PatientInnen im Endstadium einer chronischen Niereninsuffizienz stellt die Nierentransplantation dar. Eine stetige Zunahme der zur Nierentransplantation gelisteten PatientInnen steht hier einem tendentiell limitierten Pool an OrganspenderInnen gegenüber. Um diese Inkongruenz zu beheben, wird vermehrt auf Organe zugegriffen, welche noch vor nicht allzu langer Zeit aufgrund mangelnder Organqualität nicht zur Transplantation akzeptiert worden wären. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass, bei sorgfältiger Auswahl der SpenderInnen und EmpfängerInnen einer ECD Niere, ESRD PatientInnen von der Transplantation einer ECD Niere profitieren: zwar ist das Outcome von ECD EmpfängerInnen tendentiell schlechter als das von SCD (159), jedoch zeigt sich nach erfolgter ECD Transplantation ein signifikanter Überlebensvorteil gegenüber dem Verbleib auf der Warteliste beziehungsweise an der Nierenersatztherapie (63).

Inzwischen haben sich Subpopulationen gezeigt, von denen angenommen wird, dass dieser Benefit einer ECD Transplantation zutrifft. Hierbei handelt es sich um PatientInnen, bei denen von einer relativ hohen Mortalität auf der Warteliste ausgegangen werden kann. Dies sind PatientInnen > 40 Jahre, PatientInnen mit einer langen (im Median >4 Jahre gelegenen) zu erwartenden Wartezeit, PatientInnen mit Diabetes und Hypertonus, sowie PatientInnen mit Problemen mit dem Dialysegefäßzugang (63,68,160–162). Die Notwendigkeit einer dauerhaften immunsuppressiven Erhaltungstherapie bringt mit sich die therapeutische Gratwanderung zwischen den Folgen einer Über- aber auch einer Untertherapie: Infektionen und onkologische Erkrankungen auf der einen, sowie Abstoßungsreaktionen auf der anderen Seite. Ob der immunsuppressive Approach bei (tendentiell älteren) EmpfängerInnen von ECD Grafts geändert werden soll, ist zum jetzigen Zeitpunkt unklar. An unserem Zentrum wurde im Rahmen der Transplantation von ECD Nieren ein gesondertes immunsuppressives Schema standardisiert. Anstatt der Induktionstherapie mit einem IL-2-RA wurde ATG verabreicht. Dies geschah mit dem Ziel, niedrigere FK506 Talspiegel zu erreichen. Dies wiederum hatte den Hintergrund, dass angenommen wird, dass die tendentiell älteren, von multimorbiden SpenderInnen stammenden ECD Nieren im Vergleich zu SCD Nieren eine geringere

Toleranz gegenüber der CNI-vermittelten Nephrotoxizität haben sollten. Die ECD Nieren sollten in der vulnerablen, unmittelbar nach der Transplantation liegenden Phase vor zu hohen FK506 Spiegelern geschützt werden und so die Inzidenz von DGF und primary non-function reduziert werden. Die potentielle Kehrseite dieses Zugangs liegt auf der einen Seite in einer eventuell erhöhten Infektionsrate unter ATG Induktion, auf der anderen Seite in der Gefahr von Abstoßungen unter niedrigen FK506 Spiegelern. Das Ziel unserer retrospektiven Pilotstudie war es Unterschiede in den bioptisch verifizierten Abstoßungsraten innerhalb eines Jahres nach ECD Nierentransplantation, hinsichtlich der verwendeten Induktionstherapien zu dokumentieren. Darüber hinaus sollte herausgefunden werden, ob unter ATG Induktion niedrigere CNI-Zielspiegel auch tatsächlich erreicht werden.

Aufgrund des eingeschränkten Umfangs dieser Diplomarbeit analysierten wir 20 PatientInnen unter IL-2-RA und 20 PatientInnen unter ATG Induktion. Die IL-2-RA Kohorte erhielt das Standardimmunsuppressive Schema, wobei die ATG Kohorte ein Dosis reduziertes CNI Schema erhielt.

#### **4.1 Bioptisch verifizierte Abstoßungen**

In Hinsicht auf die bioptisch verifizierten Abstoßungsreaktionen konnten wir einen nicht signifikanten Unterschied zwischen ATG (n=2) gegenüber der IL-2-RA (n=4) Induktion beobachten, jedoch unter der Prämisse des geringen Stichprobenumfangs und der fehlenden Selektion unseres Patientenkollektivs. IL-2-RA induzierte PatientInnen hatten ein 1,5fach erhöhtes Risiko für eine akute Abstoßungsreaktion.

#### **4.2 FK506 Spiegel**

Unter ATG Induktion konnte ein signifikant niedrigerer FK506 Spiegel an Tag 3 beobachtet werden ( $p=0,035$ ). Trotzdem zeigte dies keine Auswirkungen auf die Transplantat- sowie die Nierenfunktion verglichen mit den PatientInnen unter Standard CNI Dosis.

Aufgrund der Resultate mehrerer Studien erwarteten wir eine Reduktion von bioptisch verifizierten Abstoßungen unter ATG Induktion bei ECD Nieren (109,155,156). Unsere Studie zeigte unter ATG Induktion zwei Abstoßungsepisoden und unter IL-2-RA 4 Abstoßungsepisoden, wovon ein/e PatientInnen 2 Abstoßungen erlitt. 5 Abstoßungen

wurde innerhalb des ersten Monats nach Transplantation beobachtet und die 6. Abstoßung nach 270 Tagen. Sancho et al. zeigte in einer retrospektiven Kohortenstudie aus dem Jahre 2015 ähnliche Ergebnisse bezogen auf die akuten Abstoßungsraten. In dieser Studie wurden reduzierte ATG Dosen (max. 2 Dosen à 1,25mg/kgKG) sowie Standard CNI-Dosen (0,15mg Tacrolimus pro kgKG/d) appliziert (156). Eine Assoziation zwischen Schweregrad und Induktionstherapie lässt sich in unserer Studie schwer durchführen, da die Zahl an Abstoßungen zu gering ist. Jedoch zeigten sich unter ATG weniger schwere Abstoßungen als unter IL-2-RA Induktion. Diese Resultate sind vergleichbar mit einer von Noel et al. durchgeführten Studie aus dem Jahr 2009. Sie beobachteten eine signifikante Reduktion von BPAR ( $p=0,016$ ) sowie weniger schwere Abstoßungen, respektive weniger Steroid-refraktäre Abstoßungen unter ATG Induktion. Die Kohorten bestanden aus immunologischen Hochrisiko PatientInnen, womit die Vergleichbarkeit mit unserer Studienpopulation eingeschränkt ist (101).

An Tag 3 konnten unter ATG Induktion signifikant niedrigere FK506 Spiegel gemessen werden ( $p=0,035$ ). Aufgrund der erhöhten Vulnerabilität von ECD Nieren gegenüber den nephrotoxischen Eigenschaften von CNIs, ist die Induktion mit ATG eine effektive Strategie um CNI einzusparen.

Durch die reduzierte CNI-Gabe (Zielspiegel FK506 4-6ng/mlg) konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich DGF und Nierenfunktionsparametern erzielt werden, wobei auch hier die geringe Zahl der in unserer Studie eingeschlossenen PatientInnen als Limitation angeführt werden muss.

Die durch ATG Induktion erwarteten Unterschiede betreffend Nierenfunktion und DGF konnten nicht beobachtet werden, in erster Linie aufgrund des zu kleinen Stichprobenumfangs.

### **4.3 Limitationen**

Mehrere Faktoren führten zur Limitation unserer Studie, dazu zählen der geringe Stichprobenumfang und das retrospektive Studiendesign. Aufgrund des geringen Stichprobenumfangs fehlt die statistische Power und dadurch die Aussagekraft der Studie. Außerdem wurde unser PatientInnenkollektiv nicht nach vorher ausgewählten Kriterien eingeteilt und spiegelte daher nicht das komplette PatientInnenkollektiv wider.

Die Qualität der medizinischen Dokumentation beschränkte unsere Datenakquirierung aufgrund von fehlenden Parametern. Die Generalisierbarkeit dieser Studie ist aufgrund der obengenannten Begrenzungen nur sehr eingeschränkt gegeben.

Unsere kleine retrospektive Datenanalyse zeigte keine signifikante Zunahme an Abstoßungen unter IL-2-RA als unter ATG Induktion bei ECD Nieren. Das an unserem Zentrum im Standard festgelegte immunsuppressive Protokoll mit ATG Induktion führte zu einem relativ niedrigen FK506 Spiegel an Tag 3, der jedoch keine Auswirkungen auf die Transplantat- sowie Nierenfunktion zeigte. Außerdem zeigte sich die für unser Transplantationszentrum durchaus relevante Beobachtung, dass die PatientInnen, bei welchen im weiteren Verlauf eine Abstoßung auftrat, vor allem in der unmittelbaren Frühphase (Tag 3) niedrigere FK507 Spiegel hatten, als PatientInnen ohne Abstoßung.

Angesichts des kleinen Stichprobenumfangs und des retrospektiven Studiendesign lassen sich nur vage Schlussfolgerungen aus dieser Studie ziehen.

Um unsere Resultate zu verifizieren, muss das gesamte PatientInnenkollektiv (316 PatientInnen) analysiert werden und eine etwaige Adaptation der gegenwärtigen ECD Kriterien erfolgen.

#### **4.4 Schlussfolgerung**

In dieser retrospektiven Analyse einer limitierten Anzahl an EmpfängerInnen von ECD Nierentransplantaten war die Induktion mit ATG unter gleichzeitiger Reduktion des initialen Tacrolimusspiegels mit keiner signifikanten Änderung der Inzidenz an BPAR oder DGF assoziiert.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. In: *Kidney inter.* 2013. S. 1–150.
2. Steffl JL, Bennett W, Olyaei AJ. The Old and New Methods of Assessing Kidney Function. *J Clin Pharmacol.* 2012;52(S1):63S-71S.
3. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Nahas ME I., Astor BC, Matsushita K, u. a. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int.* 1. Juli 2011;80(1):17–28.
4. Pottel H, Hoste L, Yayo E, Delanaye P. Glomerular Filtration Rate in Healthy Living Potential Kidney Donors: A Meta-Analysis Supporting the Construction of the Full Age Spectrum Equation. *Nephron.* 2017;135(2):105–19.
5. Romagnani P, Remuzzi G, Glassock R, Levin A, Jager KJ, Tonelli M, u. a. Chronic kidney disease. *Nat Rev Dis Primer.* 23. November 2017;3:17088.
6. Rosenkranz A, Eller K, Krisper P. Chronische Niereninsuffizienz. *Österr Ärztezeitung* [Internet].  
10. November 2015; Verfügbar unter:  
[http://www.aerztezeitung.at/fileadmin/PDF/2015\\_Verlinkungen/21\\_State\\_Chronische\\_Niereninsuffizienz.pdf](http://www.aerztezeitung.at/fileadmin/PDF/2015_Verlinkungen/21_State_Chronische_Niereninsuffizienz.pdf)
7. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet.* Oktober 2016;388(10053):1459–544.
8. Nitsch D, Grams M, Sang Y, Black C, Cirillo M, Djurdjev O, u. a. Associations of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with mortality and renal failure by sex: a meta-analysis. *The BMJ.* 2013;346:f324.
9. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O’Callaghan CA, Lasserson DS, u. a. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. Remuzzi G, Herausgeber. *PLoS ONE.* 2016;11(7):e0158765.
10. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, u. a. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 26. Februar 2018;
11. Kramar R. Jahresbericht des Österreichischen Dialyse und Transplantationsregisters 2016. 2016; Verfügbar unter: [https://www.nephro.at/JB\\_all.htm](https://www.nephro.at/JB_all.htm)
12. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, u. a. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *The Lancet.* 20. Juli 2013;382(9888):260–72.
13. Eriksen BO, Stefansson VTN, Jenssen TG, Mathisen UD, Schei J, Solbu MD, u. a. Elevated blood pressure is not associated with accelerated glomerular filtration rate decline in the general non-diabetic middle-aged population. *Kidney Int.* 1. August 2016;90(2):404–10.
14. Tuttle KR. Back to the Future: Glomerular Hyperfiltration and the Diabetic Kidney. *Diabetes.* 2017;66(1):14–6.
15. Anders H-J, Davis JM, Thurau K. Nephron Protection in Diabetic Kidney Disease. *N Engl J Med.*

24. November 2016;375(21):2096–8.
16. Vallon V. The mechanisms and therapeutic potential of SGLT2 inhibitors in diabetes mellitus. *Annu Rev Med.* 2015;66:255–70.
17. van Bommel EJM, Muskiet MHA, Tonneijck L, Kramer MHH, Nieuwdorp M, van Raalte DH. SGLT2 Inhibition in the Diabetic Kidney-From Mechanisms to Clinical Outcome. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 3. April 2017;12(4):700–10.
18. Herold G. *Innere Medizin.* 2015.
19. Komenda P, Lavalley B, Ferguson TW, Tangri N, Chartrand C, McLeod L, u. a. The Prevalence of CKD in Rural Canadian Indigenous Peoples: Results From the First Nations Community Based Screening to Improve Kidney Health and Prevent Dialysis (FINISHED) Screen, Triage, and Treat Program. *Am J Kidney Dis.* Oktober 2016;68(4):582–90.
20. Thomas B, Matsushita K, Abate KH, Al-Aly Z, Ärnlöv J, Asayama K, u. a. Global Cardiovascular and Renal Outcomes of Reduced GFR. *J Am Soc Nephrol.* Juli 2017;28(7):2167–79.
21. Foley RN. Clinical Epidemiology of Cardiovascular Disease in Chronic Renal Disease. *J Ren Care.* Mai 2010;36 Suppl 1:4–8.
22. de Jager DJ, Grootendorst DC, Jager KJ, et al. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis. *JAMA.* Oktober 2009;302(16):1782–9.
23. Chan MR, Dall AT, Fletcher KE, Lu N, Trivedi H. Outcomes in Patients with Chronic Kidney Disease Referred Late to Nephrologists: A Meta-analysis. *Am J Med.* Dezember 2007;120(12):1063-1070.e2.
24. Sumida K, Kovesdy CP. Disease Trajectories Before ESRD: Implications for Clinical Management. *Semin Nephrol.* März 2017;37(2):132–43.
25. Rosansky SJ, Clark WF, Eggers P, Glassock RJ. Initiation of dialysis at higher GFRs: is the apparent rising tide of early dialysis harmful or helpful? *Kidney Int.* August 2009;76(3):257–61.
26. Cooper BA, Branley P, Bulfone L, Collins JF, Craig JC, Fraenkel MB, u. a. A Randomized, Controlled Trial of Early versus Late Initiation of Dialysis. *N Engl J Med.* 12. August 2010;363(7):609–19.
27. Molnar MZ, Ojo AO, Bunnapradist S, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Timing of dialysis initiation in transplant-naive and failed transplant patients. *Nat Rev Nephrol.* Mai 2012;8(5):284–92.
28. Tattersall J, Dekker F, Heimbürger O, Jager KJ, Lameire N, Lindley E, u. a. When to start dialysis: updated guidance following publication of the Initiating Dialysis Early and Late (IDEAL) study. *Nephrol Dial Transplant.* 1. Juli 2011;26(7):2082–6.
29. Wright S, Klausner D, Baird B, Williams ME, Steinman T, Tang H, u. a. Timing of Dialysis Initiation and Survival in ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 1. Oktober 2010;5(10):1828–35.
30. Rosansky SJ, Eggers P, Jackson K, Glassock R, Clark WF. Early Start of Hemodialysis May Be Harmful. *Arch Intern Med.* 14. März 2011;171(5):396–403.
31. Susantitaphong P, Altamimi S, Ashkar M, Balk EM, Stel VS, Wright S, u. a. GFR at Initiation of Dialysis and Mortality in CKD: A Meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* Juni 2012;59(6):829–40.
32. Leurs P, Machowska A, Lindholm B. Timing of Dialysis Initiation: When to Start? Which Treatment? *J Ren Nutr.* März 2015;25(2):238–41.
33. Lee MB, Bargman JM. Survival by Dialysis Modality—Who Cares? *Clin J Am Soc Nephrol.* 6.

Juni 2016;11(6):1083–7.

34. Gorodetskaya I, Zenios S, Mcculloch CE, Bostrom A, Hsu C-Y, Bindman AB, u. a. Health-related quality of life and estimates of utility in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 1. Dezember 2005;68(6):2801–8.
35. Grassmann A, Gioberge S, Moeller S, Brown G. ESRD patients in 2004: global overview of patient numbers, treatment modalities and associated trends. *Nephrol Dial Transplant.* 1. Dezember 2005;20(12):2587–93.
36. Tordoir J, Canaud B, Haage P, Konner K, Basci A, Fouque D, u. a. EBPG on Vascular Access. *Nephrol Dial Transplant.* 1. Mai 2007;22(Supplement 2):ii88–117.
37. Cabrera VJ, Hansson J, Klinger AS, Finkelstein FO. Symptom Management of the Patient with CKD: The Role of Dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 3. April 2017;12(4):687–93.
38. Cameron JL, Whiteside C, Katz J, Devins GM. Differences in quality of life across renal replacement therapies: A meta-analytic comparison. *Am J Kidney Dis.* April 2000;35(4):629–37.
39. Iyasere OU, Brown EA, Johansson L, Huson L, Smee J, Maxwell AP, u. a. Quality of Life and Physical Function in Older Patients on Dialysis: A Comparison of Assisted Peritoneal Dialysis with Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 7. März 2016;11(3):423–30.
40. VanBiesen W, Vanholder RC, Veys N, Dhondt A, Lameire NH. An Evaluation of an Integrative Care Approach for End-Stage Renal Disease Patients. *J Am Soc Nephrol JASN.* Januar 2000;11(1):116–25.
41. 2013 Atlas of CKD & ESRD. Verfügbar unter: <https://www.usrds.org/atlas13.aspx>
42. Carson RC, Juszcak M, Davenport A, Burns A. Is Maximum Conservative Management an Equivalent Treatment Option to Dialysis for Elderly Patients with Significant Comorbid Disease? *Clin J Am Soc Nephrol.* 1. Oktober 2009;4(10):1611–9.
43. Morton RL, Webster AC, McGeechan K, Howard K, Murtagh FEM, Gray NA, u. a. Conservative Management and End-of-Life Care in an Australian Cohort with ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 7. Dezember 2016;11(12):2195–203.
44. Verberne WR, Geers ABMT, Jellema WT, Vincent HH, van Delden JJM, Bos WJW. Comparative Survival among Older Adults with Advanced Kidney Disease Managed Conservatively Versus with Dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 7. April 2016;11(4):633–40.
45. Davies SJ, Russell L, Bryan J, Phillips L, Russell GI. Comorbidity, urea kinetics, and appetite in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: Their interrelationship and prediction of survival. *Am J Kidney Dis.* August 1995;26(2):353–61.
46. Brown MA, Collett GK, Josland EA, Foote C, Li Q, Brennan FP. CKD in Elderly Patients Managed without Dialysis: Survival, Symptoms, and Quality of Life. *Clin J Am Soc Nephrol.* 6. Februar 2015;10(2):260–8.
47. Wong CF, McCarthy M, Howse MLP, Williams PS. Factors Affecting Survival in Advanced Chronic Kidney Disease Patients Who Choose Not to Receive Dialysis. *Ren Fail.* Januar 2007;29(6):653–9.
48. Chandna SM, Da Silva-Gane M, Marshall C, Warwicker P, Greenwood RN, Farrington K. Survival of elderly patients with stage 5 CKD: comparison of conservative management and renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 1. Mai 2011;26(5):1608–14.



49. Murtagh FEM, Marsh JE, Donohoe P, Ekbal NJ, Sheerin NS, Harris FE. Dialysis or not? A comparative survival study of patients over 75 years with chronic kidney disease stage 5. *Nephrol Dial Transplant*. 20. April 2007;22(7):1955–62.
50. Ellam T, El-Kossi M, Prasanth KC, El-Nahas M, Khwaja A. Conservatively managed patients with stage 5 chronic kidney disease--outcomes from a single center experience. *QJM*. 1. August 2009;102(8):547–54.
51. O'Connor NR, Kumar P. Conservative Management of End-Stage Renal Disease without Dialysis: A Systematic Review. *J Palliat Med*. Februar 2012;15(2):228–35.
52. Raghavan D, Holley JL. Conservative Care of the Elderly CKD Patient: A Practical Guide. *Adv Chronic Kidney Dis*. Januar 2016;23(1):51–6.
53. Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, Bello A, Browne S, Jadhav D, u. a. Systematic Review: Kidney Transplantation Compared With Dialysis in Clinically Relevant Outcomes: Systematic Review of Kidney Transplantation. *Am J Transplant*. Oktober 2011;11(10):2093–109.
54. Evans RW, Manninen DL, Garrison LP, Hart LG, Blagg C, Gutman RA, u. a. The quality of life of patients with end-stage renal disease. *N Engl J Med*. 1985;312(9):553–9.
55. Oniscu GC. Impact of Cadaveric Renal Transplantation on Survival in Patients Listed for Transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 27. April 2005;16(6):1859–65.
56. Ulrich Kuhlmann, Joachim Böhrer, Friedrich C. Luft, Mark Dominik Alscher, Ulrich Kunzendorf. *Nephrologie: Pathophysiologie - Klinik - Nierenersatzverfahren*. 6. Auflage. 2015.
57. The European Renal Best Practice (ERBP) Transplantation guideline development group, Abramowicz D, Cochat P, Claas F, Dudley C, Harden P, u. a. The European Renal Best Practice (ERBP) Transplantation guideline development group. *Nephrol Dial Transplant*. 1. August 2013;28(suppl\_2):ii1–71.
58. Chapter 4 - Kidney - Eurotransplant Kidney Allocation System (ETKAS ) and Eurotransplant Senior Program (ESP). *Eurotransplant Man*. 2018;3–34.
59. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LYC, u. a. Comparison of Mortality in All Patients on Dialysis, Patients on Dialysis Awaiting Transplantation, and Recipients of a First Cadaveric Transplant. *N Engl J Med*. 2. Dezember 1999;341(23):1725–30.
60. Cohen B, Smits JM, Haase B, Persijn G, Vanrenterghem Y, Frei U. Expanding the donor pool to increase renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 1. Januar 2005;20(1):34–41.
61. Frei U, Noeldeke J, Machold-Fabrizii V, Arbogast H, Margreiter R, Fricke L, u. a. Prospective Age-Matching in Elderly Kidney Transplant Recipients—A 5-Year Analysis of the Eurotransplant Senior Program. *Am J Transplant*. 31. Oktober 2007;0(0):071105081616014-???
62. Port FK, Bragg-gresham JL, Metzger RA, Dykstra DM, Gillespie BW, Young EW, u. a. Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors. *Transplantation*. 15. November 2002;74(9):1281–6.
63. Merion RM, Ashby VB, Wolfe RA, Distant DA, Hulbert-Shearon TE, Metzger RA, u. a. Deceased-Donor Characteristics and the Survival Benefit of Kidney Transplantation. *JAMA*. Dezember 2005;294(21):2726–33.
64. Dahmane D, Audard V, Hiesse C, Pessione F, Bentaarit B, Barrou B, u. a. Retrospective follow-up of transplantation of kidneys from 'marginal' donors. *Kidney Int*. Februar 2006;69(3):546–52.

65. Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriesche H-U, Okechukwu CN, Wolfe RA, Leichtman AB, u. a. Survival in Recipients of Marginal Cadaveric Donor Kidneys Compared with Other Recipients and Wait-Listed Transplant Candidates. *J Am Soc Nephrol.* 1. März 2001;12(3):589–97.
66. Stratta RJ, Rohr MS, Sundberg AK, Farney AC, Hartmann EL, Moore PS, u. a. Intermediate-Term Outcomes With Expanded Criteria Deceased Donors in Kidney Transplantation: A Spectrum or Specter of Quality? *Ann Surg.* Mai 2006;243(5):594–603.
67. Pérez-Sáez MJ, Montero N, Redondo-Pachón D, Crespo M, Pascual J. Strategies for an Expanded Use of Kidneys From Elderly Donors: Transplantation. *April 2017;101(4):727–45.*
68. Pascual J, Zamora J, Pirsch JD. A Systematic Review of Kidney Transplantation From Expanded Criteria Donors. *Am J Kidney Dis.* 1. September 2008;52(3):553–86.
69. Persson NH, Omnell Persson M, Ekberg H, Källén R, Waldner A. Renal transplantation from marginal donors: results and allocation strategies. *Transplant Proc.* November 2001;33(7–8):3759–61.
70. Lovén C, Nordén G, Nyberg G. Impact of cadaveric renal donor morbidity on long-term graft function. *Transpl Int.* 1. Dezember 2002;16(12):857–60.
71. Schold JD, Kaplan B, Baliga RS, Meier-Kriesche H-U. The Broad Spectrum of Quality in Deceased Donor Kidneys. *Am J Transplant.* April 2005;5(4):757–65.
72. Chavalitdhamrong D, Gill J, Takemoto S, Madhira BR, Cho YW, Shah T, u. a. Patient and Graft Outcomes from Deceased Kidney Donors Age 70 Years and Older: An Analysis of the Organ Procurement Transplant Network/United Network of Organ Sharing Database: Transplantation. *Juni 2008;85(11):1573–9.*
73. Hernandez RA, Malek SK, Milford EL, Finlayson SRG, Tullius SG. The Combined Risk of Donor Quality and Recipient Age: Higher-Quality Kidneys May Not Always Improve Patient and Graft Survival. *Transplantation.* November 2014;98(10):1069–76.
74. Moers C, Kornmann NSS, Leuvenink HGD, Ploeg RJ. The Influence of Deceased Donor Age and Old-for-Old Allocation on Kidney Transplant Outcome: Transplantation. *August 2009;88(4):542–52.*
75. Johnston TD, Thacker LR, Jeon H, Lucas BA, Ranjan D. Sensitivity of expanded-criteria donor kidneys to cold ischaemia time. *Clin Transplant.* August 2004;18(s12):28–32.
76. Smits JMA, Persijn GG, van Houwelingen HC, Claas FHJ, Frei U, all the Eurotransplant Senior Program Centers. Evaluation of the Eurotransplant Senior Program. The Results of the First Year. *Am J Transplant.* August 2002;2(7):664–70.
77. Lloveras J, Arcos E, Comas J, Crespo M, Pascual J. A Paired Survival Analysis Comparing Hemodialysis and Kidney Transplantation From Deceased Elderly Donors Older Than 65 Years: Transplantation. *Mai 2015;99(5):991–6.*
78. Rao PS, Schaubel DE, Guidinger MK, Andreoni KA, Wolfe RA, Merion RM, u. a. A Comprehensive Risk Quantification Score for Deceased Donor Kidneys: The Kidney Donor Risk Index: Transplantation. *Juli 2009;88(2):231–6.*
79. Lee APK, Abramowicz D. Is the Kidney Donor Risk Index a step forward in the assessment of deceased donor kidney quality? *Nephrol Dial Transplant.* August 2015;30(8):1285–90.
80. Fijter JWD, Mallat MJK, Doxiadis IIN, Ringers J, Rosendaal FR, Claas FHJ, u. a. Increased Immunogenicity and Cause of Graft Loss of Old Donor Kidneys. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:1538–46.
81. Martins PNA, Pratschke J, Pascher A, Fritsche L, Frei U, Neuhaus P, u. a. Age and Immune

Response in Organ Transplantation: Transplantation. Januar 2005;79(2):127–32.

82. Shi Y-Y, Hesselink DA, van Gelder T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of immunosuppressive drugs in elderly kidney transplant recipients. *Transplant Rev.* Oktober 2015;29(4):224–30.
83. Antonieta Azancot M, Moreso F, Salcedo M, Cantarell C, Perello M, Torres IB, u. a. The reproducibility and predictive value on outcome of renal biopsies from expanded criteria donors. *Kidney Int.* Mai 2014;85(5):1161–8.
84. Hart A, Smith JM, Skeans MA, Gustafson SK, Stewart DE, Cherikh WS, u. a. Kidney. *Am J Transplant.* Januar 2016;16(S2):11–46.
85. Remuzzi G, Cravedi P, Perna A, Dimitrov BD, Turturro M, Locatelli G, u. a. Long-Term Outcome of Renal Transplantation from Older Donors. *N Engl J Med.* 26. Januar 2006;354(4):343–52.
86. Oberhuber R. Der Remuzzi-Score: Implikation für die Doppelnierentransplantation. *Nephro Scr* [Internet]. 2016; Verfügbar unter: <https://www.medmedia.at/nephro-script/der-remuzzi-score-implikation-fuer-die-doppelnierentransplantation/>
87. Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Immunosuppression in elderly renal transplant recipients: are current regimens too aggressive? *Drugs Aging.* 2001;18(10):751–9.
88. Peeters LEJ, Andrews LM, Hesselink DA, de Winter BCM, van Gelder T. Personalized immunosuppression in elderly renal transplant recipients. *Pharmacol Res.* April 2018;130:303–7.
89. Jacobson PA, Schladt D, Oetting WS, Leduc R, Guan W, Matas AJ, u. a. Lower Calcineurin Inhibitor Doses in Older Compared to Younger Kidney Transplant Recipients Yield Similar Troughs. *Am J Transplant.* Dezember 2012;12(12):3326–36.
90. Linkermann A, Hackl MJ, Kundendorf U, Walczak H, Krautwald S, Jevnikar AM. Necroptosis in Immunity and Ischemia-Reperfusion Injury: Necroptosis in IRI. *Am J Transplant.* November 2013;13(11):2797–804.
91. von Andrian UH, Mackay CR. T-Cell Function and Migration — Two Sides of the Same Coin. Mackay IR, Rosen FS, Herausgeber. *N Engl J Med.* 5. Oktober 2000;343(14):1020–34.
92. Wiseman AC. Immunosuppressive Medications. *Clin J Am Soc Nephrol.* 5. Februar 2016;11(2):332–43.
93. Wang D, Matsumoto R, You Y, Che T, Lin X-Y, Gaffen SL, u. a. CD3/CD28 Costimulation-Induced NF- $\kappa$ B Activation Is Mediated by Recruitment of Protein Kinase C- $\gamma$ , Bcl10, and I $\kappa$ B Kinase to the Immunological Synapse through CARMA1. *Mol Cell Biol.* 1. Januar 2004;24(1):164–71.
94. Halloran P. Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation. *N Engl J Med.* 2004;351:2715–29.
95. Gralla J, Wiseman AC. The Impact of IL2ra Induction Therapy in Kidney Transplantation Using Tacrolimus- and Mycophenolate-Based Immunosuppression: Transplantation. September 2010;90(6):639–44.
96. Nashan B, Amlot P, Schmidt A-G, Abeywickrama K, Souillou J-P. Randomised trial of basiliximab versus placebo for control of acute cellular rejection in renal allograft recipients. Moore R, Herausgeber. *The Lancet.* Oktober 1997;350(9086):1193–8.
97. Ponticelli C, Yussim A, Cambi V, Legendre C, Rizzo G, Salvadori M, u. a. A randomized, double-blind trial of basiliximab immunoprophylaxis plus triple therapy in kidney transplant recipients.

Transplantation. 15. Oktober 2001;72(7):1261–7.

98. Kahan B, Rajagopalan P, Hall M. Reduction of the occurrence of acute cellular rejection among renal allograft recipients treated with basiliximab, a chimeric anti-interleukin-2-receptor monoclonal antibody. United States Simulect Renal Study Group. *Transplantation*. 27. Januar 1999;67(2):276–84.
99. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory Action of Glucocorticoids — New Mechanisms for Old Drugs. *N Engl J Med*. 20. Oktober 2005;353(16):1711–23.
100. Fauci AS. Glucocorticosteroid Therapy: Mechanisms of Action and Clinical Considerations. *Ann Intern Med*. 1. März 1976;84(3):304.
101. Noel C, Abramowicz D, Durand D, Mourad G, Lang P, Kessler M, u. a. Daclizumab versus Antithymocyte Globulin in High-Immunological-Risk Renal Transplant Recipients. *J Am Soc Nephrol*. 1. Juni 2009;20(6):1385–92.
102. Genestier L, Fournel S, Flacher M, Assossou O, Revillard J-P, Bonnefoy-Berard N. Induction of Fas (Apo-1, CD95)-Mediated Apoptosis of Activated Lymphocytes by Polyclonal Antithymocyte Globulins. *Blood*. 1. April 1998;91(7):2360–8.
103. Zand M, Vo T, Felgar R, Liesveld J, Pellegrin T, Bozorgzadeh A, u. a. Polyclonal rabbit antithymocyte globulin triggers B-cell and plasma cell apoptosis by multiple pathways. *Transplantation*. 15. Juni 2005;79(11):1507–15.
104. Prévile X, Flacher M, LeMauff B, Beauchard S, Davelu P, Tiollier J, u. a. Mechanisms involved in Antithymocyte globulin immunosuppressive activity in a nonhuman primate model. *Transplantation*. 15. Februar 2001;71(3):460–8.
105. Hammer C, Thein E. Visualization of the effect of polyclonal antithymocyte globulins on adhesion of leukocytes. *Transplant Proc*. September 2002;34(6):2486–7.
106. Brennan D, Flavin K, Lowell J, Howard T, Shenoy S, Burgess S, u. a. A randomized, double-blinded comparison of Thymoglobulin versus Atgam for induction immunosuppressive therapy in adult renal transplant recipients. *Transplantation*. 15. April 1999;67(7):1011–8.
107. Beiras-Fernandez A, Thein E, Chappel D, Gallego R, Fernandez-Roel D, Kemming G, u. a. Polyclonal anti-thymocyte globulins influence apoptosis in reperfused tissues after ischaemia in a non-human primate model. *Transpl Int*. September 2004;17(8):453–7.
108. Brennan DC, Daller JA, Lake KD, Cibrik D, Del Castillo D. Rabbit Antithymocyte Globulin versus Basiliximab in Renal Transplantation. *N Engl J Med*. 9. November 2006;355(19):1967–77.
109. Kim MJ, Tsinalis D, Franz S, Binet I, Gürke L, Mihatsch MJ, u. a. ATG-Fresenius or daclizumab induction therapy in immunologically high risk kidney recipients: a prospective randomized pilot trial. *Ann Transplant*. 2008;13(4):21–7.
110. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gürkan A, u. a. Reduced Exposure to Calcineurin Inhibitors in Renal Transplantation. *N Engl J Med*. 2007;357:2562–75.
111. Huai Q, Kim H-Y, Liu Y, Zhao Y, Mondragon A, Liu JO, u. a. Crystal structure of calcineurin–cyclophilin– cyclosporin shows common but distinct recognition of immunophilin–drug complexes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 17. September 2002;99(19):12037–42.
112. Malvezzi P, Rostaing L. The safety of calcineurin inhibitors for kidney-transplant patients. *Expert Opin Drug Saf*. 3. Oktober 2015;14(10):1531–46.
113. Bobadilla NA, Gamba G. New insights into the pathophysiology of cyclosporine nephrotoxicity:

a role of aldosterone. *Am J Physiol-Ren Physiol.* Juli 2007;293(1):F2–9.

114. Palestine AG, Austin HA, Balow JE, Antonovych TT, Sabnis SG, Preuss HG, u. a. Renal Histopathologic Alterations in Patients Treated with Cyclosporine for Uveitis. *N Engl J Med.* 15. Mai 1986;314(20):1293–8.

115. Randhawa PS, Shapiro R, Jordan ML, Starzl TE, Demetris AJ. The Histopathological Changes Associated with Allograft Rejection and Drug Toxicity in Renal Transplant Recipients Maintained on FK506. *Am J Surg Pathol.* Januar 1993;17(1):60–8.

116. Morozumi K, Takeda A, Uchida K, Mihatsch M. Cyclosporine nephrotoxicity: how does it affect renal allograft function and transplant morphology? *Transplant Proc.* März 2004;36(2):S251–6.

117. Mihatsch MJ, Kyo M, Morozumi K, Yamaguchi Y, Nicleleit V, Ryffel B. The side-effects of Cyclosporine-A and Tacrolimus. *Clin Nephrol.* Juni 1998;49(6):356–63.

118. Andrés A, Marcén R, Valdés F, Sánchez Plumed J, Solà R, Errasti P, u. a. A randomized trial of basiliximab with three different patterns of cyclosporin A initiation in renal transplant from expanded criteria donors and at high risk of delayed graft function. *Clin Transplant.* Januar 2009;23(1):23–32.

119. Guba M, Rentsch M, Wimmer CD, Uemueksuez A, Illner W-D, Schönermarck U, u. a. Calcineurin-inhibitor avoidance in elderly renal allograft recipients using ATG and basiliximab combined with mycophenolate mofetil. *Transpl Int.* Juli 2008;21(7):637–45.

120. Ekberg H, Bernasconi C, Tedesco-Silva H, Vítko S, Hugo C, Demirbas A, u. a. Calcineurin Inhibitor Minimization in the Symphony Study: Observational Results 3 Years after Transplantation. *Am J Transplant.* August 2009;9(8):1876–85.

121. Giblett E, Anderson J, Cohen F, Pollara B, Meuwissen H. Adenosine-Deaminase deficiency in two patients with severely impaired cellular immunity. *The Lancet.* 18. November 1972;300(7786):1067–9.

122. Allison A. Immunological observations on patients with Lesch-Nyhan syndrome, and on the role of de-novo purine synthesis in lymphocyte transformation. *The Lancet.* Dezember 1975;306(7946):1179–83.

123. Halloran P, Mathew T, Tomlanovich S, Groth C, Hooftman L, Barker C. Mycophenolate mofetil in renal allograft recipients: a pooled efficacy analysis of three randomized, double-blind, clinical studies in prevention of rejection. The International Mycophenolate Mofetil Renal Transplant Study Groups. *Transplantation.* 15. Januar 1997;63(1):39–47.

124. Group EMMCS. Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection. *The Lancet.* 27. Mai 1995;345(8961):1321–5.

125. Hart A, Smith JM, Skeans MA, Gustafson SK, Stewart DE, Cherikh WS, u. a. OPTN/SRTR 2015 Annual Data Report: Kidney. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2017;17 Suppl 1:21–116.

126. Meier-Kriesche HU, Ojo A, Hanson J, Cibrik D, Lake K, Agodoa LY, u. a. Increased immunosuppressive vulnerability in elderly renal transplant recipients. *Transplantation.* 15. März 2000;69(5):885–9.

127. Tullius SG, Milford E. Kidney allocation and the aging immune response. *N Engl J Med.* 7. April 2011;364(14):1369–70.

128. Meier-Kriesche HU, Srinivas TR, Kaplan B. Interaction between acute rejection and recipient

- age on long-term renal allograft survival. *Transplant Proc.* Dezember 2001;33(7–8):3425–6.
129. Opelz G, Döhler B, Collaborative Transplant Study Report. Influence of time of rejection on long-term graft survival in renal transplantation. *Transplantation.* 15. März 2008;85(5):661–6.
130. Nankivell BJ, Alexander SI. Rejection of the Kidney Allograft. Schwartz RS, Herausgeber. *N Engl J Med.* 7. Oktober 2010;363(15):1451–62.
131. Zhang Q, Reed EF. The importance of non-HLA antibodies in transplantation. *Nat Rev Nephrol.* August 2016;12(8):484–95.
132. Brasile L, Rodman E, Shield CF, Clarke J, Cerilli J. The association of antivasculature endothelial cell antibody with hyperacute rejection: a case report. *Surgery.* Mai 1986;99(5):637–40.
133. Dragun D, Müller DN, Bräsen JH, Fritsche L, Nieminen-Kelhä M, Dechend R, u. a. Angiotensin II type 1-receptor activating antibodies in renal-allograft rejection. *N Engl J Med.* 10. Februar 2005;352(6):558–69.
134. Colvin RB. Antibody-Mediated Renal Allograft Rejection: Diagnosis and Pathogenesis. *J Am Soc Nephrol.* 1. April 2007;18(4):1046–56.
135. Willicombe M, Roufosse C, Brookes P, Galliford JW, McLean AG, Dorling A, u. a. Antibody-mediated rejection after alemtuzumab induction: incidence, risk factors, and predictors of poor outcome. *Transplantation.* 27. Juli 2011;92(2):176–82.
136. Feucht HE, Schneeberger H, Hillebrand G, Burkhardt K, Weiss M, Riethmüller G, u. a. Capillary deposition of C4d complement fragment and early renal graft loss. *Kidney Int.* Juni 1993;43(6):1333–8.
137. Loupy A, Hill GS, Suberbielle C, Charron D, Anglicheau D, Zuber J, u. a. Significance of C4d Banff scores in early protocol biopsies of kidney transplant recipients with preformed donor-specific antibodies (DSA). *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* Januar 2011;11(1):56–65.
138. Garces JC, Giusti S, Staffeld-Coit C, Bohorquez H, Cohen AJ, Loss GE. Antibody-Mediated Rejection: A Review. *Ochsner J.* 2017;17(1):46–55.
139. Larsen CP, Morris PJ, Austyn JM. Migration of dendritic leukocytes from cardiac allografts into host spleens. A novel pathway for initiation of rejection. *J Exp Med.* 1. Januar 1990;171(1):307–14.
140. Hagerty DT, Allen PM. Processing and presentation of self and foreign antigens by the renal proximal tubule. *J Immunol Baltim Md 1950.* 15. April 1992;148(8):2324–30.
141. Trowsdale J, Parham P. Mini-review: Defense strategies and immunity-related genes. *Eur J Immunol.* 1. Januar 2004;34(1):7–17.
142. Vella JP, Vos L, Carpenter CB, Sayegh MH. Role of indirect allorecognition in experimental late acute rejection. *Transplantation.* 27. Dezember 1997;64(12):1823–8.
143. Womer KL, Sayegh MH, Auchincloss H. Involvement of the direct and indirect pathways of allorecognition in tolerance induction. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 29. Mai 2001;356(1409):639–47.
144. Csencsits KL, Bishop DK. Contrasting Alloreactive CD4+ and CD8+ T Cells: There's More to It Than MHC Restriction. *Am J Transplant.* 1. Februar 2003;3(2):107–15.
145. Muthukumar T, Dadhania D, Ding R, Snopkowski C, Naqvi R, Lee JB, u. a. Messenger RNA for FOXP3 in the urine of renal-allograft recipients. *N Engl J Med.* 1. Dezember 2005;353(22):2342–51.
146. Li XC, Rothstein DM, Sayegh MH. Costimulatory pathways in transplantation: challenges and

new developments. *Immunol Rev.* Mai 2009;229(1):271–93.

147. Briscoe DM, Alexander SI, Lichtman AH. Interactions between T lymphocytes and endothelial cells in allograft rejection. *Curr Opin Immunol.* 1. Oktober 1998;10(5):525–31.

148. Al-Lamki RS, Wang J, Skepper JN, Thiru S, Pober JS, Bradley JR. Expression of tumor necrosis factor receptors in normal kidney and rejecting renal transplants. *Lab Invest J Tech Methods Pathol.* November 2001;81(11):1503–15.

149. Imagawa DK, Millis JM, Seu P, Olthoff KM, Hart J, Wasef E, u. a. The role of tumor necrosis factor in allograft rejection. III. Evidence that anti-TNF antibody therapy prolongs allograft survival in rats with acute rejection. *Transplantation.* Januar 1991;51(1):57–62.

150. Robertson H, Kirby JA. Post-transplant renal tubulitis: the recruitment, differentiation and persistence of intra-epithelial T cells. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* Januar 2003;3(1):3–10.

151. Kalluri R. EMT: when epithelial cells decide to become mesenchymal-like cells. *J Clin Invest.* Juni 2009;119(6):1417–9.

152. Bonsib SM, Abul-Ezz SR, Ahmad I, Young SM, Ellis EN, Schneider DL, u. a. Acute rejection-associated tubular basement membrane defects and chronic allograft nephropathy. *Kidney Int.* November 2000;58(5):2206–14.

153. Haas M, Loupy A, Lefaucheur C, Roufosse C, Glotz D, Seron D, u. a. The Banff 2017 Kidney Meeting Report: Revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2018;18(2):293–307.

154. Blosser CD, Huverserian A, Bloom RD, Abt PD, Goral S, Thomasson A, u. a. Age, Exclusion Criteria, and Generalizability of Randomized Trials Enrolling Kidney Transplant Recipients. *Transplantation.* 27. April 2011;91(8):858–63.

155. Gill J, Sampaio M, Gill JS, Dong J, Kuo H-T, Danovitch GM, u. a. Induction Immunosuppressive Therapy in the Elderly Kidney Transplant Recipient in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol.* 1. Mai 2011;6(5):1168–78.

156. Sancho Calabuig A, Gavela Martínez E, Kanter Berga J, Beltrán Calatán S, Avila Bernabeu AI, Pallardó Mateu LM. Safety and Efficacy of Induction Treatment with Low Thymoglobulin Doses in Kidney Transplantation from Expanded-Criteria Donors. *Transplant Proc.* Januar 2015;47(1):50–3.

157. Hardinger KL, Brennan DC, Schnitzler MA. Rabbit Antithymocyte Globulin Is More Beneficial in Standard Kidney Than In Extended Donor Recipients: *Transplantation.* Mai 2009;87(9):1372–6.

158. Matthias Neuböck. Retrospective evaluation of the rate of infectious complications in recipients of expanded-criteria donor kidney transplants. *Medizinische Universität Graz;* 2018.

159. Querard A-H, Foucher Y, Combescure C, Dantan E, Larmet D, Lorent M, u. a. Comparison of survival outcomes between Expanded Criteria Donor and Standard Criteria Donor kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* April 2016;29(4):403–15.

160. Schold JD. Which Renal Transplant Candidates Should Accept Marginal Kidneys in Exchange for a Shorter Waiting Time on Dialysis? *Clin J Am Soc Nephrol.* 19. April 2006;1(3):532–8.

161. Molnar MZ, Streja E, Kovesdy CP, Shah A, Huang E, Bunnapradist S, u. a. Age and the

associations of living donor and expanded criteria donor kidneys with kidney transplant outcomes. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* Juni 2012;59(6):841–8.

162. Rao PS, Merion RM, Ashby VB, Port FK, Wolfe RA, Kayler LK. Renal transplantation in elderly patients older than 70 years of age: results from the Scientific Registry of Transplant Recipients. *Transplantation.* 27. April 2007;83(8):1069–74.