

Aus dem Institut für Transfusionsmedizin der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. Siegfried Görg

**Inzidenz und Ursachen zusätzlicher HLA-Antikörper bei
Patienten auf der Warteliste für eine
Nierentransplantation**

Inauguraldissertation

zur

**Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin -**

vorgelegt von

Eva-Marie Pfaff

aus Stuttgart

Lübeck 2021

1. Berichterstatterin/Berichterstatter:	PD Dr. Malte Ziemann
2. Berichterstatterin/Berichterstatter:	Prof. Dr. Boris Perras
Tag der mündlichen Prüfung:	25.03.2022
Zum Druck genehmigt:	Lübeck, 25.03.2022
Promotionskommission der Sektion Medizin	

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1</i> <i>Bead-Array-basiertes Testverfahren</i>	- 16 -
<i>Abbildung 2</i> <i>Darstellung der Zeiträume für Risikofaktoren und Trigger</i>	- 18 -
<i>Abbildung 3</i> <i>Verlauf der PRA-Werte bei Patient 1</i>	- 24 -
<i>Abbildung 4</i> <i>Verlauf der PRA-Werte bei Patient 2</i>	- 24 -
<i>Abbildung 5</i> <i>Verlauf der PRA-Werte bei Patient 3</i>	- 25 -
<i>Abbildung 6</i> <i>Verlauf der PRA-Werte bei Patient 4</i>	- 25 -
<i>Abbildung 7</i> <i>Resultate des LCT-Screenings bei Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation</i>	- 31 -
<i>Abbildung 8</i> <i>Jährliche Inzidenz von LCT-PRA Anstiegen bei Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation aufgeteilt nach Geschlecht, Jahr auf der Warteliste, Dekade und Vortransplantation.</i>	- 35 -
<i>Abbildung 9</i> <i>Jährliche Inzidenz erhöhter LCT-PRA entsprechend der Kombination von Risikofaktoren</i>	- 36 -
<i>Abbildung 10</i> <i>Im Jahr vor den LCT-PRA-Anstiegen identifizierte Trigger nach Subgruppe</i>	- 40 -
<i>Abbildung 11</i> <i>Verteilung der Trigger nach Zeit auf der Warteliste</i>	- 41 -
<i>Abbildung 12</i> <i>Häufigkeit eines Triggers nach Zeit auf der Warteliste für vortransplantierte Patienten</i>	- 42 -

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1</i> <i>Multivariate Analyse der Risikofaktoren für einen Anstieg des LCT-PRA</i>	<i>- 34 -</i>
<i>Tabelle 2</i> <i>Patienten mit Entfernung eines Transplantates/Transplantation und weitere Trigger</i>	<i>- 37 -</i>
<i>Tabelle 3</i> <i>Trigger im Zeitraum von einem Jahr vor dem Vorwert des Anstieges bis zum Anstieg des LCT-PRA zwischen 2000 und 2019</i>	<i>- 39 -</i>
<i>Tabelle 4</i> <i>Festphase und LCT-Resultate bei wiederholten HLA-Antikörper-Testen bei Männern ohne bekannte HLA-Immunisierung.</i>	<i>- 44 -</i>

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	3
Tabellenverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	7
1. Einleitung	- 8 -
1.1 Nierentransplantation	- 9 -
1.2 Humane Leukozyten-Antigene (HLA)	- 10 -
1.2.1 HLA-Gene	- 10 -
1.2.1.1 MHC-Klasse-I	- 10 -
1.2.1.2 MHC-Klasse-II	- 11 -
1.2.2 HLA-Antikörper und immunisierende Ereignisse	- 11 -
1.2.3 Rolle in der Transplantationsmedizin	- 12 -
1.3 HLA-Antikörper-Screening	- 13 -
1.3.1 Screening-Intervalle	- 13 -
1.3.2 Screening-Verfahren	- 14 -
1.3.2.1 Lymphozytotoxizitätstest	- 14 -
1.3.2.2 ELISA	- 15 -
1.3.2.3 Bead Array	- 16 -
1.3.3 Bedeutung und Vergleich der Methoden	- 17 -
1.3.4 Ursachen der Detektion neuer HLA-Antikörper	- 18 -
1.4 Zielsetzung	- 19 -
2. Methodik	- 20 -
2.1 Patientenkollektiv	- 20 -
2.1.1 Datenerfassung	- 20 -
2.1.2 Proben	- 21 -
2.1.3 Methoden der Testung auf HLA-Antikörper	- 21 -
2.1.4 Anstiege des LCT-PRA	- 22 -
2.1.4.1 Identifikation von LCT-PRA Anstiegen	- 22 -
2.1.4.2 Ermittlung von Risikofaktoren und Triggern	- 26 -
2.1.4.2.1 Ermittlung von Risikofaktoren	- 26 -
2.1.4.2.2 Ermittlung von Triggern	- 26 -
2.2 Inzidenz von HLA-Antikörpern bei nicht-vorimmunisierten Männern	- 28 -
2.2.1 Definition von nicht-vorimmunisierten Männern	- 28 -
2.2.2 Auftreten von HLA-Antikörpern	- 28 -
2.2.3 Auswertung von Triggern	- 28 -
2.3 Statistik	- 29 -
2.4 Ethik	- 29 -

3. Ergebnisse	- 30 -
3.1 Patienten und Proben	- 30 -
3.2 Identifikation von LCT-PRA-Anstiegen	- 30 -
3.2.1 Spezifitäten	- 32 -
3.2.2 Risikofaktoren für einen LCT-PRA-Anstieg	- 32 -
3.2.2.1 Vortransplantationen	- 32 -
3.2.2.1.1 Effekt von Vortransplantationen nach Zeit auf der Warteliste	- 32 -
3.2.2.2. Frauen	- 33 -
3.2.2.2.1 Schwangerschaften	- 33 -
3.2.2.3 Nicht vortransplantierte Männer	- 33 -
3.2.2.4 Jahrzehnte	- 33 -
3.2.2.5 Multivariate Analyse	- 34 -
3.2.3 Trigger für einen LCT-PRA-Anstieg	- 37 -
3.2.3.1. Transfusionen	- 37 -
3.2.3.2 Transplantatentfernung und Transplantation	- 37 -
3.2.3.3 Schwere Infektionen	- 38 -
3.2.3.4 Reduktion der Immunsuppression	- 38 -
3.2.3.5 Operative Eingriffe	- 38 -
3.2.3.6 Schwangerschaft	- 38 -
3.2.3.7 Kein Trigger	- 39 -
3.2.3.8. Trigger aufgeteilt nach Subgruppen	- 40 -
3.2.3.8.1 Trigger für vortransplantierte Patienten	- 40 -
3.2.3.8.2 Trigger für nicht vortransplantierte Patienten	- 40 -
3.2.3.9 Trigger nach Zeit auf der Warteliste	- 41 -
3.2.3.9.1. Subgruppenanalyse zu vortransplantierten Patienten	- 41 -
3.3 Inzidenz von HLA-Antikörpern bei nicht-vorimmunisierten Männer	- 43 -
4. Diskussion	- 45 -
5. Zusammenfassung	- 60 -
6. Literaturverzeichnis	- 61 -
7. Anhänge	- 67 -
8. Danksagungen	- 69 -
9. Lebenslauf	- 70 -

Abkürzungsverzeichnis

ASHI	American Society for Histocompatibility and Immunogenetics
CD	Cluster of Differentiation
CMV	Cytomegalievirus
DNA	Deoxyribonucleic acid
DSA	donor-specific antibodies
DTT	Dithiothreithol
EDTA	Ethyldiamintetraacetat
EDV	Elektronische Datenverarbeitung
EK	Erythrozyten-Konzentrate
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
ET	Eurotransplant
Fc	Fragment crystallisable
HLA	Humanes Leukozytenantigen
Ig	Immunglobulin
LCT	Lymphozyten-zytotoxizitätstest
MHC	Major histocompatibility complex
OPTN	Organ Procurement and Transplantation Network
pNPP	para-Nitrophenylphosphat
PRA	panel-reactive antibody
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
UNOS	United Network for Organ Sharing

1. Einleitung

Für viele Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz markiert eine Nierentransplantation den Start in ein neues Leben. Ende 2020 befanden sich über 7000 Menschen deutschlandweit auf der Warteliste für die Transplantation einer Niere.¹ Andere Nierenersatzverfahren wie Hämo- oder Peritonealdialyse haben zwar ihren berechtigten Stellenwert in der Therapie einer terminalen Niereninsuffizienz, können aber dem Patienten nicht die gleiche Lebensqualität bieten wie ein neues Organ.²

Einmal transplantiert kann eine Niere unter optimalen Bedingungen durchschnittlich bis zu 15 Jahren halten und für den Empfänger einen Alltag abseits der Dialyse ermöglichen.³ Transplantierte Patienten zeigen eine geringere Mortalität im Vergleich zu Dialysepatienten.⁴ Das Spenden eines Organs ist ein emotional geladenes Thema, welches auch politisch immer neue Wellen schlägt. Allein die 2018 aufgekommene Diskussion, ob die erweiterte Zustimmungsregelung durch die Widerspruchsregelung zu ersetzen sei, zeigt die vielen Facetten dieses komplexen Themas. Bemerkenswert ist aber auch die große Diskrepanz zwischen der Zahl der Menschen, die aktuell bereit sind, ein Organ lebend oder postmortem zu spenden und denjenigen, die es benötigen.

Daher gilt es für jede Nierentransplantation optimale Bedingungen zu schaffen, wobei den HLA-Merkmalen des Spenders und Empfängers eine besondere Bedeutung zukommt. Wenn ein Empfänger bereits HLA-Antikörper ausgebildet hat, kann das entscheidende Nachteile für den Erfolg der Transplantation bergen.⁵ Patienten, die sich auf der Warteliste für eine Nierentransplantation befinden, werden daher regelmäßig auf HLA-Antikörper untersucht. In welchen Abständen diese Untersuchungen stattfinden sollen und auf welche anamnestischen Ereignisse es zu achten gilt, ist Gegenstand dieser Arbeit.

1.1 Nierentransplantation

Die Entscheidung für die Aufnahme eines Patienten auf die bundeseinheitliche Warteliste für eine Nierentransplantation trifft innerhalb eines Transplantationszentrums eine interdisziplinäre und organspezifische Transplantationskonferenz.⁶ Die Vermittlung eines Organs erfolgt in Deutschland durch Eurotransplant, eine gemeinnützige Stiftung, die über Ländergrenzen Organe nach Blutgruppen- und HLA-Merkmalen vermittelt. Neben Deutschland sind auch Österreich, Slowenien, Kroatien, Ungarn, Belgien, die Niederlande und Luxemburg Mitglieder.

Postmortal gespendete Nieren werden blutgruppenidentisch transplantiert, bei hochimmunisierten Patienten kann auch blutgruppenkompatibel vermittelt werden. Um eine lange Überlebenszeit des Organs zu erreichen, sollte eine möglichst hohe Übereinstimmung der HLA-Merkmale zwischen Spender und Empfänger vorliegen. Auf Grund der hohen Polymorphie des HLA-Systems kann eine vollständige Übereinstimmung aber in der Regel nicht erreicht werden. Patienten müssen vor Transplantation der Posttransplantations-Behandlung zustimmen, die eine intensive Therapie mit Immunsuppressiva beinhaltet. Diese ist nötig, um eine Abstoßung des Organs aufgrund zellulärer Rejektion oder schneller Ausbildung von HLA-Antikörpern zu verhindern, birgt aber auch ein Risiko für schwere Infektionen.

1.2 Humane Leukozyten-Antigene (HLA)

Der Erfolg einer Transplantation ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Ein ausschlaggebender ist die Übereinstimmung der HLA-Merkmale zwischen Spender und Empfänger. Jede Diskrepanz zwischen diesen Genen birgt das Risiko einer Ausbildung von Antikörpern.

1.2.1 HLA-Gene

Alle Wirbeltiere besitzen Gene, die für einen Haupthistokompatibilitätskomplex (major histocompatibility complex, MHC) kodieren. Dieser ist relevant für die Identifizierung körperfremder und körperfährdender Strukturen. Es handelt sich dabei um Gene, die für Proteine kodieren, welche Antigene auf der Zelloberfläche präsentieren. Dabei wird unterschieden in MHC Klasse I und MHC Klasse II. Bei dem Menschen werden diese Gene auch als HLA-System (Humane Leukozytenantigen-System) bezeichnet, da die Antigen-präsentierenden Proteine zunächst auf der Oberfläche von Leukozyten entdeckt wurden.

1.2.1.1 MHC-Klasse-I

Die HLA-I-Gene kodieren für MHC-I-Proteine. Diese Proteine befinden sich auf allen kernhaltigen Zellen und präsentieren Bruchstücke intrazellulär produzierter, zelleigener oder viraler Proteine. An diesen Komplex aus MHC-I-Rezeptor und präsentiertem Antigen können zytotoxische T-Zellen (auch T-Killerzellen genannt) mit ihrem CD8-Rezeptor binden. Wenn diese Zellen körperfremdes Material erkennen, z.B. bei virusbefallen oder entarteten Zellen, wird eine Signalkette aktiviert und die betroffene Zelle wird zerstört. Wenn Bruchstücke körpereigener Proteine präsentiert werden, binden die T-Zellen meistens nicht. Dieses Phänomen wird Selbsttoleranz genannt.

Die HLA-I-Gene werden in die klassischen (Ia) und nicht-klassischen (Ib) Gruppen unterteilt. Die Gruppe der Ia-HLA-I-Gene besteht aus den Transplantationsgenen HLA-A, -B und -C. Zu Ib-HLA-I-Gruppe gehören HLA-E, -F und -G, deren Funktion nicht endgültig geklärt ist. Erwähnenswert ist HLA-G, welches vermutlich dafür verantwortlich ist, dass der Fetus bei einer schwangeren Frau nicht als körperfremd erkannt und abgestoßen wird.

1.2.1.2 MHC-Klasse-II

Die HLA-II-Gene kodieren für MHC-II-Proteine, welche nur auf Antigen-präsentierenden Zellen, wie B-Lymphozyten oder auch dendritischen Zellen, vorkommen. Sie präsentieren nicht wie MHC-I-Rezeptoren intrazellulär gebildete Proteine, sondern extrazelluläre Proteine. Diese Proteine werden in die Zelle aufgenommen und intrazellulär in Endosomen mit MHC-II-Rezeptoren fusioniert und anschließend durch Exozytose an der Zelloberfläche präsentiert. CD4+-Zellen (T-Helferzellen) können an den MHC-II-Rezeptor binden und eine Immunantwort, wie die Ausschüttung von Zytokinen und die Bildung von Antikörpern, auslösen. Für die Transplantationsmedizin relevant sind HLA-DR, -DQ und -DP.

1.2.2 HLA-Antikörper und immunisierende Ereignisse

Für die Bildung von HLA-Antikörpern muss der Patient zuvor mit nicht identischen HLA-Genen in Kontakt gekommen sein, wie durch Vortransplantationen, Schwangerschaften oder Transfusionen.⁷

Die Immunisierungsrate durch Transfusionen sollte in den letzten Jahren allerdings gesunken sein, da seit 2001 in Deutschland ausschließlich leukodepletierte Blutprodukte transfundiert werden dürfen.⁸ Zuvor wurde bei Gabe von Erythrozytenkonzentraten ein größerer Anteil von Leukozyten mittransfundiert, wodurch der Empfänger Antikörper gegen MHC-I- und MHC-II-Proteine ausbilden konnte. Durch die Leukodepletion werden hauptsächlich nur noch Erythrozyten transfundiert. Diese sind kernlose Zellen und besitzen daher weder MHC-I- noch MHC-II-Rezeptoren auf ihrer Oberfläche.

1.2.3 Rolle in der Transplantationsmedizin

Durch eine hohe Variabilität der HLA-Gene ist eine komplette Übereinstimmung zwischen zwei nicht verwandten Menschen sehr selten, was eine Organtransplantation erschwert. Jeder Unterschied kann vom Immunsystems des Empfängers als körperfremd erkannt und bekämpft werden und somit zu einer Transplantatabstoßung führen. Die Abstoßungsreaktionen werden je nach zugrundeliegendem Mechanismus und zeitlicher Abfolge in hyperakut, akut oder chronisch eingeteilt. Eine relevante Rolle spielen hierbei HLA-Antikörper gegen die von Transplantatzellen präsentierten HLA-Antigene des Spenders.⁵

Wenn der Empfänger vor der Transplantation durch Vorimmunisierung bereits präformierte HLA-Antikörper gegen die HLA-Antigene des Spenders aufweist, können diese zu einer Abstoßung führen. Es handelt sich dann um DSA (donor-specific antibodies). Eine Transplantation ohne Berücksichtigung von präformierten Antikörpern ist daher mit einem hohen Risiko verbunden. Deshalb ist es sehr wichtig ein möglichst vollständiges HLA-Antikörper-Profil eines Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation zu erstellen. Um dies zu gewährleisten wird bei allen Patienten ein möglichst regelmäßiges Screening auf HLA-Antikörper durchgeführt.

1.3 HLA-Antikörper-Screening

1.3.1 Screening-Intervalle

Das regelmäßige Screening auf HLA-Antikörper erfolgt nach Eurotransplant-Vorschriften in Deutschland in einem dreimonatigen Intervall.

In anderen Ländern sind die Regelungen flexibler. So variiert z. B. laut Konvalinka et al. die tatsächlich durchgeführte Screening-Frequenz in den Vereinigten Staaten von Amerika zwischen drei und zwölf Mal jährlich.⁹

Trotz der unbestrittenen Notwendigkeit des Nachweises von HLA-Antikörpern bei Empfängern von Nierentransplantationen gibt es wenig Evidenz für ein optimales Screening-Intervall.¹⁰ Aktuell wird von Eurotransplant für alle Patienten das gleiche Intervall vorgegeben. Zwischen Patienten mit unterschiedlichen Charakteristika wie Geschlecht, Vortransplantation et cetera wird nicht unterschieden. Ebenso gibt es keine Daten inwiefern ein hochfrequentes Screening bei Patienten ohne jemals detektierte Antikörper und ohne bekannte Vorimmunisierung sinnvoll ist. Dabei stellt sich auch die Frage, ob ein wiederholtes, jedes Quartal durchgeführtes Testen dieser kontinuierlich negativen Patienten noch in Relation zu den entstehenden Kosten steht.

Die Vorschriften durch Eurotransplant sind hierbei seit Jahrzehnten nicht verändert worden, obwohl sich verschiedene Faktoren für die Bildung von HLA-Antikörpern durch medizinische Fortschritte wie z.B. die Leukodepletion von Blutprodukten, die Substitution von Erythropoetin bei Dialysepatienten, aber auch eine generell strenger gestellte Indikation für Transfusion bei renaler Anämie verändert haben.¹¹ Das Abweichen von generellen Screening-Intervallen und eine Annäherung zu einem individualisierten Modell könnte sowohl ein zielgerichtetes Testen sowie eine Einsparung von Kosten ermöglichen.

1.3.2 Screening-Verfahren

Für das Screening auf HLA-Antikörper sind verschieden Testverfahren etabliert, die im Folgenden beschrieben werden.

1.3.2.1 Lymphozytotoxizitätstest

Im Lymphozytotoxizitätstest wird das Serum des zu untersuchenden Patienten gegen ein Lymphozyten-Panel getestet. Dieses besteht aus B- und/oder T-Lymphozyten von 50 Spendern, deren HLA-Merkmale die Allelfrequenz der Gesamtpopulation widerspiegeln sollen. Falls das Patientenserum Antikörper gegen die HLA-Merkmale eines Spenders enthält, bindet Komplement und perforiert die Membran der Lymphozyten, wodurch Ethidiumbromid in die Zellen eindringen kann. Dadurch leuchten diese Zellen unter UV-Licht rot. Ab einer Rate von 10-20% positiver Zellen wird der Untersuchungsansatz mit dieser Serum-Zell-Kombination als positiv beurteilt. Der Anteil der positiven Ansätze eines Panels wird als PRA („panel reactive antibodies“) angegeben. Ein PRA-Wert von 100% bedeutet, dass die Lymphozyten aller Spender positiv reagiert haben, also Antikörper gegen alle Spender des Panels vorliegen. Dies können wenige Antikörper gegen häufige Merkmale oder auch viele Antikörper gegen seltene Merkmale sein. Da diese 50 Spender die Gesamtpopulation repräsentieren, bedeutet dies, dass der Patient sehr schlecht transplantierbar ist. Ein PRA von 0% entspricht keinen HLA-Antikörpern, die mit dem verwendeten Testsystem detektiert werden können. Bei einem PRA-Wert von 20% reagiert ein Fünftel der Testansätze positiv. Die Lymphozyten aller Spender sind HLA-typisiert, wodurch es teilweise möglich ist eine Aussage über die Antikörperspezifitäten zu treffen. Durch ein negatives Testergebnis in einem Panel können Antikörper gegen die Lymphozyten dieses Spenders und somit gegen dessen exprimierten HLA-Spezifitäten, ausgeschlossen werden. Je weniger Ansätze negativ sind, desto weniger Antikörper-Spezifitäten können ausgeschlossen werden. Dadurch erklärt sich, dass bei einem hohen PRA-Wert (ab ca. 70%) kaum Spezifitäten der LCT-reaktiven Antikörpern ermittelt werden können.

Ein positives Ergebnis im LCT ist nur relevant, wenn es durch die Anwesenheit von IgG-Antikörpern hervorgerufen wurde. Teilweise bilden Patienten IgM Autoantikörper aus, welche im LCT sowohl mit Patienten-eigenen Zellen als auch

mit Spenderzellen zu einem positiven Ergebnis führen. Dieses ist aber klinisch für eine Transplantation irrelevant. Zum Ausschluss antilymphozytärer Autoantikörper wird zum LCT Dithiothreithol (DTT) hinzugegeben. Diese Substanz löst bei optimaler Inkubationszeit und -temperatur die Disulfidbrücken der IgM-Antikörper und zerstört somit ihre Pentamerstruktur. Dadurch werden Autoantikörper als Ursache für einen erhöhten LCT-PRA-Wert beseitigt, da diese meist dem Isotyp IgM zugehörig sind und ein falsch-positives Ergebnis durch Autoantikörper kann vermieden werden.¹²

1.3.2.2 ELISA

Beim ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) handelt es sich um ein antikörperbasiertes Nachweisverfahren. Hierbei wird ein positives Signal durch eine enzymatische Farbreaktion hervorgerufen. Im Gegensatz zum LCT kann der ELISA auch Komplement-unabhängige Antikörper nachweisen.

Es kommen HLA-Glykoproteine von Spendern zum Einsatz, die in Mikrotiterplatten fixiert wurden. Wenn in der Probe des Patienten Antikörper gegen die HLA-Merkmale in einer Kavität vorhanden sind, binden diese. Ungebundene Antikörper werden durch Waschprozesse entfernt. Anschließend werden enzymmarkierte Antikörper gegen menschliches IgG auf die Mikrotiterplatten aufgetragen und nach einer Inkubationszeit die Antikörper, die nicht gebunden haben, wieder durch Waschschrifte entfernt. Ein häufig verwendetes Enzym ist die alkalische Phosphatase. In diesen Fällen wird als Substrat para-Nitrophenylphosphat (pNPP) hinzugegeben. Falls die alkalische Phosphatase indirekt an HLA-Antikörper gebunden ist, wird sie enzymatisch aktiv und katalysiert pNPP zu dem gelben p-Nitrophenol. Die dadurch entstehende Änderung der optischen Dichte kann im Photometer gemessen und somit HLA-Antikörper nachgewiesen werden.¹³

Da der Phänotyp eines jeden Spenders vorbekannt ist, können Rückschlüsse auf die Spezifitäten der Antikörper des Patienten gezogen werden. Auch beim ELISA lässt sich der Anteil positiver Untersuchungsansätze als PRA-Wert berechnen. Dabei kann der ELISA-PRA durchaus vom LCT-PRA abweichen und wird oft (auf Grund der höheren Sensitivität des ELISA) höher liegen.

1.3.2.3 Bead Array

Bead Array Tests (Luminex®-Technologie) sind die modernsten Methoden zur Detektion von HLA-Antikörpern und sehr sensitiv. Im Gegensatz zum ELISA handelt es sich hierbei um ein fluoreszenz- und nicht um ein enzymbasiertes Verfahren. Beads sind farbkodierte Mikrokügelchen, welche bei Antikörpertesten mit HLA-Merkmalen beschichtet sind. Es können über 100 verschiedene Beads in einem Ansatz eingesetzt werden. Diese können ähnlich wie beim ELISA mit allen HLA Klasse I bzw. Klasse II Merkmalen eines Menschen beschichtet sein, aber auch mit nur einem HLA-Merkmal (Single Antigen Beads). Diese Single Antigen Beads erlauben daher die Differenzierung von Antikörperspezifitäten auch in Seren von hochimmunisierten Patienten. Bei hochimmunisierten Patienten mit einem PRA-Wert von >70% gelingt der Nachweis von Antikörperspezifitäten meist weder im LCT noch im ELISA.

Ähnlich dem ELISA-Prinzip wird zu den Beads Patientenserum hinzugegeben und alle nicht gebundenen Antikörper durch Waschvorgänge entfernt. Danach erfolgt die Zugabe von fluoreszenzmarkierten Detektionsantikörpern gegen das Fc-Fragment humaner IgG-Antikörper. Zur Markierung wird häufig Phycoerythrin eingesetzt. Anschließend erfolgt die Messung in einem speziellen Durchflusszytometer mit zwei Lasern (Abbildung 1). Ein Laser regt die Beads an wodurch die Bead-Population bestimmt werden kann. Mit dem zweiten Laser ist eine quantitative Bestimmung der gebundenen Antikörper pro Bead möglich.¹⁴

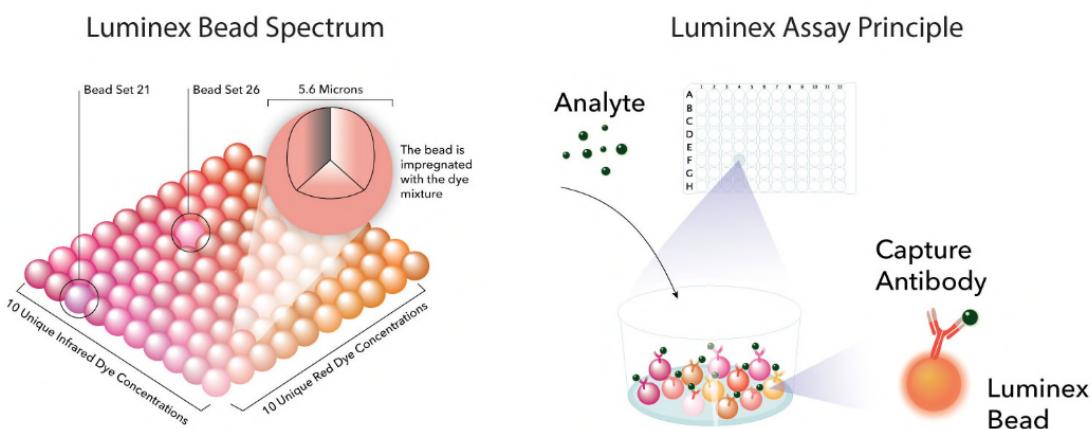


Abbildung 1
Bead-Array-basiertes Testverfahren – Abbildung entnommen von R&D Systems¹⁵

Aufgrund der hohen Sensitivität finden sich auch bei Niedrig-Risiko-Gruppen wie nicht vorimmunisierten Männern teilweise positive Reaktionen in Bead-Array-Tests. Hierfür prägten Morales-Buenrostro und Kollegen den Ausdruck „natürliche Antikörper“ („natural antibodies“).¹⁶ Diese werden auf zwei Mechanismen zurückgeführt:

- a) Kreuzreaktionen mit im Produktionsprozess deformierten Epitopen der auf den Beads gebundenen HLA-Merkmale (z. B. Verlust des β2-Mikroglobulins) oder normalerweise intrazellulär gelegenen Epitopen des MHC-Proteins
- b) Kreuzaktivitäten zwischen HLA-Antigenen und Epitopen, die sich bei Viren oder Bakterien finden. Teilweise konnten Antikörper, die sich gegen virale oder bakterielle Proteine (z.B. Streptokokken, Klebsiellen, Shigellen, Influenza u.w.) oder auch gegen Lipopolysaccharide, Insulin etc. ausgebildet hatten, auch mit fremden HLA-Antigenen reagieren und zeigten damit eine Polyreakтивität.^{17 18}

Inwiefern natürliche Antikörper das Risiko für die Abstoßung eines Transplantates beeinflussen, ist nicht endgültig geklärt.

1.3.3 Bedeutung und Vergleich der Methoden

Zum Nachweis von HLA-Antikörpern wird der Lymphozytotoxizitätstest, ergänzt durch ELISA und in den letzten Jahren auch Bead-Array-Tests eingesetzt. Dabei steigt die Sensitivität mit den moderneren Tests, jedoch werden auch vermehrt Antikörper detektiert, welche kein erhöhtes oder ein zu vernachlässigendes Risiko für eine Abstoßung bewirken.

Obwohl auch mit ELISA oder Bead-Array detektierte HLA-Antikörper mit einem reduzierten Überleben von Patienten und Transplantat verbunden sind, zeigen sich mit LCT-nachgewiesen Antikörper als am relevantesten, da eine unbewusste Transplantation gegen LCT-reaktive Antikörper mit einem dramatisch erhöhten Risiko eines früheren Organversagens verbunden ist.^{5 19} LCT-reaktive Antikörper sind eine Kontraindikation für eine Transplantation, während sich mit Festphasetests wie ELISA oder Bead Array höchsten ein Risiko vorhersagen lässt. Generell hat der LCT also nach wie vor einen entscheidenden Stellenwert in der HLA-Antikörperdiagnostik. Eurotransplant gibt zum Beispiel vor, dass mindestens eine der (im optimalen Fall) vier pro Jahr untersuchten Proben mit LCT getestet werden muss. Ebenso wird der LCT auch nach wie vor für das unmittelbar vor Transplantation durchgeführte Crossmatch eingesetzt. Im Acceptable Mismatch

Programm, welches eine Chance für hochimmunisierte Patienten darstellt ein Transplantat zu erhalten, gilt auch das Ergebnis des LCTs als ausschlaggebend. Ein Patient mit positivem Wert in einem Festphasetest aber negativem LCT wird in dieses Programm nicht aufgenommen. Für das HLA-Screening werden aktuell LCT und Luminex als Testverfahren verwendet, wobei nicht jede Probe beiden Verfahren unterzogen wird.

1.3.4 Ursachen der Detektion neuer HLA-Antikörper

Während der Wartezeit auf eine Transplantation kann es zum Nachweis neuer HLA-Antikörper und damit auch einem Anstieg des LCT-PRA kommen. In dieser Arbeit werden mögliche Ursache in folgende zwei Gruppen eingeteilt (Abbildung 2):

- Trigger

Hiermit werden alle Ereignisse im Zeitraum von zwölf Monaten vor dem letzten Testergebnis vor Anstieg bis zum Datum des Testergebnisses mit Anstieg beschrieben. Sie können sowohl eine Immunisierung als auch eine Boosterung hervorgerufen haben. Neben immunisierenden Ereignissen kann es sich hierbei auch um eine unspezifische Stimulation des Immunsystems handeln.

- Risikofaktoren

Dieser Begriff fasst alle Ereignisse vor dem Zeitraum für Trigger zusammen. Dabei handelt es sich nur um immunisierende Ereignisse, welche die Grundlage für eine zukünftige Boosterung von HLA-Antikörpern durch Trigger bilden.



Abbildung 2
Darstellung der Zeiträume für Risikofaktoren und Trigger

1.4 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist es, die nötigen Daten zu ermitteln, anhand deren Empfehlungen für ein individualisiertes HLA-Antikörper-Screening für Patienten, die sich auf der Warteliste für eine Nierentransplantation befinden, ausgesprochen werden können. Bei den erhobenen Daten handelt es sich um:

- a) Die Ermittlung der Inzidenz zusätzlicher LCT-reaktiver, und damit klinisch hoch relevanter, Antikörper während der Wartezeit auf eine Nierentransplantation. Da Antikörperspezifitäten bei Seren mit hohem PRA nicht eindeutig bestimmbar sind, wird als Cut-off-Wert ein Anstieg des LCT-PRA um mindestens 10%-Punkte gewählt
- b) Die Ermittlung von Risikofaktoren für die Bildung zusätzlicher LCT-reaktiver Antikörper, die eine Identifikation von Subgruppen mit besonders hoher bzw. niedriger Inzidenz ermöglichen
- c) Die Evaluation von Triggern für die Bildung oder Boosterung neuer HLA-Antikörper
- d) Die Ermittlung der Inzidenz zusätzlicher in LCT oder Festphasetest detektierten HLA-Antikörpern in einem Niedrig-Risiko-Kollektiv (HLA-Antikörper-negative Männer ohne Vortransplantationen)

2. Methodik

2.1 Patientenkollektiv

Im ersten Teil der Arbeit wurden alle Proben miteinbezogen, die zwischen 2000 und 2019 von Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation entnommen und am Institut für Transfusionsmedizin mit LCT getestet wurden. Das Institut für Transfusionsmedizin untersuchte über den gesamten Zeitraum die Patienten des Transplantatzentrums in Lübeck, sowie ab 2011 auch die Patienten des Transplantatzentrums in Kiel.

2.1.1 Datenerfassung

Die LCT-Werte der Untersuchungen von 2000 bis 2010 wurden eingescannten Akten entnommen und manuell in eine Excel-Tabelle eingefügt. Ab 2011 erfolgte die Dokumentation der LCT-Werte in der Laborsoftware Eurolab, so dass für diesen Zeitraum auf eine Datenbankabfrage zurückgegriffen werden konnte.

Dokumentiert wurden zusätzlich zum Datum der Blutentnahme sowie dem zugehörigen LCT-PRA-Wert auch patientenbezogene Daten. Dazu gehörten vollständiger Name, Geburtsdatum, ET-Nummer, Personenidentifikationsnummer in der Labor-EDV und Geschlecht. Falls den Unterlagen zu entnehmen, wurde Anzahl der Vortransplantation mit Datum, sowie Schwangerschaften ebenfalls dokumentiert.

Für mögliche Ursachen eines Anstieges des PRA-Wertes wurden die beiden Kategorien Risikofaktor und Trigger festgelegt. Trigger wurden definiert als Ereignisse im Zeitraum ein Jahr vor der letzten Blutentnahme vor dem PRA-Anstieg bis zum Anstieg, die den PRA-Anstieg ausgelöst haben könnte. Risikofaktoren waren definiert als Ereignisse, die früher stattfanden und eine Immunisierung gegen HLA-Merkmale verursachen konnten (Abbildung 2). Zunächst wurden das Krankenhausinformationssysteme des UKSH (Orbis) und die Laborsoftware des Instituts für Transfusionsmedizin (Eurolab, IMP) sowie alle verfügbaren Krankenakten der Klinik für Innere Medizin nach relevanten Ereignissen evaluiert.

Zusätzlich wurde ein Fragebogen erstellt (siehe Anhang) und an die Nephrologen der Patienten gesendet. Informationen ohne Hinweis auf einen Trigger wurden als vollständig angesehen, wenn sowohl die klinischen Aufzeichnungen des Transplantationszentrums evaluiert werden konnten als auch der Fragebogen durch den zuständigen Arzt ausgefüllt wurde.

2.1.2 Proben

Das Screening auf HLA-Antikörper soll laut Eurotransplant-Vorschriften alle drei Monate, somit jedes Quartal, durchgeführt werden, sodass für jeden Patienten pro Jahr vier PRA-Werte erhoben sein sollten. Wenn jedoch aufgrund von Erkrankung des Patienten oder aus anderen Gründen das regelmäßige Screening nicht wahrgenommen wurde, können zwischen den einzelnen Testungen mehr als drei Monate liegen. Teilweise wurden Patienten auch häufiger getestet, falls es beispielsweise zu einem unerwarteten Anstieg der Antikörper gekommen war und zwischen einem wirklichen Anstieg der Antikörper und einer Verwechslung unterschieden werden musste.

2.1.3 Methoden der Testung auf HLA-Antikörper

In den letzten Jahren wurden zur Detektion von HLA-Antikörpern vermehrt Festphasenteste eingesetzt, wodurch teilweise zwar vier Proben eines Patienten pro Jahr entnommen wurden, aber nur ein Teil dieser im LCT getestet wurde. Das Festphasenscreening basierte anfangs auf ELISA-Assays (ABScreen und ABIdent, Biostest, Dreieich, Deutschland) mit Einzelantigentests nur für Proben von hochimmunisierten Patienten. Bis 2014 wurde schrittweise auf eine Verwendung von Bead-Array-Tests (LABScreen Mixed, LABScreen PRA und LABScreen Single Antigen, OneLambda, Carnoga Park, CA) umgestellt.

2.1.4 Anstiege des LCT-PRA

2.1.4.1 Identifikation von LCT-PRA Anstiegen

Während eines Aufenthaltes auf der Warteliste wurden alle LCT-PRA-Werte der einzelnen Patienten jeweils mit den Vorwerten verglichen. Als relevante Erhöhung des LCT-PRA-Wertes wurde eine Steigerung um mindestens 10%-Punkte im Vergleich zum Vorwert festgelegt.

Ausgeschlossen wurden:

- Anstiege, die durch DTT-sensitive Antikörper und somit durch Autoantikörper verursacht wurden.

- Fortsetzungen eines bereits identifizierten Anstieges

Bei Patient 1 (Abbildung 3) setzt sich der Anstieg im Verlauf fort und erhöht sich von 68% auf 98%. Hierbei liegt der darauffolgende Wert auch um mehr als 10%-Punkt höher, die Ursache für den Auslöser des Anstieges ist wahrscheinlich aber vor dem initialen Anstieg im Zeitraum vom 01.04.06 bis zum 27.06.07 zu finden.

- Durch Ausreißer bedingte, scheinbare Anstiege, wobei die Abweichung wahrscheinlich auf Fehler (z. B. Verwechslung von Proben) zurückzuführen war. Hierbei gab es zwei verschiedene Muster:

- o Bei einer Variante handelte es sich um einen Ausreißer mit einem niedrigeren LCT-PRA als die Vorwerte. Der darauffolgende LCT-PRA-Wert ist somit um 10%-Punkte höher, die Ursache hierbei liegt aber auf einem einmalig fehlerhaft niedrigen LCT-PRA-Wert.
Bsp.: Bei Patient 2 (Abbildung 4) sind die LCT-PRA-Werte fast alle konstant über 90%. Bei Messung 6 kommt es zu einem Abfall. Zwar besteht hier zwischen Messung 6 und 7 eine Erhöhung von mehr als 10%-Punkten, allerdings handelt es sich bei Messung 6 höchstwahrscheinlich um einen Ausreißer nach unten, durch z.B. Verwechslung der Proben. Somit ist dieser Wert kein Abfall und der folgende kein Anstieg.

- Bei der anderen Variante kommt es zu einer einmalig hohen Messung bei sonst konstantem Plateau, wobei die darauffolgende Messung zum Plateau zurückkehrt.

Bsp.: Bei Patient 3 (Abbildung 5) ist Messung 3 zwar mehr als 10%-Punkte höher als der Vorwert, die darauffolgende Werte sind allerdings ebenso wie die vorherigen Werte konstant bei 0%. Dadurch scheint ein relevanter Anstieg der HLA-Antikörper eher unwahrscheinlich und auch hier könnte eine Probenverwechslung oder ein Testfehler vorliegen.

- Wiederholt schwankende LCT-PRA-Werte

Proben von Patienten mit wiederholt schwankenden LCT-PRA-Werten in einem Bereich von 30%-Punkten, die keinen klaren Trend für einen Anstieg oder eine Abnahme erkennen ließen, wurden nicht weiter analysiert, da nicht zu erwarten war, dass sie dem Antikörperprofil des Patienten neue Informationen hinzufügen würden. Schwankungen des LCT-PRA werden oft durch wiederholte Probennahme nach statt vor der Dialyse sitzung verursacht oder durch wiederholtes Zu- und Abnehmen bereits bekannter HLA-Antikörper.

Bsp.: Die Werte bei Patient 4 (Abbildung 6) schwanken über sieben Messungen hinweg in einem Bereich zwischen 6% und 34%. Es lässt sich keine fortlaufende Tendenz erkennen.

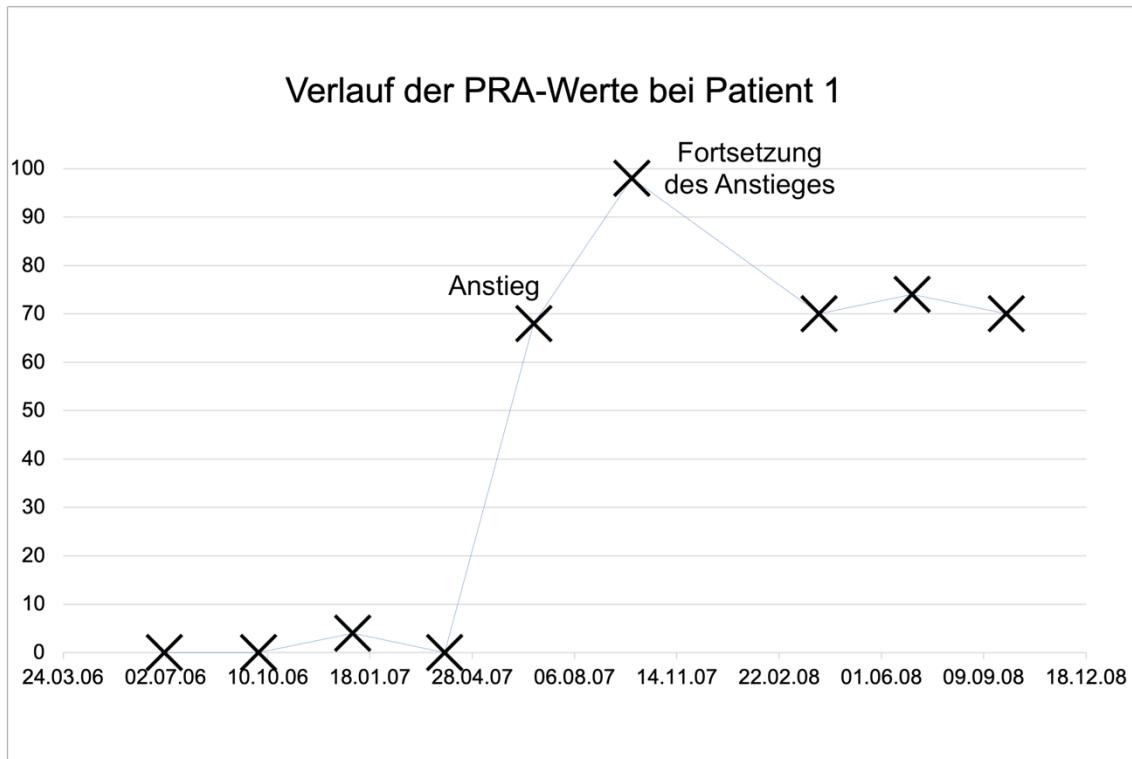


Abbildung 3
Verlauf der PRA-Werte bei Patient 1

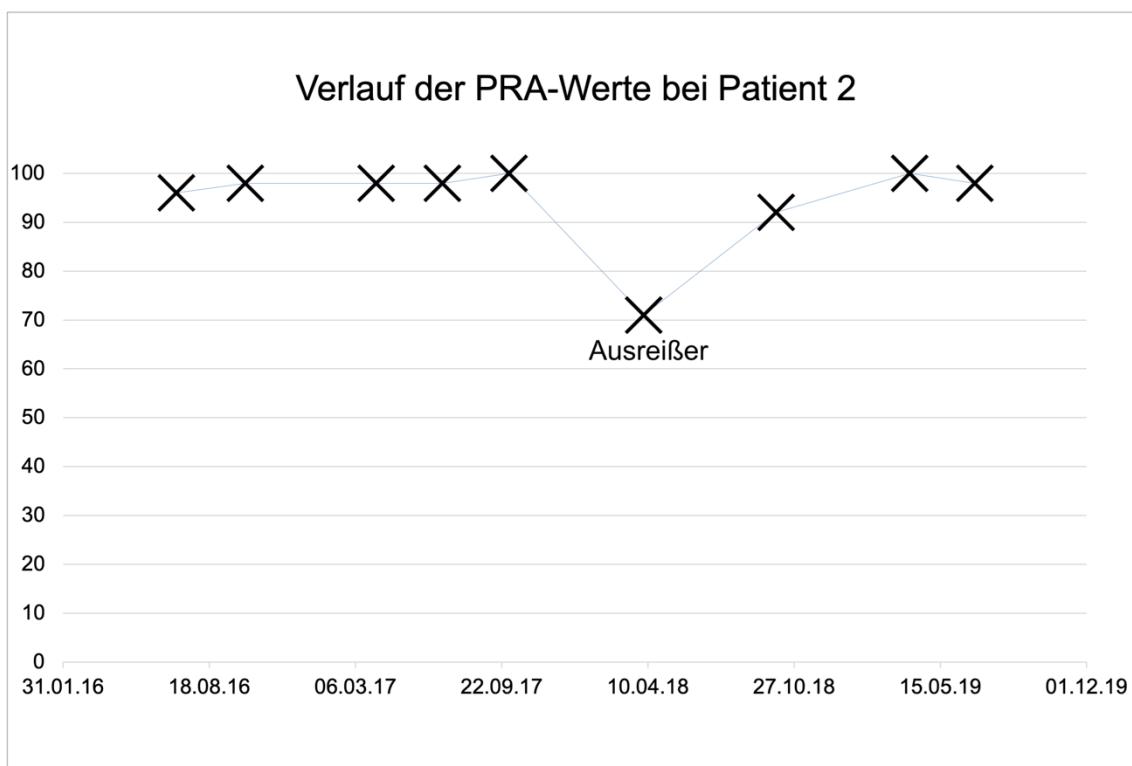


Abbildung 4
Verlauf der PRA-Werte bei Patient 2

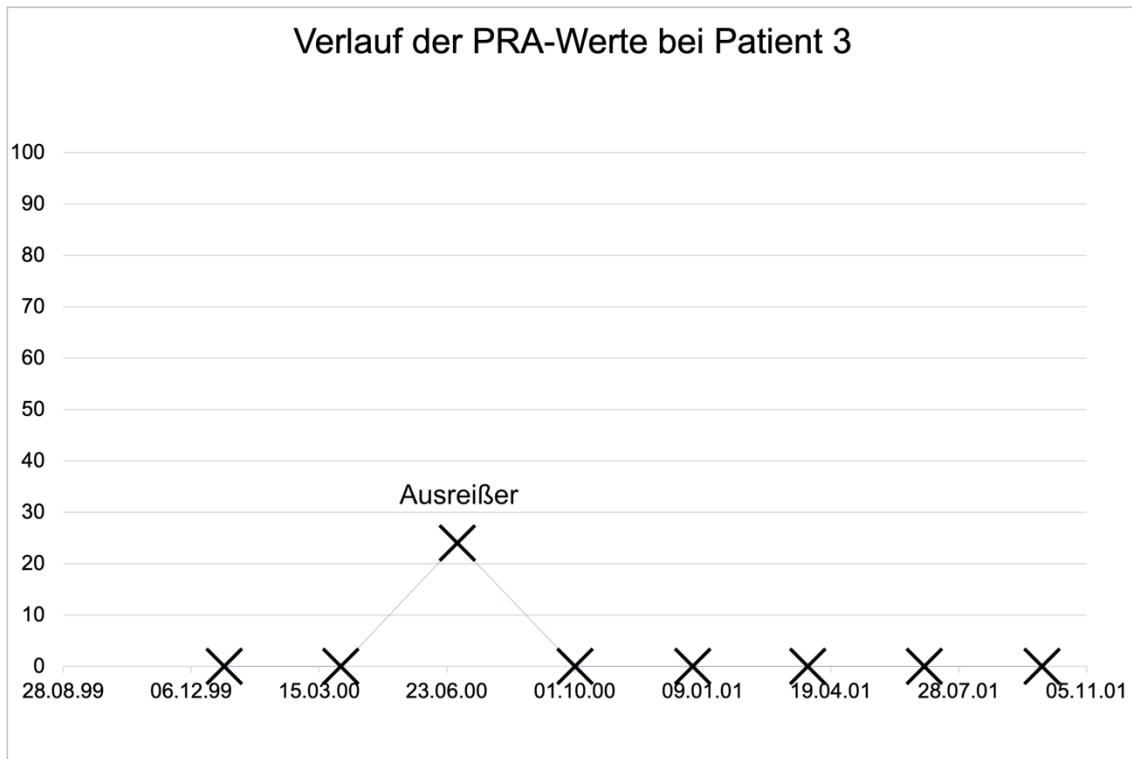


Abbildung 5
Verlauf der PRA-Werte bei Patient 3

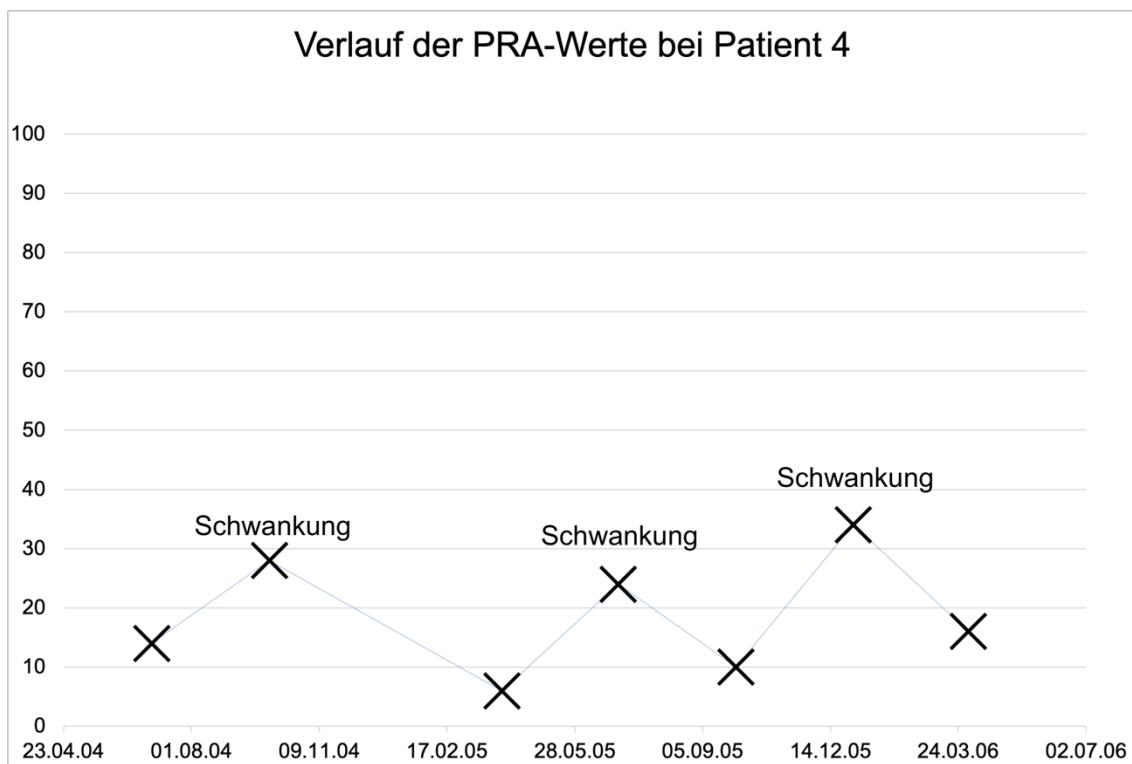


Abbildung 6
Verlauf der PRA-Werte bei Patient 4

2.1.4.2 Ermittlung von Risikofaktoren und Triggern

2.1.4.2.1 Ermittlung von Risikofaktoren

Risikofaktoren wurden definiert als länger zurückliegende Ereignisse, die eine Immunisierung des Patienten durch Induktion der Bildung von neuen HLA-Antikörpern bewirkt haben können. Sie lösen nicht, wie die Trigger, den unmittelbaren Anstieg aus, sondern sind eine Voraussetzung, damit unspezifische Trigger durch Stimulation des Immunsystems einen Anstieg von HLA-Antikörpern hervorrufen können. Alle immunisierenden Ereignisse, die sich früher als ein Jahr vor dem letzten LCT-PRA-Wert vor einem Anstieg ereigneten, wurden als Risikofaktoren bezeichnet. Folgende Risikofaktoren wurden abgefragt:

1. Vortransplantationen
2. Schwangerschaften

Die zuverlässige Identifizierung des Risikofaktors Transfusion war aufgrund der unzureichenden Datenlage nicht möglich.

2.1.4.2.2 Ermittlung von Triggern

Trigger wurden definiert als Ereignisse im Jahr vor dem letzten LCT-PRA-Wert vor einem Anstieg bis zum Zeitpunkt des Anstiegs, die diesen Anstieg der HLA-Antikörper ausgelöst haben können (Abbildung 2). Hierbei kann zum einen die Entstehung neuer HLA-Antikörper induziert werden, zum anderen können Trigger das Immunsystem unspezifisch stimulieren und so zu einer Boosterung historischer Antikörper führen.

Folgende Ereignisse wurden hierbei im Fragebogen abgefragt sowie in den Krankenakten durchsucht:

1. Transfusionen von Erythrozyten- oder Thrombozytenkonzentraten
 - Dokumentation von Anzahl und Datum
2. Schwangerschaften
 - Dokumentation der Anzahl im zu beobachtenden Zeitraum
3. Infektionen
 - Ausgeprägte, schwere Infektionen, die einen Krankenhausaufenthalt erzwungen haben.
 - Dokumentation von Datum und Art der Infektion
4. Reduktion der Immunsuppression
 - Dokumentation des Datums
5. Transplantatektomien
 - Dokumentation des Datums
6. Sonstige Operationen
 - Dokumentation von Datum und Art des Eingriffs
7. Impfungen
 - Dokumentation von Datum und Art der Impfung

2.2 Inzidenz von HLA-Antikörpern bei nicht-vorimmunisierten Männern

2.2.1 Definition von nicht-vorimmunisierten Männern

Im zweiten Teil der Studie wurden Männer, die auf ihre erste Transplantation warteten, eingeschlossen, wenn in ihren ersten beiden getesteten Proben sowohl im LCT als auch in einer Festphasetestung (ELISA oder Bead-Array-Test) kein Hinweis auf das Vorliegen von HLA-Antikörpern bestand. Die Ergebnisse der Festphasetestung standen erst seit 2010 vollständig zur Verfügung, sodass in diese Auswertungen nur Proben aus dem Zeitraum 2010 – 2019 einbezogen werden konnten. Da die anamnestischen Informationen über Transfusionen oft unvollständig waren, konnten Männer mit und ohne Vortransfusion nicht separat ausgewertet werden.

2.2.2 Auftreten von HLA-Antikörpern

Alle positiven Reaktionen im LCT oder einem Festphasetest wurden bei diesen nicht-vorimmunisierten Männer ausgewertet und auf mögliche Ursachen untersucht.

2.2.3 Auswertung von Triggern

Entsprechend dem unter 2.1.4.2 beschriebenem Vorgehen wurden Risikofaktoren und mögliche Trigger für neu aufgetretene HLA-Antikörper bei nicht-vorimmunisierten Männern ermittelt.

2.3 Statistik

Numerische Daten werden als Median (Bereich) angegeben, sofern nicht anders festgelegt. Für die deskriptive Statistik wurden die Unterschiede zwischen den Gruppen mit dem Chi-Quadrat-Test beschrieben. Für multivariate Analysen wurde ein multinomiales Logit-Modell verwendet. Die Berechnungen wurden mit statistischen Softwarepaketen (SPSS, SPSS Inc., Chicago, USA) sowie mit Microsoft Excel durchgeführt. Bei einem p-Wert <0,05 wurde ein Ergebnis als signifikant angenommen.

2.4 Ethik

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität zu Lübeck geprüft und zustimmend zur Kenntnis genommen (19-054A). Da alle Patienten eingewilligt hatten, dass ihre Daten zu wissenschaftlichen Zwecken genutzt und evaluiert werden dürfen, mussten keine separaten Einverständniserklärungen für diese spezielle Studie eingeholt werden.

3. Ergebnisse

3.1 Patienten und Proben

Insgesamt wurden im Zeitraum der Studie 15.360 Proben von 1.928 verschiedenen Patienten mit LCT getestet. Dies ergab eine durchschnittliche Anzahl von 768 LCT-Proben im Jahr, mit einer durchschnittlichen getesteten Patientenanzahl von 343 pro Jahr.

3.2 Identifikation von LCT-PRA-Anstiegen

Eine Erhöhung des LCT-PRA zum Vorwert um 10%-Punkte oder mehr wurde bei 402 Proben festgestellt (2,6%).

129 Proben wurden ausgeschlossen, da die Erhöhung in Kontrolluntersuchungen nicht reproduzierbar war. Diese nicht reproduzierbaren Erhöhungen machen 0,8% aller eingeschlossenen Proben aus.

152 Proben wurden ausgeschlossen, da es sich mit Blick auf den Gesamtverlauf um schwankende Veränderungen handelte, bei denen sich kein klarer Verlauf und somit kein klarer Anstieg erkennen ließ. Diese Schwankungen machen 1,0% der Gesamtproben aus.

Bei 34 Erhöhungen handelte es sich um die Fortsetzung eines Anstieges. Verteilt auf 31 Patienten erfolgt nach einem Anstieg ein weiterer LCT-PRA-Anstieg in der folgenden Probe bei 28 Patienten, bei drei Patienten in den folgenden zwei Proben. Dadurch schließen sich an 36% der Anstiege eine Fortsetzung an.

Somit blieben 87 Proben von 83 Patienten mit einem erstmaligen Anstieg des LCT-PRA um mindestens 10%-Punkte übrig (Abbildung 7).

Dies entspricht einem Anteil an allen untersuchten Proben von 0,57%.

Bei in einem Zeitraum von 20 Jahren und im Mittelwert 343 jährlich getesteten Patienten sowie 87 Anstiegen insgesamt, ergab sich für Patienten auf der Warteliste eine jährliche Inzidenz für HLA-Antikörper-Anstiege von 1,2%.

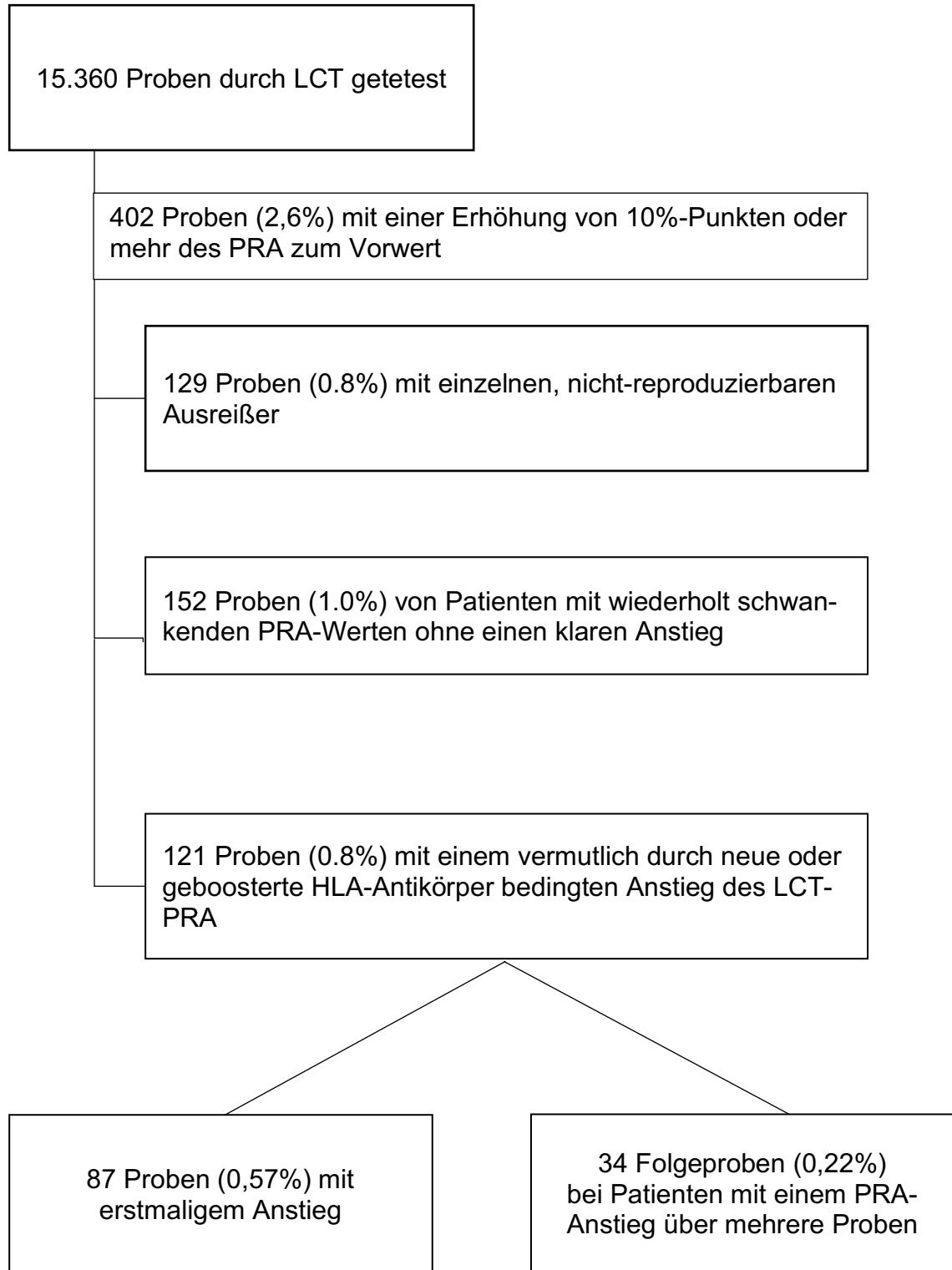


Abbildung 7

Resultate des LCT-Screenings bei Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation
(Abbildung aus Pfaff et al. 2021)²⁰

3.2.1 Spezifitäten

In 68 von 87 Proben mit LCT-PRA-Anstieg (78 %) konnten auch Spezifitäten neuer LCT-reaktiver Antikörper identifiziert werden. Bei den restlichen 19 Proben konnte keine Aussage hierzu getroffen werden. Dies begründete sich bei 11 Proben durch einen zu hohen LCT-PRA-Wert von 70% und mehr und bei den restlichen 8 Proben durch den Nachweis multipler HLA-Antikörper in Festphasetestung, deren Zytotoxizität nur in Kombination gegeben war.

3.2.2 Risikofaktoren für einen LCT-PRA-Anstieg

3.2.2.1 Vortransplantationen

61 von 87 LCT-PRA-Anstiegen erfolgten bei Patienten, die ein- oder mehrfach vortransplantiert waren. Von diesen 61 Proben waren die dazugehörigen Patienten bei 42 Proben (69%) einmalig, 13 Proben (21%) doppelt, 5 Proben dreifach (8%) und bei einer Probe (2%) fünfmal vortransplantiert.

In einer multivariaten Analyse konnte ein siebenfach höheres Risiko für neu aufgetretene Antikörper für bereits vortransplantierte Patienten gegenüber Patienten, welche auf ihre erste Transplantation warten, gezeigt werden (Tabelle 1).

3.2.2.1.1 Effekt von Vortransplantationen nach Zeit auf der Warteliste

Die Inzidenz eines LCT-PRA-Anstieges bei bereits vortransplantierten Patienten ist im ersten Jahr nach erneuter Aufnahme auf die Warteliste am höchsten (etwa 6%). Im Vergleich hierzu zeigt sich bei nur 0,3% der nicht vortransplantierten Patienten im ersten Jahr auf der Warteliste ein LCT-PRA-Anstieg.

Dieser Unterschied in der Inzidenz zwischen Patienten mit und ohne Risikofaktor Vortransplantation nähert sich nach längerem Verbleib auf der Warteliste an.

3.2.2.2. Frauen

Nur 42% aller entnommener Proben entstammten von Frauen. Von den 87 LCT-PRA-Anstiegen traten allerdings 60% bei Frauen auf. Für weibliche Patientinnen zeigt sich ein etwa doppelt so hohes Risiko für einen LCT-PRA-Anstieg im Vergleich zu männlichen Patienten (Tabelle 1). Dieses erhöhte Risiko eines LCT-PRA-Anstieges bei Frauen gegenüber von Männern ist über die Zeit auf der Warteliste konstant. Zu jedem Zeitpunkt treten über die Hälfte der LCT-PRA-Anstiege bei Frauen auf (1. Jahr 53%, 2-3. Jahr 59%; 4. Jahr oder mehr 68%).

3.2.2.2.1 Schwangerschaften

Von insgesamt 52 Frauen mit LCT-PRA-Anstiegen waren bei 28 Patientinnen Daten zu Schwangerschaften in den Krankenhausakten und Fragebögen dokumentiert. 24 der 28 Frauen waren ein- oder mehrfach schwanger gewesen, bei den übrigen vier Frauen wurden Schwangerschaften verneint.

3.2.2.3 Nicht vortransplantierte Männer

Nicht vortransplantierte Männer zeigten ein sehr niedriges Risiko für einen LCT-PRA-Anstieg. Insgesamt zeigten zwischen 2000 und 2019 nur drei männliche Patienten ohne Vortransplantation einen Anstieg des LCT-PRA-Wertes (0,31% aller nicht vortransplantierten Männer auf der Warteliste).

3.2.2.4 Jahrzehnte

Es zeigte sich eine höhere jährliche Inzidenz in der ersten Hälfte des beobachteten Zeitraums von 2000 bis 2009 im Vergleich zur zweiten Hälfte von 2010 bis 2019 (Abbildung 8).

3.2.2.5 Multivariate Analyse

Insgesamt war die jährliche Inzidenz von LCT-PRA-Anstiegen mit neu aufgetretenen Antikörpern höher bei weiblichen Patientinnen, sowie bei Patienten, die bereits ein- oder mehrmalig nierentransplantiert waren und nach Versagen des Transplantates auf eine erneute Retransplantation warteten (Tabelle 1).

Für Patienten, die auf eine erneute Transplantation warteten, zeigte sich ein mehr als siebenfach höheres Risiko für einen Anstieg des LCT-PRA. Frauen wiesen gegenüber Männern ein mehr als dopp so hohes Risiko auf. Das Risiko für alle Patienten in der ersten Dekade von 2000 bis 2009 einen Anstieg des LCT-PRAs zu haben war höher als in der zweiten Dekade von 2010 bis 2019.

Weibliche Patientinnen und vortransplantierte Patienten zeigten nach ihrem dritten Jahr auf der Warteliste eine jährliche Inzidenz für einen LCT-PRA-Anstieg von ungefähr 2%. Bei nicht-vortransplantierten Männern war die Inzidenz hingegen deutlich niedriger (Abbildung 9).

Tabelle 1 - Multivariate Analyse der Risikofaktoren für einen Anstieg des LCT-PRA

	Hazard ratio (95% Konfidenzintervall)	p
Retransplantation	7.6 (4.8 – 12.1)	<0.001
Erste Transplantation	Referenz	
Geschlecht		
Weiblich	2.1 (1.4 - 3.3)	0.001
Männlich	Referenz	
Zeit auf der Warteliste:		
Erstes Jahr	1.6 (1.0 - 2.7)	0.07
Zweites und drittes Jahr	1.0 (0.6 - 1.7)	1.00
Vier oder mehr Jahre	Referenz	
Dekade		
2000-2009	1.7 (1.1 - 2.7)	0.01
2010-2019	Referenz	

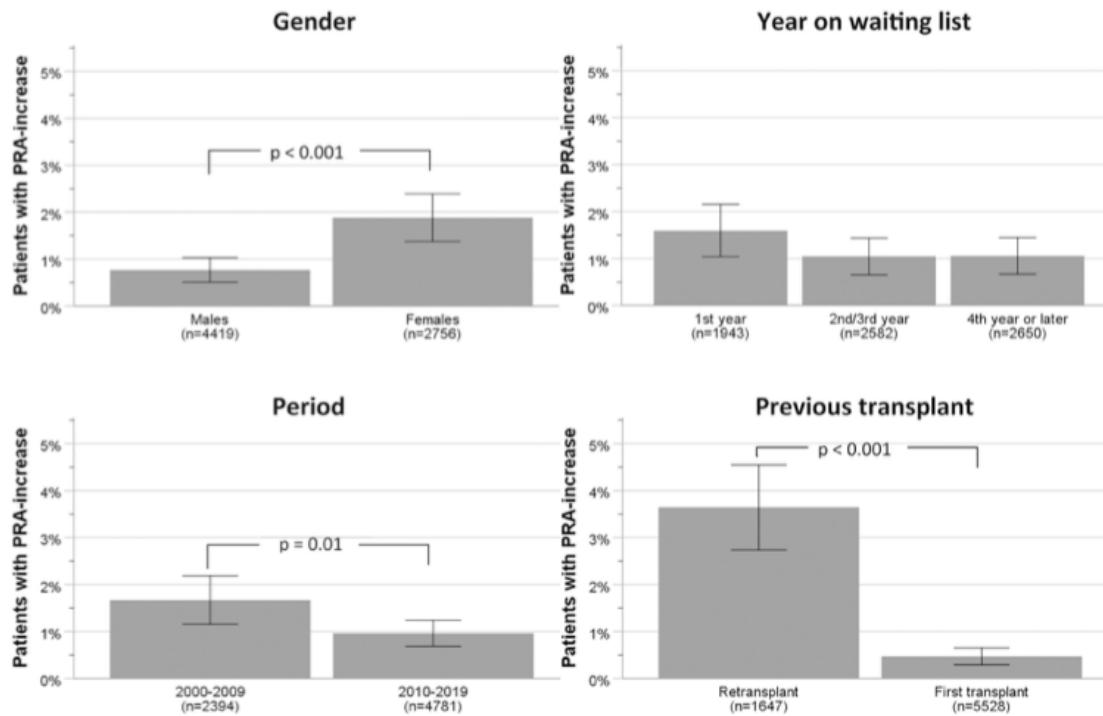


Abbildung 8

Jährliche Inzidenz von LCT-PRA Anstiegen bei Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation aufgeteilt nach Geschlecht, Jahr auf der Warteliste, Dekade und Vortransplantation.

(Abbildung aus Pfaff et al. 2021)²⁰

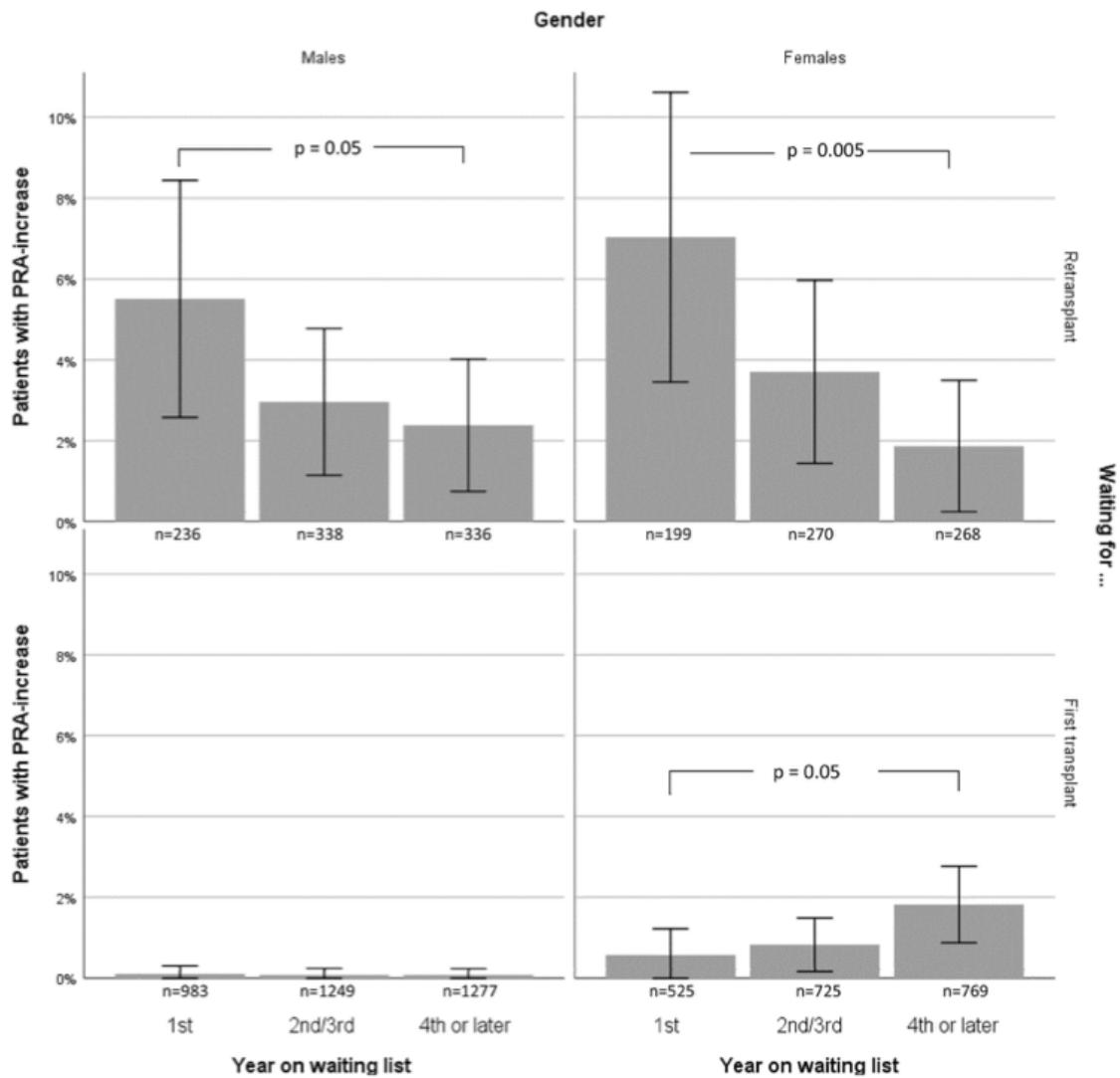


Abbildung 9

Jährliche Inzidenz erhöhter LCT-PRA entsprechend der Kombination von Risikofaktoren
(Abbildung aus Pfaff et al. 2021)²⁰

3.2.3 Trigger für einen LCT-PRA-Anstieg

Für 81 der 87 Proben mit einem LCT-PRA-Anstieg lagen ausreichende klinische Daten vor. Teilweise wurde mehr als ein möglicher Trigger für einen Anstieg gefunden. Über die Hälfte der LCT-PRA-Anstiege (56%) waren den Triggern Transfusion und/oder Transplantatektomie beziehungsweise Transplantation zuzuordnen (Tabelle 3).

3.2.3.1. Transfusionen

Bei 32 von 81 LCT-PRA-Anstiegen konnten nur Transfusionen als möglicher Auslöser gefunden werden. Von den transfundierten Patienten waren 28% männlich und 72% weiblich. 53% aller transfundierten Patienten waren nicht vortransplantiert. Bei 65% aller nicht vortransplantierten Patienten mit LCT-PRA-Anstieg zeigte sich eine Transfusion als alleiniger Trigger.

3.2.3.2 Transplantatentfernung und Transplantation

Die Entfernung einer zuvor transplantierten Niere erfolgte in 12 Fällen, in einem Fall wurde ein Patient kurz nach einer Nierentransplantation erneut auf die Warteliste aufgenommen, sodass der LCT-PRA-Anstieg im ersten Jahr auf der Warteliste auf die kurz zuvor durchgeführte Transplantation zurückzuführen war. 58% der Transplantatektomien fanden im ersten Jahr auf der Warteliste statt. Teilweise wiesen diese Patienten neben der Transplantatentfernung bzw. der Transplantation weitere Risikofaktoren auf. Insgesamt erhielten fünf Patienten (38%) zusätzlich eine Transfusion und bei vier Patienten (31%) wurde die Immunsuppression reduziert. Teilweise hatten Patienten beide oder keine zusätzlichen Trigger. Zur genaueren Aufschlüsselung siehe (Tabelle 2)

Tabelle 2

Patienten mit Entfernung eines Transplantates/Transplantation und weitere Trigger

	Mit Transfusion	Ohne Transfusion
Mit Reduktion der Immunsuppression	1 (8%)	3 (23%)
Ohne Reduktion der Immunsuppression	4 (31%)	5 (38%)

3.2.3.3 Schwere Infektionen

Für zehn Patienten konnte dieser Trigger festgestellt werden. Die Arten der Infektionen waren vielfältig. Unter anderem traten schwere Atemwegsinfekte (Pseudomonas-Pneumonie mit Notwendigkeit einer Beatmung, Pneumokokkenbronchitis), Infekte des Magen-Darm-Traktes (CMV-Colitis, phlegmonöse Sigmadivertikulitis), Infektionen des Nierenbeckens (Pyelonephritis), Infektion einer Bauchdeckennekrose sowie generalisierte Entzündungsreaktionen auf. Bei vier Patienten war zusätzlich eine Reduktion der Immunsuppression dokumentiert.

3.2.3.4 Reduktion der Immunsuppression

Bei drei vortransplantierten Patienten war einzig eine Reduktion der Immunsuppression als potenzieller Trigger detektiert worden. Bei allen drei Patienten wurde diese Reduktion im ersten Jahr auf der Warteliste durchgeführt.

3.2.3.5 Operative Eingriffe

Bei zehn Patienten erfolgten vor dem LCT-PRA-Anstieg kleinere operative Eingriffe. Bei keinem dieser Eingriffe lagen Hinweise auf eine Transfusion vor. Es handelte sich überwiegend um gefäßchirurgische Eingriffe wie Shuntrevisionen oder Thrombektomie. Bei einem Patienten erfolgte eine Entfernung der Nebenschilddrüsen mit Autoimplantation.

3.2.3.6 Schwangerschaft

Bei zwei Frauen wurde eine Schwangerschaft als möglicher Trigger identifiziert. Als Risikofaktoren hatten beide Frauen Schwangerschaften in ihrer Vorgeschichte, beide waren zum Zeitpunkt des LCT-PRA-Anstieges nicht vortransplantiert. Bei beiden erfolgte der LCT-PRA-Anstieg im fünften Jahr auf der Warteliste und bei beiden kam es zu einer Fehlgeburt. Weitere mögliche Trigger sind bei diesen Frauen nicht bekannt.

3.2.3.7 Kein Trigger

Für 11 Patienten konnten keiner der oben genannten Trigger identifiziert werden. Lediglich über übliche Impfungen, z. B. gegen Hepatitis oder Influenza, wurde berichtet.

Tabelle 3

Trigger im Zeitraum von einem Jahr vor dem Vorwert des Anstieges bis zum Anstieg des LCT-PRA zwischen 2000 und 2019

(Tabelle übersetzt aus Pfaff et al. 2021)²⁰

Trigger	Anzahl der Patienten, n (in % der Patienten mit ausreichend klinischen Daten)			
	Alle	Jahre auf der Warteliste		
		Eins	Zwei/Drei	Vier oder mehr
Nur Transfusion	32 (40%)	4 (13%)	14 (54%)	14 (56%)
Transplantatektomie oder Transplantation ^a	13 (16%)	8 (27%)	4 (15%)	1 (4%)
+/- Transfusion				
+/- Reduktion der Immunsuppression				
Schwangerschaft	2 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (8%)
+/- Transfusion				
Schwere Infektion ^b	10 (12%)	9 (30%)	0 (0%)	1 (4%)
+/- Reduktion der Immunsuppression				
- Transfusion				
Nur Reduktion der Immunsuppression	3 (4%)	3 (10%)	0 (0%)	0 (0%)
Kleinere chirurgische Eingriffe ohne bekannte Transfusionen	10 (12%)	4 (13%)	3 (12%)	3 (12%)
z.B. Shunt-Revision				
Keine Trigger außer Impfungen (Influenza oder Hepatitis B)	11 (14%)	2 (7%)	5 (19%)	4 (16%)
Patienten mit ausreichend klinischen Daten	81 (100%)	30 (100%)	26 (100%)	25 (100%)
Patienten ohne ausreichend klinischen Daten	6	2	1	3
Gesamtzahl aller Patienten	87	32	27	28

^a zutreffend auf einen Patienten mit schneller Wiederaufnahme auf die Warteliste nach Transplantation im beobachteten Zeitraum

^b z.B. Akute Divertikulitis, Sepsis, Pyelonephritis, Cytomegalievirus-Kolitis, Scharlach

3.2.3.8. Trigger aufgeteilt nach Subgruppen

3.2.3.8.1 Trigger für vortransplantierte Patienten

Für alle vortransplantierten Patienten mit LCT-PRA-Anstieg wurden geschlechts-unabhängig Transfusionen und die Entfernung einer zuvor transplantierten Niere als häufigste Trigger identifiziert. Zusätzlich traten schwere Infektionen (v. a. bei Frauen) und kleinere operative Eingriffe (v.a. bei Männern) auf. (Abbildung 10)

3.2.3.8.2 Trigger für nicht vortransplantierte Patienten

Die meisten dieser Patienten erhielten vor dem LCT-PRA-Anstieg Transfusionen. Alle nicht vortransplantierten Männer mit ausreichender Datenlage zeigten den Trigger Transfusion. Auch den nicht vortransplantierten Frauen konnten überwiegend Transfusionen zugeordnet werden, zusätzlich traten auch kleine operative Eingriffe, schwere Infektionen und Schwangerschaft auf. (Abbildung 10)

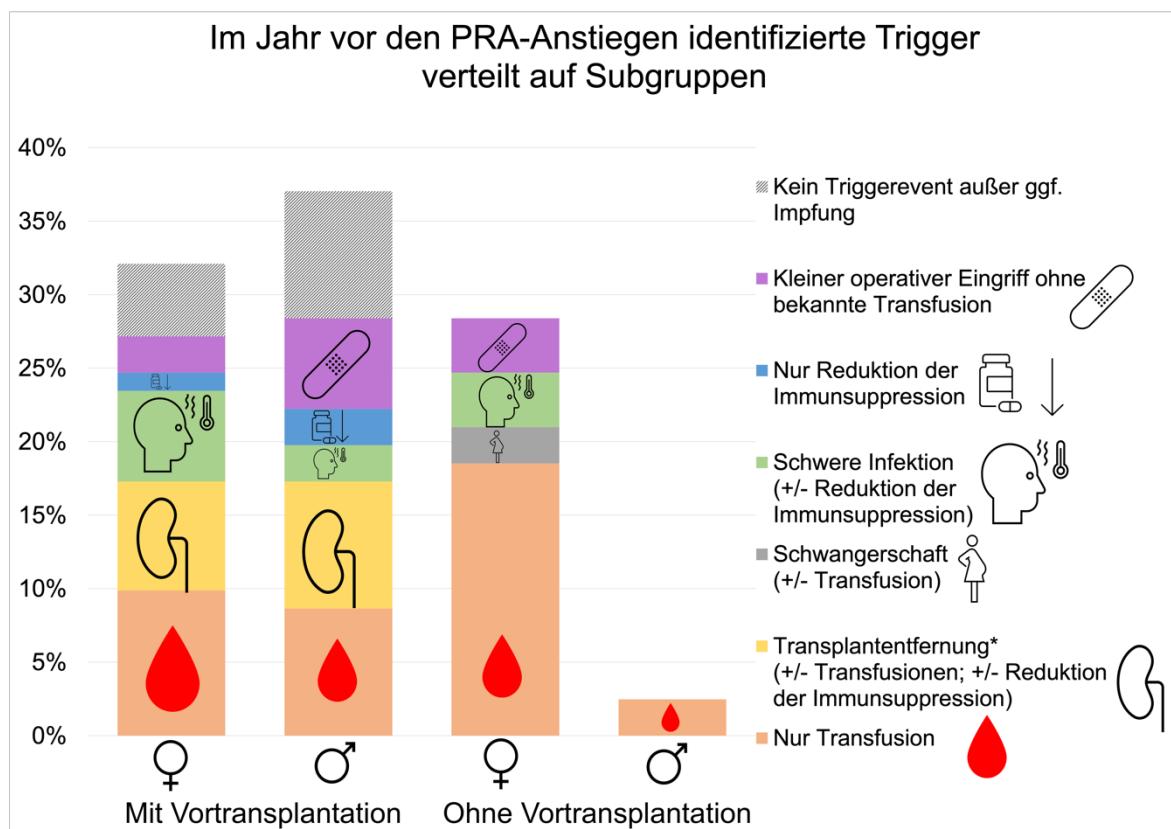


Abbildung 10

Im Jahr vor den LCT-PRA-Anstiegen identifizierte Trigger verteilt auf Subgruppen
(erstellt mit Piktogramme aus Microsoft Excel © 2021 Microsoft Corporation)

* zusätzlich ein Patient mit Transplantation

3.2.3.9 Trigger nach Zeit auf der Warteliste

Der Anteil der verschiedenen Trigger variierte je nach Zeit des Aufenthaltes auf der Warteliste. Der Trigger Transfusion wurde vor allem ab dem zweiten Jahr auf der Warteliste detektiert, während Transplantatektomien vor allem im ersten Jahr durchgeführt wurden. Auch schwere Infektionen wurden vor allem im ersten Jahr auf der Warteliste als Trigger angegeben. Eine Änderung der Immunsuppression trat ausschließlich im ersten Jahr auf der Warteliste auf. Kleinere operative Eingriffe konnten in allen Abschnitten mit annähernd gleichbleibendem Anteil als Trigger identifiziert werden (Abbildung 11).

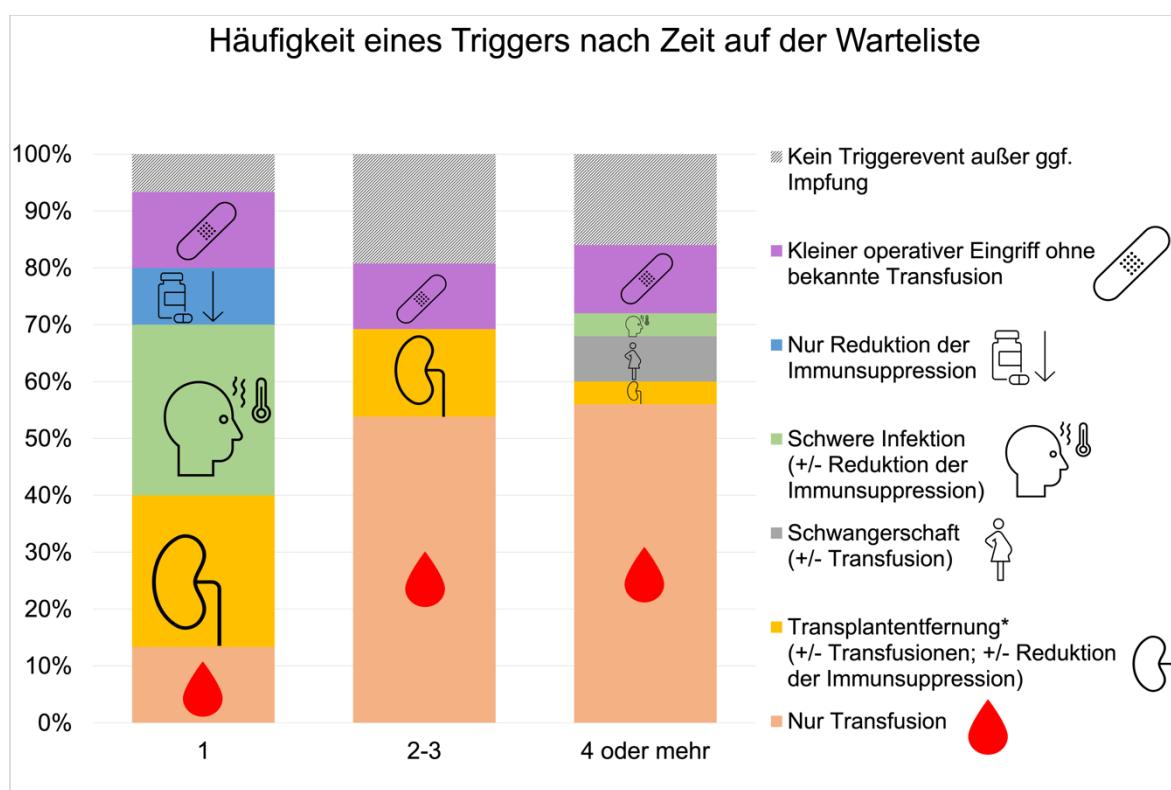


Abbildung 11

Verteilung der Trigger nach Zeit auf der Warteliste

(erstellt mit Piktogramme aus Microsoft Excel © 2021 Microsoft Corporation)

3.2.3.9.1. Subgruppenanalyse zu vortransplantierten Patienten

Die Entfernung eines Transplantats, die Reduktion der durchgeführten Immunsuppression und bzw. oder eine schwere Infektion zeigten sich für

vortransplantierte Patienten im ersten Jahr auf der Warteliste in 65% als möglicher Trigger (Abbildung 12 **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**). Reduktion der Immunsuppression sowie schwere Infektion wurden nach dem ersten Jahr auf der Warteliste bei vortransplantierten Patienten nicht mehr detektiert. Statt dessen wurden hier vermehrt Transfusionen als möglicher Auslöser für einen LCT-PRA-Anstieg gefunden. Bei 40% der vortransplantierten Patienten konnte nach vier oder mehr Jahren auf der Warteliste kein relevanter Trigger trotz ausreichender Datenlage detektiert werden.

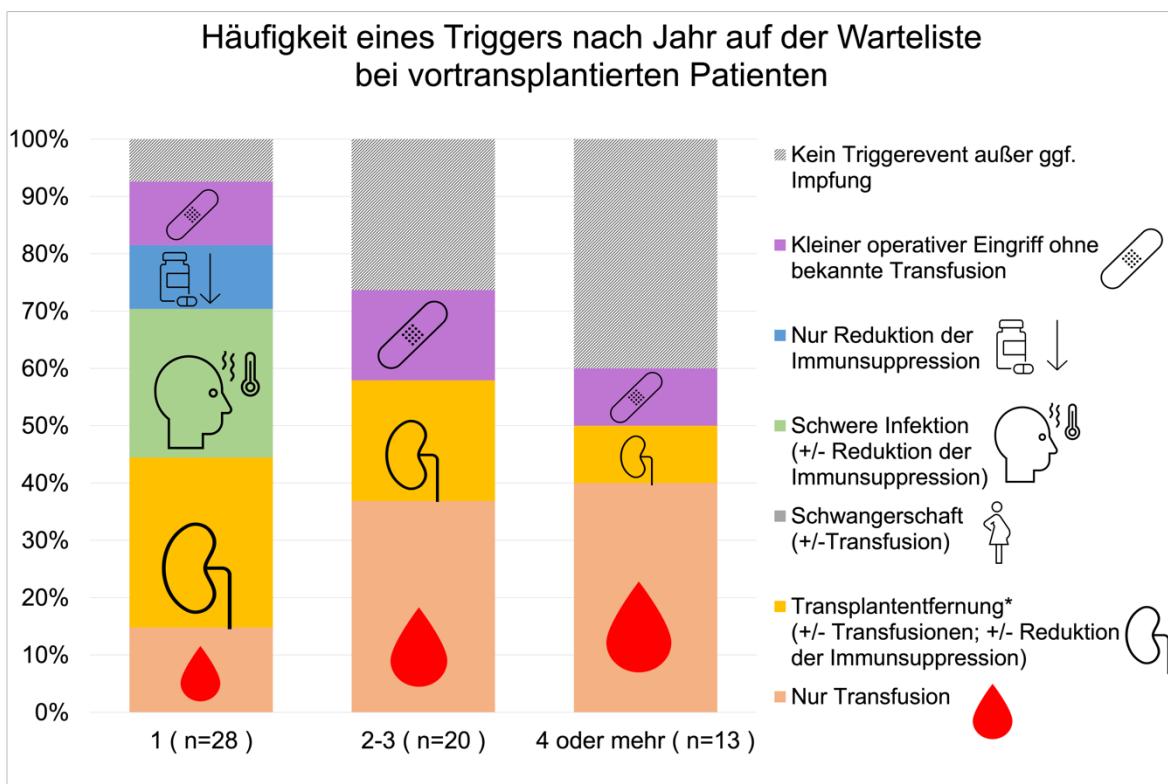


Abbildung 12
Häufigkeit eines Triggers nach Zeit auf der Warteliste für vortransplantierte Patienten
(erstellt mit Piktogramme aus Microsoft Excel © 2021 Microsoft Corporation)

3.3 Inzidenz von HLA-Antikörpern bei nicht-vorimmunisierten Männern

Insgesamt wurden im Studienzeitraum 826 männliche Patienten ohne bekannte HLA-Immunisierung im Wartelistescreening untersucht. Bei 703 dieser Patienten wurden während ihrer Zeit auf der Warteliste weitere HLA-Antikörper-Testungen durchgeführt. Insgesamt wurden von diesen 703 Patienten 6780 Proben untersucht.

Nur bei 53 Männern traten positive Testergebnisse auf (7,5%).

Ein Teil dieser positiven Reaktionen ließ sich auf sogenannte "natürliche" Antikörper zurückführen.²¹ Ein weiterer Teil der positiven Reaktionen war vermutlich darauf zurückzuführen, dass der weniger sensitive ELISA durch den sensitiveren Bead-Array-Test ersetzt wurde. (Tabelle 4)

Bei insgesamt nur neun von 703 Männern (1,3%) waren die positiven Testergebnisse tatsächlich auf neue HLA-Antikörper zurückzuführen. Die jährliche Inzidenz von HLA Antikörper für nicht vor-immunisierte Männer betrug somit 0,4%.

Diese HLA-Antikörper traten im Schnitt bei der fünften Probe auf, die während des Aufenthalts auf der Warteliste untersucht wurde. Die Zeit auf der Warteliste betrug zu diesem Zeitpunkt im Mittelwert 2,4 Jahre mit einer Spannbreite von 0,2 bis 3,8 Jahre nach Aufnahme auf die Warteliste.

Bei sieben der neun Männern konnten Trigger gefunden werden. In drei Fällen erhielten die Patienten im direkten Zeitraum vor der positiven Testung Transfusionen mit sowohl leukozytendepletierten Thrombozyten- als auch Erythrozytenkonzentraten. In vier Fällen erhielten die Patienten ausschließlich leukozytendeplantierte Erythrozytenkonzentrate.

Einer dieser Männer erhielt seine insgesamt erste Transfusion mit zwei leukozytendepletieren Erythrozytenkonzentraten einige Monate vor seiner Aufnahme auf die Warteliste. In allen drei in den ersten acht Monaten getesteten Seren dieses Patienten waren im Bead-Array-Test keine HLA-Antikörper nachweisbar. Später wurde bei ihm eine Operation an der Prostata durchgeführt, wobei er vier leukodeplantierte Erythrozytenkonzentrate erhielt. Anschließend wurde er im nächsten Quartal erstmalig positiv auf HLA-Antikörper getestet. Im LCT ergab sich ein PRA von 38%, in der Festphasentestung ein Wert von 99%. Die Spezifität der neu entstandenen HLA-Antikörper konnten den HLA-Merkmalen des Blutspenders zugeordnet werden.

Bei zwei der neun Männer mit positiven HLA-Antikörpern und Reproduzierbarkeit konnte kein Trigger festgestellt werden. Als Risikofaktor wurden historische Transfusionen vor Aufnahme auf die Warteliste identifiziert. Beide Männern entwickelten positive Antikörper in ihrem dritten und vierten Jahr auf der Warteliste, jeweils im Januar, nachdem sie im gleichen Testsystem drei Monate davor negative getestet wurden.

Tabelle 4

Festphase und LCT-Resultate bei wiederholten HLA-Antikörper-Testen bei Männern ohne bekannte HLA-Immunisierung. Dabei waren diese Männer nicht vortransplantiert und wiederholt negativ getestet worden.
(Übersetzt aus Pfaff et al. ²⁰)

	n (%)
Nicht-immunisierte Männer auf der Warteliste mit fortgeführter Testung	703 (100)
Durchgängig HLA-Antikörper-negative Patienten	650 (92.5)
Patienten mit positivem Testergebnis^a	53 (7.5)
- Verursacht durch Testung mit sensitiverem Festphasetest	19 (2.7)
- Verursacht durch natürliche Antikörper	19 (2.7)
- Im Verlauf nicht reproduzierbare Resultate	6 (0.9)
- Verursacht durch neue/geboosterte HLA-Antikörper nach kürzlicher Transfusion	7 (1.0)
- Verursacht durch angestiegene HLA-Antikörper bei Patienten mit Risikofaktoren (historischer Transfusion) aber keinem aussagekräftigem Trigger (z.B. Impfung)	2 (0.3)

^a: Durch Runden der Prozentangaben in den einzelnen Subkategorien entstehen 7,6 statt 7,5

Prozent bei Addition

4. Diskussion

Diese Arbeit zeigt die hohe Variabilität der Inzidenzen von neuen HLA-Antikörpern bei Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation und deutliche Unterschied zwischen einzelnen Subgruppen. Zu der Inzidenz von im LCT messbaren HLA-Antikörpern liegen bisher keine vergleichbaren Arbeiten vor. Die in der vorliegenden Arbeit ermittelten Risikofaktoren stimmen jedoch mit den Ergebnissen von Togninalli et al. überein, die in ihrer Arbeit die Seren von 467 Patienten auf der Warteliste wiederholt mit Single Antigen Testverfahren analysierten.²² Hierbei zeigte sich bei vortransplantierten Patienten mit 9,5% die höchste, und bei Patienten ohne Immunisierungseignis mit 0,3% die niedrigste Inzidenz für einen Anstieg der HLA-Antikörper. Eine Aufschlüsselung nach der Zeit auf der Warteliste erfolgte nicht. Unter der Annahme, dass die durchschnittliche Wartezeit von zwei bis drei Jahren in dieser Studie nicht zwischen Patienten mit unterschiedlicher Immunisierungsanamnese variiert, würde die jährliche Inzidenz neuer HLA-Antikörper bei Retransplantationspatienten etwa 4 % und für nicht vorimmunisierte Patienten etwa 0,1 % betragen. Da die tatsächlichen Wartezeiten von Patienten mit erneuter Transplantation meist länger und für nicht immunisierten Patienten meist kürzer sind, ergibt sich eine Übereinstimmung der Daten von Togninalli et al. mit den Ergebnissen dieser Arbeit, in der sich die höchste beschriebene Inzidenz mit 6% bei vortransplantierten Patienten in ihrem ersten Jahr auf der Warteliste und die niedrigste jährliche Inzidenz von LCT-PRA-Anstiegen bei nicht-vortransplantierten Männern mit 0,3% zeigt.

Von allen vortransplantierten Patienten im ersten Jahr auf der Warteliste mit einem LCT-PRA-Anstieg konnte als auslösendes Ereignis in fast 30% die Entfernung einer Transplantatniere gezeigt werden. Die Entfernung einer nicht mehr funktionalen Transplantatniere kann aufgrund von Komplikationen wie einer Sepsis, einer vaskulären Thrombose oder eines Tumors erfolgen.²³ Auch wenn eine Absetzung der Immunsuppression aus anderen Gründen angestrebt wird, kann die Indikation zur Transplantatentfernung gestellt werden, um das Risiko einer HLA-Immunisierung zu reduzieren.

Der Zusammenhang zwischen der Entfernung eines Transplantates und eines darauffolgenden Nachweises zusätzlicher bzw. stärkerer HLA-Antikörper konnte indes bereits mehrfach belegt werden.^{24 25} Unklar bleibt der Mechanismus der PRA-Erhöhung. Ghyselen et al. zweifelten in einer Metanalyse über dreizehn Studien die bisher angenommene Theorie der Intratransplantatadsorption als Ursache des Antikörper Anstieges an. Diese postulierte bisher ein Trapping bzw. eine Adsorption von gegen die Spenderniere entwickelten HLA-Antikörper in der Niere. Im Falle einer Entfernung dieses Transplantates werden neu gebildete HLA-Antikörper im Blut messbar, da sie nicht länger im Transplantat fixiert werden können. In dieser Metaanalyse wird nun eher ein Zusammenhang zwischen der häufig gleichzeitig zur Nephrektomie durchgeführten Reduktion der Immunsuppression und der HLA-Antikörper-Dynamik vermutet. In nur drei von dreizehn Studien konnte ein schlechteres Überleben für Retransplantat-Transplantationen nach Nephrektomie beschrieben werden, alle übrigen zeigten keinen signifikanten Nachteil.²⁶

Für eine erneute Transplantation ist eine Abstimmung mit den vorhandenen HLA-Antikörpern von großer Relevanz. Da der zeitliche Zusammenhang zwischen der Entfernung eines Transplantates und einem Anstieg von HLA-Antikörper nicht genau beschrieben ist, sollte daher bei zeitnaher Transplantation nach Entfernung eines alten Transplantates Vorsicht geboten sein. Sinnvoll wäre eine ausführliche Messung der HLA-Antikörper und Analyse der Spezifitäten unmittelbar vor erneuter Transplantation. Im Falle einer postmortalen Spende ist aufgrund der Ischämiezeit eine solche Testung kaum möglich. Daher sollte in diesem Fall zumindest ein frisches Serum des Empfängers für das Crossmatch verwendet werden, damit HLA-Antikörper, die sich nach Abnahme des letzten Serums durch Entfernung eines Transplantates entwickelt haben, nicht übersehen werden.

Chowaniec et al. untersuchten von 2000 bis 2016 insgesamt 180 Patienten nach Entfernung eines Transplantates auf Mortalität, Morbidität und Alloimmunisierung.²³ 50% der Patienten erhielten im Verlauf ihres Krankenhausaufenthaltes, teilweise intraoperativ, zusätzlich eine Transfusion von Blutprodukten. Dadurch ergibt sich eine hohe Aussagekraft für die Auswirkungen von zusätzlichen Transfusionen. Diese zusätzlich transfundierten Patienten zeigten allerdings keine signifikant stärkere Immunisierung gegenüber nicht transfundierten Patienten. Informationen

über die Anzahl von transfundierten Blutprodukten lagen nicht vor. Allerdings zeigte sich unter anderem in der vorliegenden Arbeit, dass alleinig Transfusionen ebenso neue messbare HLA-Antikörper hervorrufen können. Vermutlich überlagert die Stärke der Immunisierung, die nach der Entfernung eines Transplantates folgt, die Immunisierung durch Transfusion. Ergänzt man zu dieser These die Metaanalyse von Ghyselen et al. welche besagt, dass die Immunisierung nach Entfernung eines Transplantates nicht durch diesen Vorgang selbst, sondern durch die meist mit einhergehender Reduktion der Immunsuppression verursacht wird, würde sich eine Änderung der Immunsuppression als ein stärker immunisierender Faktor als eine Transfusion zeigen.²⁶ Der Unterschied in der Stärke der immunisierenden Eigenschaften zwischen Reduktion der Immunsuppression und Transfusion ist noch nicht untersucht.

Unabhängig von den immunologischen Auswirkungen eines solchen Eingriffes, ist eine Nephrektomie mit einem gewissen perioperativen Risiko verbunden, weshalb vermehrt eine weniger invasive Herangehensweise mittels transvaskulärer Embolisation diskutiert wird. Ein niedrigeres intra- und postoperatives Risiko für dieses Verfahren konnte bereits vielfach belegt werden.^{27 28 29} Ghalib et al. konnten bei insgesamt 72 Patienten, von denen 40 einer operativen Entfernung des Transplantates und 32 eine Embolisierung unterzogen wurden, keine signifikanten Unterschiede in einer Erhöhung des LCT-PRA zeigen. Der Cut-off Wert für eine Erhöhung war mit 20%-Punkten hoch angesetzt, wodurch die Detektion einer Erhöhung bei stark vorimmunisierten Patienten erschwert war. Ein Großteil der Patienten war allerdings bereits stark vorimmunisiert und für eine eindeutige Aussage war die Fallzahl zu niedrig. Einen Anstieg des LCT-PRA konnte bei drei der 32 Embolisationen und zwei der 40 Operationen gezeigt werden. Ghalib et al. empfehlen daher weitere Untersuchungen mit einer größeren Studiengruppe sowie dem Einsatz von sensitiveren Festphasetests.²⁸

Augustine et al. beschrieben die Reduktion der Immunsuppression als einen, von der Entfernung eines Transplantates unabhängigen, Faktor für eine Immunisierung, was mit den Ergebnissen dieser Arbeit übereinstimmt.³⁰ Das Management der Immunsuppression nach Versagen eines Transplantates obliegt keiner einheitlichen Regelung. Ebenso gibt es keine klaren Richtlinien ob und wann die Immunsuppression nach Entfernung eines Transplantates abgesetzt werden soll.

Fiorentino et al. empfehlen, dass in die Entscheidung, ob eine immunsuppressive Therapie nach Versagen des Transplantates abgesetzt oder weitergeführt werden soll, sowohl die Restfunktion der Niere, die Indikation für eine Entfernung des Transplantates, die Dialysepflichtigkeit und eine gegebenenfalls angestrebte Retransplantation einfließen soll.³¹ Unter anderem empfehlen sie eine Beendigung der immunsuppressiven Therapie nach Transplantatektomie. Zu der Frage wieviel Zeit zwischen Entfernung des Transplantates und Absetzen der Immunsuppression verstreichen soll, beziehen Fiorentino et al. keine Stellung, verweisen aber auf eine, noch bis voraussichtlich 2023 laufende, französische prospektive und multizentrische Studie (*Systematic Transplantectomy Versus Conventional Care After Kidney Graft Failure (DESYRE)*).³²

Lubetzky et al. schlagen ein Management der Immunsuppression nach Versagen des Transplantates nach dem Shared-Care-Modell vor. Hierbei sollen Nephrologen und Transplantationsanbieter gemeinsam ein, an die Morbidität des Patienten sowie seine Chancen auf eine baldige neue Transplantation angepasstes, Therapiemodell erstellen.³³ Für die Verhinderung einer Immunisierung zeigt eine aufrechterhaltende Immunsuppression auch nach Transplantatversagen zwar Vorteile, geht aber gleichzeitig auch mit einer signifikant erhöhten Mortalität durch Infektionen, verstärkte kardiovaskuläre Morbidität aber auch durch eine höhere Inzidenz von malignen Erkrankungen wie Melanom oder Non-Hodgkin-Lymphom einher.^{34 35 36 37 38 39}

Freist et al. empfehlen in ihrer multizentrischen, retrospektiven Studie nach Versagen des Transplantates eine Erhaltungstherapie mit Calcineurininhibitoren (Tacrolimus, Ciclosporin) bis zur erneuten Transplantation, da ein Absetzen dieser Medikation mit einem signifikant höheren PRA-Wert einhergeht.⁴⁰ Diese Arbeit zeigt allerdings auch Limitationen auf, da aufgrund des retrospektiven und multizentrischen Studiencharakters keine einheitlichen Immunsuppressionsprotokolle bei allen Patienten eingesetzt wurden.

Ergänzend berichten Lopez et al. über eine Erhöhung des PRA-Wertes und eine signifikante Erhöhung der de-novo-DSA nach Absetzen oder Fehlen des Calcineurininhibitors sechs Monate nach Versagen des Transplantates.⁴¹

Der positive Einfluss von Calcineurininhibitoren auf das Verhindern einer Erhöhung des PRA-Wertes ist inzwischen in mehreren Studien belegt. Lucisano et al. konnten bei Patienten nach Versagen ihres Transplantates, aber Belassen desselben *in situ*

einen signifikanten schützenden Effekt eines Tacrolimus-Spiegels von über 3ng/ml auf die Entwicklung einer Immunisierung zeigen, wodurch die Chancen für eine erneute Transplantation stiegen.²⁵

Vermutlich hat nicht nur der Zeitpunkt der Absetzung der Immunreduktion einen Einfluss auf eine Veränderung des PRA-Wertes, sondern auch die verwendeten Medikamente.

Im Rahmen der Erhebung der klinischen Daten in dieser Arbeit lagen detaillierte Angaben zur Immunsuppression nur selten vor. So waren bei vortransplantierten Patienten die Entfernungen alter Transplantate und schwere Infektionen beschrieben, ohne dass Informationen bezüglich einer Reduktion oder einer Fortführung der Immunsuppression bekannt waren. Dass eine Hospitalisierung eines vortransplantierten Patienten bei schwerer Infektion ohne Reduktion der Immunsuppression erfolgt, erscheint allerdings eher unwahrscheinlich.

Bei Frauen zeigte sich eine signifikant höhere Inzidenz von LCT-PRA-Anstiegen im Vergleich zu Männern unabhängig von einer Vortransplantation. Dieser Unterschied lässt sich nicht durch eine vermehrte Immunisierung aufgrund von historischen, nicht leukodepletierten Transfusionen erklären, da kein Anhalt für einen vermehrten Bedarf für Transfusionen bei Frauen im Vergleich zu Männern besteht. Als plausible Erklärung bietet sich daher einzig eine Immunisierung durch Schwangerschaften an. Auch in aktuellen Studien wurden bereits Schwangerschaften, als ausschlaggebende Ursache dieser Differenz, postuliert.^{7 42 43}

Allerdings sind Schwangerschaften während der Zeit auf der Warteliste selten und bieten daher keine Erklärung für die erhöhte Inzidenz. Schwangerschaften während einer Dialysebehandlung sind mit einem erhöhten Risiko für Mutter und Kind verbunden. Unter anderem gehen sie mit erhöhten Präekampsie-Raten, zervikaler Insuffizienz und Frühgeburtlichkeit einher.⁴⁴ Ebenso ist die Fertilität von weiblichen Dialysepatientinnen eingeschränkt. Die erniedrigte GFR kann zu Unregelmäßigkeiten im Zyklus bis hin zur Anovulation und einer generellen Hormoninbalance führen.⁴⁵ Auch die psychische Belastung, die sich unter anderem in Form von einem gestörten Körperbild zeigen kann, sowie sexuellen Funktionsstörungen, spielen eine relevante Rolle in dem selten Vorkommen von Schwangerschaften während der Wartezeit auf ein Transplantat.⁴⁶

Bei beiden Frauen, die in dieser Arbeit während der Zeit auf der Warteliste schwanger wurden, endete die Schwangerschaft in einem Abort.

Aufgrund des seltenen Vorkommens handelt es sich bei der signifikant höheren Inzidenz von Frauen vermutlich nicht um eine vermehrte Immunisierung durch Schwangerschaften während der Zeit auf der Warteliste, sondern um eine Boosterung einer Grundimmunisierung durch eine Schwangerschaft, die bereits vor der Aufnahme auf die Warteliste stattgefunden hat.

Bei Patientinnen mit historischer Immunisierung durch eine Schwangerschaft, bei denen bei Aufnahme und im Verlauf zunächst keine HLA-Antikörper nachweisbar sind, könnte dennoch eine Grundimmunisierung beispielweise durch Gedächtniszellen bestehen. Durch unspezifische Trigger könnten diese stimuliert und aktiviert werden und so einen messbaren Anstieg von HLA-Antikörpern auslösen. Es sollte daher immer eine vollständige Schwangerschaftsanamnese bei weiblichen Patientinnen vor Aufnahme auf die Warteliste erstellt und dokumentiert werden.

Masson et al. konnten in ihrer Studie bei über der Hälfte der Frauen mit stattgehabten Schwangerschaften HLA-Antikörper im Luminex-Testverfahren nachweisen.⁴⁷ Das Risiko für messbare HLA-Antikörper nahm mit Anzahl der zurückliegenden Schwangerschaften zu. Vilches et al. konnten die These bestätigen und fügten den Ansatz hinzu bei zuvor schwangeren Frauen auch den Kindsvater zu typisieren, um die Informationen zu einer möglichen HLA-Immunisierung gegen den paternalen Teil der weitergegebenen HLA-Gene, auch bei nicht detektierbaren HLA-Antikörpern, zu vervollständigen. Dadurch könnten potenzielle HLA-Antigene, gegen die bei der Patientin möglicherweise eine Immunisierung vorliegt, beschrieben werden.⁴⁸ Der genaue Mechanismus der mütterlichen Immunisierung durch fetale Antigene ist ungeklärt und Gegenstand der aktuellen Forschung.⁴⁹

Die Inzidenz von durch Transfusionen verursachten neuen HLA-Antikörpern während der Zeit auf der Warteliste sollte heute im Vergleich zu den früheren Jahren der Organtransplantation deutlich geringer sein. Dafür gibt es zwei Erklärungsansätze.

Zum einen konnte in den letzten Jahren durch den Einsatz von Erythropoetin in der Therapie der renalen Anämie vermehrt auf Transfusionen verzichtet werden. Außerdem wurde der Schwellenwert des Hämoglobins für eine obligate Transfusion heruntergesetzt, wodurch generell seltener die Indikation für Transfusionen gestellt werden musste.⁵⁰

Zudem sollten die immunisierenden Eigenschaften einer Transfusion seit 2001 stark abgenommen haben. Erythrozyten selbst besitzen keine MHC-Merkmale, da sie kernlose Zellen sind. Bei einer Transfusion kommt es aber neben einer Gabe von Erythrozyten auch zu einer Transfusion von Leukozyten, welche stark immunisierend wirken. Seit dem 01.10.2001 dürfen aus diesem Grund nur noch leukodepletierte (Leukozyten-Gehalt < 10⁶ pro Einheit) Erythrozytenkonzentrate transfundiert werden und auch der Leukozyten-Gehalt in Thrombozytenkonzentraten soll möglichst reduziert sein.⁸ Eine Immunisierung durch Transfusionen soll mit diesen Maßnahmen minimiert werden. Eine Boosterung bereits vorbestehender Antikörper ist aber weiterhin möglich.^{11 51}

Durch nicht leukodepletierte Transfusionen vor 2001, ein in den ersten Jahren noch unausgereiftes Verfahren der Leukodepletion sowie dem Rückgang der Transfusionshäufigkeit bei renaler Anämie durch Therapie mit Erythropoietin in den späteren Jahren, könnte das vermehrte Auftreten von Anstiegen des LCT-PRA in der ersten Dekade von 2000 bis 2009 im Vergleich zur zweiten Dekade erklärt werden.⁵² Hier ergibt sich ein Ansatz für weitere Studien über die nächsten Dekaden, um diesen Trend zu bestätigen. Transfusionen aus Zeiten vor der Leukodepletion werden sich vermutlich noch viele Jahre auf die Präsensibilisierung von Patienten auf der Warteliste auswirken.

Wie auch in dieser Arbeit gezeigt werden konnte, kann eine Immunisierung durch die Gabe von leukodepletierten Produkten während der Zeit auf der Warteliste weiterhin stattfinden.⁴² Magee et al. konnten eine signifikante Reduzierung der Entstehung von HLA-Antikörpern durch leukodepletierte Transfusionen bei Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation nachweisen, wenn die

HLA-Merkmale des Spenders zu denen des Empfängers gematched wurden.⁵³ Nicht immer werden Blutkonserven spezifiziert, wodurch eine Transfusion im Notfall nicht gematched werden kann. Generell empfiehlt es sich jedoch, wenn die Indikation es zulässt, bei Patienten auf der Warteliste eine an HLA-Merkmalen orientierte Transfusion anzustreben.

Für 26 % der Patienten mit erhöhtem LCT-PRA und vollständigen klinischen Daten konnten als Trigger nur unspezifische proinflammatorische Ereignisse wie kleinere chirurgische Eingriffe oder Impfungen berichtet werden. Diese Beobachtung stimmt mit den Ergebnissen von Locke et al. überein.⁵⁴ Diese untersuchten in einer retrospektiven Studie die Auswirkungen von proinflammatorischen Ereignissen auf 65 immunisierte Patienten, die sich auf der Warteliste für eine Nierentransplantation befanden, auf einen potenziellen Anstieg von HLA-Antikörpern, gemessen durch Festphasetests. 97% von 35 Patienten mit mikrobiologisch bestätigten Infektionen zeigten einen Anstieg der HLA-Antikörper. 67% von 30 Patienten mit potenziell proinflammatorischen Ereignissen wie Myokardinfarkt oder chirurgischen Eingriffen wie Thyreoidektomie zeigten ebenso einen Anstieg. Dies zeigt, dass nicht nur klassische Ereignisse wie Schwangerschaft oder Transfusion die messbaren HLA-Antikörper auf der Warteliste beeinflussen können, sondern ebenso diverse proinflammatorische Ereignisse wie Infektionen, Operationen oder anderweitige Stressreize auf den Körper eine Rolle spielen.

Die Studienlage zur Induktion von HLA-Antikörper durch Impfungen ist gespalten. Teilweise konnte kein Zusammenhang zwischen einer Impfung gegen Influenza und einem erhöhten PRA-Wert dargestellt werden, teilweise zeigte sich nach Impfung ein erhöhter PRA-Wert.^{55 56 57 58} Lindemann et al. untersuchten mit Luminex die Auswirkung einer Pneumokokkenimpfung (Prevenar 13) auf HLA-Antikörper und wiesen immunologisch geschlechtsabhängige Unterschiede nach. Während bei den Männern kein Zusammenhang erkennbar war, konnte bei den Frauen ein signifikanter Anstieg von HLA-Antikörper nachgewiesen werden.⁵⁹ Vermutlich lässt sich das auf die, schon in vorherigen Abschnitten besprochene, vermehrte Vorimmunisierung von Frauen gegenüber von Männern aufgrund von historischen Schwangerschaften zurückführen, welche durch eine Impfung geboostert werden könnte.

Studien zur Auswirkung der Impfungen gegen das Coronavirus gibt es bisher nur wenige. Roll et al. beschrieben eine kleine Kohorte von 18 Patienten bei denen nach einer Impfung gegen COVID-19 kein Anstieg des PRA-Wertes nachgewiesen werden konnte.⁶⁰ Wohingegen in einem Fallbericht von Xu Q et al. ein vortransplantierter Patient nach einer COVID-19-Impfung positiv auf HLA-Antikörper getestet wurde, nach zuvor mehrfach negativem Testergebnis. Die Autoren vermuteten, dass sich dieses Ergebnis auf eine Boosterung durch die Impfung zurückführen lässt.⁶¹ Generell ist allerdings davon auszugehen, dass die meisten Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation gegen Influenza geimpft werden. Sollte es durch Impfungen zu einem Anstieg des LCT-PRA-Wertes kommen, sollte die Inzidenz sehr viel höher sein als in der vorliegenden Arbeit beschrieben. Es ist also eher davon auszugehen, dass nicht dokumentierte Ereignisse eine Boosterung oder Immunisierung ausgelöst haben. Das gleiche könnte für den Fallbericht von Xu Q et al. gelten.

Der zweite Teil der Arbeit beinhaltete Männer, die auf ihre erste Transplantation warteten und daher als nicht-vorimmunisiert galten. Dadurch ergibt sich ein sehr niedriges Risiko für ein Vorkommen bzw. einen Anstieg von HLA-Antikörpern. Für diese Patienten wurden nicht nur Ergebnisse des LCTs, sondern auch durch Festphasetests wie ELISA oder Bead Array gemessene HLA-Antikörper miteinbezogen. Obwohl auch diese sensitiveren Verfahren inkludiert waren, zeigte sich eine jährliche Inzidenz der gemessenen HLA-Antikörper von nur 0,4%. Die höhere Sensitivität von Festphasetests im Vergleich zum klassischen LCT ist indes mehrfach belegt.^{62 63 64 65} In einer 2012 durchgeführten Metaanalyse von acht retrospektiven Studien zeigten Mohan et al. ein signifikant höheres Risiko nach Transplantation eine Abstoßung zu erleiden, wenn HLA-Antikörper in Festphasetests nachgewiesen wurden bei gleichzeitig negativem LCT.⁶⁶ Buttigieg et al. konnten allerdings in einer 2019 durchgeführten Studie kein höheres Risiko einer späteren Abstoßung eines Transplantates bei durch Luminex detektierten niedrigen HLA-Antikörpern belegen.⁶⁷ Lucisano et al. beschrieben 2020 zwar eine klinische Relevanz von mit Festphasetests detektierten HLA-Antikörpern aufgrund von einem höheren immunologischen Risiko, aber keine daraus entstehende klare Kontraindikation für eine weitere Transplantation.⁶⁸ Obwohl sich noch Unklarheiten bei den klinischen Konsequenzen von nur in Festphasetests detektierten HLA-

Antikörpern zeigen, ist für diese Arbeit die bestätigte höhere Sensitivität zur Detektion relevant. Der erste und zweite Teil der Arbeit lassen sich aufgrund ausschließlicher Betrachtung des weniger sensitiven LCTs im ersten Teil nicht direkt vergleichen, die weitaus niedrigere Inzidenz von HLA-Antikörpern bei nicht vorimmunisierten Männern im zweiten Teil der Arbeit im Vergleich zu Hochrisikogruppen wie vortransplantierte Patienten im ersten Teil der Studie wird allerdings nur eindrücklicher. Vermutlich würden sich, wenn im ersten Teil auch Festphasetests betrachtet worden wären, eine noch größere Diskrepanz zwischen den Inzidenzen zeigen.

19 nicht immunisierte Männer mit positivem Testergebnis wurden exkludiert, da dieses Ergebnis durch Wechsel auf ein sensitiveres Testverfahren entstanden sein könnte und dadurch keine Vergleichbarkeit gegeben war. Während die höhere Sensitivität von Festphasetests gegenüber LCTs schon im vorherigen Abschnitt diskutiert wurde, zeigen sich auch innerhalb verschiedener Festphasetests Diskrepanzen. So verglichen Jung et al. 111 mit Luminex und ELISA getesteten Seren und konnten eine signifikant höhere Sensitivität für HLA-Antikörper durch Luminex gegenüber ELISA zeigen.⁶⁹

Des Weiteren ließen sich einige positive Testergebnisse durch natürliche Antikörper erklären. Das Phänomen der natürlichen Antikörper wurde auch bereits von Morales-Buenrostro et al. beschrieben.¹⁶ In dieser Studie wurden mehr als 400 gesunde, männliche Spender mit Single Antigen Luminex auf HLA-Antikörper getestet und ein Großteil zeigte durch natürliche Antikörper ein positives Testergebnis. Die Rolle dieser natürlichen Antikörper, die primär durch eine Reaktion des Immunsystems auf Epitope von nicht-HLA-Antigenen entstanden sind und nun auch an (gegebenenfalls auf den Beads deformierte) Epitope von HLA-Antigenen binden können, ist in der Transplantationsmedizin noch ungeklärt.^{17 70} Ebenso wie im ersten Teil der Arbeit wurde auch bei den nicht vorimmunisierten Männern sechs positive Testergebnisse aufgrund von nicht vorhandener Reproduzierbarkeit ausgeschlossen.

Die nach Ausschluss resultierenden neun positiven Ergebnisse (Inzidenz 1,3%) lassen sich teilweise durch unter der Nachweigrenze liegende HLA-Antikörper erklären, die durch historische, nicht leukodeplete Transfusionen induziert und nun durch Trigger geboostert wurden.

In zwei Fällen konnte kein klassischer Trigger detektiert werden. Es könnte sich aber um eine Boosterung durch Impfung handeln, welche den ersten Nachweis von HLA-Antikörpern bei nicht vortransplantierten Männern mit historischen Transfusionen erbrachte.

In den restlichen sieben Fällen wurde das positive Testergebnis durch kürzlich durchgeführte Transfusionen hervorgerufen. Während es sich vermutlich zumeist auch hier um eine Boosterung einer früheren Immunisierung durch historische Transfusionen handelt, zeigt die vorliegende Arbeit nach aktuellem Stand einen der ersten Fallberichte über die Induktionen neuer HLA-Antikörper durch, mit modernen Methoden leukodepletierte Bluttransfusionen bei nicht vorimmunisierten Männern ohne historische Transfusion.

Dies ergänzt sich mit der Arbeit von Balasubramaniam et al., welche in einer Querschnittsstudie 116 nicht vortransplantierte Männer ohne historische Transfusionen (nicht leukodepliert) mit Luminex auf das Vorliegen von HLA-Antikörper testeten. Von diesen 116 wurden 74 nie transfundiert, 42 erhielten leukodeplierte Transfusionen. Es konnte ein vierfach höheres Risiko für ein positives Testergebnis in der mit leukodeplierten Blutprodukten transfundierten Gruppe gefunden werden.⁷¹

Transfusionen besitzen somit auch nach Leukodepletion weiterhin nicht nur boosternde, sondern auch immunisierende Eigenschaften. Dies ist gerade für nicht vortransplantierte Männer relevant, die während ihrer Zeit auf der Warteliste erstmalig leukodeplierte Transfusionen erhalten.

Stärken dieser Arbeit sind der klinisch relevante Endpunkt (LCT-reaktive Antikörper), das große Patientenkollektiv und die große Zeitspanne der retrospektiven Datenerhebung. Dank dieser Faktoren war eine zuverlässige Berechnung von jährlichen Inzidenzen und Hazard Ratios möglich.

Auf den ersten Blick auffällig ist der Ausschluss von 281 LCT-PRA Erhöhungen im ersten Teil der Arbeit. Die Ergebnisse der überwiegenden Mehrheit der Proben stimmten mit vorherigen und späteren Proben überein, wodurch insgesamt eine gute Qualität der Probeentnahme und der Durchführung des Testverfahrens belegt ist.

Teilweise kam es zu nicht-reproduzierbaren Werten in Form von einzelnen Ausreißern, die z.B. durch Probenentnahme bei einem falschen Patienten oder

Kontamination erklärt werden könnten. Gerade durch die handschriftliche Dokumentation der PRA-Werte in den ersten Jahren könnten sich zudem vermehrt Schreib- und Übertragungsfehler eingeschlichen haben. Insgesamt machten diese Ausreißer aber nur 0,8% alle miteinbezogenen Proben aus und sind insbesondere angesichts der komplexen Logistik des Screenings von Hunderten von Patienten auf der Warteliste nicht unangemessen hoch.

54 % der Proben wurden wegen wiederholt schwankenden LCT-PRA-Werten ausgeschlossen. Diese Proben wurden für die Fragestellung dieser Arbeit als nicht zielführend erachtet, da eine Änderung der Screening-Frequenz bei Patienten mit bekannten zu- und abnehmenden Antikörpern keine neuen Informationen erbringen würden. Schwankende LCT-PRA-Werte lassen sich z.B. durch wiederholte Probenentnahme nach statt vor einer Dialyse sitzung oder durch wiederholtes Zu- und Abnehmen bereits bekannter HLA-Antikörper erklären.

Weiterhin gab es auch einige methodische Einschränkungen. Wenn ein Patient Antikörper gegen eine oder mehrere seltene Antigene entwickelt hat, könnte das im LCT-PRA-Wert keine oder nur eine Änderung von weniger als 10%-Punkten verursachen. Dennoch wären die Antikörper relevant, falls der Patient ein Transplantat mit einem dieser seltenen HLA-Merkmale erhalten würde.

In der Arbeit bleibt außerdem unklar, ob es sich bei einem Anstieg des LCT-PRA-Wertes um neue LCT-reaktive Antikörper-Spezifitäten oder um eine Boosterung bereits vorhandener Antikörper handelte. Eine Bestimmung der Antikörper-Spezifitäten wäre wünschenswert gewesen, um die Immunisierung bei Patienten mit LCT-PRA-Erhöhungen weiter zu verifizieren und die Sensibilisierung gegen seltene Antigene zu untersuchen. Die Bestimmung der Antikörper-Spezifitäten ist im LCT, vor allem bei hohen LCT-PRA-Werten, nicht immer eindeutig möglich. Dafür sind die moderneren Festphasetests wie ELISA oder Bead-Array-Test besser geeignet. Diese Testverfahren eigneten sich jedoch nicht für die Zielsetzung dieser Arbeit, da sie in dem beobachteten Zeitraum in ihrer Durchführung weniger konstant waren als der LCT. Verschiedene Festphasetests lassen sich schlecht miteinander vergleichen.^{72 73} So wurde das ELISA-Verfahren im Untersuchungszeitraum nach und nach durch ein Bead-Array-basiertes Verfahren ersetzt. Auch in der Durchführung dieser Verfahren gab es immer wieder Anpassungen. Ein Beispiel ist

die Einführung der Vorbehandlung des Serums mit EDTA vor Testung mit Bead-Array-Tests, um den Prozoneneffekt zu vermeiden.⁷⁴

Durch die Dauer des Beobachtungszeitraumes ließ sich zwar ein großes Patientenkollektiv erstellen, bei der Nachforschung zu möglichen Triggern ergaben sich hieraus aber auch Schwierigkeiten. Möglicherweise wurden nicht alle klassischen Trigger, wie Transfusionen und Schwangerschaften, vollständig für Patienten dokumentiert, deren Anstiege des LCT-PRA Jahre zurücklagen. Auch durch einen Wechsel des zuständigen Nephrologen könnten relevante Daten über die Jahre verloren gegangen sein. Dies führt dazu, dass die Wirkung von unspezifischen proinflammatorischen Ereignissen überschätzt werden könnte, wenn Trigger wie Transfusionen oder die Reduktion der immunsuppressiven Medikation nicht erfasst wurden.

Zudem wurden die zugrundeliegenden Daten nur in einem Transplantationszentrum erfasst. Da es jedoch zwischen den verschiedenen Zentren Unterschiede gibt, wie z.B. verschiedene Therapieschemata der Immunsuppression, welche die Inzidenzen von im LCT neu detektierten HLA-Antikörpern beeinflussen könnten, sollten weitere multizentrische Studien angeschlossen werden, um die hier erhobenen Ergebnisse zu bestätigen. Weitergehend beschreibt diese Arbeit, welche Trigger einen PRA-Anstieg ausgelöst haben könnten, nicht aber die Häufigkeit der Trigger im Gesamtkollektiv. Hier wären weiterführende Studien, am besten prospektiv und multizentrisch, interessant, die untersuchen würden, wie hoch der Anteil von Patienten auf der Warteliste ist, bei denen nach einem Trigger (z. B. Transfusion) ein Anstieg von HLA-Antikörpern ausgelöst wird.

In der Arbeit wurden Subgruppen (insbesondere Retransplantations-Patienten im ersten Jahr auf der Warteliste) identifiziert, die eine höhere Inzidenz von Anstiegen des LCT-PRA-Wertes aufweisen. Diese könnten von einem höher frequenten Screening profitieren. Für Subgruppen mit niedriger Inzidenz, wie nicht vortransplantierten Männer, würde durch ein niederfrequentes Screening kein Nachteil entstehen.

Die Kostenintensivierung durch höhere Screening-Frequenzen für manche Patienten, könnte durch Einsparung von Testungen bei Subgruppen mit einer niedrigeren Inzidenz für neue HLA-Antikörper ausgeglichen werden. Allerdings

sollten auch Patienten mit sehr niedrigem Risiko wiederholt auf HLA-Antikörper getestet werden. Ein engmaschiges Screening in einem dreimonatigen Intervall ist aber nicht nötig.

Für ein individualisiertes Screening sollten Vorimmunisierungen durch Transplantationen, Schwangerschaften sowie historischen Transfusionen und Zeit auf der Warteliste miteinbezogen werden. Ein vermehrtes Screening könnte z.B. durch Vortransplantationen vorimmunisierten Patienten, gerade im ersten Jahr auf der Warteliste, zuteilwerden. Ebenso könnten nicht vortransplantierte Männer seltener als nicht vortransplantierte Frauen getestet werden.

Neben dieser festen, auf das Risikoprofil zugeschnittenen Screeningfrequenz, müssen auch ergänzende Testungen nach verschiedenen Triggern miteinbezogen werden. Hierzu zählen vor allem Transfusionen, Schwangerschaften während der Zeit auf der Warteliste, eine Veränderung der Immunsuppression sowie die Entfernung eines Transplantates. Die Rolle von proinflammatorischen Ereignissen, wie Impfungen, als boosternde Faktoren ist noch nicht endgültig geklärt und sollte in weiteren Studien erörtert werden.

Eine engere Zusammenarbeit zwischen Transplantationszentren und Nephrologen würde eine vollständigere Anamnese auf potenzielle Trigger, wie Transfusionen oder Reduktion der Immunsuppression ermöglichen und könnte in ein neues Screening-Konzept miteinbezogen werden. Trotz flächendeckender Verwendung leukozytendepletierter Blutprodukte ist eine durch Transfusion verursachte Immunisierung weiterhin möglich. Somit besteht für alle Patienten, unabhängig von Vortransplantationen oder Schwangerschaften das Risiko eines PRA-Anstieges nach Transfusion, sodass anschließend die Indikation für eine Untersuchung auf HLA-Antikörper bei allen Patienten besteht.

Durch die erhobenen Ergebnisse konnten die Ziele dieser Arbeit erreicht werden:
Bei einer großen Fallzahl konnte die Inzidenz zusätzlicher LCT-reaktiver HLA-Antikörper bestimmt werden (a).

Insgesamt zeigen die in der vorliegenden Arbeit erhobenen Daten, dass die Inzidenz neuer LCT-reaktiver HLA-Antikörper bei Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation insbesondere von Risikofaktoren wie Vortransplantationen, der Länge des Aufenthalts auf der Warteliste und dem Geschlecht des Patienten abhängt und stark variieren kann (b).

Zudem ließen sich für die meisten LCT-PRA-Anstiege Trigger identifizieren, die sich in ihrer jeweiligen prozentuellen Häufigkeit auch nach Zeit auf der Warteliste unterscheiden. Im ersten Jahr zeigen sich vor allem Ereignisse, welche meist an eine frühere Transplantation gekoppelt sind, wie Entfernung eines Nierentransplantates, die Reduktion der Immunsuppression oder damit einhergehende schwere Infektionen als Trigger. Transfusionen gewinnen vor allem in den Folgejahren an Relevanz und zeigen auch nach Leukodepletion weiterhin immunisierende Eigenschaften. Schwangerschaften während der Zeit auf der Warteliste sind seltene, aber ebenso relevante Trigger (c).

Obwohl nicht vortransplantierte Männer keine Risikofaktoren für eine Immunisierung zeigen, können auch in diesem Niedrig-Risiko-Kollektiv HLA-Antikörper detektiert werden (d).

Ein dem individuellen Risiko angepasstes Untersuchungsintervall mit nach Trigger orientierten zusätzlichen Testungen erscheint daher sinnvoll.

5. Zusammenfassung

Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation werden regelmäßig auf HLA-Antikörper untersucht. Für ein individuelles, optimales Untersuchungsintervall gibt es aber nur spärliche Daten.

Methoden - Alle zwischen 2000 und 2019 erhobenen LCT-PRA-Werte von Patienten auf der Warteliste wurden auf einen Anstieg um mindestens 10%-Punkte geprüft. Es erfolgte die Erhebung von klinischen Daten und eine Evaluierung nach historischen, immunisierenden Ereignissen und möglichen Triggern. Zusätzlich wurden positive HLA-Antikörperteste einer Niedrig-Risiko-Gruppe aus nicht vortransplantierten und HLA-Antikörper-negativen Männern ausgewertet.

Ergebnisse - Im ersten Teil der Arbeit wurden 15360 Proben von insgesamt 1928 Patienten analysiert. Anstiege des LCT-PRA-Wertes zeigten sich am häufigsten bei vortransplantierten Patienten im ersten Jahr auf der Warteliste (jährliche Inzidenz: 6%). 65% dieser LCT-PRA-Anstiege wurden durch eine Transplantatektomie, schwere Infektionen und/oder eine Reduktion der Immunsuppression getriggert. 55% aller PRA-Anstiege in späteren Jahren konnten durch Transfusionen begründet werden. Hierbei verursachten leukodepletierte Erythrozytenkonzentrate nicht nur eine Boosterung historischer Antikörper, sondern induzierten auch eine primäre Immunisierung. Im zweiten Teil der Arbeit wurden 6780 Proben von 703 nicht vorimmunisierten Männern ausgewertet. Nur bei neun Männern (1,3%) wurden im Verlauf HLA- Antikörper nachgewiesen (jährliche Inzidenz 0,4%).

Zusammenfassung - Ein einheitliches Screening-Intervall passt nicht zu allen Patienten. Der Bedarf eines Patienten richtet sich nach Vorimmunisierungen und Ereignissen während der Zeit auf der Warteliste. Die Screening-Frequenz sollte am höchsten sein bei vortransplantierten Patienten, die sich neu auf der Warteliste befinden, und am niedrigsten bei nicht vorimmunisierten Männern. Ergänzend sollten Patienten nach Ereignissen wie Entfernung eines Transplantates, Reduktion der Immunsuppression und Transfusion von leukozytendepletierten Blutprodukten, genau auf die Entstehung neuer HLA-Antikörper untersucht werden. Inwiefern eine Testung nach proinflammatorischen Ereignissen ergänzt werden muss, sollte Gegenstand zukünftiger Studien sein.

6. Literaturverzeichnis

1. Waage, P., Kreuter, P. & Blome, B. *Jahresbericht Organspende und Transplantation in Deutschland 2020*. (DSO).
2. Tonelli, M. et al. Systematic review: Kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *Am. J. Transplant.* **11**, 2093–2109 (2011).
3. Längere Lebensdauer für Spendernieren. Available at:
<https://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/langere-lebensdauer-fur-spendernieren-8733.php>. (Accessed: 14th September 2021)
4. M, T. et al. Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *Am. J. Transplant* **11**, 2093–2109 (2011).
5. Ziemann, M. et al. Preformed donor-specific HLA antibodies in living and deceased donor transplantation: A multicenter study. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **14**, 1056–1066 (2019).
6. Bundesärztekammer. *Richtlinien zur Organtransplantation nach § 16 TPG. Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lebertransplantation. Deutsches Ärzteblatt* **116(38)**, 2425–2441 (2019).
7. Hyun, J. et al. Effects of different sensitization events on HLA alloimmunization in solid organ transplantation patients. in *Transplantation Proceedings* **44**, 222–225 (Transplant Proc, 2012).
8. *Bundesanzeiger Nr. 174 vom 14. September 2000*, S. 18396.
9. Konvalinka, A. & Tinckam, K. Utility of HLA antibody testing in kidney transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology* **26**, 1489–1502 (2015).
10. Tambur, A. R. et al. Sensitization in Transplantation: Assessment of Risk (STAR) 2017 Working Group Meeting Report. in *American Journal of Transplantation* **18**, 1604–1614 (Am J Transplant, 2018).
11. Sniecinski, I., O'Donnell, M. R., Nowicki, B. & Hill, L. R. Prevention of Refractoriness and HLA-Alloimmunization Using Filtered Blood Products. *Blood* **71**, 1402–1407 (1988).
12. Bein, G., Nagy, M., Waßmuth, R. & Wegener, S. *Technisches Handbuch Histokompatibilität und Immungenetik*. (DGI, 1998).
13. Raem, A. M. & Rauch, P. *Immunoassays*. (Elsevier, 2006).

14. Sack, U., Tárnok, A. & Rothe, G. *Zelluläre Diagnostik: Grundlagen, Methoden und klinische Anwendungen der Durchflusszytometrie*. (Karger, 2007).
15. What is a Luminex Assay? Multiplex Assays: R&D Systems. Available at: <https://www.rndsystems.com/what-luminex-assay>. (Accessed: 14th September 2021)
16. Morales-Buenrostro, L. E. et al. 'Natural' human leukocyte antigen antibodies found in nonalloimmunized healthy males. *Transplantation* **86**, 1111–1115 (2008).
17. Zorn, E. & See, S. B. Is there a role for natural antibodies in rejection following transplantation? *Transplantation* **103**, 1612–1619 (2019).
18. Jayasekera, J. P., Moseman, E. A. & Carroll, M. C. Natural Antibody and Complement Mediate Neutralization of Influenza Virus in the Absence of Prior Immunity. *J. Virol.* **81**, 3487–3494 (2007).
19. Patel, R. & Terasaki, P. I. Significance of the Positive Crossmatch Test in Kidney Transplantation. *N. Engl. J. Med.* **280**, 735–739 (1969).
20. Pfaff, E.-M. et al. Appearance of new CDC-reactive antibodies in patients waiting for kidney transplantation. *Transpl. Immunol.* **69**, 101449 (2021).
21. Morales-Buenrostro, L. E. et al. 'Natural' human leukocyte antigen antibodies found in nonalloimmunized healthy males. *Transplantation* **86**, 1111–1115 (2008).
22. Togninalli, M., Yoneoka, D., Kolios, A. G. A., Borgwardt, K. & Nilsson, J. Pretransplant kinetics of anti-HLA antibodies in patients on the waiting list for kidney transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.* **30**, 2262–2274 (2019).
23. Chowaniec, Y. et al. Transplant nephrectomy after graft failure: is it so risky? Impact on morbidity, mortality and alloimmunization. *Int. Urol. Nephrol.* **50**, 1787–1793 (2018).
24. Knight, M. G., Tiong, H. Y., Li, J., Pidwell, D. & Goldfarb, D. Transplant nephrectomy after allograft failure is associated with allosensitization. *Urology* **78**, 314–318 (2011).
25. Lucisano, G. et al. Allosensitization after transplant failure: the role of graft nephrectomy and immunosuppression – a retrospective study. *Transpl. Int.* **32**, 949–959 (2019).
26. Ghyselen, L. & Naesens, M. Indications, risks and impact of failed allograft

- nephrectomy. *Transplantation Reviews* **33**, 48–54 (2019).
- 27. Gómez-Dos-Santos, V. *et al.* The Failing Kidney Transplant Allograft. Transplant Nephrectomy: Current State-of-the-Art. *Current Urology Reports* **21**, (2020).
 - 28. Al Badaai, G. *et al.* Renal graft intolerance syndrome in late graft failure patients: efficacy and safety of embolization as first-line treatment compared to surgical removal. *Transpl. Int.* **30**, 484–493 (2017).
 - 29. Takase, H. M. *et al.* Nephrectomy versus embolization of non-functioning renal graft: A systematic review with a proportional meta-analysis. *Annals of Transplantation* **23**, 207–217 (2018).
 - 30. Augustine, J. J. *et al.* Independent of nephrectomy, weaning immunosuppression leads to late sensitization after kidney transplant failure. *Transplantation* **94**, 738–743 (2012).
 - 31. Fiorentino, M. *et al.* Management of patients with a failed kidney transplant: what should we do? *Clinical Kidney Journal* **14**, 98–106 (2020).
 - 32. Hospices Civils de Lyon. Systematic Transplantectomy Versus Conventional Care After Kidney Graft Failure. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01817504>. (Accessed: 28th September 2021)
 - 33. Lubetzky, M. *et al.* The failing kidney allograft: A review and recommendations for the care and management of a complex group of patients. *American Journal of Transplantation* **21**, 2937–2949 (2021).
 - 34. Ryu, H. *et al.* Weaning Immunosuppressant in Patients with Failing Kidney Grafts and The Outcomes: A Single-Center Retrospective Cohort Study. *Sci. Rep.* **10**, (2020).
 - 35. Pham, P.-T. Management of patients with a failed kidney transplant: Dialysis reinitiation, immunosuppression weaning, and transplantectomy. *World J. Nephrol.* **4**, 148 (2015).
 - 36. Woodside, K. J. *et al.* Fever, infection, and rejection after kidney transplant failure. *Transplantation* **97**, 648–653 (2014).
 - 37. Smak Gregoor, P. J. H. *et al.* Immunosuppression should be stopped in patients with renal allograft failure. *Clin. Transplant.* **15**, 397–401 (2001).
 - 38. Euvrard, S., Kanitakis, J. & Claudy, A. Skin Cancers after Organ Transplantation. *N. Engl. J. Med.* **348**, 1681–1691 (2003).

39. Van Leeuwen, M. T. *et al.* Effect of reduced immunosuppression after kidney transplant failure on risk of cancer: Population based retrospective cohort study. *BMJ* **340**, 463 (2010).
40. Freist, M. *et al.* Management of Immunosuppression After Kidney Transplant Failure: Effect on Patient Sensitization. *Transplant. Proc.* **53**, 962–969 (2021).
41. del Moral Cuesta, C. L. *et al.* Immunosuppression with calcineurin inhibitor after renal transplant failure inhibits allosensitization. *Biomedicines* **8**, (2020).
42. De Clippel, D. *et al.* Screening for HLA antibodies in plateletpheresis donors with a history of transfusion or pregnancy. *Transfusion* **54**, 3036–3042 (2014).
43. Akgul, S. U. *et al.* Association Between HLA Antibodies and Different Sensitization Events in Renal Transplant Candidates. *Transplant. Proc.* **49**, 425–429 (2017).
44. Tangren, J., Nadel, M. & Hladunewich, M. A. Pregnancy and End-Stage Renal Disease. *Blood Purification* **45**, 194–200 (2018).
45. Lin, C. T., Liu, X. N., Xu, H. L. & Sui, H. Y. Menstrual Disturbances in Premenopausal Women with End-Stage Renal Disease: A Cross-Sectional Study. *Med. Princ. Pract.* **25**, 260–265 (2016).
46. Öyekçin, D. G., Gülpek, D., Sahin, E. M. & Mete, L. Depression, anxiety, body image, sexual functioning, and dyadic adjustment associated with dialysis type in chronic renal failure. *Int. J. Psychiatry Med.* **43**, 227–241 (2012).
47. Masson, E. *et al.* Incidence and risk factors of anti-HLA immunization after pregnancy. *Hum. Immunol.* **74**, 946–951 (2013).
48. Vilches, M. & Nieto, A. Analysis of Pregnancy-Induced Anti-HLA Antibodies Using Luminex Platform. in *Transplantation Proceedings* **47**, 2608–2610 (Transplant Proc, 2015).
49. Ferreira, L. M. R., Meissner, T. B., Tilburgs, T. & Strominger, J. L. HLA-G: At the Interface of Maternal–Fetal Tolerance. *Trends in Immunology* **38**, 272–286 (2017).
50. Winearls, C. G. *et al.* Effect of human Erythropoietin derived from recombinant DNA on the anaemia of patients maintained by chronic

- haemodialysis. *Lancet* **328**, 1175–1178 (1986).
51. Bynum, J. P. *et al.* Transfusion of leukoreduced blood products and risk of antibody-mediated rejection of renal allografts. *Transfusion* **58**, 1951–1957 (2018).
 52. Singh, S. & Kumar, A. Leukocyte depletion for safe blood transfusion. *Biotechnology Journal* **4**, 1140–1151 (2009).
 53. Magee, B. A., Martin, J., Cole, M. P., Morris, K. G. & Courtney, A. E. Effects of HLA-matched blood transfusion for patients awaiting renal transplantation. *Transplantation* **94**, 1111–1116 (2012).
 54. Locke, J. E. *et al.* Proinflammatory events are associated with significant increases in breadth and strength of HLA-specific antibody. *Am. J. Transplant.* **9**, 2136–2139 (2009).
 55. Brakemeier, S. *et al.* Immune response to an adjuvanted influenza A H1N1 vaccine (Pandemrix®) in renal transplant recipients. *Nephrology Dialysis Transplantation* **27**, 423–428 (2012).
 56. Katerinis, I. *et al.* De novo anti-HLA antibody after pandemic H1N1 and seasonal influenza immunization in kidney transplant recipients. *Am. J. Transplant.* **11**, 1727–1733 (2011).
 57. Cordero, E. *et al.* Effect of Influenza Vaccination Inducing Antibody Mediated Rejection in Solid Organ Transplant Recipients. *Front. Immunol.* **11**, (2020).
 58. Vermeiren, P. *et al.* Influenza vaccination and humoral alloimmunity in solid organ transplant recipients. *Transpl. Int.* **27**, 903–908 (2014).
 59. Lindemann, M. *et al.* Sex-specific differences in HLA antibodies after pneumococcal vaccination in kidney transplant recipients. *Vaccines* **7**, (2019).
 60. Roll, G. R. *et al.* COVID-19 does not impact HLA antibody profile in a series of waitlisted renal transplant candidates. *Hum. Immunol.* **82**, 568–573 (2021).
 61. Xu, Q. *et al.* Positive flow cytometry crossmatch with discrepant antibody testing results following COVID-19 vaccination. *Am. J. Transplant.* (2021). doi:10.1111/ajt.16753
 62. Gombos, P. *et al.* Superiority of AbCross enzyme-linked immunosorbent assay cross-match over the B-cell complement-dependent lymphocytotoxicity cross-match. in *Transplantation Proceedings* **45**, 1383–

- 1385 (Transplant Proc, 2013).
63. İnal, A., Özçelik, Ü., Uyanık, E. O., Külah, E. & Demirağ, A. Analysis of panel reactive antibodies in renal transplant recipients detected by Luminex: A single-center experience. *Exp. Clin. Transplant.* **14**, 401–404 (2016).
64. Tait, B. D., Hudson, F., Brewin, G., Cantwell, L. & Holdsworth, R. Solid phase HLA antibody detection technology - Challenges in interpretation. *Tissue Antigens* **76**, 87–95 (2010).
65. Tait, B. D. Detection of HLA antibodies in organ transplant recipients - triumphs and challenges of the solid phase bead assay. *Frontiers in Immunology* **7**, (2016).
66. Mohan, S. et al. Donor-specific antibodies adversely affect kidney allograft outcomes. *J. Am. Soc. Nephrol.* **23**, 2061–2071 (2012).
67. Buttigieg, J., Ali, H., Sharma, A. & Halawa, A. Positive Luminex and negative flow cytometry in kidney transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* **34**, 1950–1960 (2019).
68. Lucisano, G. et al. Donor-specific antibodies detected by single antigen beads alone can help risk stratify patients undergoing retransplantation across a repeat HLA mismatch. *Am. J. Transplant.* **20**, 441–450 (2020).
69. Jung, S. et al. HLA Korean Source ELISA Korean Source luminex panel reactive antibody Korean Source. *Korean J. Lab. Med.* **29**, 473–480 (2009).
70. Sypek, M., Kausman, J., Holt, S. & Hughes, P. HLA Epitope Matching in Kidney Transplantation: An Overview for the General Nephrologist. *American Journal of Kidney Diseases* **71**, 720–731 (2018).
71. Balasubramaniam, G. S. et al. Allosensitization rate of male patients awaiting first kidney grafts after leuko-depleted blood transfusion. *Transplantation* **93**, 418–422 (2012).
72. Monien, S., Salama, A. & Schönemann, C. ELISA methods detect HLA antibodies with variable sensitivity. *Int. J. Immunogenet.* **33**, 163–166 (2006).
73. Wehmeier, C., Hönger, G. & Schaub, S. Caveats of HLA antibody detection by solid-phase assays. *Transplant International* **33**, 18–29 (2020).
74. Schnaidt, M. et al. HLA antibody specification using single-antigen beads-a technical solution for the prozone effect. *Transplantation* **92**, 510–515 (2011).

7. Anhänge

Fragebogen zum HLA-Antikörper-Anstieg

Wurde bei Frau _____ geb. _____

im Zeitraum zwischen _____ und _____

1. ... eine **Transfusion** durchgeführt (**EK oder TK**)? Wenn ja:

Datum	Anzahl EK	Anzahl TK

ja nein

2. ... ein altes **Transplantat entfernt**? Wenn ja:

- o am _____ (Falls mehrfach vortransplantiert: Tx vom _____)

ja nein

3. ... die **Immunsuppression reduziert**? Wenn ja, wann und wie?

ja nein

4. ... die **Immunsuppression gewechselt**? Wenn ja, wann und welche Medikamente?

ja nein

5. ... eine **Schwangerschaft** festgestellt? Falls ja:

- o Kind geboren am: _____
o Abort am: _____ in der _____. Schwangerschaftswoche

ja nein

6. ... eine **Operation** durchgeführt? Falls ja:

Datum	Art des Eingriffs

ja nein

7. ... eine **schwere Infektion** behandelt? Falls ja:

Von	Bis	Art der Infektion

ja nein

8. War Ihre Patientin in diesem Zeitraum **stationär in einem Krankenhaus**? Falls ja:

Zeitraum	Grund	Krankenhaus

ja nein

9. Wurde Ihre Patientin in diesem Zeitraum **geimpft**? Falls ja:

Datum	Art der Impfung

ja nein

10. War Ihre Patientin **bereits vor dem** _____ schwanger? Falls ja, _____ mal.

ja nein

Fragebogen zum HLA-Antikörper-Anstieg

Wurde bei Herrn _____ geb. _____

im Zeitraum zwischen _____ und _____

1. ... eine **Transfusion** durchgeführt (**EK oder TK**)? Wenn ja:

Datum	Anzahl EK	Anzahl TK

ja nein

2. ... ein altes **Transplantat entfernt**? Wenn ja:

- o am _____ (Falls mehrfach vortransplantiert: Tx vom _____)

ja nein

3. ... die **Immunsuppression reduziert**? Wenn ja, wann und wie?

ja nein

4. ... die **Immunsuppression gewechselt**? Wenn ja, wann und welche Medikamente?

ja nein

5. ... eine **Operation** durchgeführt? Falls ja:

Datum	Art des Eingriffs

ja nein

6. ... eine **schwere Infektion** behandelt? Falls ja:

Von	Bis	Art der Infektion

ja nein

7. War Ihr Patient in diesem Zeitraum **stationär in einem Krankenhaus**? Falls ja:

Zeitraum	Grund	Krankenhaus

ja nein

8. Wurde Ihr Patient in diesem Zeitraum **geimpft**? Falls ja:

Datum	Art der Impfung

ja nein

8. Danksagungen

In erster Linie möchte ich meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Malte Ziemann danken, für seine Unterstützung und Hilfe in jedem Aspekt der Erstellung der Arbeit. Über den ganzen Zeitraum war er durchgängig voller Zuspruch und Motivation. Fachlich, aber auch menschlich, konnte ich mir keine bessere Betreuung wünschen.

Überdies hinaus danke ich Frau PD Dr. Inge Derad, Herrn Prof. Dr. Thorsten Feldkamp, Herrn PD Dr. Martin Nitschke und Herrn Prof. Dr. Siegfried Görg für die gute Zusammenarbeit bei der gemeinsamen Publikation.

Ich danke allen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen des Institutes für Transfusionsmedizin für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes und einer immer freundlichen Atmosphäre.

Ebenso gilt mein großer Dank den betreuenden Ärztinnen und Ärzten, welche sich die Zeit genommen haben, die Ihnen zugesendeten Fragebögen auszufüllen. Ohne Ihre Mitarbeit wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Besonders möchte ich mich auch bei Jessica Schlieter bedanken, für ihre Hilfe bei der Recherche der klinischen Daten und die immer wieder unterhaltsamen Pausen dazwischen.

Ein besonderer Dank gilt meinen Freunden, die mich seit Jahren begleiten und mir mit Rat, Kritik und Zuspruch immer zur Seite stehen. Ich schätze mich sehr glücklich auf ihre Unterstützung zählen zu können.

Zuletzt möchte ich mich meinen Großeltern Brigitte und Heinz Gehring für ihre immer gegenwärtige Unterstützung und ihr Vertrauen in mich danken.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name Eva-Marie Pfaff
Geburtsdatum 03.06.1996 in Stuttgart



Universitäre Ausbildung

Okt. 2014 – Okt. 2021 Studium der Humanmedizin, Universität zu Lübeck
Sept. 2016 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
April 2020 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Juni 2021 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
 und Erlangung der Approbation als Ärztin

Zeitraum der Dissertation

März 2019 – heute Doktorandin am Institut für Transfusionsmedizin
 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Lübeck
März 2019 – Juni 2020 Datenerhebung und Datenauswertung
Juni 2020 – Sept. 2021 Erstellung der Promotionsschrift

Publikationen

Appearance of new CDC-reactive antibodies in patients waiting for kidney transplantation - Transplant Immunology 69 (2021)
DOI: 10.1016/j.trim.2021.101449
Pfaff EM, Derad I, Feldkamp T, Nitschke M, Görg S, Ziemann M.

Kongressvorträge:

Increase in cytotoxic HLA antibodies in pretransplanted patients during the first year on the waiting list
M. Pfaff, M. Nitschke, I. Derad, S. Görg, M. Ziemann
29. Jahrestagung der Deutschen Transplantationsgesellschaft

Appearance of new HLA-antibodies in patients waiting for kidney transplantation – retrospective analyses as basis for evidence-based screening intervals
M. Pfaff, I. Derad, T. Feldkamp, M. Nitschke, S. Görg, M. Ziemann
28. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Immungenetik