

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie  
Abteilung Thoraxchirurgie  
des Klinikums der Universität München

Direktor der Klinik: Prof. Dr. med. Jens Werner

**Bedeutung von donorspezifischen HLA-Antikörpern  
nach solider Organtransplantation:**

Therapeutische Strategien zur Verbesserung des  
Organ- und Patientenüberlebens

Kumulative Habilitationsschrift

vorgelegt von  
Dr. med. Teresa Kauke  
München 2017

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>1. Einleitende Zusammenfassung</b> .....	<b>3</b>
1.1 Wissenschaftlicher Hintergrund .....	3
<b>2. Bedeutung des Nachweises von donorspezifischen Antikörpern in der Abstoßungsdiagnostik</b> .....	<b>4</b>
2.1 Humorale Abstoßungen in der thorakalen Transplantation.....	5
2.2 Humorale Abstoßungen in der Nierentransplantation.....	13
<b>3. Therapeutische Strategien zur Vermeidung einer humoralen Abstoßung</b> .....	<b>17</b>
3.1 Risikoeinschätzung vor inkompatibler Nierenlebenspende .....	17
3.2 Erfolgreiche Desensibilisierung vor ABO- und HLA-inkompatibler Nierenlebenspende.....	18
3.3 Unerwünschte immunsupprimierende Wirkung einer Desensibilisierung .....	21
<b>4. Fazit und Ausblick</b> .....	<b>23</b>
<b>5. Literaturverzeichnis</b> .....	<b>24</b>
<b>6. Verzeichnis der dieser Habilitationsschrift zugrundeliegenden Originalarbeiten</b> .....	<b>28</b>
<b>7. Danksagung</b> .....	<b>29</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AMR	Antibody mediated rejection
ATG	Anti-Human-T-Lymphozyten-Immunglobulin
BKVN	BK Virus Nephropathie
BOS	Bronchiolitis obliterans Syndrom
CAV	Cardiac allograft dysfunction
CDC	Complement dependent cytotoxicity
CLAD	Chronic allograft lung dysfunction
DSA	donorspezifischer HLA-Antikörper
ELISA	Enzyme linked immunosorbent assay
ELISpot	Enzyme linked immunosorbent spot assay
HLA	Humanes Leukozyten Antigen
MFI	Mittlere Fluoreszenzintensität
MHC	Major histocompatibility complex
MICA	Major-histocompatibility-complex (MHC) class I-related chain A
NDSA	nicht-donorspezifischer HLA-Antikörper
PE	Plasma exchange

## **1. Einleitende Zusammenfassung**

Die vorliegende Habilitationsschrift beschreibt die Interaktionen der zellulären und humoralen Immunantwort, die Histopathologie und Therapie der Abstoßungsreaktion bei Patienten nach solider Organtransplantation. Die Erkenntnisse der Antikörper-vermittelten Abstoßung und deren Vermeidung zur Verbesserung des Langzeitüberlebens von Patienten nach Herz,- Lungen,- Nieren- und Pankreastransplantationen und Erhalt der Organfunktion stehen im Vordergrund dieser Arbeit.

### **1.1 Wissenschaftlicher Hintergrund**

Die Transplantation solider Organe ist die Behandlungsmethode der Wahl bei terminalem Organversagen. Seit der ersten Nierentransplantation 1954 in Boston, der ersten Leber- und Herztransplantation im Jahr 1967, und der ersten Lungentransplantation 1968 werden mittlerweile weltweit pro Jahr ungefähr 100.000 Organe transplantiert. Eines der großen Probleme in der unmittelbar postoperativen Phase stellt das primäre Organversagen oder die schwere Dysfunktion des Transplantats dar. Die wesentlichen Risikofaktoren für eine Transplantatdysfunktion sind vor allem die Qualität des Spenderorgans und der Krankheitszustand des Patienten zum Zeitpunkt der Transplantation. Die akuten Abstoßungen finden in den ersten Tagen bis Wochen nach Transplantation statt und sind meistens gut beherrschbar. Abstoßungen können aber auch Jahre nach der Transplantation auftreten und zu chronischen Transplantatschäden führen. Im Gesamtverlauf treten bei 15-20% aller Patienten akute Organabstoßungen auf. Insbesondere der Einsatz von Calcineurin Inhibitoren zur Immunsuppression hat die Ergebnisse nach Organtransplantation deutlich verbessert. Angesichts der schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Nephrotoxizität und Carcinogenität besteht ein zunehmender Trend zur Reduktion der Dosierung. Ein Auswahlkriterium zur Identifizierung von Patienten mit geringem immunologischem Risiko zur Entwicklung einer akuten oder chronischen Abstoßung vor Reduktion der Immunsuppression wäre daher wünschenswert.

## 2. **Bedeutung des Nachweises von donorspezifischen Antikörpern in der Abstoßungsdiagnostik**

Abstoßungen werden in erster Linie klinisch diagnostiziert. Die Abstoßung (hyperakut, akut, chronisch) basiert auf humoralen und zellulären Reaktionen. T- und B- Zellen beeinflussen sich gegenseitig. Bekanntermaßen sind die T-Zellen entscheidend für die akute Abstoßung [1]. Aufgrund methodischer Schwierigkeiten werden routinemäßig spenderspezifische Effektor-T-Zellen weder vor noch im Verlauf nach der Transplantation im Blut der Patienten gemessen. Eine hohe Anzahl an spenderspezifischen T-Zellen könnte jedoch einen Risikofaktor für eine Abstoßung darstellen. In der Nierentransplantation konnte dieser Effekt bereits 1999 durch Heeger beschrieben werden [2;3]. Diese Beobachtung hat jedoch bislang keinen Einzug in die klinische Routine gefunden und ihre Bedeutung bei anderen Organen wurde bislang nicht untersucht. Der klinische Verdacht auf eine zelluläre Abstoßung wird histologisch verifiziert. In der Nierentransplantation ist die histopathologische Diagnostik etabliert [4]. Die Pathologie der Abstoßung bei Lungen- und Lebertransplantation hingegen ist noch Gegenstand kontroverser Diskussion [5]. Im Hinblick auf die Rate an Komplikationen (Blutung, Pneumothorax etc) bei der Materialgewinnung durch eine Biopsie ist eine Blutuntersuchung risikoarm. Mit Hilfe des ELISpot Assays kann die Anzahl Zytokin produzierender, spenderreaktiver T-Zellen im peripheren Blut gemessen werden [6;7]. Eine Korrelation zwischen spenderspezifischen T-Zellen und einem eingeschränkten Organüberleben wäre eine Entscheidungshilfe zur Anpassung der Immunsuppression und wird derzeit im Rahmen einer klinischen Studie am Klinikum der Universität München untersucht.

Auch der HLA (Humanes Leukozyten Antigen)-Kompatibilität wurde zunächst nur im klinischen Alltag der Nierentransplantation eine Bedeutung beigemessen. Studien zur klinischen Relevanz der HLA-Übereinstimmung bei der Transplantation thorakaler Organe führten in den letzten Jahren zu einem Umdenken [8]. Daten aus der eigenen Arbeitsgruppe bestätigten ein schlechteres Transplantatüberleben bei Nichtübereinstimmungen im HLA-Klasse II Locus [9]. Aufgrund der hohen genetischen Variabilität der HLA-Merkmale existiert in der Bevölkerung eine Vielzahl von individuell unterschiedlichen HLA-Mustern. Der

Mangel an Spenderorganen erschwert die Auswahl von HLA-kompatiblen Organen und wird nur bei Hochrisikopatienten in Ausnahmefällen praktiziert. Die Nichtübereinstimmung dieser Merkmale bei Spender und Empfänger von Bluttransfusionen oder Transplantationen kann beim Empfänger zu einer Antikörper-vermittelten Immunantwort führen, die eine Abstoßungsreaktion und möglicherweise einen Transplantatverlust verursachen. Auch die Schwangerschaft stellt als natürlicher Immunisierungsweg durch paternale Antigene eine mögliche Ursache für präformierte Antikörper dar. Das wissenschaftliche Interesse an dieser Art der Abstoßung hat in den letzten Jahren im Verhältnis zur zellulären Abstoßung deutlich zugenommen [10;11], da sowohl die Diagnostik als auch die Therapie in der Vergangenheit besonders auf zelluläre Abstoßungen fokussiert war. Die Beurteilung des Antikörperstatus beim Organempfänger sowohl vor als auch nach der Transplantation konnte mit Einführung neuer sensitiver Nachweismethoden (Festphasenassays wie z.B. ELISA, Luminex-Technologie) verbessert werden [12]. Dadurch wurde auch die Diskussion über ihren zusätzlichen diagnostischen Wert intensiver.

## **2.1 Humorale Abstoßungen in der thorakalen Transplantation**

### **2.1.1 Anti-HLA und –MICA Antikörper erhöhen das Risiko für eine Transplantatvaskulopathie bei Patienten nach Herztransplantation**

Die Transplantatvaskulopathie ist eine gefürchtete Komplikation nach Herztransplantation. Sie ist meist schnell voranschreitend und der häufigste Grund einer Retransplantation und des Versterben der Patienten. Nicht-immunologische Risikofaktoren wie z.B. virale Infekte, Hyperlipidämie, arterielle Hypertonus, Hyperlipidämie, Insulinresistenz und der Ischämie-Reperfusionsschaden konnten identifiziert werden, die zu der Entwicklung einer Transplantatvaskulopathie führen [13]. Auch zirkulierende HLA-Antikörper im Serum der Patienten wurden als immunologische Risikofaktoren in Betracht gezogen [14]. Erste Fallberichte und kleine Studien zeigten ein gehäuftes Auftreten von HLA-Antikörpern und frühzeitigem Transplantatversagen bei herztransplantierten Patienten [15;16]. Die Antikörper vermittelte Abstoßung wurde 2004 erstmals in der Herztransplantation beschrieben und die Definition im Rahmen einer Konsensus Konferenz der ISHT festgelegt [17;18].

**Donorspecific HLA-antibodies: long-term impact on cardiac allograft  
vasculopathy and mortality after heart transplant**

Kaczmarek I, Deutsch MA, Kauke T. et al,

Experimental and Clinical Transplantation (2008) 3; 229-235 [19]

In Kooperation mit der Herzchirurgie des Klinikums der Universität konnten weiterführende Daten zur Assoziation von HLA-Antikörpern auf die Antikörpervermittelte Abstoßung und die Transplantatvaskulopathie publiziert werden [19-21].

Wir untersuchten retrospektiv 213 Patienten nach Herztransplantation auf das Vorhandensein von donorspezifischen HLA-Antikörpern. Die Seren der Patienten wurden mittels ELISA auf HLA-Antikörper gegen HLA-Klasse I und II gescreent. Das mittlere Follow-up nach Transplantation war 7 +/- 4,9 Jahre.

Es ließen sich bei 10,8% der Patienten Antikörper gegen HLA-Antigene der Spender nachweisen. Die überwiegende Mehrzahl der gefundenen HLA-Antikörper war gegen HLA-Antigene der Klasse II gerichtet. Diese Beobachtung hat sich in den darauffolgenden eigenen Untersuchungen bei allen soliden Organtransplantationen bestätigt.

Das Auftreten von donorspezifischen HLA-Antikörpern wurde mit dem Patienten Überleben, den akuten Abstoßungsepisoden und der Entwicklung von einer Transplantatvaskulopathie korreliert. Das Gesamt-Überleben der untersuchten Patienten war 97,5%, 96,5% und 84,6% nach 5, 10 und 15 Jahren nach Herztransplantation. Patienten mit donorspezifischen HLA-Antikörpern zeigten ein schlechteres Überleben als Antikörper negative Patienten (89,3%, 80,3% und 53,6% versus 98,4%, 97,3% und 97,3%;  $p=0,001$ ). Die HLA-Antikörper positiven Patienten hatten mehr akute Abstoßungsepisoden als die Antikörper negativen Patienten (70,2% versus 44,4%;  $p=0,06$ ). Im Hinblick auf die Transplantatvaskulopathie zeigte sich deutlich, dass die HLA-Antikörper positiven Patienten ein signifikant erhöhtes Risiko für die frühe Entwicklung einer

Transplantatvaskulopathie aufwiesen ( $p=0,02$ ). In der multivariaten Analyse konnte die Entwicklung donorspezifischer Antikörper gegen HLA als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten einer Transplantatvaskulopathie identifiziert werden.

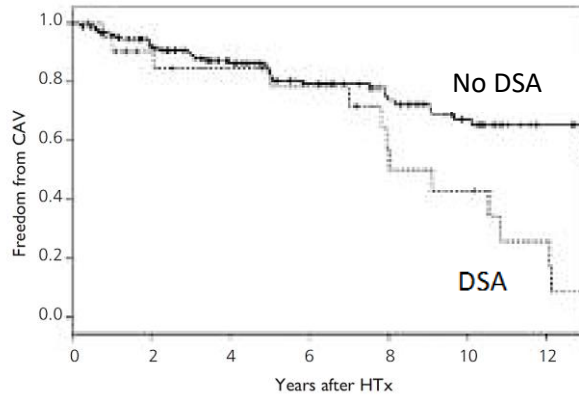


Abb.1: Herzempfänger mit nachweisbaren donorspezifischen HLA-Antikörpern (DSA) entwickelten früher eine Transplantatvaskulopathie (CAV) als Patienten ohne nachweisbare DSA.

### **Anti-MICA antibodies are related to adverse outcome in heart transplant patients**

**Kauke T, Kaczmarek I, Dick A et al,**

Journal of Heart and Lung Transplantation 2009, Vol.28 (4), 305-311 [22]

Es konnte nicht nur ein signifikanter Effekt von HLA-Antikörpern auf das Outcome von Patienten nach Herztransplantation beschrieben werden, sondern auch von Anti-endothelialen Antikörpern [23;24]. Antikörper, die sich gegen spenderspezifische MICA (major-histocompatibility-complex (MHC) class I-related chain A) Antigene bilden konnten, standen in Verdacht bei den Patienten zu einem ebenso schlechten Transplantatüberleben und zu einer sehr frühen Entwicklung einer Transplantatvaskulopathie zu führen [25]. MICA-Antigene sind auf der Oberfläche von Endothelzellen, Epithelzellen und Fibroblasten exprimiert. Die Expression von MICA-Antigenen ist stressinduziert. Diese Proteine sind

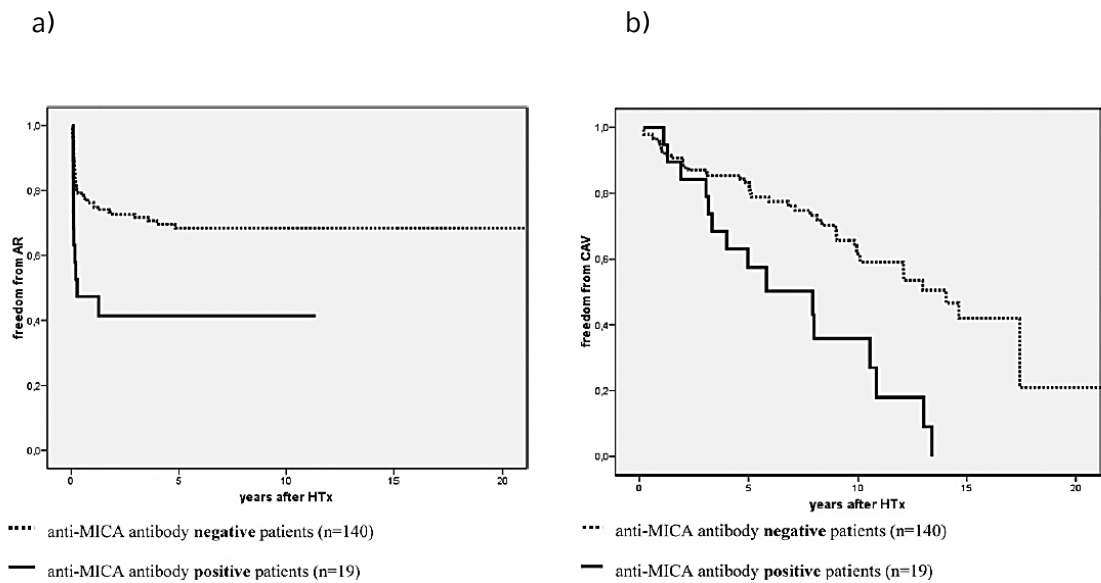


Liganden für den aktivierenden Rezeptor NKG2D auf natürlichen Killerzellen und CD8 positiven T-Zellen. Die Bildung von donorspezifischen MICA-Antikörpern wurde bereits in der Nierentransplantation beschrieben und ist möglicherweise eine Erklärung für einen humoralen Transplantatverlust ohne Nachweis von HLA-Antikörpern [26]. Der Einfluss von MICA-Antikörpern auf das Langzeitüberleben von herztransplantierten Patienten war unklar und führte dazu, dass wir in einer retrospektiven Analyse das Serum von Patienten nach Herztransplantation auf MICA-Antikörper untersuchten und das Auftreten mit dem Transplantat-Outcome korrelierten.

Wir untersuchten 159 Patienten nach Herztransplantation mit einer mittleren Follow-up Zeit von 7 +/-4,9 Jahren. Die Seren wurden mit Hilfe des Luminex Screenings auf die Anwesenheit von MICA-Antikörpern getestet. Bei einem positiven Screeningtest wurde die Antikörperspezifizierung mit einer Single Antigen Analyse bestätigt.

Es konnten bei 19 (11,9%) von 159 Patienten MICA-Antikörper eindeutig identifiziert werden. Es fiel auf, dass nach Retransplantation signifikant häufiger MICA-Antikörper bei den Patienten nachzuweisen waren (10,5% vs 2,1%;  $p=0,05$ ). Der Nachweis von MICA-Antikörpern nach Herztransplantation im Serum der Patienten war assoziiert mit der Inzidenz akuter Abstoßungen (63,2% vs 28,6%,  $p<0,01$ ) und der Entwicklung einer Transplantatvaskulopathie (78,9% vs 32,8%,  $p<0,01$ ).

In der multivariaten Analyse konnten MICA-Antikörper als unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer Transplantatvaskulopathie identifiziert werden. Das Überleben der MICA-Antikörper positiven Patienten war deutlich schlechter als das der Antikörper-negativen Patienten (Überleben nach 5, 10 und 15 Jahren 94,7%, 94,7% und 54,1% vs 99,3%, 99,3% und 95,7%,  $p=0,002$ ).



**Abb. 2:** (a) Abstoßungsperioden nach Herztransplantation: Patienten mit MICA-Antikörpern (schwarze Linie) hatten mehr akute Abstoßungsperioden (AR) nach Herztransplantation als MICA negative Patienten (gestrichelte Linie). (b) Entwicklung einer Transplantatvaskulopathie nach Herztransplantation: Patienten mit MICA-Antikörpern (schwarze Linie) entwickelten früher eine Transplantatvaskulopathie (CAV) als MICA negative Patienten (gestrichelte Linie).

Unsere Daten stellen einen klaren Zusammenhang zwischen dem Auftreten von donorspezifischen HLA- und MICA-Antikörpern und einer humoralen Abstoßungen und Transplantatdysfunktion nach Herztransplantation dar. Basierend auf diesen Beobachtungen werden seit 2008 regelmäßig HLA-Antikörper bei Patienten auf der Warteliste zur Herztransplantation als auch in der Nachsorge bestimmt.

2.1.2 **Donorspezifische HLA-Antikörper im Serum von Patienten nach Lungentransplantation sind assoziiert mit der Entwicklung des Bronchiolitis obliterans Syndroms**

**Bronchiolitis obliterans syndrome due to donor-specific HLA-antibodies**

**Kauke T, Kneidinger N, Martin B et al**

Tissue Antigens 2015, 86,178-185 [27]

Auch für die Lungentransplantation konnte in Kooperation mit der Pneumologie ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von donorspezifischen HLA-Antikörpern und der frühen Entwicklung eines Bronchiolitis obliterans Syndroms (BOS) festgestellt werden.

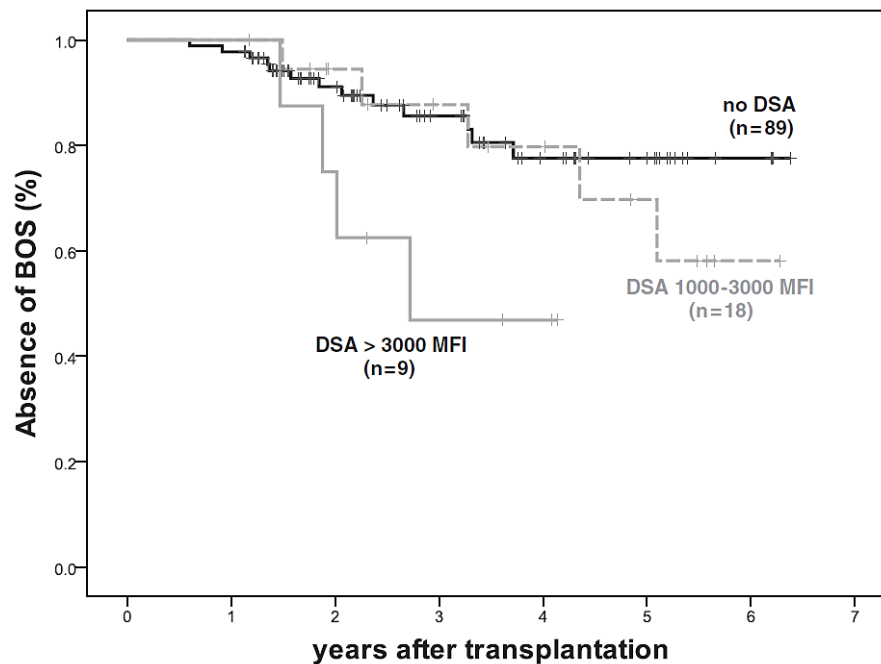
Das Bronchiolitis obliterans Syndrom ist die Hauptmanifestation des chronischen Transplantatversagens (CLAD). Das Langzeitüberleben ist bei Patienten nach Lungentransplantation nicht zufriedenstellend. Die 5-Jahres-Überlebenschance nach einer Lungentransplantation ist nach Daten der ISHLT (UNOS) mit 50,3% unverändert niedrig. Obwohl sich das 1-Jahresüberleben in den letzten Jahren stetig verbessert hat, bleibt die Langzeitprognose schlecht [28;29].

Die Risikofaktoren für ein chronisches Transplantatversagen sind ähnlich wie bei der Herztransplantation in nicht-immunologische (CMV Infektion, Ischämie-Reperfusionsschaden, etc) und immunologische Faktoren eingeteilt. Bei den immunologischen Risikofaktoren wurden akute zelluläre Abstoßungsreaktionen identifiziert. Die Möglichkeit einer akuten Antikörper-vermittelten Abstoßung (AMR) wurde lange Zeit nicht wahrgenommen, weil es kein histopathologisches Korrelat für diese Form der Abstoßung gab. Bei klinischen Verdachtsfällen blieben die C4d Färbungen regelhaft unauffällig. Einige Zentren in den USA erkannten das Potential der HLA-Antikörpermessung im Serum und identifizierten Antikörper positive Patienten als Risikopatienten für AMR [30;31]. Wir untersuchten daraufhin retrospektiv unsere Patienten nach Lungentransplantation auf das Vorhandensein von HLA-Antikörpern im Serum. Es konnten

donorspezifische HLA-Antikörper identifiziert werden. Das Auftreten wurde korreliert mit der Entwicklung einer chronischen Transplantatdysfunktion.

Es wurden 120 Patienten mit einem mittleren Follow-up von 40+/-21 Monaten untersucht. Bei 39 (32,5%) fanden wir im Serum nach Lungentransplantation HLA-Antikörper. 22,5% (n=27) der HLA-Antikörper waren gegen Donorspezifitäten gerichtet. Auch hier fanden wir zum überwiegenden Teil HLA-Antikörper gegen Klasse II Antigene. 23 von 120 (19,2%) Patienten entwickelten im Verlauf ein Bronchiolitis obliterans Syndrom. BOS trat signifikant häufiger bei Patienten mit donorspezifischen HLA-Antikörpern auf als bei Patienten die keine donorspezifischen HLA-Antikörper entwickelten (41% vs 14%, p=0,002).

Zusätzlich zu der Beobachtung, dass donorspezifische HLA-Antikörper einen negativen Einfluss auf das Transplantatüberleben haben, konnten wir zeigen, dass die Ausprägung der Abstoßung mit der Intensität der HLA-Antikörper gemessen in mittlerer Fluoreszenzintensität (MFI) korreliert. Patienten mit donorspezifischen HLA-Antikörpern, und einer MFI von über 3000 entwickelten signifikant früher eine BOS als Patienten die HLA-Antikörper mit einer MFI bis 3000 hatten (1109 vs 1999 Tage, p=0,003).



patients at risk	0 yr	1 yr	2 yr	3yr	4yr	5yr	6yr	7yr
no DSA	89	89	57	37	24	15	5	0
DSA 1000-3000 MFI	18	18	14	11	8	6	1	0
DSA >3000 MFI	9	9	5	3	2	0	0	0

**Abb. 3:** Das Risiko für die Entwicklung eines Bronchiolitis obliterans Syndroms (BOS) nach Lungentransplantation ist signifikant erhöht beim Nachweis von donorspezifischen HLA-Antikörpern (DSA) im Serum. Dieser Effekt ist abhängig von der mittleren Fluoreszenzintensität (MFI) der gemessenen DSA (DSA >3000 MFI (grau); DSA 1000-3000 MFI (gestrichelt); keine DSA (schwarz)).

Auch für Patienten nach Lungentransplantation kann man zusammenfassen, dass nach der Transplantation neu aufgetretene donorspezifische HLA-Antikörper in der multivariaten Analyse ein signifikanter Risikofaktor für die Entwicklung von BOS ist und damit direkt mit dem frühen Auftreten einer chronischen Transplantatdysfunktion in Zusammenhang stehen. Diese Erkenntnisse haben im klinischen Alltag ebenfalls zu einem engmaschigen HLA-Antikörpermonitoring in der Nachsorge nach Lungentransplantation geführt.

## 2.2 Humorale Abstoßungen in der Nierentransplantation

### 2.2.1 Der Nachweis von donorspezifischen HLA-Antikörpern nach Nierentransplantation ist mit einem erhöhten Risiko für ein schlechteres Transplantatüberleben verbunden

Der schädigende Einfluss von neu aufgetretenen DSA auf die Transplantatfunktion wurde schon in den späten Neunzigern für die Nierentransplantation beschrieben [32]. Im Hinblick auf therapeutische Konsequenzen und deren mögliche Nebenwirkungen wird jedoch eine weiterführende Spezifizierung der Antikörper gefordert. HLA-Antikörper können grundsätzlich in der Methode ihres Nachweises (zellbasierte (CDC=complement-dependent cytotoxicity) oder festphasenbasierte (Luminex) Technik), ihrer Stärke (Titer, MFI) oder ihrer Immunglobulinzugehörigkeit (IgG1-4, IgM etc) unterschieden werden. Darüber hinaus wurde die Differenzierung in komplement-abhängige und -unabhängige HLA-Antikörper vorgenommen. Seit 1969 ist durch die Veröffentlichung von Paul Terasaki allgemein anerkannt, dass eine positive Kreuzprobe durch zytotoxische, komplement-bindende HLA-Antikörper zu einer hyperakuten Abstoßung bei einer Nierentransplantation führt [33]. Die Sensitivität dieses Nachweisverfahrens im CDC ist jedoch deutlich geringer als in den modernen Festphasentesten, so dass nach einer Diagnostik gesucht wurde, die gleichermaßen spezifisch und sensitiv HLA-Antikörper nachweisen kann. Methodische Unterschiede sind ein wesentlicher Grund für die aktuell rege Diskussion über die in-vivo Relevanz der in-vitro detektierten HLA-Antikörper im Luminex. Ein Konsensus zur Antikörperdetektion der Fachgesellschaft der Immungenetik wurde kürzlich veröffentlicht [34]. Das HLA-Antikörper Screening erfolgt demnach in einer Stufendiagnostik. Über die etablierten zytotoxischen zellbasierten zu den neueren festphasenbasierten Assays immer mit Blick auf die individuelle Risikokonstellation des einzelnen Patienten. Als zusätzlicher Test, um das klinische Risiko abzuwägen, wurde die Möglichkeit eines Komplement-Bindungs-Assays im Bead-basierten Verfahren empfohlen, dem sogenannten C1q-Test. Diese modifizierte Methode soll Informationen zur Pathogenität der nur im Luminex gefundenen HLA-Antikörper geben. Die

Komplementbindungsfähigkeit wird über die Bindung der detektierten Antikörper an die Komplementkomponente C1q nachgewiesen.

**De novo donorspecific anti-HLA antibodies after kidney transplantation are associated with impaired graft outcome independently of their C1q binding ability**

**Kauke T**, Oberhauser C, Lin V et al

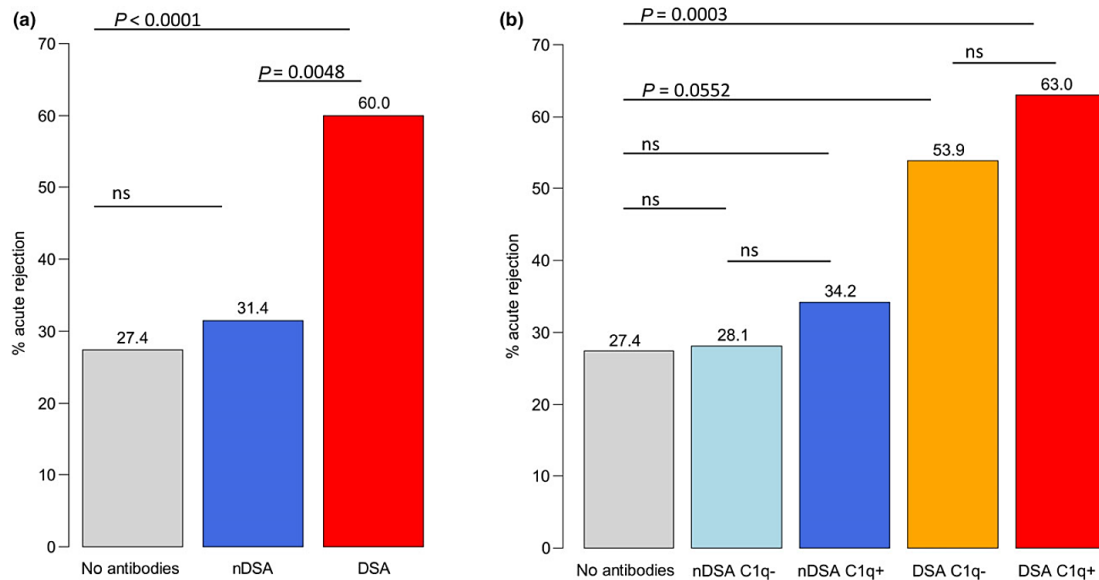
Transplant International 2017, 30: 360-370 [35]

Wir verwendeten das spezielle Komplement-Konjugat C1q, um die biologische Situation in einem hochsensitiven, rekombinanten Festphasenassay, dem Luminex Verfahren, nachzustellen. In einer Studie beschrieben wir den Einfluss von C1q-bindenden HLA-Antikörpern auf die Transplantatdysfunktion in der Nierentransplantation. Wir wollten nachweisen, ob die zusätzliche Information, dass ein donorspezifischer HLA-Antikörper in der Lage ist Komplement C1q zu binden, ein signifikanter Prognosefaktor für die Entwicklung einer Transplantatdysfunktion nach Nierentransplantation ist.

Dazu untersuchten wir 611 Empfänger einer Nierentransplantation zwischen 2005 und 2011 auf de novo donorspezifische HLA-Antikörper mit und ohne C1q Konjugat und werteten die Daten hinsichtlich des Auftretens einer akuten Abstoßungen, der Nierenfunktion und dem Transplantatüberleben aus. Die mittlere Follow-up Zeit betrug 6,6 Jahre. Patienten, die im gleichen Zeitraum transplantiert wurden und keine HLA-Antikörper entwickelten dienten als Kontrollgruppe. Die Patienten, die nach der Transplantation de novo HLA-Antikörper bekommen, wurden in vier Gruppen nach donorspezifisch (DSA) und nicht-donorspezifisch (nDSA) und C1q bindend (C1q+) und nicht-bindend (C1q-) aufgeteilt.

29,9% der Patienten erlitten im untersuchten Zeitraum eine akute Abstoßung. Davon war der überwiegende Anteil auf eine T-Zellvermittelte Abstoßungen zurückzuführen (95%) und ein kleiner Anteil auf eine akute Antikörper-vermittelte Abstoßung (5%). Es zeigte sich, dass Patienten mit donorspezifischen HLA-Antikörpern ein signifikant erhöhtes Risiko hatten eine Abstoßung zu erleiden. Die Gruppe der Patienten mit

komplement-bindenden donorspezifischen HLA-Antikörpern hatten das größte Risiko für die Entwicklung einer Abstoßung, auch wenn der Effekt nicht statistisch signifikant war (Abb 4).



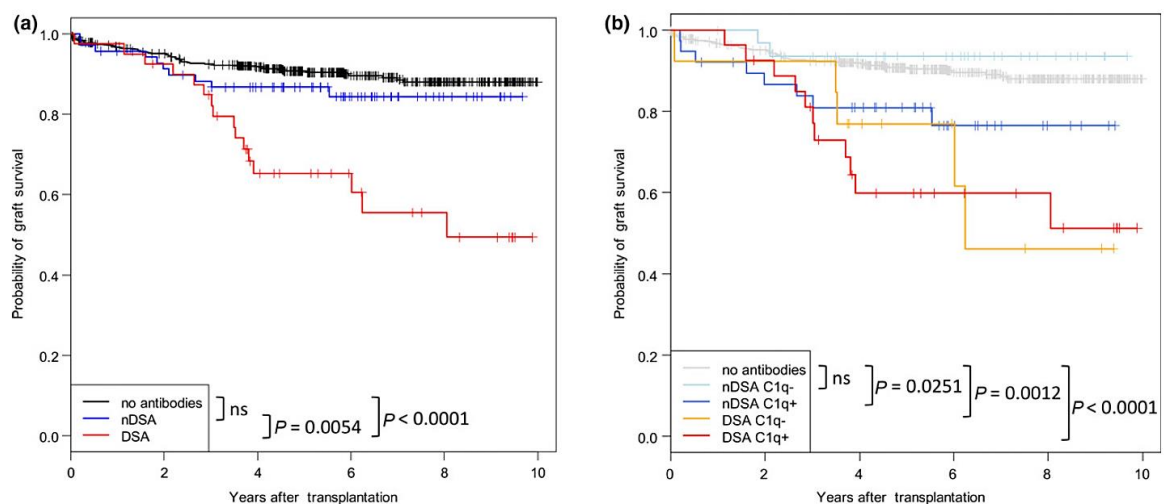
**Abb.4:** Anzahl von bioptisch gesicherten akuten Abstoßungen bei HLA-Antikörper negativen Patienten (Kontrolle) verglichen mit (a) Patienten mit nicht-donorspezifischen (nDSA) und donorspezifischen (DSA) HLA-Antikörpern sowie (b) Patienten mit de novo nDSA C1q bindend (C1q+) und nicht-bindend (C1q-) und DSA C1q- und C1q+.

Die Nierenfunktion war in den untersuchten Gruppen zu den verschiedenen Zeitpunkten nach Transplantation, bei der Entlassung und nach dem 1. und 2. Jahr nach Transplantation vergleichbar. Nach 3 Jahren entwickelten die Patienten mit komplement-bindenden donorspezifischen HLA-Antikörpern eine signifikant schlechtere Transplantatfunktion (1,70 mg/dl in der Kontrolle, 1,30 mg/dl in nDSAC1q-, 1,80 mg/dl in nDSAC1q+, 1,70 mg/dl in DSAC1q- und 2,80 mg/dl in der DSAC1q+ Gruppe).

Bei 74 von 611 (16%) Patienten kam es zum Transplantatversagen im Laufe der Studie. Die Entwicklung von donorspezifischen HLA-Antikörpern reduzierte das 5 Jahres-Transplantatüberleben (65,2%) deutlich gegenüber der Kontrolle (90,7%) und den Patienten, die nicht donorspezifische HLA-Antikörper (86,7%) entwickelten ( $p < 0,0001$ )



(Abb.5a). Werden die Patienten mit nicht donorspezifischen HLA-Antikörpern entsprechend ihrer Komplementbindung unterteilt, unterscheiden sie sich im 5-Jahrestransplantatüberleben nicht signifikant (nDSA C1q- vs nDSA C1q+ (93,5% vs 80,9%;  $p=0,0747$ )). Auch Patienten mit donorspezifischen HLA-Antikörpern zeigen keinen signifikanten Unterschied im Transplantatüberleben entsprechend ihrer Fähigkeit Komplement zu binden (DSA C1q- vs DSA C1q+ (76,9% vs 59,7%;  $p=0,7810$ )). Dennoch reduziert sich das 5-Jahrestransplantatüberleben der Patienten mit komplementbindenden donorspezifischen und nicht-donorspezifischen HLA-Antikörpern gegenüber den HLA-Antikörper negativen Patienten. Das Risiko einen Transplantatverlust zu erleiden war bei Patienten mit komplementbindenden donorspezifischen HLA-Antikörpern am höchsten (Abb.5b).



**Abb. 5:** Patienten mit donorspezifischen HLA-Antikörpern (DSA) nach Nierentransplantation haben ein signifikant schlechteres Transplantatüberleben als Patienten mit nicht-donorspezifischen HLA-Antikörpern (nDSA) oder keinen Antikörpern. Der Einfluss ist nicht abhängig von der C1q-Bindung der detektierten Antikörper im Luminex.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass der Nachweis von donorspezifischen HLA-Antikörpern bei Patienten nach Nierentransplantation assoziiert ist mit erhöhten Abstoßungsraten, schlechterer Transplantatfunktion und geringem Transplantatüberleben der unabhängig von der C1q-Bindung ist.

### **3. Therapeutische Strategien zur Vermeidung einer humoralen Abstoßung**

#### **3.1 Risikoeinschätzung vor inkompatibler Lebendniere spende**

Der Nachweis donorspezifischer HLA-Antikörper im Serum der Transplantatempfänger resultiert in einer positiven Kreuzprobe, die unmittelbar vor einer Transplantation durchgeführt wird. Eine positive Kreuzprobe ist eine Kontraindikation für eine Transplantation, da eine hyperakute Abstoßung des Organs droht. Mit welcher Zellentität gekreuzt wird (T- oder B-Lymphozyten des Spenders) und mit welcher Methode dieser Nachweis geführt wird (Komplementabhängiger Lymphozytotoxizität oder Festphase), ist noch Gegenstand laufender Studien. Für hochimmunisierte Patienten ist die zusätzliche Testung mit Festphasenassays in der sogenannten Single Antigen Bead Technologie ein entscheidender Schritt zur antigenspezifischen Charakterisierung möglicher akzeptabler Mismatches vor Transplantation. Die sehr guten Outcome Daten für Nierentransplantationen im „Acceptable Mismatch Program“ von Eurotransplant wurden publiziert und konnten durch eigene Ergebnisse bestätigt werden [36;37]. Es können aber nicht alle Patienten, die auf eine Nierentransplantation warten und ein höheres immunologisches Risikoprofil haben, mit einem kompatiblen Spender in angemessener Zeit versorgt werden. Der Spendermangel, die dadurch bedingte längere Wartezeit und schlechtere Organqualität führen generell zu einer Zunahme der Lebendniere spende und im Besonderen zu einem Anstieg von ABO- und HLA-inkompatiblen Spenden. Die Anforderung an die Transplantationsimmunologie wächst damit. Immunologisch eigentlich unverträgliche Spenden zwischen Lebendniere spendenpaaren werden durch Desensibilisierungsstrategien u.a. durch die Gabe von Anti-CD20-Antikörpern, Plasmapherese bzw. Immunabsorption und Immunglobulin Gabe möglich gemacht [38;39].

### 3.2 Erfolgreiche Desensibilisierung vor ABO- und HLA-inkompatibler Lebendnierenspende

#### Outcome after desensitization in HLA- or ABO-incompatible kidney transplant recipients: a single center experience

Kauke T, Klimaschewski S, Schoenermarck U et al

PLOS ONE, 2016, 11(1) [40]

Die bislang veröffentlichten Daten zu Desensibilisierungsstrategien vor einer inkompatiblen Transplantation sind heterogen. Die Daten zur ABO inkompatiblen Nierentransplantation sind einigermaßen gesichert, aber die Studien zur Desensibilisierung bei einer HLA inkompatiblen Spende, also über einen präformierten donorspezifischen HLA-Antikörper beim Empfänger hinweg, sind schwierig zu interpretieren und nicht auf jedes Patientenkollektiv gleichsam anwendbar. Eine sorgfältige Auswahl von Patienten und Spendern ist notwendig, um das Risiko einer Abstoßung zu vermeiden. Dass dennoch die Desensibilisierung auch in unserem Patientengut erfolgreich und sicher ist, konnten wir 2015 veröffentlichen. Wir verglichen Patienten nach ABO- und HLA- inkompatibler Lebendnierenspende, die zuvor desensibilisiert worden sind, mit Patienten ohne Vorbehandlung, die ein geringes immunologisches Risiko hatten.

Es wurden 91 Empfänger einer Nierenlebenspende zwischen 2007 und 2012 untersucht. Wir teilten die Patienten in vier Gruppen auf (ABOi, DSA, niedriges immunologisches Risiko und kein immunologisches Risiko) ein.

Table 1. Protocols for desensitization and immunosuppressiv therapy.

Group	Rituximab	Desensitization	Induction Therapy	Maintenance Therapy
DSA	+	Plasmaexchange	ATG	+
ABOi	+	Antigen-specific IA	ATG	+
low-risk	-	-	ATG/Basiliximab	+
no risk	-	-	-	+

Rituximab (MabThera®, Roche Pharmaceuticals, Basel, Switzerland): 375 mg/m<sup>2</sup>, 4 weeks prior to transplantation; ATG Fresenius® (Fresenius, Munich, Germany): 4 mg/kg, once a day, day 0–4 post transplantation; Basiliximab (Simulect®, Novartis, Basel, Switzerland): 20 mg day 0 and day 4 post transplantation, Antigen-specific Immunoabsorption (Glycosorb A/B® columns, GlycorexTransplantation AB, Lund, Sweden)

Die Patienten unterschieden sich nicht hinsichtlich ihrer demografischen Daten. Wie zu erwarten waren unter den Patienten die donorspezifische HLA-Antikörper entwickelten mehr re-transplantierte Empfänger, mit einer höheren Immunisierungsrate.

Es zeigte sich in der Studie kein Unterschied im 1-Jahres Patienten- und Transplantat-Überleben. Alle Patienten überlebten das erste Jahr nach Transplantation. Nur ein Patient in der „low risk“ Gruppe verlor sein Transplantat aufgrund eines Rezidivs der Grunderkrankung. Die Transplantatfunktion war vergleichbar gut innerhalb der Gruppen.

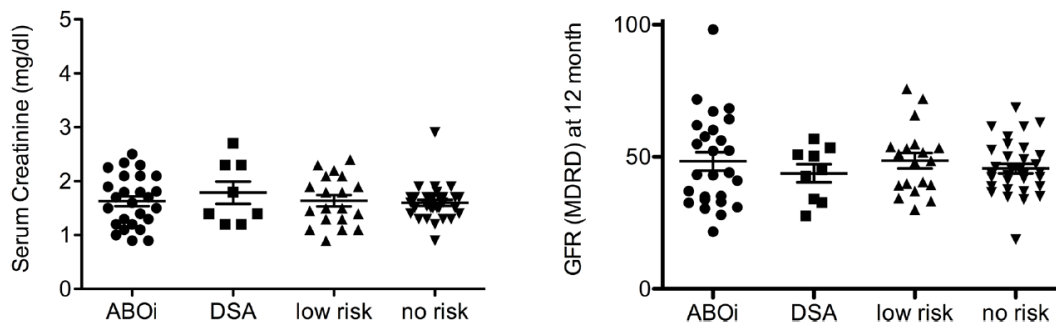
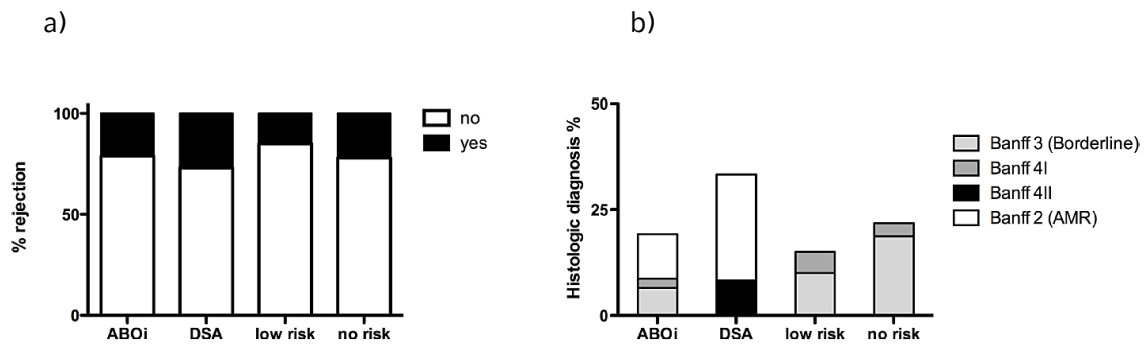


Abb. 6: Transplantatfunktion 12 Monate nach Lebendnierentransplantation in den verschiedenen Risikogruppen anhand des Serumkreatinins und der GFR.

Auch die T-Zellvermittelten Abstoßungsraten unterscheiden sich nicht voneinander (12,5% vs 20%). Antikörper-vermittelte Abstoßungen fielen trotz Desensibilisierung jedoch nur in der Gruppe der immunologischen Risikopatienten (ABOi 7,5% und DSA 35% vs 0% in den Kontrollgruppen) auf (Abb.7).



**Abb. 7:** Abstoßungsraten innerhalb der immunologischen Risikogruppen insgesamt (a) und unterteilt in zelluläre und humorale Abstoßungsreaktionen klassifiziert nach Banff (b).

Patienten, die eine stärkere Immunsuppression erhielten, hatten ein erhöhtes Infektionsrisiko. Wir sahen keine Zunahme der postoperativen bakteriellen Infekte, aber die desensibilisierten Patienten entwickelten nach der Transplantation signifikant mehr BK-Nephropathien als die Kontrollgruppen (14,3% vs 0%).

**Table 4. Clinical characteristics in patients with BKV.**

Pat.	Group	Rejection prior to BKV	Rejection therapy	BKV(days post tx)	BKV (copies/ml)	BKVN	Intervention to BKVN	Rejection post intervention
1	ABOi	No	No	265	590.000	Yes	Red. IS	No
2	ABOi	No	No	66	430.000	Yes	Red. IS	Yes
3	ABOi	2 (humoral)	Steroids, ATG, PE	192	490.000	Yes	Red. IS	No
4	ABOi	No	No	174	350.000	Yes	Red. IS	Yes
5	DSA	2 (humoral)	Steroids, Rituximab	202	770.000	Yes	Switch	No
6	DSA	2 (humoral)	Steroids, ATG, PE	254	1.500	No	Red. IS	No

Tx: Transplantation, BKVN: BK virus nephropathy, ATG: Anti-thymocyte globulin, PE: Plasma Exchange, Red IS: Reduction in immunosuppression; Switch: switch from MMF to Leflunomid.

Insgesamt konnten wir ein gutes Transplantat-Outcome nach Desensibilisierung bei ABO inkompatiblen und DSA positiven Patienten zeigen. Ein Nachteil der intensivierten Immunsuppression ist sicher die erhöhte Infektionsrate, wie wir am Beispiel der BK Virusnephropathie (BKVN) nachweisen konnten. Eine Untersuchung zum Langzeitverlauf nach Desensibilisierungen ist auch in unserem Patientenkollektiv anzustreben und wird im Rahmen des engmaschigen immunologischen Nachsorgeprogramms verfolgt.

### 3.3 Unerwünschte immunsupprimierende Wirkung einer Desensibilisierung

#### **Effect of apheresis for ABO and HLA desensitization on anti-measles antibody titers in renal transplantation**

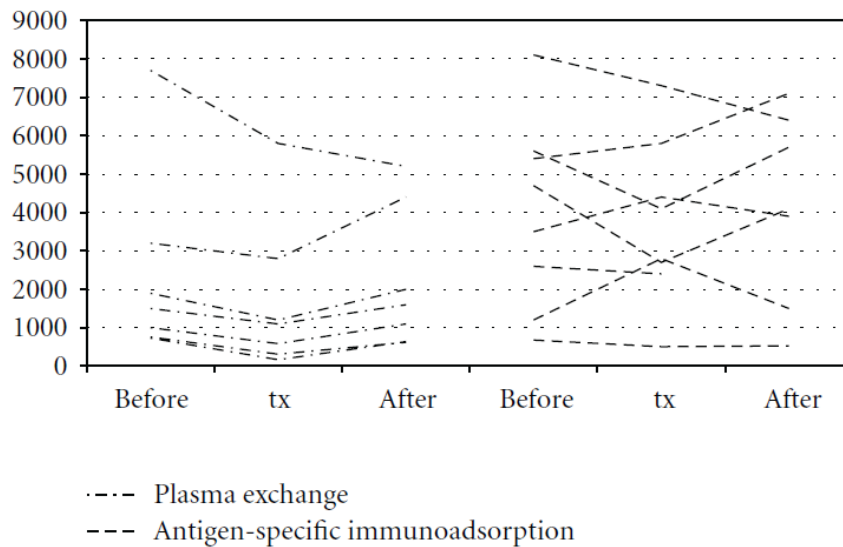
Schönermarck U, **Kauke T**, Jäger G et al

Journal of Transplantation 2011, Oct Vol 11 [41]

Die unerwünscht immunsupprimierende Wirkung einer Desensibilisierung konnten wir bereits 2011 beschreiben.

Wir untersuchten nach einem Masernausbruch in der Münchner Region 15 Patienten nach einer inkompatiblen Lebendnierenspende, bei denen zuvor eine Desensibilisierung (Plasmapherese/Immunadsorption plus Rituximab) durchgeführt worden war. Alle Patienten hatten vor der Behandlung einen suffizienten Masern-titer (im Mittel 3238 mU/l). Nach 3-6 Plasmaapheresen sank der Titer auf durchschnittlich 1710mU/l ( $p < 0,05$ ). Bei einem Patienten verschwanden die Anti-Masern Antikörper komplett. Bei den Patienten (n=8), die nur eine Immunadsorption erhielten blieb ein protektiver Titer erhalten.

Nach einem medianen Follow-up von 64 Tagen nach der Behandlung waren bei allen Patienten wieder die Ausgangstiter erreicht.



**Abb. 8:** Maserntiter in mU/l gemessen im Serum von Patienten vor einer Desensibilisierung bei einer ABO-inkompatiblen oder HLA-inkompatiblen Lebendnierenspende, zum Zeitpunkt der Transplantation und im Follow-up nach 3 Monaten.

Wir konnten nach Immunmodulation mit Plasmapherese/Immunabsorption und Rituximab einen temporären Abfall der Masern Titer beobachten. Der unerwünschte Effekt war drei Monate nach der Behandlung nicht mehr nachweisbar. Die Masern-Titer erholten sich auf das Ausgangsniveau.

Dieser Effekt könnte im Hinblick auf das Infektionsrisiko der Patienten nicht unerheblich sein und stellt eine ernstzunehmende Nebenwirkung der Therapie dar.

#### **4. Fazit und Ausblick**

Die Etablierung eines Prä- und Post-Transplantations-Monitoring auf donorspezifische HLA-Antikörper stellt ein wichtiges Verfahren zur Reduzierung der Langzeitmorbidität und Mortalität der Empfänger nach solider Organtransplantation dar. Der Aufbau der interdisziplinären Arbeitsgruppe Transplantationsimmunologie an der LMU München hat maßgeblich zur Weiterentwicklung einer patientenorientierten Histokompatibilitätsdiagnostik geführt. Die Bedeutung des Nachweises von donorspezifischen HLA-Antikörpern für die Nachsorge transplantierte Patienten wurde für alle Organe wissenschaftlich ausgewertet und erfolgreich publiziert. Erste therapeutische Konsequenzen wurden angewandt und klinische Studien initiiert. Hier ist besonders die derzeit noch laufende Studie zum Immunmonitoring zu erwähnen anhand dessen die Calcineurin Inhibitor-basierte Immunsuppression gesteuert wird. Weitere klinische Studien sind in Planung, die Desensibilisierung bei Histoinkompatibilitäten und Abstoßungsreaktionen sicher und effektiv für die Patienten anzuwenden.

Letztlich muss an der Vorhersage einer möglichen Immunantwort gegen das Transplantat geforscht werden, um frühzeitig, bevor die schädigende Wirkung der zellulären und humoralen Abwehr am Organ passiert, intervenieren zu können. Denn in Zukunft werden bedingt durch den zunehmenden Spendermangel weiterhin nicht alle Organempfänger und Spender optimal auf ihre Histokompatibilität ausgesucht werden können.



## 5. Literaturverzeichnis

- [1] Gras S, Kjer-Nielsen L, Chen Z, Rossjohn J, McCluskey J: The structural bases of direct T-cell allorecognition: implications for T-cell-mediated transplant rejection. *Immunol Cell Biol* 2011;89:388-395.
- [2] Heeger PS, Greenspan NS, Kuhlenschmidt S, Dejelo C, Hricik DE, Schulak JA, Tary-Lehmann M: Pretransplant frequency of donor-specific, IFN-gamma-producing lymphocytes is a manifestation of immunologic memory and correlates with the risk of posttransplant rejection episodes. *J Immunol* 15-8-1999;163:2267-2275.
- [3] Augustine JJ, Siu DS, Clemente MJ, Schulak JA, Heeger PS, Hricik DE: Pretransplant IFN-gamma ELISPOTs are associated with post-transplant renal function in African American renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005;5:1971-1975.
- [4] Feucht HE, Mihatsch MJ: Diagnostic value of C4d in renal biopsies. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005;14:592-598.
- [5] Hubscher SG: Transplantation pathology. *Semin Liver Dis* 2009;29:74-90.
- [6] Gebauer BS, Hricik DE, Atallah A, Bryan K, Riley J, Tary-Lehmann M, Greenspan NS, Dejelo C, Boehm BO, Hering BJ, Heeger PS: Evolution of the enzyme-linked immunosorbent spot assay for post-transplant alloreactivity as a potentially useful immune monitoring tool. *Am J Transplant* 2002;2:857-866.
- [7] Hricik DE, Rodriguez V, Riley J, Bryan K, Tary-Lehmann M, Greenspan N, Dejelo C, Schulak JA, Heeger PS: Enzyme linked immunosorbent spot (ELISPOT) assay for interferon-gamma independently predicts renal function in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2003;3:878-884.
- [8] Taylor CJ, Smith SI, Sharples LD, Parameshwar J, Cary NR, Keogan M, Wallwork J, Large SR: Human leukocyte antigen compatibility in heart transplantation: evidence for a differential role of HLA matching on short- and medium-term patient survival. *Transplantation* 15-5-1997;63:1346-1351.
- [9] Kaczmarek I, Deutsch MA, Rohrer ME, Beiras-Fernandez A, Groetzner J, Daebritz S, Schmoeckel M, Spannagl M, Meiser B, Reichart B: HLA-DR matching improves survival after heart transplantation: is it time to change allocation policies? *J Heart Lung Transplant* 2006;25:1057-1062.
- [10] Terasaki PI: Humoral theory of transplantation. *Am J Transplant* 2003;3:665-673.
- [11] Cai J, Terasaki PI: Humoral theory of transplantation: mechanism, prevention, and treatment. *Hum Immunol* 2005;66:334-342.

- [12] Gibney EM, Cagle LR, Freed B, Warnell SE, Chan L, Wiseman AC: Detection of donor-specific antibodies using HLA-coated microspheres: another tool for kidney transplant risk stratification. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2625-2629.
- [13] Mitchell RN, Libby P: Vascular remodeling in transplant vasculopathy. *Circ Res* 13-4-2007;100:967-978.
- [14] Reinsmoen NL, Nelson K, Zeevi A: Anti-HLA antibody analysis and crossmatching in heart and lung transplantation. *Transpl Immunol* 2004;13:63-71.
- [15] Uber WE, Self SE, Van Bakel AB, Pereira NL: Acute antibody-mediated rejection following heart transplantation. *Am J Transplant* 2007;7:2064-2074.
- [16] Michaels PJ, Espejo ML, Kobashigawa J, Alejos JC, Burch C, Takemoto S, Reed EF, Fishbein MC: Humoral rejection in cardiac transplantation: risk factors, hemodynamic consequences and relationship to transplant coronary artery disease. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:58-69.
- [17] Reed EF, Demetris AJ, Hammond E, Itescu S, Kobashigawa JA, Reinsmoen NL, Rodriguez ER, Rose M, Stewart S, Suciuc-Foca N, Zeevi A, Fishbein MC: Acute antibody-mediated rejection of cardiac transplants. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:153-159.
- [18] Takemoto SK, Zeevi A, Feng S, Colvin RB, Jordan S, Kobashigawa J, Kupiec-Weglinski J, Matas A, Montgomery RA, Nickerson P, Platt JL, Rabb H, Thistlethwaite R, Tyan D, Delmonico FL: National conference to assess antibody-mediated rejection in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2004;4:1033-1041.
- [19] Kaczmarek I, Deutsch MA, Kauke T, Beiras-Fernandez A, Schmoeckel M, Vicol C, Sodian R, Reichart B, Spannagl M, Ueberfuhr P: Donor-specific HLA alloantibodies: long-term impact on cardiac allograft vasculopathy and mortality after heart transplant. *Exp Clin Transplant* 2008;6:229-235.
- [20] Deutsch MA, Kauke T, Sadoni S, Kofler S, Schmauss D, Bigdeli AK, Weiss M, Reichart B, Kaczmarek I: Luminex-based virtual crossmatching facilitates combined third-time cardiac and de novo renal transplantation in a sensitized patient with sustained antibody-mediated cardiac allograft rejection. *Pediatr Transplant* 2010;14:E96-E100.
- [21] Urschel S, Campbell PM, Meyer SR, Larsen IM, Nuebel J, Birnbaum J, Netz H, Tinckam K, Kauke T, Derkatz K, Coe JY, Platt JL, West LJ: Absence of donor-specific anti-HLA antibodies after ABO-incompatible heart transplantation in infancy: altered immunity or age? *Am J Transplant* 2010;10:149-156.
- [22] Kauke T, Kaczmarek I, Dick A, Schmoeckel M, Deutsch MA, Beiras-Fernandez A, Reichart B, Spannagl M: Anti-MICA antibodies are related to adverse outcome in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:305-311.

- [23] Rose ML: De novo production of antibodies after heart or lung transplantation should be regarded as an early warning system. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:385-395.
- [24] Glotz D, Lucchiari N, Pegaz-Fiornet B, Suberbielle-Boissel C: Endothelial cells as targets of allograft rejection. *Transplantation* 15-7-2006;82:S19-S21.
- [25] Suarez-Alvarez B, Lopez-Vazquez A, Gonzalez MZ, Fdez-Morera JL, az-Molina B, Blanco-Gelaz MA, Pascual D, Martinez-Borra J, Muro M, varez-Lopez MR, Lopez-Larrea C: The relationship of anti-MICA antibodies and MICA expression with heart allograft rejection. *Am J Transplant* 2007;7:1842-1848.
- [26] Mizutani K, Terasaki P, Bignon JD, Hourmant M, Cesbron-Gautier A, Shih RN, Pei R, Lee J, Ozawa M: Association of kidney transplant failure and antibodies against MICA. *Hum Immunol* 2006;67:683-691.
- [27] Kauke T, Kneidinger N, Martin B, Dick A, Schneider C, Schramm R, Meimarakis G, Preissler G, Eickelberg O, von D, V, Behr J, Hatz R, Neurohr C, Winter H: Bronchiolitis obliterans syndrome due to donor-specific HLA-antibodies. *Tissue Antigens* 2015;86:178-185.
- [28] Yusen RD, Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F, Kirk R, Lund LH, Rahmel AO, Stehlik J: The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report--2013; focus theme: age. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:965-978.
- [29] Weigt SS, Derhovanessian A, Wallace WD, Lynch JP, III, Belperio JA: Bronchiolitis obliterans syndrome: the Achilles' heel of lung transplantation. *Semin Respir Crit Care Med* 2013;34:336-351.
- [30] Girnita AL, Duquesnoy R, Yousem SA, Iacono AT, Corcoran TE, Buzoianu M, Johnson B, Spichy KJ, Dauber JH, Burckart G, Griffith BP, McCurry KR, Zeevi A: HLA-specific antibodies are risk factors for lymphocytic bronchiolitis and chronic lung allograft dysfunction. *Am J Transplant* 2005;5:131-138.
- [31] Ionescu DN, Girnita AL, Zeevi A, Duquesnoy R, Pilewski J, Johnson B, Studer S, McCurry KR, Yousem SA: C4d deposition in lung allografts is associated with circulating anti-HLA alloantibody. *Transpl Immunol* 2005;15:63-68.
- [32] Terasaki PI, Ozawa M: Predicting kidney graft failure by HLA antibodies: a prospective trial. *Am J Transplant* 2004;4:438-443.
- [33] Patel R, Terasaki PI: Significance of the positive crossmatch test in kidney transplantation. *N Engl J Med* 3-4-1969;280:735-739.
- [34] Susal C, Seidl C, Schonemann C, Heinemann FM, Kauke T, Gombos P, Kelsch R, Arns W, Bauerfeind U, Hallensleben M, Hauser IA, Einecke G, Blasczyk R: Determination of unacceptable HLA antigen mismatches in kidney transplant

recipients: recommendations of the German Society for Immunogenetics. *Tissue Antigens* 2015;86:317-323.

- [35] Kauke T, Oberhauser C, Lin V, Coenen M, Fischereder M, Dick A, Schoenermarck U, Guba M, Andrassy J, Werner J, Meiser B, Angele M, Stangl M, Habicht A: De novo donor-specific anti-HLA antibodies after kidney transplantation are associated with impaired graft outcome independently of their C1q-binding ability. *Transpl Int* 2017;30:360-370.
- [36] Claas FH, De MJ, Witvliet MD, Smits JM, Persijn GG, Doxiadis II: Acceptable HLA mismatches for highly immunized patients. *Rev Immunogenet* 1999;1:351-358.
- [37] Claas FH, Witvliet MD, Duquesnoy RJ, Persijn GG, Doxiadis II: The acceptable mismatch program as a fast tool for highly sensitized patients awaiting a cadaveric kidney transplantation: short waiting time and excellent graft outcome. *Transplantation* 27-7-2004;78:190-193.
- [38] Montgomery RA, Lonze BE, King KE, Kraus ES, Kucirka LM, Locke JE, Warren DS, Simpkins CE, Dagher NN, Singer AL, Zachary AA, Segev DL: Desensitization in HLA-incompatible kidney recipients and survival. *N Engl J Med* 28-7-2011;365:318-326.
- [39] Montgomery JR, Berger JC, Warren DS, James NT, Montgomery RA, Segev DL: Outcomes of ABO-incompatible kidney transplantation in the United States. *Transplantation* 27-3-2012;93:603-609.
- [40] Kauke T, Klimaschewski S, Schoenermarck U, Fischereder M, Dick A, Guba M, Stangl M, Werner J, Meiser B, Habicht A: Outcome after Desensitization in HLA or ABO-Incompatible Kidney Transplant Recipients: A Single Center Experience. *PLoS One* 2016;11:e0146075.
- [41] Schoenermarck U, Kauke T, Jager G, Habicht A, Wendler T, Andrassy J, Guba M, Stangl M, Fischereder M: Effect of Apheresis for ABO and HLA Desensitization on Anti-Measles Antibody Titers in Renal Transplantation. *J Transplant* 2011;2011:869065.

**6. Verzeichnis der dieser Habilitationsschrift zugrundeliegenden Originalarbeiten**

**Kauke T**, Oberhauser C, Lin V, Coenen M, Fischereder M, Dick A, Schoenermarck U, Guba M, Andrassy J, Werner J, Meiser B, Angele M, Stangl M, Habicht A.

De novo donorspecific anti-HLA antibodies after kidney transplantation are associated with impaired graft outcome independently of their C1q-binding ability. *Transplant International* 18, November 2016

**Kauke T**, Klimaschewski S, Schoenermarck U, Fischereder M, Dick A, Guba M, Stangl M, Werner J, Meiser B, Habicht A.

Outcome after desensitization in HLA or ABO-incompatible kidney transplant recipients: a single center experience. *PLoS ONE* 11(1), January 2016

**Kauke T**, Kneidinger N, Martin B, Dick A, Schneider C, Schramm R, Preissler G, Eickelberg O, von Dossow V, Behr J, Hatz R, Neurohr C, Winter H.

Bronchiolitis obliterans syndrome due to donor-specific HLA-antibodies. *Tissue Antigens* 86(3), July 2015

Schoenermarck U, **Kauke T**, Jäger G, Habicht A, Wendler T, Andrassy J, Guba M, Stangl M, Fischereder M.

Effect of Apheresis for ABO and HLA Desensitization on Anti-Measles Antibody Titers in Renal Transplantation. *J Transplantation*, October 2011

**Kauke T**, Kaczmarek I, Dick A, Schmoeckel M, Deutsch AM, Beiras-Fernandez A, Reichart B, Spannagl M

Anti-MICA antibodies are related to chronic allograft failure in heart transplant recipients. *J Heart and Lung Transplantation* 28(4), April 2009

Kaczmarek I, Deutsch MA, **Kauke T**, Beiras-Fernandez A, Schmoeckel M, Vicol C, Sodian R, Reichart B, Spannagl M, Ueberfuhr P

Donor-specific HLA alloantibodies: long-term impact on cardiac allograft vasculopathy and mortality after heart transplant. *Exp Clin Transplantation* 6(3), September 2008

## 7. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all denen danken, die mich auf meinem bisherigen akademischen Weg begleitet und unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Jens Werner für seine engagierte und intensive Betreuung während des Habilitationsprojektes sowie Herrn Prof. Rudolf Hatz und Herrn Prof. Michael Spannagl für ihre langjährige und großzügige Unterstützung nicht nur im Rahmen des Fachmentorats.

Ganz herzlich möchte ich mich bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Labors für Immungenetik und Molekulare Diagnostik und den Doktorandinnen und Doktoranden bedanken ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Mein ausdrücklicher Dank geht an Frau PD Dr. Antje Habicht, Herrn Prof. Hauke Winter und Herrn Prof. Markus Guba, die mich im Aufbau einer transplantationsimmunologischen Arbeitsgruppe immerwährend und freundschaftlich unterstützt haben.

Für die Bereitstellung der finanziellen Mittel zur Umsetzung der Forschungsideen danke ich dem Deutschen Zentrum für Lungenforschung, der Förderung für Forschung und Lehre der LMU München, der Rudolf-Marx Stiftung und der Friedrich Bauer Stiftung.

Zu guter Letzt ein Dankeschön an Felix und meine Familie für ihr liebevolles Verständnis und ihre beständige Unterstützung.