

Aus dem  
CharitéCentrum 13 für Innere Medizin und Dermatologie  
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische  
Intensivmedizin  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Kai-Uwe Eckardt

## **Habilitationsschrift**

# **Einflussfaktoren auf das Outcome nach Nierentransplantation**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Innere Medizin und Nephrologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

**Dr. med. Oliver Staeck**

Eingereicht: September 2018

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Axel R. Pries

1. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Timm H. Westhoff, Herne

2. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Oliver Witzke, Essen

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>I</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>III</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Nierentransplantation in der Behandlung von terminal niereninsuffizienten Patienten	1
1.2 Allokation	2
1.2.1 Donorfaktoren und Bewertung der Spendernierenqualität	2
1.2.2 Kidney Donor Profile Index (KDPI)	2
1.2.3 Lebendspenden und Living Kidney Donor Profile Index (LKDPI)	4
1.2.4 Allokation und Optimierung der Histokompatibilität	5
1.2.5 Epitop-Matching	6
1.2.6 Ältere Patienten und optimale funktionelle Übereinstimmung (Funktionelles Match)	7
1.2.7 DR-Matching	8
1.3 Transplantation und Nachsorge von Patienten mit besonderen Risikofaktoren	9
1.3.1 CMV-Risikokonstellation	10
1.3.2 Transplantation von Patienten mit primärer idiopathischer fokal segmentaler Glomerulosklerose (FSGS)	11
<b>2 Ergebnisse</b>	<b>12</b>
2.1 Untersuchung des „Kidney Donor Profile Index“ (KDPI) in einer europäischen Kohorte von nierentransplantierten Patienten	12
2.2 Validierung des „Risk Index for Living Donor Kidney Transplantation“ (LKDPI) in einer europäischen Kohorte und Vergleich des Langzeit-Outcomes mit Ergebnissen aus den USA	21
2.3 Das Matching von Spender und Empfänger, basierend auf „Predicted Indirectly Recognizable HLA Epitopes“ (PIRCHE), prognostiziert unabhängig die Inzidenz von de novo donorspezifischen HLA-Antikörpern nach Nierentransplantationen	31
2.4 Immunologisches Outcome bei älteren nierentransplantierten Patienten	44
2.5 Prolongierte niedrig dosierte Prophylaxe mit Valganciclovir in CMV D+/R- nierentransplantierten Patienten erlaubt eine Serokonversion und verhindert CMV-Erkrankungen	53
2.6 Langzeit-Outcome von nierentransplantierten Patienten mit primärer idiopathischer fokal segmentaler Glomerulosklerose (FSGS)	60

---

<b>3</b>	<b>Diskussion</b>	<b>66</b>
3.1	Allokation und Organqualität bei post mortem Spenden	66
3.2	Allokation und Organqualität in der Nierenlebendspende	69
3.3	Epitop-Matching	70
3.4	Ältere Patienten und DR-Matching	71
3.5	CMV-Prophylaxe in transplantierten Patienten mit CMV D+/R-Konstellation	73
3.6	Nierentransplantation von Patienten mit primärer idiopathischer fokal segmentaler Glomerulosklerose (FSGS)	75
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>77</b>
<b>5</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>80</b>
	<b>Danksagung</b>	<b>87</b>
	<b>Erklärung</b>	<b>88</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ABMR	Antikörper-vermittelte Rejektionen
CMV	Zytomegalievirus
D+/R-	(CMV) positiver Donor / (CMV) negativer Empfänger
DSA	donorspezifische Antikörper
ECD	Expanded Criteria Donor
ESP	Eurotransplant Senior Program
ETKAS	Eurotransplant Kidney Allocation System
FSGS	fokal segmentale Glomerulosklerose
HCV	Hepatitis C Virus
HLA	Human Leukozyten Antigen
KDPI	Beschreibung
KDRI	Kidney Donor Risk Index
LKDPI	Risk Index for Living Donor Kidney Transplantation
PIRCHE	Predicted Indirectly Recognizable HLA Epitopes
TCMR	T-Zell- vermittelte Rejektionen

# 1 Einleitung

## 1.1 Nierentransplantation in der Behandlung von terminal niereninsuffizienten Patienten

Mehr als 10% der Erwachsenen in Europa und den USA leiden an chronischer Niereninsuffizienz. Die terminale Niereninsuffizienz hat in Europa eine Prävalenz von etwa 700 pro Million, in den USA sogar von 1400 pro Million. Sie ist damit ein wichtiges globales Problem und angesichts der kostenintensiven Therapien auch eine substanzielle Last für die Gesundheitssysteme (1-4). Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ist die Nierentransplantation Therapie der Wahl. Sie führt zu geringerer Mortalität und Morbidität, ermöglicht eine höhere Lebensqualität und ist weniger kostenintensiv als die Behandlung mit Dialyse (5-7). Sogar für Patienten, die 70 Jahre oder älter sind, kann eine Nierentransplantation eine gute Wahl sein (8).

Allein in der vertragsärztlichen Versorgung werden aktuell in Deutschland etwa 75.000 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ambulant kontinuierlich mit einem Dialyseverfahren behandelt (9). Dem steht die begrenzte Zahl von für eine Transplantation verfügbaren Organen gegenüber. Im Jahr 2016 standen in Deutschland 7876 Patienten auf der Warteliste, es konnten aber nur 2094 Nierentransplantationen realisiert werden, und 3348 Patienten wurden neu für eine Nierentransplantation angemeldet. Über die letzten Jahre besteht eine rückläufige Tendenz von gespendeten Organen, die sich auch 2017 fortgesetzt hat. Im Vergleich zum Vorjahr ist die Zahl der gespendeten Organe 2017 erneut um 9,5% gesunken und hat damit den niedrigsten Stand seit 20 Jahren erreicht (10).

Das unterstreicht, dass Konzepte zur Erweiterung des Donor-Pools und zur Verbesserung des Langzeit-Transplantatüberlebens insbesondere in Anbetracht des Organmangels wichtiger denn je sind. Eine Kompensation der sinkenden Zahl von post mortem Spenden kann nicht nur durch eine Steigerung der Lebendspenden, sondern auch durch eine kluge Nutzung von marginalen Spendernieren, durch eine optimale

Allokation mit dem besten immunologischen und funktionellem Match und durch eine individuelle Transplantationsnachsorge insbesondere der Risikopatienten erreicht werden.

## 1.2 Allokation

Der Mangel an verfügbaren Organen führte dazu, dass in den letzten Jahren in vielen Ländern bereits Änderungen in den Vergaberichtlinien vorgenommen wurden und zunehmend marginale Organe für Transplantationen herangezogen werden (11, 12). So erfüllen in den Ländern der Eurotransplant-Region aktuell etwa 30% der Organe die *expanded criteria donor organ* Kriterien (ECD-Kriterien) (12). Diese sind definiert als Spender im Alter von 60 Jahren oder älter oder Spender von 50-59 Jahren mit mindestens zwei der folgenden Charakteristika: Kreatinin >1,5 mg/dl, Hypertonus oder zerebrovaskulärer Tod (13). Die zunehmende Akzeptanz von älteren Spendern und die Verwendung von ECD-Organen konnten in den letzten Jahren den Donor-Pool vergrößern, und verschiedene Studien zeigen ein akzeptables Outcome auch für Empfänger dieser Spenderorgane (14-16).

### 1.2.1 Donorfaktoren und Bewertung der Spendernierenqualität

Im Jahr 2014 wurden in den USA neue Allokationsregeln in das System implementiert, um die Nutzung der verfügbaren Spendernieren zu optimieren. Diese beinhalten das Konzept des *Longevity Matching*, in dem Spendernieren mit einer prognostizierten guten Qualität bevorzugt an die Kandidaten vergeben werden, die das längste prognostizierte Überleben nach einer Transplantation haben.

### 1.2.2 Kidney Donor Profile Index (KDPI)

Um die Qualität der Donororgane bereits zum Zeitpunkt der Spende besser bewerten zu können, wurde in den USA der mehrdimensionale *Kidney Donor Profile Index* (KDPI) zur

Prognose des Transplantatüberlebens entwickelt und 2014 in das US-Allokationssystem implementiert (17). Dieser basiert auf dem *Kidney Donor Risk Index* (KDRI), der 2009 vorgestellt wurde und als numerisches Maß das relative Risiko für ein Transplantatversagen anhand von zehn Spenderkriterien prognostiziert. Er beinhaltet folgende Variablen, die unabhängig mit dem Transplantatüberleben assoziiert sind: Alter, Größe, Gewicht, ethnische Zugehörigkeit, Hypertonus, Diabetes, Todesursache, Serumkreatinin, HCV-Status und „Donation after Cardiac Death“(18). Der KDPI ist ein Perzentilwert (0-100%), der den KDRI mit einer Referenzpopulation (z.B. allen Spendernieren in den USA im letzten Jahr) vergleicht (19).

So hat ein Organ mit einem KDPI von 85% zum Beispiel ein prognostiziertes Transplantatüberleben, das schlechter ist, als das von 85% der Spenderorgane des letzten Jahres. Ursprünglich wurde ein KDPI von 85% als vergleichbar mit den Organen angesehen, die die ECD Klassifikation erfüllen. Die Einführung des KDPI sollte aber anhand der genannten 10 Kriterien eine bessere Bewertung der Organqualität erlauben als die bisherige ECD-Klassifikation.

Aktuell wird der Einfluss der Implementierung des KDPI in das US-Allokationssystem evaluiert, und es wurde über eine teilweise leicht erhöhte Rate von verworfenen Organen für einige post mortem Spenden berichtet (20). Dieses kann damit erklärt werden, dass durch die Ermittlung und Dokumentation des KDPI einige Organe als unterdurchschnittlich markiert werden und somit von den Transplantationszentren eher abgelehnt werden („labeling“-Effekt). Einige Autoren diskutieren die Nachteile der begrenzten diskriminativen Stärke des KDPI und erörtern die Vorteile und Risiken des Einsatzes von metrischen Ranglisten bei der Nierenallokation (21-24). Über die Verwendung in Allokationssystemen und die Therapieplanung für individuelle Patienten hinaus kann eine Klassifikation nach KDPI aber auch den Vergleich der Spenderqualität in verschiedenen Kohorten und die Adjustierung von Outcome-Analysen ermöglichen (16).

Bei der post mortem Nierenallokation im Eurotransplant Raum erfolgt mit Ausnahme von Alter (pädiatrische Allokation, Eurotransplant Senior Program), Blutgruppenmerkmalen, HLA-Match (Eurotransplant Kidney Allocation System, Acceptable Mismatch Programm) und Hepatitis/HIV-Status, keine standardisierte Berücksichtigung von Spenderfaktoren (12).

Ojo et al. haben das Langzeit-Outcome von post mortem Spenden in einer europäischen Kohorte mit einer US Kohorte verglichen. Es zeigte sich ein deutlich schlechteres 10-Jahres-Überleben mit funktionierendem Transplantat in der US-Kohorte (53% vs. 71% in der europäischen Kohorte). Dabei wurden Unterschiede der Spender- und Empfängercharakteristika sowie der medizinischen Versorgung in den jeweiligen Gesundheitssystemen als mögliche Ursachen diskutiert (25). Daten, die den KDPI bei europäischen Kohorten anwenden und das Langzeitoutcome mit Ergebnissen aus den USA vergleichen, gibt es bisher kaum (16).

### 1.2.3 Lebendspenden und Living Kidney Donor Profile Index (LKDPI)

Zur Erweiterung des Donor-Pools spielen neben der Transplantation von Nieren mit hohem KDPI (im Falle von post mortem Spenden) angesichts des Organmangels Lebendspenden eine zunehmend wichtige Rolle. Etwa 40% der weltweiten Nierenspenden kommen von Lebendspendern (26). Dabei besteht der Vorteil nicht nur darin, Wartezeiten zu minimieren und den Mangel an post mortem Spenden zu kompensieren, sondern auch in einem signifikant besseren Transplantatüberleben nach Lebendspenden (11). Es gibt eine Vielzahl von Studien, die untersuchen, wie Donor- oder allokatonsbedingte Faktoren sich auf das Outcome nach Nierenlebendspenden auswirken (27-29). Es konnte aber auch gezeigt werden, dass US-Lebendspende-Empfänger insgesamt gesünder waren und dass sozioökonomische Unterschiede Jüngere und Kaukasier begünstigen, eine Lebendspende zu erhalten (30). Es gibt jedoch kaum Studien, die Outcome-Daten für die Qualität der Donororgane adjustieren

und das Langzeit-Outcome von Lebendspenden in der USA mit Daten aus Europa vergleichen.

Im Jahr 2016 wurde von Massie et al. der „Living Kidney Donor Profile Index“ (LKDPI) vorgestellt (31). Dafür wurden Charakteristika von Lebendspendern untersucht, um das Überleben mit funktionierendem Transplantat bereits zum Zeitpunkt der Transplantation vorherzusagen. Vergleichbar mit dem „Kidney Donor Profile Index“ (KDPI, Anwendung bei post mortem Spenden) schätzt der LKDPI das Gesamtrisiko für einen Transplantatverlust bei Nierenlebendspenden ein. Dabei wurde der Algorithmus so konzipiert, dass der numerische Wert eine Vergleichbarkeit mit dem KDPI herstellen soll. Das soll einen Vergleich von Nieren im Falle einer Lebendspende mit post mortem Spenden ermöglichen. Für den LKDPI wurde eine Diskrimination mit einer AUC von 0,59 ermittelt (31), die mit der C-Statistik des KDPI vergleichbar ist (16, 24, 32).

Bisher gab es keine externe Validierung des LKDPI. Auch die begrenzten diskriminative Stärke sowie Risiken durch einen „labeling“-Effekt von metrischen Ranglisten legen weitere detailliertere Analysen und die Validierung des LKDPI nahe (20).

#### 1.2.4 Allokation und Optimierung der Histokompatibilität

Das humane Leukozytenantigen-System (HLA-System) spielt eine entscheidende Rolle in der Regulation des Immunsystems und bei der Erkennung von „eigen“ und „fremd“. Es nutzt eine Reihe von antigenpräsentierenden Proteinen. Diese werden unterschieden in Klasse I Antigene (HLA-A, -B und -C) und Klasse II Antigene (HLA-DR, -DQ und -DP) (33). Es ist in vielen Studien gezeigt worden, dass HLA-Mismatches (Nichtübereinstimmungen) zwischen Spender und Empfänger das Ziel von immunologischer Reaktivität und Transplantatabstoßung sind und das Transplantatüberleben reduzieren. Zugrunde liegt unter anderem, dass HLA-Mismatches ein Risikofaktor für die Entwicklung von donorspezifischen Antikörpern (DSA) sind, die wiederum eng mit dem Entstehen von antikörpervermittelten Rejektionen

(ABMR) und Transplantatverlusten assoziiert sind. (33-35). DSA können als Reaktion auf den Kontakt mit fremden Donor-HLA-Molekülen zu jedem Zeitpunkt nach der Transplantation neu entstehen. Verschiedene Risikofaktoren für das Auftreten von de novo DSA - wie junges Alter des Empfängers, insuffiziente Immunsuppression oder schlechte Adhärenz - konnten bisher identifiziert werden (36). Es wird allgemein angenommen, dass der Einfluss von Mismatches an den Loci HLA-A, HLA-B und HLA-DR vergleichbar und additiv ist (37). Diese Heterodimere tragen den größten Teil der Polymorphismen und waren daher bisher der Hauptfokus beim Matching von Donor-Nieren. Diese Erkenntnis ist auch in das „Eurotransplant Kidney Allocation System“ (ETKAS) und das US-Allokationssystem implementiert und wird dort und in vielen anderen Ländern als numerisch additive Zahl der übereinstimmenden HLA-Allele bei der Vergabe von Nieren berücksichtigt (33). Zudem gibt es zunehmende Hinweise, dass auch Mismatches an den Loci HLA-C, HLA-DQ und HLA-DP immunologische Komplikationen begünstigen, auch wenn diese Loci nicht in die gängigen Allokationsalgorithmen implementiert sind (38-41). Hinzu kommt, dass ein Verhindern der Sensibilisierung gegen jegliche donorspezifische HLA-Antigene im Falle von Retransplantationen wichtig wird.

#### 1.2.5 Epitop-Matching

Jedes HLA-Molekül setzt sich aus einer Kombination von einzelnen serologischen Epitopen zusammen. Die HLA-Epitope bestehen dabei aus polymorphen Aminosäureresten, die mit ihrer Sequenz, ihrer Konformation und ihrer Position im HLA-Molekül die Zugänglichkeit, Erkennung und Reaktivität durch das Immunsystem des Empfängers bestimmen (33). Nicht die HLA-Moleküle als Ganzes, sondern die einzelnen Epitope sind jedoch das unmittelbare Ziel der Antikörper-Reaktivität. Dabei kommen dieselben Epitope wiederholt auf ganz verschiedenen HLA-Molekülen vor, und alle Epitope, die auf den patienteneigenen HLA Antigenen vorkommen, sind „eigen“ und führen nicht zur Antikörperbildung.

Daher muss das Epitop-Mismatch unter Berücksichtigung des Epitop-Phänotyps von allen HLA-Antigenen des Patienten interpretiert werden (42, 43). Es wurden verschiedene Algorithmen vorgeschlagen, die das Epitop-Mismatch prognostizieren sollen. Als erstes wurde von R. Duquesnoy der „HLAMatchmaker“ entwickelt. Das ist ein strukturbasierter Computer-Algorithmus, um das HLA-Matching auf Epitop-Level zu ermitteln. Er definiert polymorphe Aminosäurereste in den Antikörpern zugänglichen Positionen als Epitop, die auf den Donor-HLA-Molekülen, nicht aber auf den Empfänger-HLA-Molekülen vorkommen (44). Der PIRCHE-Algorithmus (Predicted Indirectly Recognizable HLA Epitopes) basiert dagegen darauf, dass fremde HLA durch die professionellen antigenpräsentierenden Zellen des Empfängers prozessiert und über HLA Klasse II (v.a. HLA-DRB1) den CD4+ T-Zellen präsentiert wird. Die Präsentation von Peptidfragmenten der Donor-HLA vor allem durch HLA-DRB1 Moleküle des Empfängers ist eine Voraussetzung für ein B- und T-Zell-Crosstalk und die Antikörperproduktion. PIRCHE benutzt den „core predictor“ (netMHCIIpan (45)), um die Peptidbindung der MHC Klasse II vorherzusagen. HLA-Fragmente des Spenders, die so präsentiert werden können und nicht beim Empfänger vorkommen, werden vom PIRCHE- Algorithmus als fremde Epitope definiert. (46, 47). Bisher gab es jedoch kaum Daten zur Korrelation von klinischen Endpunkten mit dem Matching auf Epitop-Level.

#### 1.2.6 Ältere Patienten und optimale funktionelle Übereinstimmung (Funktionelles Match)

In einer alternden Gesellschaft haben sowohl das durchschnittliche Spender- als auch das Empfängeralter über die letzten Jahre zugenommen (11, 48). Es werden vermehrt ältere Organe transplantiert, die zu einem hohen Anteil die ECD Kriterien erfüllen. Dabei konnte aber gezeigt werden, dass ältere Patienten auch von diesen Spendern profitieren (7, 8, 49, 50).

Ein Prinzip bei der Vergabe von älteren Organen und ECD-Organen kann das „funktionelle Match“ sein. Dabei werden Organe, die ein geringeres prognostiziertes

Transplantatüberleben haben, an Empfänger vergeben, die eine prognostiziert vergleichbare verbleibende Lebenserwartung nach einer Transplantation haben.

Um diesen Voraussetzungen gerecht zu werden, wurde neben dem bereits existierenden „Eurotransplant Kidney Allocation System“ (ETKAS) 1999 das „Eurotransplant Senior Programm“ (ESP) ins Leben gerufen, an dem Patienten, die mindestens 65 Jahre alt sind, freiwillig teilnehmen können. Hier werden Nieren von Spendern, die  $\geq 65$  Jahre alt sind, an Empfänger, die  $\geq 65$  Jahre alt sind, ohne Berücksichtigung des HLA-Matches lokal vergeben (51). Das Eurotransplant Senior Programm zielt dabei darauf ab, eine kurze kalte Ischämiezeit, eine verminderte Wartezeit und ein gutes funktionelles Match zu erreichen. Eine Analyse aus dem Jahr 2008 von Frei et al. konnte zeigen, dass diese Ziele erreicht wurden. Es fand sich ein akzeptables Transplantatüberleben mit einem hohen Anteil von Patienten, bei denen das Transplantat bis zum Ende des Lebens funktionierte (14). Es gibt jedoch weniger Daten, die detailliert das immunologische Langzeit-Outcome bei diesen älteren Patienten untersuchen. Sehr viele Studien zeigen übereinstimmend, dass HLA-Mismatches zur Entwicklung von donorspezifischen Antikörpern, Rejektionen und schlechterem Transplantatüberleben führen können. Das legt nahe, dass insbesondere ältere Transplantatempfänger, bei denen die Allokation im Rahmen des Eurotransplant Senior Programms ohne Berücksichtigung des HLA-Matchings vorgenommen wurde, ein besonders hohes Risiko für immunologische Komplikationen haben. Dabei sind gerade diese Patienten anfällig für die Nebenwirkungen von intensiven immunosuppressiven Induktions-, Erhaltungs- oder Rejektionstherapien (50, 52, 53).

### 1.2.7 DR-Matching

Daher wurde die Einführung eines minimalen HLA-Matchings insbesondere auch bei der Allokation von Nieren im ESP vorgeschlagen (48, 54). Der HLA-DR Locus zeigt geringere Polymorphismen als andere HLA-Gene (55). Bereits ein einzelnes HLA-DR-Mismatch kann den positiven Effekt von Matches an den HLA-A- und HLA-B-Loci

vermindern. Zudem besteht zwischen den HLA-DR- und HLA-DQ-Loci eine überproportionale Assoziation von Allelen („linkage disequilibrium“), die dazu führt, dass ein Matching am Locus HLA-DR häufig auch zu einem Matching am Locus HLA-DQ führt (56, 57). Daher könnte die isolierte Berücksichtigung des Matching am Locus HLA-DR im Allokationsalgorithmus bereits das immunologische Outcome günstig beeinflussen, ohne die Wartezeit oder kalte Ischämiezeit entscheidend zu verlängern. Innerhalb der Eurotransplant-Region gab es in der Vergangenheit bereits Bemühungen, den Ansatz eines isolierten DR-Matchings prospektiv zu untersuchen (The Eurotransplant Senior DR-compatible Program (ESDP)), doch leider musste die Studie 2014 aufgrund von Rekrutierungsproblemen abgebrochen werden, und Erkenntnisse, die sich aus der Beobachtung der bis dahin eingeschlossenen Patienten ergeben könnten, wurden bisher nicht publiziert (54). Das Eurotransplant Allokationssystem sieht somit eine Allokation, die einen bestimmten Locus - wie zum Beispiel HLA-DR - bevorzugt, bislang nicht vor.

### 1.3 Transplantation und Nachsorge von Patienten mit besonderen Risikofaktoren

Neben einer optimalen individualisierten Vergabe von Nieren spielt natürlich vor allem die Nachsorge und Therapie nach einer Transplantation die entscheidende Rolle für einen langfristigen Therapieerfolg. Besonders Patienten mit Risikofaktoren für ein ungünstiges Outcome nach Transplantation müssen daher eine individualisierte Behandlung in der Transplantationsnachsorge erhalten. Diese Zusammenhänge werden im Folgenden am Beispiel von Transplantationen mit CMV-Risikokonstellation und von Patienten mit primärer idiopathischer fokaler segmentaler Glomerulosklerose exemplarisch dargestellt.

### 1.3.1 CMV-Risikokonstellation

Primäre Infektionen mit dem Zytomegalievirus (CMV) können bei immunsupprimierten Nierentransplantierten Patienten schwerwiegende Folgen haben. Neben Leukopenien und Thrombopenien reicht das Spektrum von Fieber und Symptomen eines grippalen Infektes bis zu lebensbedrohlichen gewebeinvasiven Infektionen. Patienten die seronegativ für CMV sind und ein Organ von einem CMV-seropositiven Donor erhalten (D+/R- Konstellation, CMV „*high risk*“ Konstellation), haben nach einer Nierentransplantation ein hohes Risiko dafür, schwere klinische Symptome einer CMV-Erkrankungen zu entwickeln. Dabei besteht das höchste Risiko innerhalb der ersten sechs Monate nach der Transplantation. Es können aber auch noch Jahre später CMV-Neuerkrankungen und Reaktivierungen auftreten (58-60).

Eine Prophylaxe mit Valganciclovir in der ersten Zeit nach der Transplantation kann insbesondere bei D+/R- Patienten die Inzidenz von CMV-Erkrankungen und den damit verbundenen Komplikationen signifikant reduzieren, selbst wenn das späte Auftreten von CMV-Erkrankungen nach Ende der Prophylaxe („*late-onset*“ CMV Erkrankungen) eine häufige Komplikation bleibt, die auch mit einem höheren Risiko für Transplantatverluste assoziiert ist (61, 62). Die optimale Dosis und Dauer einer solchen Valganciclovir-Prophylaxe ist nicht abschließend geklärt. Den Leitlinien entsprechend wird bei D+/R- Empfängern aktuell oft eine Prophylaxe mit Valganciclovir über etwa 100 Tage nach der Transplantation durchgeführt (63, 64). Es gibt auch Hinweise dafür, dass eine verlängerte Prophylaxe über 200 Tage nach der Transplantation zu einer weiteren Reduktion der CMV Erkrankungen bei diesen Patienten führt (65). Obwohl die empfohlene Dosis von Valganciclovir in der Prophylaxe von CMV-Erkrankungen 900 mg pro Tag beträgt, gibt es viele Studien, die zeigen, dass auch eine niedrig dosierte Prophylaxe sicher und effektiv ist (61, 62, 66).

### 1.3.2 Transplantation von Patienten mit primärer idiopathischer fokal segmentaler Glomerulosklerose (FSGS)

Die primäre idiopathische fokal segmentale Glomerulosklerose ist eine häufige Ursache für das nephrotische Syndrom und führt im Verlauf oft zu einer terminalen Niereninsuffizienz. In Abgrenzung zu den sekundären Formen der FSGS weist die primäre idiopathische FSGS folgende Charakteristika auf: stärkere Proteinurie, schnellere Progression, typische Histologie (inklusive des in der Elektronenmikroskopie erkennbaren typischen Verlustes der Fußfortsätze und Filtrationsschlitze der Podozyten) und Abwesenheit einer anderen bekannten zugrundeliegenden Erkrankung. Es wird vermutet, dass ein zirkulierender Faktor in der Pathogenese der Erkrankung eine entscheidende Rolle spielt (67-69). Mehrere Studien ergaben, dass es im Falle einer Transplantation bei etwa 30% der Patienten zu Rekurrenzen im Transplantat kommt, die mit einem hohen Risiko für Transplantatverluste einhergehen (70, 71). Risikofaktoren für Rekurrenzen sind unter anderem eine schnelle Progression und starke Proteinurie vor der Transplantation, das Auftreten einer FSGS in vorangegangenen Transplantaten, ein Auftreten der Erkrankung in der Kindheit sowie ein Ansprechen auf Steroide (72, 73). Die Behandlung von FSGS-Rekurrenzen stellt weiterhin eine große Herausforderung dar und ist wenig standardisiert, weil die vorhandenen Protokolle bisher auf Studien mit nur kleinen Patientenzahlen sowie retrospektivem und unkontrolliertem Design basieren (74). Zudem gibt es bisher nur wenige Daten zum Langzeitergebnis von transplantierten Patienten, bei denen als Grundkrankheit eine primäre idiopathische FSGS besteht.

## 2 Ergebnisse

### 2.1 Untersuchung des „Kidney Donor Profile Index“ (KDPI) in einer europäischen Kohorte von nierentransplantierten Patienten

Um dem weltweit bestehenden Organmangel zu begegnen, wurden die Systeme für die Organallokation weltweit in den letzten Jahren wiederholt angepasst. Die Strategien der Allokation unterscheiden sich jedoch teilweise erheblich. So wurde in das US-Allokationssystem der *Kidney Donor Profile Index* (KDPI) zur Abschätzung des donorbedingten Risikos für Transplantatverluste implementiert. Dieses System verwendet das Konzept des *Longevity Matching*, in dem - basierend auf dem KDPI - Nieren mit höherer Qualität bevorzugt Empfängern zur Verfügung gestellt werden, die das längste prognostizierte Überleben nach einer Transplantation haben. Im Eurotransplant-Raum wurde dagegen 1999 das „Eurotransplant Senior Programm“ (ESP) eingeführt, um die Verwendung und den Nutzen von marginalen Spenderorganen zu verbessern und ein funktionelles Match von älteren Spenderorganen und älteren Empfängern zu erreichen. Bisher gab es kaum wissenschaftliche Untersuchungen, die den KDPI bei europäischen Kohorten anwenden und die Langzeit-Ergebnisse europäischer Patienten mit den US-Daten vergleichen. Daher untersuchten wir in dieser Arbeit den prädiktiven Wert des KDPI in einer europäischen Kohorte und evaluierten die Unterschiede von Outcome-Daten in unserer Kohorte zu aktuellen US-Daten, adjustiert für Spender- und Empfängercharakteristika.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstract der Arbeit:

Lehner LJ, Kleinstaub A, Halleck F, Khadzhynov D, Schrezenmeier E, Duerr M, Eckardt KU, Budde K, Staack O. Assessment of the Kidney Donor Profile Index in a European cohort. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2018 Mar 30.  
DOI: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy030>

*“Background: Recently, transplant societies have had to change their allocation policies to counter global organ shortages. However, strategies differ significantly and long-term outcomes and cross-regional applicability remain to be evaluated.*

**Methods:** Therefore, we retrospectively analysed the Kidney Donor Profile Index (KDPI) of 987 adult kidney transplants at our centre using data from the Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) as a reference.

**Results:** In our cohort, the median KDPI was 66%, with a higher proportion of >85% KDPI kidneys compared with the US cohort (32.3% versus 9.2%). Among elderly patients ( $\geq 65$  years of age), 62% received >95% KDPI kidneys, which were primarily allocated within the Eurotransplant Senior Program (ESP). After 10 years, the rate of death-censored graft survival was 70.5%. Recipients of >85% KDPI kidneys were significantly older, demonstrating higher mortality, poorer graft survival and lower estimated glomerular filtration rate. Patients receiving  $\geq 99\%$  KDPI kidneys had a satisfactory 5-year death-censored graft survival (72.9%). The 5-year survival rate of patients living with a functioning graft exceeded the matched OPTN data in the whole KDPI range, despite a higher proportion of elderly recipients. Multivariate analysis revealed KDPI as an independent risk factor for graft loss (hazard ratio 1.14/10%,  $P < 0.001$ ), although C-statistics of 0.62 indicated limited discriminative ability for individuals.

**Conclusion:** The analysis demonstrated KDPI as a potentially useful tool for donor quality assessment in a European cohort. Most importantly, our analysis revealed acceptable outcomes even for very high KDPI kidneys.”















## 2.2 Validierung des „Risk Index for Living Donor Kidney Transplantation“ (LKDPI) in einer europäischen Kohorte und Vergleich des Langzeit-Outcomes mit Ergebnissen aus den USA

Ähnlich dem KDPI, der das donorbedingte Risiko für Transplantatverluste bei Empfängern von post mortem Spenden quantifiziert, wurde kürzlich der „Risk Index for Living Donor Kidney Transplantation“ (LKDPI) vorgestellt (31). Dieser soll es ermöglichen, die Organqualität von Nierenlebendspenden miteinander zu vergleichen und darüber hinaus eine direkte Vergleichbarkeit mit dem numerischen Wert des KDPI herstellen. So soll das prognostizierte Risiko für einen Transplantatverlust bei Lebendspenden direkt vergleichbar zu post mortem Spenden ermittelbar werden. Auch bietet die Bewertung der Spenderorganqualität durch einen Index die Möglichkeit, diesen Aspekt in verschiedenen Kohorten direkt zu vergleichen und Outcome-Daten verschiedener Kohorten für Unterschiede in der Qualität der Spenderorgane zu adjustieren. Bisher wurde der LKDPI jedoch nicht in einer unabhängigen Kohorte validiert, und es gibt kaum Analysen, die das Outcome von Transplantationen nach Nierenlebendspenden in Europa mit US-Daten vergleichen. Daher haben wir eine Studie durchgeführt, deren Ziel es war, nicht nur den LKDPI extern zu validieren, sondern auch das Langzeit-Outcome von Empfängern einer Nierenlebendspende mit Empfängern von post mortem Nierenspenden sowie das Outcome von US-Empfängern mit einer europäischen Kohorte zu vergleichen.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstract der Arbeit:

Rehse G, Halleck F, Khadzhyrov D, Lehner L, Kleinstauber A, Staeck A, Duerr M, Budde K, Staeck O. Validation of the Risk Index for Living Donor Kidney Transplantation (LKDPI) in a European Cohort and comparison of long-term outcomes with US results. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2018 May 9.

DOI: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy118>

*„Background. Recently, a risk index for living donor kidney (LDK) transplantation [living kidney donor profile index (LKDPI)] was proposed to compare LDKs with each other and with deceased donor kidneys (DDKs). Until now, the LKDPI has not been validated externally.*

**Methods.** This long-term retrospective analysis included 1305 consecutive adult kidney transplant recipients who were transplanted 2000–16 in our centre. The Kidney Donor Profile Index (KDPI) was calculated in 889 DDKs and the LKDPI in 416 LDKs. Outcome was followed over a median of 6.5 years.

**Results.** The median LKDPI was 17 and the median KDPI was 69, with a high proportion of donor kidneys with a very high KDPI (40% KDPI $\geq$ 80). Categorization of LDK into LKDPI quartiles (LKDPI -45–3, 3–17, 17–33, 33–90) revealed a significant difference in death-censored graft survival. Comparing corresponding subgroups of the LKDPI and KDPI (LKDPI/KDPI 0–20 or 20–40) showed comparable graft survival. A multivariate analysis adjusting for relevant recipient factors revealed the KDPI [hazard ratio (HR) 1.21;  $P < 0.001$ ] and LKDPI (HR 1.15;  $P = 0.049$ ) as significant independent predictors of graft loss. Time-to-event receiver operating characteristic analyses for graft survival demonstrated lower predictive discrimination of the LKDPI [area under the curve (AUC) 0.55] compared with the KDPI (AUC 0.66). The 10-year graft survival of LDK recipients was inferior in the USA compared with our centre (79% versus 84%).

**Conclusions.** These results provide external validation of the LKDPI to predict death-censored graft survival and confirm comparability of the LKDPI with the KDPI to discriminate post-transplant outcome.”

















### 2.3 Das Matching von Spender und Empfänger, basierend auf „Predicted Indirectly Recognizable HLA Epitopes“ (PIRCHE), prognostiziert unabhängig die Inzidenz von de novo donorspezifischen HLA-Antikörpern nach Nierentransplantationen

Neben der Prognose der Spender-Organqualität zum Zeitpunkt der Transplantation, die eine bessere Allokation von Organen und das Herstellen eines guten funktionellen Matches ermöglichen kann, bietet insbesondere bei der Vergabe von post mortem Spendernieren die Optimierung der immunologischen Übereinstimmung von Spender und Empfänger das Potential, das Outcome nach Nierentransplantationen zu verbessern und eine optimale Nutzung der vorhandenen Organe zu ermöglichen. In den letzten Jahren wurden innovative Ansätze diskutiert, die die Histokompatibilität von HLA-Mismatches nicht anhand des klassischen (A, B, C, DR, DQ und DP-) Antigen-Mismatches beurteilen, sondern anhand des Mismatches auf Epitop-Ebene (33, 44, 47). Bisher gab es jedoch keine Daten, die den Einfluss des Matchings auf Epitop-Ebene auf das Langzeit-Outcome nach einer Nierentransplantation bei einer großen Kohorte von Patienten analysieren. Dieses haben wir in der folgenden Studie untersucht und die Prädiktion von de novo DSA durch den HLAMatchmaker und durch den PIRCHE-Algorithmus mit einer Klassifikation der Histokompatibilität anhand des klassischen HLA-Antigen-Matchings verglichen. Unsere Hypothese ist, dass die Immunogenität von HLA-Mismatches anhand der Zahl der Epitop-Mismatches determiniert werden kann und dass das Epitop-Mismatch ein besserer Prädiktor für Histokompatibilität, für die Entwicklung von de novo DSA und für das Transplantatüberleben bei Nierentransplantationen sein könnte als das klassische Antigen-Match (43).

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstract der Arbeit:

Lachmann N, Niemann M, Reinke P, Budde K, Schmidt D, Halleck F, Pruss A, Schone-mann C, Spierings E, Staeck O. Donor-Recipient Matching Based on Predicted Indirectly Recognizable HLA Epitopes Independently Predicts the Incidence of De Novo Donor-Specific HLA Antibodies Following Renal Transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2017 Dec; 17(12):3076-3086.

DOI: <https://doi.org/10.1111/ajt.14393>

*“De novo donor-specific HLA antibodies (dnDSA) are recognized as a risk factor for premature allograft failure. Determinants of DSA specificity are generated via the indirect allorecognition pathway. Here, we present supportive data for the relevance of predicted indirectly recognizable HLA epitopes (PIRCHE) to predict dnDSA following kidney transplantation. A total of 2787 consecutive kidney transplants performed between 1995 and 2015 without preformed DSA have been analyzed. De novo DSA were detected by single antigen bead assay. HLA epitope mismatches were determined by the HLAMatchmaker and PIRCHE approach and correlated in uni and multivariate analyses with 10-year allograft survival and incidence of dnDSA. The PIRCHE-II score moderately predicted allograft survival. However, the predictive value of elevated PIRCHE-II scores >9 for the incidence of dnDSA was statistically significant ( $p < 0.001$ ). In a multivariate Cox regression analysis adjusted for antigen mismatch and HLAMatchmaker epitopes, the PIRCHE-II score could be identified as an independent risk factor for dnDSA. The PIRCHE-II score independently from the antigen mismatch and HLAMatchmaker epitopes could be revealed as being a strong predictor for dnDSA. PIRCHE may help to identify acceptable mismatches with decreased risk of dnDSA and thus improve long-term renal allograft survival.”*























## 2.4 Immunologisches Outcome bei älteren nierentransplantierten Patienten

Obwohl - wie in der vorangegangenen Arbeit gezeigt - eine gute Histokompatibilität das immunologische Outcome und Transplantatüberleben günstig beeinflusst, wird diese bei Patienten, die im Rahmen des Eurotransplant Senior Programms (ESP) eine post mortem Spende erhalten, nicht berücksichtigt. Der Grund dafür ist, dass man durch eine lokale Vergabe von Spenderorganen im Alter von  $\geq 65$  Jahren an Empfänger im Alter von  $\geq 65$  Jahren ein gutes funktionelles Match, eine kurze kalte Ischämiezeit und eine verminderte Wartezeit erreichen möchte. Da HLA-Mismatches aber zur Entwicklung von donorspezifischen Antikörpern, Rejektionen und schlechterem Transplantatüberleben führen können, wurde die Einführung eines minimalen HLA-DR-Matchings insbesondere auch bei der Allokation von Nieren im ESP vorgeschlagen (48, 54). Unsere Hypothese war, dass ein isoliertes HLA-DR Matching bereits signifikant das immunologische Outcome verbessern könnte. In dieser Studie haben wir daher detailliert das immunologische Outcome von älteren Patienten unter besonderer Berücksichtigung des HLA-DR Matchings untersucht.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstract der Arbeit:

Halleck F, Khadzhynov D, Liefeldt L, Schrezenmeier E, Lehner L, Duerr M, Schmidt D, Bamoulid J, Lachmann N, Waiser J, Budde K, Staeck O. Immunologic outcome in elderly kidney transplant recipients: is it time for HLA-DR matching? *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2016;31(12):2143-9.

DOI: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfw248>

***Background.** The Eurotransplant Senior Program (ESP) neglects HLA matching for elderly ( $\geq 65$  years) kidney transplant recipients (KTR). Few data regarding the influence of DR matching on clinical and immunologic outcome in elderly KTR exist.*

***Methods.** This retrospective long-term observational study included 244 elderly out of  $n = 972$  adult KTR between 2004 and 2014. Data analysis included patient and graft survival, biopsyproven rejections [T-cell-mediated rejections (TCMR) and antibody-mediated rejections] and development of de novo donor-specific HLA antibodies (DSA). Outcome data were assessed over a maximum period of 10 years.*

***Results.** Due to the nature of the ESP, elderly KTR showed significantly more HLA mismatches, shorter time on dialysis and shorter cold ischaemia time. Elderly KTR*

*had significantly worse graft and patient survival, and after 7 years, the rate of de novo DSA (33 versus 25%,  $P = 0.034$ ) and TCMR (39 versus 27%,  $P < 0.001$ ) was significantly higher compared with younger KTR. Multivariate analysis identified donor age, delayed graft function and HLA-DR mismatches as independent risk factors for TCMR. Within the group of elderly KTR, HLA-DR mismatches were associated with a significantly higher incidence of TCMR and development of de novo DSA. Occurrence of TCMR and de novo DSA in elderly KTR resulted in significantly worse graft survival.*

*Conclusions. In elderly KTR, HLA-DR mismatches are independent risk factors for TCMR and the development of all classes of de novo DSA, both of which significantly impair graft survival. Introduction of HLA-DR matching in elderly KTR might significantly improve immunologic and overall outcome.”*















## 2.5 Prolongierte niedrig dosierte Prophylaxe mit Valganciclovir in CMV D+/R- nierentransplantierten Patienten erlaubt eine Serokonversion und verhindert CMV-Erkrankungen

Bei der Optimierung des Langzeit-Outcome von Patienten nach Nierentransplantationen spielt neben den Faktoren, die die Nutzung und Allokation von Organen beeinflussen, besonders eine optimale Nachsorge eine entscheidende Rolle. Dieses betrifft insbesondere Patienten mit besonderen Risikofaktoren. Dazu gehören Patienten die seronegativ für das Zytomegalievirus (CMV) sind und ein Organ von einem CMV-seropositiven Donor erhalten (D+/R- Konstellation). Diese Patienten können durch eine Valganciclovir-Prophylaxe nach der Transplantation vor CMV-Erkrankungen geschützt werden. Die optimale Dosierung und Dauer der Prophylaxe mit Valganciclovir bleibt aber Gegenstand der Diskussion, und viele Patienten erleiden nach Absetzen der CMV-Prophylaxe eine sogenannte „late-onset“ CMV-Erkrankung. Eine CMV-Serokonversion mit Entwicklung von protektiven Antikörpern kann dagegen dauerhaft vor CMV-Erkrankungen schützen. Bisher gab es jedoch keine Daten, die den Zeitpunkt von Serokonversionen und deren Einfluss auf das Langzeit-Outcome unter einer Prophylaxe mit Valganciclovir detailliert untersuchen. Unsere Hypothese war, dass es optimal ist, wenn man bei seronegativen Transplantatempfängern eine CMV-Serokonversion mit Entwicklung von protektiven Antikörpern erreichen kann, ohne dass eine klinisch apparente CMV-Erkrankung auftritt. Daher haben wir eine Studie durchgeführt, die nicht nur den Zeitpunkt von Serokonversionen, sondern auch Inzidenzen und Verläufe von CMV-Erkrankungen, Nebenwirkungen und Resistenzen bei D+/R- Patienten mit prolongierter niedrigdosierter CMV-Prophylaxe untersucht (60).

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstract der Arbeit:

Halleck F, Khadzhynov D, Schrezenmeier E, Lehner L, Budde K, Staeck O. Prolonged low-dose prophylaxis with valganciclovir in cytomegalovirus donor-positive/recipient-negative kidney transplant recipients allows seroconversion and prevents cytomegalovirus disease. *Transplantation Proceedings*. 2017 Dec; 49(10):2280-2284.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2017.10.004>

***Background.** Cytomegalovirus-negative recipients of kidneys from cytomegalovirus (CMV)-positive donors (D+/R-) are at high risk to develop severe clinical manifestations of CMV disease. Long-term data about incidence and timing of CMV seroconversion, CMV disease, and the influence of prolonged valganciclovir prophylaxis on the clinical course of CMV infection are missing.*

***Methods.** We conducted a retrospective long-term study of 89 consecutive CMV D+/R- kidney transplant recipients transplanted between 2003 and 2012. All recipients received valganciclovir prophylaxis after transplantation (median 187 [126-261] days) with a median dose of 213 (181-338) mg/d. Long-term outcome was assessed over a maximum of 10 years post-transplant.*

***Results.** During follow-up (median 62 months) 60 of 89 (67%) patients had CMV seroconversion, and 29 of 89 (33%) developed symptomatic CMV disease. In addition, in 38 of the 60 (63%), seroconversion occurred during prophylaxis (median 154 days post-transplant), and in 22 patients, after the end of prophylaxis (median 320 days after transplantation). Baseline characteristics of the 2 groups did not differ significantly. Seroconversion during prophylaxis vs. seroconversion after the end of prophylaxis was associated with significantly lower incidence of CMV disease (34% vs 73%,  $P = .007$ ), less severe CMV disease (16% vs 64%,  $P < .001$ ), and fewer organ manifestations (26% vs 64%,  $P = .006$ ). The risk of CMV disease was limited to the first 475 days after transplantation. Valganciclovir resistance occurred in just 1 case (1%).*

***Conclusions.** Prolonged prophylaxis with low-dose valganciclovir allowed CMV seroconversion during prophylaxis in a high proportion of D+/R- patients. Seroconversion occurred after a median of 154 days and was associated with significantly lower incidence of CMV disease, less severe CMV disease, and fewer CMV complications.”*











## 2.6 Langzeit-Outcome von nierentransplantierten Patienten mit primärer idiopathischer fokal segmentaler Glomerulosklerose (FSGS)

Auch Patienten mit primärer idiopathischer fokal segmentaler Glomerulosklerose (FSGS) als Grundkrankheit haben nach einer Nierentransplantation ein erhöhtes Risiko für Komplikationen, da es in etwa 30% der Fälle zu einer FSGS-Rekurrenz im Transplantat kommt (70, 71). FSGS Rekurrenzen nach einer Transplantation stellen eine große therapeutische Herausforderung dar, weil es kaum standardisierte Behandlungsprotokolle gibt und weil sie häufig zum Verlust des Transplantates führen (74). Da es bisher nur wenige Daten gibt, die das Langzeit-Outcome von nierentransplantierten Patienten mit primär idiopathischer FSGS untersuchen, haben wir diese Studie mit einer gut charakterisierten Kohorte von transplantierten Patienten durchgeführt und dabei strikte diagnostische Kriterien für das Vorliegen einer primär idiopathischen FSGS als Grundkrankheit angewandt.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstract der Arbeit:

Staeck O, Halleck F, Budde K, Khadzhyrov D. Long-term Outcomes of Kidney Transplant Recipients with Primary Idiopathic Focal Segmental Glomerulosclerosis (FSGS). *Transplantation Proceedings*. Dec; 49(10):2256-2259.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2017.10.001>

***Background.** Few data exist on recurrence rates, treatment response, and long-term outcomes in kidney transplant recipients (KTR) with primary focal segmental glomerulosclerosis (FSGS).*

***Methods.** This retrospective, observational study included 1218 consecutive KTR during 2002 to 2016. All patients with primary idiopathic FSGS were identified through application of strict diagnostic criteria. Outcomes were followed over an average of 70.4 months.*

***Results.** We identified 48 KTR (3.9%) with primary FSGS. Seven-year death-censored graft survival rate was 81% (primary FSGS) versus 85% (control) ( $P = .297$ ). Eighteen KTR had FSGS recurrence (predicted incidence, 50% after 7 years). Seven-year death-censored graft survival rate in KTR with FSGS recurrence was significantly worse than in FSGS KTR without recurrence (63% versus 96%,  $P = .010$ ). In the case of FSGS recurrence, a multimodal treatment approach was applied, including plasma exchange (PE) (100% of patients), intravenous cyclosporine (50%), rituximab (61%), and the "Multiple Target Treatment" (39%). The median number of PE sessions was 27. Proteinuria decreased significantly and per-*

sistently during the course of treatment. Complete remission of FSGS was observed in 7 patients (39%); another 7 patients (39%) had partial remission (PE dependence was observed in 4 patients [22%]). Four patients (22%) with FSGS recurrence had early graft loss (<6 months after transplant) despite all treatment efforts.

Conclusions. In KTR with primary FSGS, a high proportion of recurrence occurred, and recurrence was associated with significantly worse death-censored graft survival rates. However, a multi-modal treatment approach led to improvement of proteinuria and full or partial remission in most patients. Importantly, overall death-censored graft survival rate in KTR with primary FSGS was comparable with that in the control group.”









## 3 Diskussion

### 3.1 Allokation und Organqualität bei post mortem Spenden

Für eine optimale Allokation von Spendernieren sind Systeme von Bedeutung, die es erlauben, anhand von Donor-Faktoren die Organqualität und die Dauer des Transplantatüberlebens bereits zum Zeitpunkt der Allokation zu prognostizieren. Im Falle von marginalen Spendernieren kann man das Verwerfen dieser Organe minimieren, indem man sie als „funktionelles Match“ den Empfängern zur Verfügung stellt, für die die begrenzte Funktionsdauer dieser Transplantate hinreichend ist und die von diesen Organen am meisten profitieren. Andererseits ist es optimal, wenn Nieren mit besonders guter prognostizierter Funktion an Empfänger vergeben werden, deren terminale Niereninsuffizienz damit über einen maximalen Zeitraum behandelbar ist. Der *Kidney Donor Profile Index* (KDPI) zur Abschätzung des donorbedingten Risikos für Transplantatverluste wurde in einer US-Kohorte aus UNOS/SRTR Daten entwickelt und konnte in unserer Arbeit anhand unserer europäischen Kohorte extern validiert werden. In unserer Kohorte bestand eine signifikante Korrelation des KDPI mit dem Transplantatüberleben und eine adjustierte multivariate Analyse konnte die unabhängige Prädiktion des Transplantatüberlebens bestätigen. Die diskriminative Stärke in der C-Statistik war jedoch begrenzt (AUC 0,62), was mit bereits zuvor publizierten Ergebnissen übereinstimmte (16, 18). Es gab jedoch signifikante Unterschiede zwischen der US-Kohorte und unserer europäischen Kohorte von transplantierten Patienten: Der Anteil der älteren Patienten im Alter von  $\geq 65$  Jahren lag in der US Kohorte bei 15% versus 26% in unserer Kohorte. Der Anteil der Patienten, die eine Niere mit einem sehr hohen KDPI  $\geq 85\%$  erhalten haben, lag bei 9% in den USA gegenüber 32% in unserer Kohorte. Dagegen erhielten in den USA 40% der Patienten ein Spenderorgan mit einem KDPI  $\leq 35\%$  gegenüber 20% in unserer Kohorte (16, 75). Trotz dieses hohen Anteils an Spendernieren mit einem schlechten prognostizierten Transplantatüberleben und des

höheren Alters der Empfänger waren die Raten des Gesamttransplantatüberlebens in der europäischen Kohorte zufriedenstellend (76% nach 5 Jahren und 54% nach 10 Jahren) und über den gesamten Bereich von KDPI-Werten deutlich besser als das Outcome in der jüngeren US-Kohorte (16).

Der größte Teil (71%) der Nieren mit hohem KDPI ( $\geq 85\%$ ) wurden in der europäischen Kohorte im Rahmen des ESP vergeben. Das führte gemäß den ESP-Allokationsregeln bei diesen Patienten zu einem höherem Donor- und Empfängeralter, einer höheren Zahl von HLA-Mismatches und einer kürzeren kalten Ischämiezeit. Obwohl die Subgruppe der Patienten, die Nieren mit einem KDPI von  $\geq 85\%$  erhalten hatten, angesichts des höheren Lebensalters erwartungsgemäß ein schlechteres Gesamtüberleben mit funktionierendem Transplantat hatte, war das für Tod zensierte Transplantatüberleben mit 62% nach 10 Jahren akzeptabel. Sogar Spenderorgane mit einem extrem hohen KDPI von  $\geq 99\%$  erzielten ein zufriedenstellendes 5-Jahres-Transplantatüberleben im Vergleich zu Nieren mit einem niedrigeren KDPI (KDPI 86-95%: 72.4%, 96-98%: 77.1%,  $\geq 99\%$ : 72.9%). Dieses legt nahe, dass im Rahmen des ESP auch bei Spenderorganen mit sehr schlechtem prognostizierten Transplantatüberleben ein gutes funktionelles Match mit den älteren Empfängern erreicht werden konnte und diese Patienten von einer solchen Transplantation profitieren können (16). Weitere Daten stützen die Erkenntnis, dass auch ältere Patienten, die ein Organ mit hohem KDPI erhalten, eine bessere Prognose haben als Patienten, die auf der Warteliste verbleiben und mit Dialyse behandelt werden (76, 77).

Trotz dieser vielversprechenden Ergebnisse werden insbesondere in den USA viele Organe mit hohem KDPI verworfen. In der Gruppe der älteren Transplantatempfänger ( $\geq 65$  Jahre) erhielten in unserer Kohorte 89% der Patienten eine Spenderniere mit einem KDPI  $> 80\%$ . Spendernieren dieser KDPI-Kategorie wurden in den Jahren 2012 bis 2014 in den USA zu 51% verworfen. 62% der älteren Patienten erhielten in unserer Kohorte eine Niere mit einem KDPI  $> 95\%$ , von denen 2012-2014 in den USA 72% verworfen wurden.

Insgesamt lag der Anteil der verworfenen Nieren in den USA 2012-2014 bei 18,3%, während für die Eurotransplant Region eine Rate von nur 14% berichtet wurde. (16, 20, 78). Erklärbar ist dieses unter anderem mit den Vorteilen des funktionellen Matches und der kürzeren Wartezeit im Rahmen des Eurotransplant Senior Programmes sowie der „Rescue Allokation“, die eine Nutzung auch von marginalen Organen begünstigen (79-81). Darüber hinaus führen bestimmte Richtlinien in den USA dazu, dass in dem Bestreben, Risikotransplantationen zu vermeiden, teilweise Nieren mit einem höheren KDPI abgelehnt werden, obwohl sie das Potential für ein zufriedenstellenden Outcome hätten: So werden zum Beispiel durch das CMS (Centers' for Medicare & Medicaid Services) Transplantationszentren anhand ihres Einjahres-Transplantat- und Patientenüberleben zertifiziert. Auch ein „labeling“-Effekt durch die Ermittlung und Dokumentation des KDPI im Rahmen der Allokation kann ein Verwerfen von mutmaßlich schlechteren Organen begünstigen (5, 82, 83).

Unsere Daten weisen dagegen darauf hin, dass bei älteren Empfängern sogar die Organe mit dem höchsten KDPI noch zu ähnlich guten Ergebnissen führen können wie die Organe in niedrigeren KDPI Kategorien. Auf der anderen Seite kann die Tatsache, dass die besten Organe mit einem KDPI <20% in unserer Kohorte nicht zu einem besseren Outcome führten als die Organe mit einem KDPI von 21-34%, darauf hinweisen, dass auch in der Eurotransplant-Allokation Potential für ein „Longevity Matching“ besteht, das aktuell nicht Teil der Allokationsalgorithmen ist (16).

Beim Vergleich des Outcomes in den USA und Europa müssen darüber hinaus die Unterschiede in den Versicherungssystemen und der Nachsorge als weitere entscheidende Faktoren bedacht werden: Das deutsche Gesundheitssystem ermöglicht den Patienten die Bezahlung nicht nur der Transplantation, sondern auch der engmaschigen lebenslangen Nachsorge und umfangreichen Medikation. In den USA jedoch ist die Kompensation der Kosten durch das Gesundheitssystem in vielen Fällen auf drei Jahre und in einigen Fällen sogar auf ein Jahr begrenzt. Das führt dazu, dass viele Patienten Probleme haben, ihre Medikation zu bezahlen und es dadurch zu

vermeidbaren Transplantatverlusten und Todesfällen durch kostenbedingte Nicht-Adhärenz kommt (84, 85).

### 3.2 Allokation und Organqualität in der Nierenlebendspende

Im Bereich der Nierenlebendspende richtet sich die Auswahl der Nierenlebendspender in erster Linie nach dem Risiko der Spender, eine terminale Niereninsuffizienz zu entwickeln und danach, die Entnahme komplikationslos vornehmen zu können. Natürlich ist sie auch abhängig davon, ob im Umfeld des Empfängers geeignete Kandidaten zur Verfügung stehen. Dennoch kann es wertvoll sein, verschiedene Spendernieren untereinander und mit post mortem Spenden zu vergleichen. In unserer Arbeit präsentierten wir Daten, die den LKDPI in einer europäischen Kohorte anwenden und erstmalig extern validieren. In multiplen Studien konnte gezeigt werden, dass allokatonsbedingte Faktoren und Empfängercharakteristika inklusive der Begleiterkrankungen einen signifikanten Einfluss auf das Transplantatüberleben haben können. Eine multivariate Analyse – adjustiert für Allokationsfaktoren und Empfängercharakteristika – konnte den LKDPI auch in unserer Kohorte als signifikanten unabhängigen prognostischen Faktor für das für Tod zensierte Transplantatüberleben bestätigen. Darüber hinaus zeigten die Subgruppen mit korrespondierenden LKDPI/KDPI ein vergleichbares Transplantatüberleben (wie in der Entwicklung des LKDPI-Algorithmus vorhergesehen). Somit legen diese Ergebnisse nahe, dass der LKDPI in der Tat in der Lage ist, den Vergleich von post mortem und Lebendspenderqualität in einem bestimmten Bereich von Werten zu ermöglichen (24). Dabei zeigte sich aber erneut die nur begrenzte diskriminative Fähigkeit mit einer AUC von 0,55. Dies legt nahe, dass der LKDPI nur begrenzten Nutzen im Rahmen von individuellen Entscheidungen für einzelne Patienten hat. Die Klassifikation nach LKDPI kann aber den Vergleich der Spenderqualität in verschiedenen Kohorten (z.B. zwischen

Transplantationszentren oder Europa vs. USA) und eine spenderqualitätsadjustierte Analyse von Outcome-Daten ermöglichen.

In unserer Kohorte war die Qualität der Spendernieren von Lebendspendern mit einem LKDPI von 12,8 schlechter als die der Referenzkohorte aus den USA (LKDPI 16,9) (24). Erwartungsgemäß zeigten innerhalb unserer Kohorte Empfänger von Lebendspenden ein signifikant besseres Transplantatüberleben als Empfänger von post mortem Spenden. Im Vergleich zu den USA ergab sich (wie auch schon zuvor für post mortem Spenden gezeigt (16)) für unsere Kohorte von Lebendspendeempfängern ein besseres für Tod zensiertes Transplantatüberleben nach 10 Jahren (84% in unserer Kohorte gegenüber 79% in den USA-Daten von 2003) (86).

### 3.3 Epitop-Matching

Neben der Organqualität trägt auch eine gute immunologische Übereinstimmung von Spender und Empfänger zu einem optimalen Outcome nach Nierentransplantationen bei. In unserer Studie konnten wir in einer Kohorte von 2787 nierentransplantierten Patienten zeigen, dass das Epitop-Mismatch der HLA Klasse I und HLA Klasse II Antigene, wie es durch die HLAMatchmaker und PIRCHE-Algorithmen vorhergesagt wird, eine Entstehung von de novo DSA unabhängig von der Zahl der klassischen HLA-Mismatches prognostizieren kann. Es ist damit die erste Studie, die den Einfluss von verschiedenen HLA-Matching Ansätzen auf die Entstehung von de novo DSA und das Transplantatüberleben in einer großen Kohorte demonstriert.

Es konnte gezeigt werden, dass nach Transplantationen neu entwickelte HLA Antikörper vorrangig gegen Klasse II Antigene gerichtet sind. Das bestätigt die Wichtigkeit auch eines Matchings in der HLA Klasse II, um die Bildung von de novo DSA zu vermeiden. Ein gutes Epitop-Match insbesondere in den Loci HLA-DR und HLA-DQ ging bei Patienten mit identischem klassischen Antigen-Mismatch mit einer signifikant geringeren Inzidenz von de novo DSA einher (43). Eine für die Zahl der klassischen Antigen-

Mismatches adjustierte Analyse konnte aber auch für alle anderen Loci zeigen, dass ein starkes Epitop-Mismatch mit einem signifikant erhöhten unabhängigen Risiko für das Auftreten von den novo DSA korreliert. Dabei zeigte sich, dass sowohl der HLAMatchmaker als auch der PIRCHE-Algorithmus eine voneinander unabhängige signifikante Prädiktion erlauben und sich somit ergänzen könnten. Darüber hinaus fand sich in unserer Analyse eine signifikante Assoziation des HLAMatchmaker und PIRCHE-Epitop-Mismatches mit dem 10 Jahres Transplantatüberleben. Dies ist insbesondere daher beachtenswert, da Transplantatverluste viele Jahre nach der Allokation als Folge multipler Einflussfaktoren auftreten.

Das zeigt, dass in der bisher alleinigen Betrachtung des klassischen Antigen-Mismatches den Einfluss der Histokompatibilität auf das Outcome möglicherweise unterschätzt wurde. Unsere multivariate Analyse bestätigte, dass eine Betrachtung auf Epitop-Ebene die Gewebsübereinstimmung besser definiert als das klassische alphanumerische Antigen-Matching (43). Dieser Ansatz hat das Potential die Art, wie Histokompatibilität in den Transplantationsprogrammen weltweit beurteilt wird, grundlegend zu verändern und zu verbessern.

### 3.4 Ältere Patienten und DR-Matching

Bisher gab es nur wenige Studien, die sich detailliert mit dem Outcome von älteren nierentransplantierten Patienten beschäftigen, insbesondere auch deshalb, weil diese oft aus kontrollierten randomisierten Studien ausgeschlossen werden. Unsere Studie zeigt, dass ältere nierentransplantierte Patienten erwartungsgemäß ein vermindertes Transplantatüberleben und eine höhere Mortalität aufweisen. Dieses kann nicht nur durch die insgesamt niedrigere Lebenserwartung, sondern auch durch erhöhte Risiken für operative und immunsuppressionsassoziierte Komplikationen sowie höhere Prävalenz von Komorbiditäten bei älteren Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz erklärt werden (50). Dennoch gibt es gute Evidenz, dass auch ältere Patienten durch

eine Transplantation im Vergleich zu fortgesetzter Dialyse profitieren können (8, 49, 50, 87, 88).

Unsere Studie konnte zeigen, dass trotz der kürzeren kalten Ischämiezeiten, die im Rahmen des ESP erreicht wurden, eine verzögerte Transplantatfunktion bei älteren Patienten signifikant häufiger auftrat als bei jüngeren Patienten. Auch die Inzidenz von T-Zell-vermittelten Rejektionen (TCMR) und de novo DSA war bei älteren Patienten signifikant höher als bei jüngeren Patienten. Dennoch kam es nicht zu einem vermehrten Auftreten von humoralen Rejektionen (50). Eine nach Spenderalter und HLA-Mismatch adjustierte multivariate Analyse ergab aber, dass ein hohes Empfängeralter protektiv für akute Rejektionen war. Das bestätigt bereits zuvor veröffentlichte Daten von Tullius et al. (89). Diese Beobachtung kann dadurch erklärt werden, dass es mit einer Verlagerung von einem naiven zu einem Memory-T-Zell-Effektortyp zu einer eingeschränkten T-Zell-Effektor-Immunantwort kommt (90, 91).

Die Tatsache, dass in unserer Kohorte ältere Patienten vermehrte Rejektionen zeigten, ist durch verschiedene Risikofaktoren erklärbar, die insgesamt deutlich überwiegen: Bei älteren Patienten, die im Rahmen des ESP transplantiert werden, wird das HLA-Matching nicht berücksichtigt, was zu einer vermehrten Immunogenität der Spenderorgane führt. Zudem zeigte sich in unserer Kohorte, dass ein höheres Spenderalter ein Risikofaktor für das Auftreten von Rejektionen ist. Dieses bestätigten bereits zuvor publizierte Daten (92-94) und kann dadurch erklärt werden, dass eine erhöhte Verletzlichkeit von älteren Transplantaten zu einer erhöhten Exposition und Immunogenität von inkompatiblen HLA-Antigenen führt.

Sowohl die Inzidenz von TCMR als auch die von de novo DSA war dabei signifikant höher, wenn die älteren Empfänger ein Organ mit ein oder zwei HLA-DR-Mismatches erhalten hatten. Das Auftreten der TCMR und auch das Auftreten von de novo DSA ging dabei bei älteren Transplantatempfängern mit einem signifikant verminderten Transplantatüberleben einher. Das schlechteste Transplantatüberleben fand sich bei Patienten mit zwei HLA-DR Mismatches. Somit könnte ein HLA-DR-Matching bei älteren

Patienten das immunologische Outcome und Transplantatüberleben verbessern. Eine verminderte Immunogenität der Transplantate könnte zudem insbesondere bei älteren Patienten helfen, eine Überimmunsuppression (und die damit verbundenen Komplikationen und Krankenhausaufenthalte) zu vermeiden. Ansätze wie das „Eurotransplant Senior DR-compatible Program“ (ESDP) könnten dieses in Zukunft ermöglichen und prospektiv evaluieren (54).

### 3.5 CMV-Prophylaxe in transplantierten Patienten mit CMV D+/R-Konstellation

Die Rolle der Serokonversion ist bisher bei transplantierten Patienten mit einer CMV-Risikokonstellation wenig erforscht. Wir untersuchten eine Kohorte nierentransplantierte Patienten mit CMV-Hochrisiko-Konstellation (D+/R-), die eine prolongierte niedrig dosierte Prophylaxe mit Valganciclovir erhalten hatte (im Median 213 mg/d über 187 Tage). 67% dieser Patienten erreichten eine CMV-Serokonversion im Median 200 Tage nach Transplantation. Während der Beobachtungszeit von im Median 62 Monaten lag die Inzidenz von klinischen CMV-Erkrankungen bei 33%. Alle Patienten, die an CMV erkrankten oder eine Virämie hatten, zeigten auch eine persistierende Serokonversion (60).

Die Proportion von D+/R- Patienten, die in unserer Kohorte an CMV erkrankten, ist vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Studien: San-Juan berichtete eine Inzidenz von 27% (95). Die IMPACT Studie ergab eine Inzidenz von 34% durchschnittlich 149 Tage nach der Transplantation bei einer Beobachtungszeit von 24 Monaten und einer Prophylaxe mit an die Nierenfunktion angepassten Zieldosis von 900 mg Valganciclovir pro Tag. Interessanterweise erreichten in dieser Studie nur 3,5% der Patienten am Ende der Prophylaxezeit eine Serokonversion (96). In unserer Kohorte erreichten dagegen 43% der Patienten eine Serokonversion, während sie die niedrig dosierte Valganciclovir-Prophylaxe erhielten. Innerhalb unserer Kohorte hatten Patienten mit erfolgreicher Serokonversion tendenziell noch niedrige Valganciclovir-Dosen erhalten. Dieses könnte

darauf hinweisen, dass die niedrige Valganciclovir-Dosis während der Prophylaxe eine asymptomatische Serokonversion ermöglicht haben könnte. Eine Valganciclovir-Resistenz trat nur in 1% der Patienten auf (60).

Obwohl während einer CMV-Prophylaxe ein recht guter Schutz vor klinischen CMV-Erkrankungen erreicht werden kann, stellen Erkrankungen, die nach Ende der Prophylaxe bei D+/R- Patienten auftreten („Late-onset“ CMV Erkrankungen) ein häufiges Problem dar, dass mit hoher Morbidität und schlechterem Transplantatüberleben assoziiert ist (61).

In unserer Studie zeigte sich, dass Patienten, bei denen eine Serokonversion unter Prophylaxe auftrat, signifikant seltener manifest an CMV erkrankten (34% gegenüber 73%,  $p=0,007$ ), dass sich weniger schwere Verläufe von CMV Erkrankungen fanden (16% gegenüber 64%,  $p<0,001$ ) und weniger gewebsinvasive CMV Erkrankungen auftraten (26% gegenüber 64%,  $p=0,006$ ) (60). Dabei scheint gerade die längere Durchführung der Prophylaxe dieses zu ermöglichen, da die Serokonversionen erst im Median 200 Tage nach der Transplantation auftraten. Nur 8% der Patienten, die eine Serokonversion während der Prophylaxe hatten, entwickelten im weiteren Beobachtungszeitraum (im Median 60 Monate) eine symptomatische CMV-Reaktivierung. Das legt nahe, dass eine CMV-Serokonversion unter einer prolongierten, niedrigdosierten Prophylaxe zu einem nachhaltigen Schutz vor schweren CMV-Erkrankungen führt (60).

Eine höher dosierte Prophylaxe mag nicht nur zu mehr Nebenwirkungen führen, sondern durch den starken antiviralen Effekt bewirken, dass eine protektive Serokonversion unter der Prophylaxe in den meisten Fällen gänzlich verhindert wird. Vergleichbar wurden mit einer präemptiven CMV-Therapie und einer Prophylaxe mit verzögertem Beginn auch schon andere Ansätze vorgeschlagen, die eine CMV spezifische Immunantwort durch eine CMV-Exposition erreichen sollten (95, 97).

### 3.6 Nierentransplantation von Patienten mit primärer idiopathischer fokal segmentaler Glomerulosklerose (FSGS)

Patienten mit primärer idiopathischer fokal segmentaler Glomerulosklerose (FSGS) als Grundkrankheit haben ein erhöhtes Risiko für Komplikationen und ein ungünstiges Outcome nach einer Nierentransplantation, da es in etwa 30% der Fälle zu einer FSGS-Rekurrenz im Transplantat kommt. Daher haben wir das Outcome dieser Patienten nach einer Nierentransplantation näher untersucht.

Unsere Studie konnte zeigen, dass die Gesamtkohorte von transplantierten Patienten, die eine primäre idiopathische FSGS als Grundkrankheit in den nativen Nieren hatten, ein zufriedenstellendes Transplantatüberleben erreichten, das vergleichbar mit der Kontrollgruppe war. Dennoch zeigte sich eine hohe Rate von Rekurrenzen der FSGS im Transplantat, die mit fast 50% 7 Jahre nach der Transplantation deutlich über den Raten lag, die in anderen Studien mit 20-30% angegeben wurden. Erklärbar kann das dadurch sein, dass vorangegangenen Studie teilweise weniger stringente Einschlusskriterien für die Diagnose der primär idiopathischen FSGS angewandt haben und die Beobachtungszeiträume deutlich kürzer waren (71, 74, 98). In unserer Kohorte fanden sich 3 späte Rekurrenzen, die später als vier Jahre nach der Transplantation auftraten (69). Alle sechs Patienten in unserer Kohorte, die bereits ein vorangegangenes Transplantat durch eine Rekurrenz verloren hatten, entwickelten auch in dem neuen Transplantat innerhalb der ersten zwei Jahre nach Transplantation erneut eine FSGS-Rekurrenz. Das bestätigt ähnliche Beobachtungen, die bereits zuvor publiziert wurden (99).

Die Behandlung von FSGS-Rekurrenzen nach Transplantation bleibt eine Herausforderung. Es wurden in der Vergangenheit viele verschiedene Therapieregime empfohlen. Aufgrund bisher fehlender Daten auf der Grundlage großer aussagekräftiger Studien ist aber bisher nicht gesichert, was die optimale Option ist. In unserer Kohorte wurde abhängig vom klinischen Verlauf eine multimodale Therapie angewandt. Diese beinhaltet intravenöses Cyclosporin, Plasmapheresen, Rituximab und die Kombination

der verschiedenen Optionen, die als das sogenannte „Multiple Target Treatment“ von Canaud et al. vorgeschlagen wurde (100). Darunter konnten in der Mehrzahl der Patienten eine Regredienz der Proteinurie und persistierende Remissionen erreicht werden. Dennoch erlitten vier Patienten trotz aller therapeutischen Bemühungen einen frühen Transplantatverlust (69). Die hohen Raten von frühen Remissionen, die von Canaud et al. berichtet wurden, konnten wir in unserer Kohorte nicht erreichen. Insgesamt war das Transplantatüberleben innerhalb der Gesamtkohorte von Patienten mit primärer idiopathischer FSGS mit 81% sieben Jahre nach der Transplantation aber zufriedenstellend (69).

## 4 Zusammenfassung

Angesichts der zunehmend älteren, multimorbiden Transplantationskandidaten und Nierenspender sowie des manifesten Organmangels kommt der Optimierung der Allokation und der individualisierten Nachsorge vor allem von Patienten mit besonderen Risikofaktoren größte Bedeutung zu. Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass der KDPI geeignet ist, die Qualität von Spenderorganen nach post mortem Nierenspenden in einer europäischen Kohorte zu beurteilen. Jedoch bedingt die eingeschränkte diskriminative Stärke, dass die Anwendung in der Therapieplanung für den individuellen Patienten von eingeschränkter Bedeutung sein mag. Auch die Transplantation von Nieren mit sehr hohem KDPI bei gutem funktionellem Match kann zu guten Langzeitergebnissen führen. Der KDPI der Spendernieren in unserer europäischen Kohorte war signifikant höher als in den USA, das Outcome war dagegen besser als in der US-Vergleichskohorte.

Ein signifikanter Teil insbesondere der in den USA verworfenen Spendernieren mit höherem KDPI könnte bei sorgfältiger Allokation mit Erreichen eines guten funktionelles Matches zum Nutzen der Patienten und zur Kompensation des Organmangels transplantiert werden. Der KDPI könnte dabei ein wertvolles Instrument sein, um die Allokation und den Nutzen auch der schlechtesten verfügbaren Organe zu optimieren. Die Implementierung von Prädiktoren des Transplantatüberlebens wie dem KDPI könnte künftig die Richtlinien für die Nierenallokation ergänzen und damit nicht nur die optimale Allokation von marginalen Nieren, sondern auch die Allokation der besten zur Verfügung stehenden Spendernieren ermöglichen, damit sie die Patienten erhalten, die langfristig davon den besten Nutzen haben. Zu bedenken sind jedoch potentielle Nachteile durch einen „*Labeling Effect*“.

Ferner konnten wir den LKDPI erstmalig extern validieren. Der LKDPI kann ein wertvolles Instrument sein, um die Qualität von Spenderorganen von Nierenlebendspendern nicht nur untereinander, sondern diese auch mit post mortem

Spendernieren zu vergleichen. Jedoch weist auch hier eine limitierte diskriminative Fähigkeit des LKDPI auf den begrenzten Nutzen für Entscheidungen in der Therapie individueller Patienten hin. Ein Vergleich unserer Daten mit Daten aus den USA zeigte ein besseres Transplantatüberleben bei Empfängern von Nierenlebendspenden in unserer europäischen Kohorte. Auch der Vergleich von Subgruppen mit korrespondierendem LKDPI ergab ein besseres Transplantatüberleben unserer europäischen Kohorte im Vergleich zu den Outcome-Daten aus den USA. Unterschiede in den Versicherungssystemen und der Nachsorge könnten dieses erklären.

Wir konnten weiterhin zeigen, dass eine Beurteilung der Histokompatibilität anhand des Epitop-Mismatch prädiktiv für das Entstehen von de novo DSA und Transplantatverlusten ist. Dabei stratifizieren sowohl der HLAMatchmaker als auch die PIRCHE-Score das Risiko für de novo DSA unabhängig von der Zahl der klassischen HLA-Antigen-Mismatches. In einem multivariaten Model sagen beide Scores unabhängig voneinander das Risiko für de novo DSA vorher. Eine Allokation unter Berücksichtigung des Epitop-Mismatches könnte künftig die Vergabe von Organen an Patienten mit vermindertem Risiko für immunologische Komplikationen ermöglichen und damit das Transplantatüberleben verbessern. Zudem könnte ein Epitop-Matching ähnlich dem „Acceptable Mismatch Program“, das bereits für hochimmunisierte Patienten in der Eurotransplant Region existiert, dazu beitragen, die Zulässigkeit von HLA-Mismatches für alle Patienten auf der Warteliste zu definieren.

Unsere Daten zeigen weiterhin, dass ein HLA-DR-Matching das immunologische Outcome und Transplantatüberleben bei älteren Transplantatempfängern möglicherweise signifikant verbessern kann. Es könnte die Immunogenität der Spenderorgane, das Risiko für Überimmunsuppression, Rejektionen und Nephronverlust vermindern.

Für die Gruppe von Patienten mit CMV-Risikokonstellation (D+/R-) legen unsere Daten nahe, dass eine prolongierte Prophylaxe mit niedrig dosiertem Valganciclovir eine CMV-

Serokonversion unter Prophylaxe ermöglichen und so die Inzidenz und Schwere von CMV-Erkrankungen bei einer niedrigen Rate von CMV-Resistenzen reduzieren könnte. Bei Patienten mit einer primären idiopathischen FSGS als Grundkrankheit kommt es nach einer Nierentransplantation häufig zu einer Rekurrenz der Erkrankung im Transplantat. Diese führt zu einem signifikant schlechteren Transplantatüberleben. Jedoch kann ein multimodales Behandlungskonzept mehrheitlich zu einer Regredienz der Proteinurie und zur Remission führen. Insgesamt war das Transplantatüberleben in der Gruppe von transplantierten Patienten mit primär idiopathischer FSGS zufriedenstellend und vergleichbar mit der Kontrollgruppe.

Diese Arbeit zeigt, wie einerseits bei der Allokation eine optimierte Histokompatibilität sowie ein funktionelles Match und andererseits nach erfolgter Transplantation die individualisierte Nachsorge von Nierentransplantierten das Outcome nach Nierentransplantationen verbessern können.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *Jama*. 2007;298(17):2038-47.
2. Meguid El Nahas A, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet* (London, England). 2005;365(9456):331-40.
3. Eckardt KU, Coresh J, Devuyst O, Johnson RJ, Kottgen A, Levey AS, et al. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *Lancet* (London, England). 2013;382(9887):158-69.
4. Levin A, Tonelli M, Bonventre J, Coresh J, Donner JA, Fogo AB, et al. Global kidney health 2017 and beyond: a roadmap for closing gaps in care, research, and policy. *Lancet* (London, England). 2017;390(10105):1888-917.
5. Schold JD, Buccini LD, Goldfarb DA, Flechner SM, Poggio ED, Sehgal AR. Association between kidney transplant center performance and the survival benefit of transplantation versus dialysis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2014;9(10):1773-80.
6. Ortiz F, Aronen P, Koskinen PK, Malmstrom RK, Finne P, Honkanen EO, et al. Health-related quality of life after kidney transplantation: who benefits the most? *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2014;27(11):1143-51.
7. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *The New England journal of medicine*. 1999;341(23):1725-30.
8. Rao PS, Merion RM, Ashby VB, Port FK, Wolfe RA, Kayler LK. Renal transplantation in elderly patients older than 70 years of age: results from the Scientific Registry of Transplant Recipients. *Transplantation*. 2007;83(8):1069-74.
9. Jahresbericht für den G-BA für das Berichtsjahr 2016. [www.g-ba.de/downloads/39-261-3024/2017-07-20\\_QSD-RL\\_MNC-Jahresbericht-2016.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-3024/2017-07-20_QSD-RL_MNC-Jahresbericht-2016.pdf). abgerufen am 29.1.2018.
10. DSO Jahresbericht - Organspende und Transplantation in Deutschland. [www.dso.de](http://www.dso.de). (abgerufen am 29.1.2018).
11. Hart A, Smith JM, Skeans MA, Gustafson SK, Wilk AR, Robinson A, et al. OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report: Kidney. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2018;18 Suppl 1:18-113.
12. Eurotransplant International Foundation. Annual Report 2016. [www.eurotransplant.org](http://www.eurotransplant.org). (abgerufen am 29.1.2018).
13. Port FK, Bragg-Gresham JL, Metzger RA, Dykstra DM, Gillespie BW, Young EW, et al. Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors. *Transplantation*. 2002;74(9):1281-6.
14. Frei U, Noeldeke J, Machold-Fabrizii V, Arbogast H, Margreiter R, Fricke L, et al. Prospective age-matching in elderly kidney transplant recipients--a 5-year analysis of the Eurotransplant Senior Program. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2008;8(1):50-7.
15. Rege A, Irish B, Castleberry A, Vikraman D, Sanoff S, Ravindra K, et al. Trends in Usage and Outcomes for Expanded Criteria Donor Kidney Transplantation in the United States Characterized by Kidney Donor Profile Index. *Cureus*. 2016;8(11):e887.

16. Lehner LJ, Kleinstauber A, Halleck F, Khadzhynov D, Schrezenmeier E, Duerr M, et al. Assessment of the Kidney Donor Profile Index in a European cohort. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2018.
17. Israni AK, Salkowski N, Gustafson S, Snyder JJ, Friedewald JJ, Formica RN, et al. New national allocation policy for deceased donor kidneys in the United States and possible effect on patient outcomes. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2014;25(8):1842-8.
18. Rao PS, Schaubel DE, Guidinger MK, Andreoni KA, Wolfe RA, Merion RM, et al. A comprehensive risk quantification score for deceased donor kidneys: the kidney donor risk index. *Transplantation*. 2009;88(2):231-6.
19. A Guide to Calculating the Kidney Donor Profile Index (KDPI). [http://optn.transplant.hrsa.gov/ContentDocuments/Guide\\_to\\_Calculating\\_Interpreting\\_KDPI.pdf](http://optn.transplant.hrsa.gov/ContentDocuments/Guide_to_Calculating_Interpreting_KDPI.pdf). abgerufen am 29.1.2018.
20. Bae S, Massie AB, Luo X, Anjum S, Desai NM, Segev DL. Changes in Discard Rate After the Introduction of the Kidney Donor Profile Index (KDPI). *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2016;16(7):2202-7.
21. Gandolfini I, Buzio C, Zanelli P, Palmisano A, Cremaschi E, Vaglio A, et al. The Kidney Donor Profile Index (KDPI) of marginal donors allocated by standardized pre-transplant donor biopsy assessment: distribution and association with graft outcomes. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2014;14(11):2515-25.
22. Gupta A, Chen G, Kaplan B. KDPI and donor selection. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2014;14(11):2444-5.
23. Tanriover B, Mohan S, Cohen DJ, Radhakrishnan J, Nickolas TL, Stone PW, et al. Kidneys at higher risk of discard: expanding the role of dual kidney transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2014;14(2):404-15.
24. Rehse G, Halleck F, Khadzhynov D, Lehner LJ, Kleinstauber A, Staeck A, et al. Validation of the Living Kidney Donor Profile Index in a European cohort and comparison of long-term outcomes with US results. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2018.
25. Ojo AO, Morales JM, Gonzalez-Molina M, Steffick DE, Luan FL, Merion RM, et al. Comparison of the long-term outcomes of kidney transplantation: USA versus Spain. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2013;28(1):213-20.
26. Cozzi E, Biancone L, Lopez-Fraga M, Nanni-Costa A. Long-term Outcome of Living Kidney Donation: Position Paper of the European Committee on Organ Transplantation, Council of Europe. *Transplantation*. 2016;100(2):270-1.
27. Araujo AM, Santos F, Guimaraes J, Nunes CS, Casal M. Living-donor Kidney Transplantation: Predictive Factors and Impact on Post-transplant Outcome. *Transplantation proceedings*. 2015;47(4):938-41.
28. Fuggle SV, Allen JE, Johnson RJ, Collett D, Mason PD, Dudley C, et al. Factors affecting graft and patient survival after live donor kidney transplantation in the UK. *Transplantation*. 2010;89(6):694-701.
29. Noppakun K, Cosio FG, Dean PG, Taler SJ, Wauters R, Grande JP. Living donor age and kidney transplant outcomes. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2011;11(6):1279-86.

30. Gore JL, Danovitch GM, Litwin MS, Pham PT, Singer JS. Disparities in the utilization of live donor renal transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2009;9(5):1124-33.
31. Massie AB, Leanza J, Fahmy LM, Chow EK, Desai NM, Luo X, et al. A Risk Index for Living Donor Kidney Transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2016;16(7):2077-84.
32. Lee AP, Abramowicz D. Is the Kidney Donor Risk Index a step forward in the assessment of deceased donor kidney quality? *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2015;30(8):1285-90.
33. Lim WH, Wong G, Heidt S, Claas FHJ. Novel aspects of epitope matching and practical application in kidney transplantation. *Kidney international*. 2017.
34. Lachmann N, Terasaki PI, Schonemann C. Donor-specific HLA antibodies in chronic renal allograft rejection: a prospective trial with a four-year follow-up. *Clinical transplants*. 2006:171-99.
35. Susal C, Opelz G. Current role of human leukocyte antigen matching in kidney transplantation. *Current opinion in organ transplantation*. 2013;18(4):438-44.
36. Wiebe C, Gibson IW, Blydt-Hansen TD, Karpinski M, Ho J, Storsley LJ, et al. Evolution and clinical pathologic correlations of de novo donor-specific HLA antibody post kidney transplant. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2012;12(5):1157-67.
37. Opelz G, Wujciak T, Dohler B, Scherer S, Mytilineos J. HLA compatibility and organ transplant survival. Collaborative Transplant Study. *Reviews in immunogenetics*. 1999;1(3):334-42.
38. Takemoto S, Port FK, Claas FH, Duquesnoy RJ. HLA matching for kidney transplantation. *Human immunology*. 2004;65(12):1489-505.
39. Willicombe M, Brookes P, Sergeant R, Santos-Nunez E, Steggar C, Galliford J, et al. De novo DQ donor-specific antibodies are associated with a significant risk of antibody-mediated rejection and transplant glomerulopathy. *Transplantation*. 2012;94(2):172-7.
40. Hormann M, Dieplinger G, Rebellato LM, Briley KP, Bolin P, Morgan C, et al. Incidence and impact of anti-HLA-DP antibodies in renal transplantation. *Clinical transplantation*. 2016;30(9):1108-14.
41. Lim WH, Chapman JR, Coates PT, Lewis JR, Russ GR, Watson N, et al. HLA-DQ Mismatches and Rejection in Kidney Transplant Recipients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2016;11(5):875-83.
42. Tambur AR, Claas FH. HLA epitopes as viewed by antibodies: what is it all about? *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2015;15(5):1148-54.
43. Lachmann N, Niemann M, Reinke P, Budde K, Schmidt D, Halleck F, et al. Donor-Recipient Matching Based on Predicted Indirectly Recognizable HLA Epitopes Independently Predicts the Incidence of De Novo Donor-Specific HLA Antibodies Following Renal Transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2017;17(12):3076-86.
44. Duquesnoy RJ. Antibody-reactive epitope determination with HLAMatchmaker and its clinical applications. *Tissue antigens*. 2011;77(6):525-34.

45. Karosiene E, Rasmussen M, Blicher T, Lund O, Buus S, Nielsen M. NetMHCII-pan-3.0, a common pan-specific MHC class II prediction method including all three human MHC class II isotypes, HLA-DR, HLA-DP and HLA-DQ. *Immunogenetics*. 2013;65(10):711-24.
46. Conlon TM, Saeb-Parsy K, Cole JL, Motallebzadeh R, Qureshi MS, Rehakova S, et al. Germinal center alloantibody responses are mediated exclusively by indirect-pathway CD4 T follicular helper cells. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 2012;188(6):2643-52.
47. Otten HG, Calis JJ, Kesmir C, van Zuilen AD, Spierings E. Predicted indirectly recognizable HLA epitopes presented by HLA-DR correlate with the de novo development of donor-specific HLA IgG antibodies after kidney transplantation. *Human immunology*. 2013;74(3):290-6.
48. de Fijter JW. An old virtue to improve senior programs. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2009;22(3):259-68.
49. Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriesche H, Okechukwu CN, Wolfe RA, Leichtman AB, et al. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2001;12(3):589-97.
50. Halleck F, Khadzhyrov D, Liefeldt L, Schrezenmeier E, Lehner L, Duerr M, et al. Immunologic outcome in elderly kidney transplant recipients: is it time for HLA-DR matching? *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2016;31(12):2143-9.
51. Langer RM, Cohen B, Rahmel A. History of eurotransplant. *Transplantation proceedings*. 2012;44(7):2130-1.
52. Lehner LJ, Staeck O, Halleck F, Liefeldt L, Bamoulid J, Budde K. Need for optimized immunosuppression in elderly kidney transplant recipients. *Transplantation reviews (Orlando, Fla)*. 2015;29(4):237-9.
53. Meier-Kriesche HU, Ojo A, Hanson J, Cibrik D, Lake K, Agodoa LY, et al. Increased immunosuppressive vulnerability in elderly renal transplant recipients. *Transplantation*. 2000;69(5):885-9.
54. Dreyer GJ, Hemke AC, Reinders ME, de Fijter JW. Transplanting the elderly: Balancing aging with histocompatibility. *Transplantation reviews (Orlando, Fla)*. 2015;29(4):205-11.
55. Robinson J, Halliwell JA, Hayhurst JD, Flicek P, Parham P, Marsh SG. The IPD and IMGT/HLA database: allele variant databases. *Nucleic acids research*. 2015;43(Database issue):D423-31.
56. Doxiadis II, de Fijter JW, Mallat MJ, Haasnoot GW, Ringers J, Persijn GG, et al. Simpler and equitable allocation of kidneys from postmortem donors primarily based on full HLA-DR compatibility. *Transplantation*. 2007;83(9):1207-13.
57. Connolly JK, Dyer PA, Martin S, Parrott NR, Pearson RC, Johnson RW. Importance of minimizing HLA-DR mismatch and cold preservation time in cadaveric renal transplantation. *Transplantation*. 1996;61(5):709-14.
58. Fisher RA. Cytomegalovirus infection and disease in the new era of immunosuppression following solid organ transplantation. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society*. 2009;11(3):195-202.
59. De Keyzer K, Van Laecke S, Peeters P, Vanholder R. Human cytomegalovirus and kidney transplantation: a clinician's update. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2011;58(1):118-26.
60. Halleck F, Khadzhyrov D, Schrezenmeier E, Lehner L, Budde K, Staeck O. Prolonged Low-Dose Prophylaxis With Valganciclovir in Cytomegalovirus-Negative Re-

ipients of Kidney Transplants From Cytomegalovirus-Positive Donors Allows Seroconversion and Prevents Cytomegalovirus Disease. *Transplantation proceedings*. 2017;49(10):2280-4.

61. Luan FL, Kommareddi M, Ojo AO. Impact of cytomegalovirus disease in D+/R- kidney transplant patients receiving 6 months low-dose valganciclovir prophylaxis. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2011;11(9):1936-42.
62. Gabardi S, Magee CC, Baroletti SA, Powelson JA, Cina JL, Chandraker AK. Efficacy and safety of low-dose valganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in renal transplant recipients: a single-center, retrospective analysis. *Pharmacotherapy*. 2004;24(10):1323-30.
63. Lowance D, Neumayer HH, Legendre CM, Squifflet JP, Kovarik J, Brennan PJ, et al. Valacyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation. *International Valacyclovir Cytomegalovirus Prophylaxis Transplantation Study Group. The New England journal of medicine*. 1999;340(19):1462-70.
64. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation*. 2013;96(4):333-60.
65. Humar A, Lebranchu Y, Vincenti F, Blumberg EA, Punch JD, Limaye AP, et al. The efficacy and safety of 200 days valganciclovir cytomegalovirus prophylaxis in high-risk kidney transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2010;10(5):1228-37.
66. Kalil AC, Mindru C, Florescu DF. Effectiveness of valganciclovir 900 mg versus 450 mg for cytomegalovirus prophylaxis in transplantation: direct and indirect treatment comparison meta-analysis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2011;52(3):313-21.
67. Konigshausen E, Sellin L. Circulating Permeability Factors in Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Review of Proposed Candidates. *BioMed research international*. 2016;2016:3765608.
68. Staeck O, Slowinski T, Lieker I, Wu K, Rudolph B, Schmidt D, et al. Recurrent Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis Managed With Intensified Plasma Exchange and Concomitant Monitoring of Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor-Mediated Podocyte beta3-integrin Activation. *Transplantation*. 2015;99(12):2593-7.
69. Staeck O, Halleck F, Budde K, Khadzhynov D. Long-Term Outcomes of Kidney Transplant Recipients With Primary Idiopathic Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Transplantation proceedings*. 2017;49(10):2256-9.
70. Chun MJ, Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic adults: presentation, prognosis, and response to therapy of the histologic variants. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2004;15(8):2169-77.
71. Ponticelli C. Recurrence of focal segmental glomerular sclerosis (FSGS) after renal transplantation. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2010;25(1):25-31.
72. Briganti EM, Russ GR, McNeil JJ, Atkins RC, Chadban SJ. Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. *The New England journal of medicine*. 2002;347(2):103-9.
73. Vinai M, Waber P, Seikaly MG. Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in renal allograft: an in-depth review. *Pediatric transplantation*. 2010;14(3):314-25.

74. Messina M, Gallo E, Mella A, Pagani F, Biancone L. Update on the treatment of focal segmental glomerulosclerosis in renal transplantation. *World journal of transplantation*. 2016;6(1):54-68.
75. Hart A, Smith JM, Skeans MA, Gustafson SK, Stewart DE, Cherikh WS, et al. OPTN/SRTR 2015 Annual Data Report: Kidney. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2017;17 Suppl 1:21-116.
76. Jay CL, Washburn K, Dean PG, Helmick RA, Pugh JA, Stegall MD. Survival Benefit in Older Patients Associated With Earlier Transplant With High KDPI Kidneys. *Transplantation*. 2017;101(4):867-72.
77. Massie AB, Luo X, Chow EK, Alejo JL, Desai NM, Segev DL. Survival benefit of primary deceased donor transplantation with high-KDPI kidneys. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2014;14(10):2310-6.
78. Eurotransplant International Foundation. Annual Report 2014. [www.eurotransplant.org](http://www.eurotransplant.org). (abgerufen am 29.1.2018).
79. Vinkers MT, Smits JM, Tieken IC, de Boer J, Ysebaert D, Rahmel AO. Kidney donation and transplantation in Eurotransplant 2006-2007: minimizing discard rates by using a rescue allocation policy. *Progress in transplantation (Aliso Viejo, Calif)*. 2009;19(4):365-70.
80. Wahba R, Teschner S, Stippel DL. Results of kidney transplantation after rescue allocation. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2011;24(6):e46-7.
81. Wahba R, Suwelack B, Arns W, Cakiroglu F, Eisenberger U, Feldkamp T, et al. Rescue allocation and recipient oriented extended allocation in kidney transplantation-influence of the EUROTRANSPLANT allocation system on recipient selection and graft survival for initially nonaccepted organs. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2017;30(12):1226-33.
82. VanWagner LB, Skaro AI. Program-specific reports: implications and impact on program behavior. *Current opinion in organ transplantation*. 2013;18(2):210-5.
83. White SL, Zinsser DM, Paul M, Levine GN, Shearon T, Ashby VB, et al. Patient selection and volume in the era surrounding implementation of Medicare conditions of participation for transplant programs. *Health services research*. 2015;50(2):330-50.
84. Gaston RS. IMPROVING LONG-TERM OUTCOMES IN KIDNEY TRANSPLANTATION: TOWARDS A NEW PARADIGM OF POST-TRANSPLANT CARE IN THE UNITED STATES. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*. 2016;127:350-61.
85. Gill JS, Tonelli M. Penny wise, pound foolish? Coverage limits on immunosuppression after kidney transplantation. *The New England journal of medicine*. 2012;366(7):586-9.
86. Matas AJ, Smith JM, Skeans MA, Thompson B, Gustafson SK, Stewart DE, et al. OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: kidney. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2015;15 Suppl 2:1-34.
87. Lloveras J, Arcos E, Comas J, Crespo M, Pascual J. A paired survival analysis comparing hemodialysis and kidney transplantation from deceased elderly donors older than 65 years. *Transplantation*. 2015;99(5):991-6.
88. Rose C, Schaeffner E, Frei U, Gill J, Gill JS. A Lifetime of Allograft Function with Kidneys from Older Donors. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2015;26(10):2483-93.
89. Tullius SG, Milford E. Kidney allocation and the aging immune response. *The New England journal of medicine*. 2011;364(14):1369-70.

90. Globerson A, Effros RB. Ageing of lymphocytes and lymphocytes in the aged. *Immunology today*. 2000;21(10):515-21.
91. McKay D, Jameson J. Kidney transplantation and the ageing immune system. *Nature reviews Nephrology*. 2012;8(12):700-8.
92. de Fijter JW, Mallat MJ, Doxiadis I, Ringers J, Rosendaal FR, Claas FH, et al. Increased immunogenicity and cause of graft loss of old donor kidneys. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2001;12(7):1538-46.
93. Oberhuber R, Ge X, Tullius SG. Donor age-specific injury and immune responses. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2012;12(1):38-42.
94. Tullius SG, Tran H, Guleria I, Malek SK, Tilney NL, Milford E. The combination of donor and recipient age is critical in determining host immunoresponsiveness and renal transplant outcome. *Annals of surgery*. 2010;252(4):662-74.
95. San-Juan R, Navarro D, Garcia-Reyne A, Montejo M, Munoz P, Carratala J, et al. Effect of delaying prophylaxis against CMV in D+/R- solid organ transplant recipients in the development of CMV-specific cellular immunity and occurrence of late CMV disease. *The Journal of infection*. 2015;71(5):561-70.
96. Humar A, Limaye AP, Blumberg EA, Hauser IA, Vincenti F, Jardine AG, et al. Extended valganciclovir prophylaxis in D+/R- kidney transplant recipients is associated with long-term reduction in cytomegalovirus disease: two-year results of the IMPACT study. *Transplantation*. 2010;90(12):1427-31.
97. Benmarzouk-Hidalgo OJ, Cisneros JM, Cordero E, Martin-Pena A, Sanchez B, Martin-Gandul C, et al. Therapeutic effect of the acquisition of cytomegalovirus-specific immune response during preemptive treatment. *Transplantation*. 2011;91(8):927-33.
98. Couser W. Recurrent glomerulonephritis in the renal allograft: an update of selected areas. *Experimental and clinical transplantation : official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation*. 2005;3(1):283-8.
99. Cameron JS. Focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(Suppl. 6):vi45e51.
100. Canaud G, Zuber J, Sberro R, Royale V, Anglicheau D, Snanoudj R, et al. Intensive and prolonged treatment of focal and segmental glomerulosclerosis recurrence in adult kidney transplant recipients: a pilot study. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2009;9(5):1081-6.

## Danksagung

An erster Stelle möchte ich meiner Familie für ihre uneingeschränkte liebevolle Unterstützung danken.

Mein besonderer Dank gilt meinen Freunden und Kollegen der Arbeitsgruppe „Klinische Nephrologie und Transplantationsforschung“ für die hervorragende Zusammenarbeit: Herrn Dr. Fabian Halleck, Herrn Dr. Dmytro Khadzhynov, Herrn Danilo Schmidt, Herrn Dr. Lukas Lehner und Herrn Dr. Michael Dürr.

Frau Dr. Katharina Kast danke ich sehr für die Unterstützung bei der Habilitationsschrift. Zudem möchte ich mich bei meinem wissenschaftlichen Mentor Herrn Prof. Dr. Klemens Budde für die herausragende Unterstützung und Förderung meiner wissenschaftlichen Tätigkeit bedanken.

Für die gute Zusammenarbeit und kollegiale Unterstützung danke ich zudem Herrn Univ.-Prof. Dr. Kai-Uwe Eckardt und allen Kollegen der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin.

# Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Berlin, 3.9.2018

Dr. med. Oliver Staeck