

Aus der Abteilung
für Nephrologie
Prof. Dr. Bernhard Banas
der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

B-Zellproliferationsmarker BAFF – ein neuer Risikostratifizierungsparameter nach
Nierentransplantation

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Nina Maria Miesgang

JAHR 2024

Aus der Abteilung
für Nephrologie
Prof. Dr. Bernhard Banas
der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

B-Zellproliferationsmarker BAFF – ein neuer Risikostratifizierungsparameter nach
Nierentransplantation

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Nina Maria Miesgang

JAHR 2024

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Tobias Bergler

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Christina Hackl

Tag der mündlichen Prüfung: 07. Juni 2024

Vorwort 6

Abkürzungsverzeichnis 7

1. Einleitung 9

1.1	Grundlagen der Transplantation	9
1.1.1	Chronische Niereninsuffizienz - Indikation zur Transplantation	9
1.1.2	Das HLA- System und donorspezifische Antikörper	11
1.1.3	Aspekte der Immunsuppression	12
1.1.4	Rejektionen	15
1.2	Das Zytokin BAFF	17
1.2.1	Eigenschaften und Aufbau	17
1.2.2	Zelluläre Expression	17
1.2.3	Rezeptoren und Funktionen von BAFF	17
1.2.4	BAFF/APRIL bei verschiedenen Erkrankungen	19
1.2.5	Rolle von BAFF bei Nierentransplantationen	21
1.3	Aufgabenstellung und Zielsetzung	24

2. Material und Methoden 25

2.1	Patientenkollektiv und Einteilung in Risikogruppen	25
2.2	Material und Methoden der Analysen	27
2.3	Statistische Analyse	28

3. Ergebnisse 30

3.1	Baseline-Charakteristika	30
3.1.1	Gesamtes Patientenkollektiv	30
3.1.2	Immunologische Risikogruppen im Vergleich	34
3.2	Outcome	40
3.2.1	Kreatinin, eGFR und Albuminurie	40
3.2.2	CMV- und BKV-Infektion	42
3.2.3	Entwicklung von De-novo-DSA (dnDSA)	43
3.3	Rejektionen	43
3.3.1	Rejektionen des gesamten Patientenkollektivs	43

3.3.2	Rejektionen der immunologischen Risikogruppen im Vergleich	45
3.4	Rejektionen und DSA.....	46
3.4.1	Auftreten von Rejektionen hinsichtlich DSA-Klassen	46
3.4.2	DSA im Rahmen der Rejektionsarten	47
3.5	Einflüsse und Auswirkungen von BAFF.....	50
3.5.1	BAFF-Expression der immunologischen Risikogruppen im Vergleich	50
3.5.2	BAFF und Vorimmunisierung durch HLA-Mismatches, PRA und Donorspezifische Antikörper	53
3.5.3	BAFF und Basisparameter	54
3.5.4	Korrelation von BAFF und Outcome-Parametern	55
3.5.5	Korrelation von BAFF und Immunsuppression.....	55
3.5.6	Zusammenhang zwischen CMV- bzw. BKV-Infektion und BAFF-Expression 56	
3.5.7	BAFF und Rejektionen	59
3.6	Zusammenfassung der Ergebnisse	62
4.	Diskussion	64
4.1	Überprüfung der Vergleichbarkeit der immunologischen Risikogruppen.....	64
4.2	BAFF und donorspezifische Antikörper – BAFF als Marker für Vorimmunisierung und Vorhersageparameter für de-novo-DSA	64
4.3	BAFF als Hinweis auf insuffiziente Immunsuppression bei Patienten mit moderater Vorimmunisierung	68
4.4	BAFF – ein Risikofaktor für antikörpervermittelte Rejektionen?	70
4.5	Rolle der DSA Klasse II	72
4.6	BAFF und Outcome-Parameter	74
4.7	Mögliche Bedeutung der unterschiedlichen BAFF-Formen und Rezeptoren..	75
5.	Zusammenfassung	76
6.	Limitationen und Anmerkungen	77
7.	Abbildungsverzeichnis	79
8.	Tabellenverzeichnis	80
9.	Literaturverzeichnis	81

- 10. Selbständigkeitserklärung 107**
- 11. Danksagung 108**

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden in folgender Veröffentlichung vorab publiziert: B-cell activating factor BAFF as a novel alert marker for the immunological risk stratification after kidney transplantation. Eingereicht am 07. Dezember 2020 bei Immunologic Research, veröffentlicht am 18. Mai 2021 bei Immunologic Research (doi: 10.1007/s12026-021-09205-4).

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, sollte dies für die Aussage erforderlich sein.

Abkürzungsverzeichnis

AMR	Antibody-mediated rejection
APRIL	A proliferation inducing ligand
BAFF	B-cell-activating factor
BAFF-R	BAFF-Rezeptor
BCMA	B-cell maturation antigen
BKV	BK-Virus = Humanes Polyomavirus 1
BMI	Body-Mass-Index
CD	Cluster of differentiation
CDC	Complement-Dependent-Cytotoxicity
CKD	Chronic kidney disease = chronische Niereninsuffizienz
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
CMV	Zytomegalievirus
CNI	Calcineurininhibitor
dnDSA	de-novo donorspezifische(r) Antikörper
DSA	donorspezifische(r) Antikörper
eGFR	eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
HLA	Humane Leukozytenantigene
IL	Interleukin
MHC	Major Histocompatibility Complex = Haupthistokompatibilitätskomplex
MFI	Mean Fluorescence Intensity
MMF	Mycophenolatmofetil
MPS	Mycophenolsäure
NPTx	Simultane Nieren-Pankreastransplantation
PRA	Panel Reactive Antigen
TACI	Transmembrane activator and calcium modulator ligand

TCMR T-cell-mediated rejection

TNF Tumornekrosefaktor

Tx Transplantation

1. Einleitung

1.1 Grundlagen der Transplantation

1.1.1 Chronische Niereninsuffizienz - Indikation zur Transplantation

Im Jahr 2020 wurden in Deutschland 1473 Nieren postmortal und 450 Nieren nach Lebendspende transplantiert. 7338 Menschen standen auf der Warteliste für eine Nierentransplantation (1). Die Notwendigkeit einer chronischen Nierenersatztherapie ist oft Folge eines terminalen Nierenversagens, das unter anderem als schwerwiegende Konsequenz der chronischen Niereninsuffizienz (CKD) gilt (2,3). Gegenüber den Dialyseverfahren (Peritoneal-/Hämodialyse) ist eine Nierentransplantation sowohl mit einer Steigerung der Lebensqualität als auch mit einer erhöhten Lebenserwartung verbunden (4–7). Die Nierentransplantation gilt zudem als kostensparender als eine dauerhafte Dialysetherapie (8). Laut einer Schätzung besteht bei 2,3% der deutschen Bevölkerung eine eingeschränkte Nierenfunktion, also eine $GFR < 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ (9). Die Definition der chronischen Niereninsuffizienz besteht aus einer abnormalen Veränderung der Struktur oder Funktion der Niere, die die Gesundheit negativ beeinflussen kann und mehr als drei Monate anhält (2). Die Kriterien für die CKD beinhalten verschiedene Kennzeichen der Nierenschädigung, wie beispielsweise Albuminurie, Abnormitäten im Urinsediment, histologische Veränderungen oder eine stattgehabte Nierentransplantation, sowie eine GFR unter $60 \text{ mL/min/1,73m}^2$. Die Klassifikation der chronischen Niereninsuffizienz soll laut KDIGO auf dem Grund der Niereninsuffizienz, GFR (G1-G5) und Albuminurie (A1-A3) beruhen. Hierüber kann eine Risikostratifizierung für Komplikationen und Outcome und somit die Entscheidung über Therapiestrategien erfolgen (siehe Abbildung 1) (2). Von einer Nierenersatztherapie abhängig sind jedoch nur 1% der von der CKD betroffenen Patienten. Die Indikation für eine Nierenersatztherapie soll laut Leitlinie der KDIGO anhand von Zeichen des chronischen, irreversiblen Nierenfunktionsverlusts gestellt werden. Als Beispiele für solche Symptome können Anzeichen einer Urämie, eine therapierefraktäre Hypervolämie oder eine unkontrollierbare Hypertonie genannt werden (2). Bereits früher, ab einer GFR von $<15 \text{ mL/min pro } 1,73\text{m}^2$ oder bei Hinweisen auf eine progressive und irreversible chronische Niereninsuffizienz, kann bei Erwachsenen eine präemptive Transplantation durch eine Lebendspende in Erwägung gezogen werden (2).

**Prognosis of CKD by GFR
and Albuminuria Categories:
KDIGO 2012**

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

Abbildung 1: Einteilung der chronischen Niereninsuffizienz nach GFR und Albuminurie, Quelle: KDIGO, 2013, S.6 (2).

Die farbliche Hinterlegung der obenstehenden Abbildung zeigen das Risiko der Patienten bezüglich Komplikationen und Outcome je nach aktuell bestehender GFR und Albuminurie an. Bei einer GFR > 60 mL/min/1,73m² und fehlenden Kennzeichen einer Nierenschädigung (grüne Felder) ist jedoch nicht von einer CKD zu sprechen. Die gelb hinterlegten Felder stellen ein moderat erhöhtes, die orange hinterlegten Felder ein hohes und die rot hinterlegten Felder ein sehr hohes Risiko dar (2).

Die Gründe für die Entstehung einer chronischen Niereninsuffizienz sind vielfältig. In der industrialisierten Welt gelten vor allem Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie als Ursachen (3,10). Die zugrundeliegenden primären Nierenerkrankungen bei Beginn einer Nierenersatztherapie sind in Tabelle 1 dargestellt. Die Kenntnis dieser ist insofern klinisch relevant, dass hierdurch therapeutische und diagnostische Maßnahmen vorausschauend geplant und resultierende Komplikationen vermieden werden können.

Tabelle 1: Zugrundeliegende primäre Nierenerkrankungen bei Durchführung einer Nierenersatztherapie im Jahr 2017, Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an ERA-EDTA, 2017 (10).

Primäre Nierenerkrankungen bei Durchführung einer Nierenersatztherapie	In Prozent
Diabetes mellitus	23
Gemischt	15
Hypertonie	14
Glomerulonephritis /-sklerose	14
Polyzystische Nierenerkrankung	6
Pyelonephritis	6
Renovaskuläre Erkrankung	2

1.1.2 Das HLA- System und donorspezifische Antikörper

Das Human Leucocyte Antigen (HLA) System stellt die menschliche Form des Major Histocompatibility Complex (MHC) dar und befindet sich auf Chromosom 6. Das HLA-System kann in HLA Klasse I und Klasse II unterteilt werden, wobei HLA-A, HLA-B und HLA C der Klasse I, HLA-DP, HLA-DQ und HLA-DR der Klasse II zuzuordnen sind (11–13). HLA der Klasse I werden von allen kernhaltigen Zellen exprimiert und können intrazelluläre Antigene an CD8-positive T-Zellen präsentieren. HLA der Klasse II hingegen befinden sich nur auf bestimmten Zellarten, beispielsweise dendritischen Zellen, Makrophagen und B-Zellen, und präsentieren fremde Antigene an CD4-positive T-Zellen (14,15). Grundsätzlich dient das HLA-System dazu, zwischen fremden, d.h. Alloantigenen, und eigenen, d.h. Autoantigenen, zu unterscheiden. Das HLA-System ist auch im Kontext der Transplantation relevant. Bei einer Transplantation kommt das Immunsystem des Empfängers ebenfalls mit fremden Antigenen, entsprechend den Antigenen des Spenders, in Kontakt. HLA der Klasse II konnten zudem an den Endothelzellen der Niere nachgewiesen werden (13,15). Präformierte, also bereits vor Transplantation bestehende, anti-HLA-Antikörper sind Antikörper, die gegen anti-human-leucocyte Antigene (HLA) der Klasse I und II des möglichen Spenderorgans gerichtet sind. Sie werden, sofern bereits vor der Transplantation vorhanden als präformierte donorspezifische Antikörper (DSA) bezeichnet. Diese können durch Kontakt zu fremden HLA-Antigenen zum Beispiel nach Bluttransfusionen, Schwangerschaften oder vorherigen Transplantationen entstehen

(16–21). Vor Transplantation bestehende, gegen HLA-Merkmale des Spenders gerichtete Antikörper werden für das Auftreten hyperakuter Rejektionen verantwortlich gemacht (18,22). Durch die modernen Methoden der immunologischen Empfänger- und Spendercharakterisierung treten diese mittlerweile jedoch extrem selten auf. Als de-novo-DSA (dnDSA) werden Antikörper bezeichnet, die erst nach Transplantation entstehen und sich gegen inkompatible HLA-Antigene des Spenders richten (13). Häufiger scheint dabei die Ausbildung von Antikörpern gegen Klasse-II-HLA zu sein (23–25).

Ziel bei der Organvergabe ist es, möglichst viele, am besten alle, übereinstimmende Antigene der HLA-A, HLA-B und HLA-DR Loci von Spender und Empfänger zu erreichen. Seit Januar 2023 müssen durch die Durchführung eines virtuellen Crossmatches alle HLA-Loci inklusive HLA-DQ und -DP Loci bestimmt werden (26).

Mismatches können zu einem schlechteren Outcome des Transplantats und zu einer erhöhten Rate an Rejektionen führen (27). Die Transplantation trotz HLA-Mismatches, vor allem Klasse-II-Mismatches, stellt einen Risikofaktor für die nachfolgende Entwicklung von DSA dar (23,28). Der Panel-Reaktive-Antikörper (PRA)-Wert gibt über das Niveau der Immunisierung gegen die für die Population repräsentativen HLA-Antigene Auskunft (16). Unmittelbar vor Transplantation muss bei der Nierentransplantation ein Transplantations-Crossmatch, auch lymphozytäre Kreuzprobe genannt, durchgeführt werden (29). Dabei wird das Empfänger-Serum in Anwesenheit von Komplement mit Lymphozyten des Empfängers gekreuzt, um zytotoxische HLA-Antikörper des Empfängers gegen HLA-Antigene des Spenders auszuschließen (16,18,29). Mit Hilfe dieser Technik kann ebenfalls der PRA-Wert des Empfängers ermittelt werden, wobei zur Ermittlung des PRA-Werts der CDC-Crossmatch mittlerweile oft durch virtuelle Errechnung abgelöst wurde (30). Neben dem CDC-Crossmatch kann ein Crossmatch mittels Durchflusszytometrie oder Festphasen-Assay durchgeführt werden (31,32).

1.1.3 Aspekte der Immunsuppression

Um die Rejektion, also Abstoßung, des Transplantats zu verhindern, ist eine ausreichende Immunsuppression notwendig. Die Immunsuppression muss dabei drei Kriterien erfüllen. Hierbei soll in erster Linie ein Schutz vor Abstoßung gewährleistet werden, gleichzeitig soll diese jedoch keine unerwünschten Konsequenzen der Immundefizienz bedingen und nicht toxisch gegen Gewebe wirken (33). Bei der

Transplantation von soliden Organen werden generell drei Stadien der Immunsuppression durchlaufen. Am Anfang steht dabei die Induktionstherapie gefolgt von der Aufrechterhaltungstherapie sowie, im Falle einer Abstoßung, die Therapie dieser.

Die Induktionstherapie hat zum Ziel, akute Rejektionen und verzögerte Funktionsaufnahme des Transplantats (delayed graft function) vorzubeugen (34). Diese soll bereits vor oder während der Nierentransplantation, jedoch spätestens bei Reperfusion, begonnen werden. Die erste Wahl besteht, bei niedriger oder mittelstark ausgeprägter Vorimmunisierung, aus einem Interleukin-2-Rezeptor-Antagonisten (35). Interleukin-2 vermittelt über den Interleukin-2-Rezeptor die Proliferation und Differenzierung von T-Lymphozyten. Basiliximab, ein chimärischer monoklonaler Antikörper, bindet hoch spezifisch und hoch affin an die α -Untereinheit des IL-2-Rezeptors (CD 25) und verhindert so die Bindung von Interleukin-2 (33,36). Bei besonderem immunologischem Risiko wird der Einsatz eines lymphozytendepletierenden Antikörpers, zum Beispiel Anti-Thymozyten-Globulin (ATG), oder, wie in unserem Patientenkollektiv, Thymoglobulin empfohlen (35). Bei ATG handelt es sich um einen polyklonalen Antikörper, der sich gegen Oberflächenantigene vieler an der Immunreaktion beteiligter Zellen wie T-Zellen, NK-Zellen, B-Zellen, Dendritische Zellen oder Makrophagen, richtet (37–40). Weitere bei Transplantationen mögliche immunsupprimierende bzw. -modulierende Medikamente sind beispielsweise Alemtuzumab, ein in Deutschland nicht zugelassener, monoklonaler Anti-CD5-Antikörper, und Rituximab, ein monoklonaler, B-Zell-depletierender Antikörper gegen CD-20 (35).

Zur Aufrechterhaltung der Immunsuppression wird durch die KDIGO eine Kombination von Medikamenten vorgeschlagen, die einen Calcineurin-Inhibitor (CNI), meist Tacrolimus, und ein antiproliferatives Agens, bevorzugt Mycophenolat, enthalten soll (35). Corticosteroide können, müssen aber nicht eingesetzt werden (35). CNIs hemmen über die Inhibierung von Calcineurin die T-Zell-Aktivierung (41,42). Nephrotoxizität und die Erhöhung des kardiovaskulären Risikos stellen problematische Nebenwirkungen dieser Immunsuppressiva dar (43,44). Aufgrund ihrer engen therapeutischen Breite ist eine Spiegelbestimmung notwendig (45). Durch unterschiedlich retardierte oder ultraretardierte Formulierungen kann auf unterschiedliche Geschwindigkeiten in der Metabolisierung des Medikaments reagiert werden (46). Mycophenolat Mofetil (MMF) und Mycophenolat-Natrium (MPS), inaktive Vorstufen von Mycophenolat, werden in der Leber zu Mycophenolat umgewandelt (47).

Mycophenolat inhibiert die Herstellung von Guanosinmonophosphat und hemmt somit die Purinsynthese. Da Lymphozyten auf Purin angewiesen sind, behindert Mycophenolat die Proliferation von T- und B-Lymphozyten (48). Zur Coimmunsuppression mit Calcineurininhibitoren können Sirolimus und Everolimus, mTOR-Inhibitoren (Mammalian target of rapamycin-Inhibitoren), verwendet werden (35). Eine Alternative zu den Calcineurininhibitoren stellt Belatacept dar. Belatacept blockiert die Costimulation über CD80 und CD86 auf antigenpräsentierenden Zellen und inhibiert so die Aktivierung von T-Lymphozyten (49). Belatacept zeigte im Rahmen der BENEFIT- und BENEFIT-EXT-Studie eine verringerte Nephrotoxizität mit deutlich besserer Nierenfunktion sowie ein positiveres kardiovaskuläres und metabolisches Profil gegenüber der CNIs. Dem gegenüber steht eine vermehrte Rate akuter Rejektionen in der Frühphase sowie eine höhere Inzidenz von lymphoproliferativen Erkrankungen nach Transplantation (PTLD) gegenüber (50,51).

Einen Überblick über Wirkmechanismen verschiedener Immunsuppressiva gibt Abbildung 2 (52).

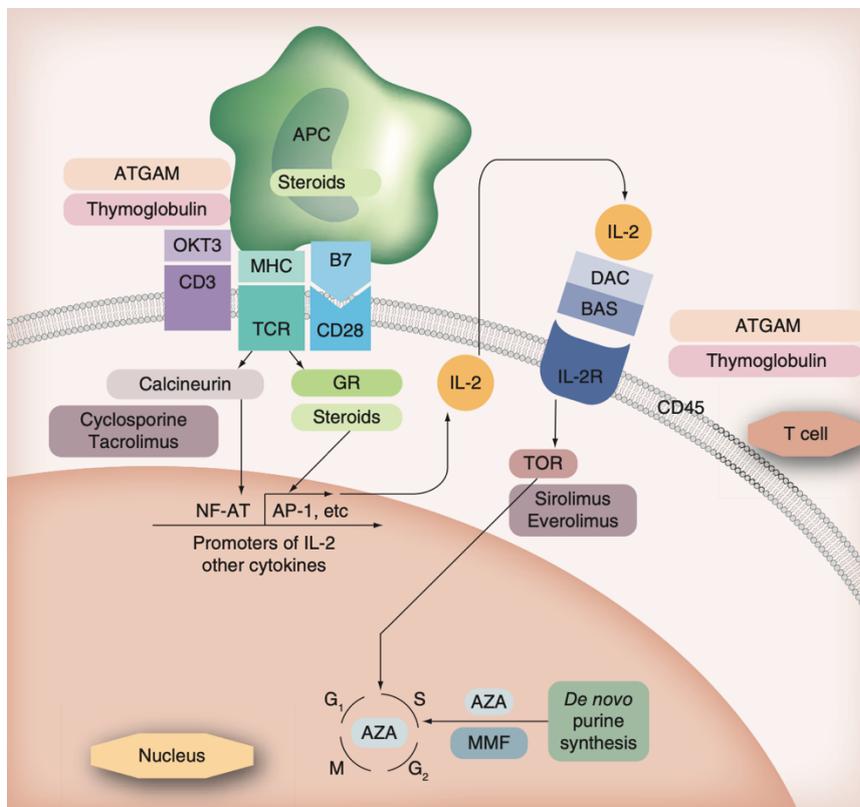


Abbildung 2: Wirkmechanismen verschiedener Immunsuppressiva auf zellulärer Ebene, Quelle: Chang, 2014, S. 182 (52)

Nach Aktivierung von T-Zellen führt Calcineurin u.a. über IL-2 und den IL-2-Rezeptor zur Vermehrung von T-Helferzellen und weiteren Immunzellen. CNIs wie Tacrolimus verhindern über die Inhibierung von Calcineurin die T-Zell-Aktivierung. TOR-Inhibitoren blockieren die TOR-abhängige Aktivierung der für den Zellzyklus notwendigen Purinsynthese. Diese selbst wird über Mycophenolat inhibiert. Lymphozytendepletierende Antikörper richten sich direkt gegen Oberflächenantikörper beteiligter Immunzellen (52). Nicht abgebildet ist die Wirkungsweise von Basiliximab, das die Bindung von IL-2 an den IL-2-Rezeptor verhindert (33,36).

1.1.4 Rejektionen

Rejektionen stellen in der mittel- und langfristigen Perspektive den prognostisch ungünstigsten Faktor für das Transplantatüberleben und -funktion dar. (53–55). Einerseits müssen hier nicht-immunologische Einflüsse wie beispielsweise junges

Patientenalter, Non-Compliance und Interaktion von Medikamenten mit Immunsuppressiva (z.B. durch Metabolisierung über das CYP-System) beachtet werden (56–58). Andererseits gelten vor allem immunologische Faktoren als Risikofaktoren für Rejektionen. Dazu zählen die Anzahl von HLA-Mismatches, ein positives Crossmatch, das gleichzeitig eine absolute Kontraindikation für eine Transplantation darstellt, und die Vorimmunisierung mittels anti-HLA-Antikörpern oder auch non-HLA-Antikörpern (18,59–61).

Rejektionen nach Nierentransplantation werden nach der international anerkannten BANFF-Klassifikation eingeteilt (62). Grundsätzlich wird zwischen der humoralen Rejektion, d.h. antikörpervermittelten Rejektion (AMR), und der zellulären Rejektion, d.h. T-Zellvermittelten Rejektion (TCMR), unterschieden (62). Durch die Funktion des B-Zellproliferationsfaktors BAFF als wichtiger Mediator der B-Zell-Antwort wird in der Literatur vor allem die Assoziation zwischen BAFF und AMR diskutiert (63–67). Der Pathogenese der antikörpervermittelten Abstoßung liegt das Vorhandensein von donorspezifischen Antikörpern zugrunde. Hohe Titer an präformierten DSA gegen Antigene des Spenders führen kurz nach Transplantation zu hyperakuten Rejektionen (18,22). Durch die standardmäßige Durchführung des Crossmatches kann diese Art der AMR weitestgehend vermieden werden (18,29). Sowohl präformierte, aber auch nach Transplantation neu gebildete DSA können jedoch im Verlauf nach der Transplantation zu antikörpervermittelter Abstoßung führen (68). Die Antikörper sind meistens gegen HLA-Antigene gerichtet, können aber auch andere Antigene, wie beispielsweise MHC-class I-related chain A (MICA)-Antigene oder MHC-class I-related chain B (MICB)-Antigene betreffen (69). Meist wird durch die Bindung der DSA an die entsprechenden Antigene der klassische Weg des Komplementsystems aktiviert. Dies führt zur Bildung des Membranangriffskomplexes und damit zur Schädigung des Transplantats (70,71). Therapieoptionen der AMR enthalten die intravenöse Gabe von Immunglobulinen, den Einsatz des anti-CD20-Antikörpers Rituximab oder lymphozytendepletierender Antikörper oder die Durchführung einer Plasmapherese (35).

1.2 Das Zytokin BAFF

1.2.1 Eigenschaften und Aufbau

Das Zytokin BAFF (b-cell-activating factor), auch BLYS genannt, stellt ein Mitglied der Tumornekrosefaktor (TNF) -Superfamilie dar und ist ein Typ-II-Transmembranprotein. BAFF verbleibt entweder membrangebunden oder wird durch Spaltung in eine lösliche Form gebracht. Die Spaltung erfolgt durch Proteasen der Furin-Familie (72,73). In der löslichen Form kann BAFF als Trimer oder als 60-mer vorkommen, wobei das Zytokin vor allem gelöst zur B-Zell-Homöostase beiträgt (72,74,75). Eine weitere biologisch aktive Form stellt ein Heteromer bestehend aus BAFF und APRIL in 2:1 oder 1:2 Konfiguration dar (76).

1.2.2 Zelluläre Expression

BAFF wird hauptsächlich von myeloischen Zellen, z.B. Monozyten, Makrophagen, dendritischen Zellen und Astrozyten, aber auch von Neutrophilen produziert. Diese Produktion kann in vitro unter anderem durch den Granulocyte-Colony stimulating factor, Interferon- γ , CD40-L, oder Interleukin-10 induziert werden (77–80). Außerdem wurde eine Steigerung der BAFF-Transkription durch T-Zellen nach Stimulation des T-Zell-Rezeptors beobachtet (81). Auch weitere Zelltypen, wie zum Beispiel fibroblastische Retikulumzellen oder Epithelzellen in den Bronchien, sind in der Lage, BAFF zu sezernieren (82,83).

1.2.3 Rezeptoren und Funktionen von BAFF

BAFF kann an drei verschiedene Rezeptoren, den BAFF-Rezeptor (BAFF-R), TACI (transmembrane activator and calcium modulator ligand) und BCMA (B-cell maturation antigen), binden (84–86). BAFF besitzt jedoch eine geringere Affinität zu BCMA als zu TACI und BAFF-R (87). APRIL, ein weiteres Zytokin aus der Gruppe der TNF, das am meisten strukturelle Ähnlichkeit zu BAFF zeigt, kann ebenfalls als Ligand für TACI und BCMA fungieren (84,88). Die verschiedenen Formen von BAFF wirken unterschiedlich stark auf die Rezeptoren. In Studien zeigte das 60-mer eine potentere Wirkung auf den BAFF-R als das Trimer. Die Vermutung von Bossen et al. aus dem Jahr 2008, dass nur BAFF 60-mer, nicht jedoch Trimere an TACI binden können, konnte in einer anderen Untersuchung nicht bestätigt werden. Hier zeigten sich ähnlich starke Auswirkungen der beiden Formen auf den Rezeptor (89,90).

BAFF stellt einen wichtigen Faktor für das Überleben von B-Lymphozyten dar, aber

spielt nicht in allen Typen von B-Zellen eine Rolle. So vergrößert BAFF nur die Anzahl von spät-transitionalen, d.h. B-Zellen im T2 und T3 Stadium, und reifen peripheren B-Zellen, indem das proportionale Überleben der Zellen, die diese Stadien durchlaufen, gesteigert wird. Die Proliferation von B-Zellen wird durch BAFF jedoch nicht angeregt (91,92). Eine entscheidende Bedeutung wird hierbei dem BAFF-R zugeschrieben. Der BAFF-R ist ab einem bestimmten Reifungsstadium, dem transitionalen T2-Stadium, der B-Zelle für das Ausreifen und Überleben der peripheren, reifen B-Lymphozyten essenziell (93–95). Zudem gilt er als Überlebensfaktor für Marginalzonen-B-Zellen und sorgt somit für die schnelle Immunantwort auf Antigene der Blutbahn (63,96,97). Der BAFF-R kommt zusätzlich auf aktivierten T-Zellen und T-Gedächtniszellen vor und übt als einziger Rezeptor einen co-stimulatorischen Effekt auf CD4⁺ und CD8⁺-T-Zellen aus. Die Stimulation über BAFF-R resultiert zusätzlich in einer Steigerung der Bcl-2-Expression und sorgt somit möglicherweise für ein verbessertes basales Überleben von T-Zellen (98,99). TACI wird vor allem von aktivierten B-Zellen exprimiert und befindet sich zum Beispiel auf Plasmazellen in den Tonsillen und im Knochenmark (94). TACI besitzt eine duale Rolle in der Immunantwort. Einerseits wirkt TACI fördernd, indem durch TACI beispielsweise die Differenzierung von Plasmazellen nach Kontakt zu T-unabhängigen Typ 2 Antigenen, d.h. bakteriellen Polysacchariden, vermittelt wird (100). Der Rezeptor trägt zudem, zusammen mit dem BAFF-R, zum Klassenwechsel der B-Zellen bei und fördert so die Differenzierung von Plasmazellen (101). Zusätzlich wird über TACI wahrscheinlich das Überleben von IgA-produzierenden Zellen und den IgA-Klassenwechsel vermittelt (89). Andererseits ist TACI als inhibitorischer Rezeptor an der negativen Regulation des B-Zell-Pools beteiligt. Es konnte beispielsweise gezeigt werden, dass ein Verlust von TACI mit Lymphoproliferation, schwerer Autoimmunnephritis und der Entwicklung von Lymphomen einhergeht (102,103). Die lösliche Form von TACI kann zudem BAFF binden und dadurch inhibitorisch auf die B-Zell-Homöostase wirken (104).

BCMA hingegen wird vor allem für das Überleben von Plasmablasten und langlebigen Plasmazellen im Knochenmark verantwortlich gemacht (105,106). Auch für BCMA konnte eine lösliche Form nachgewiesen werden, die, im Gegensatz zum membranständigen Rezeptor, negativ regulatorisch auf die Plasmazellzahl wirkt (107).

Weitere Funktionen von BAFF sind beispielsweise die Aufrechterhaltung der Keimzellreaktion oder die Expression von CD 21 und 23 auf der Zelloberfläche (95,108,109). Einen Überblick über die Funktionen von BAFF und der Rezeptoren gibt Abbildung 3.

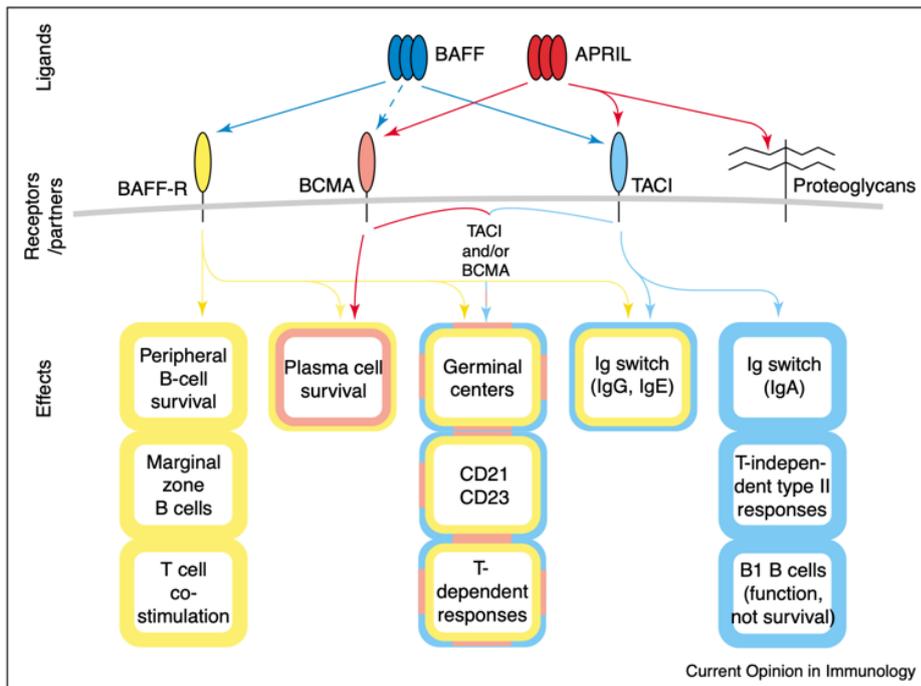


Abbildung 3: Funktionen von BAFF, Quelle: Schneider, 2005, S. 283 (169)

Während der BAFF-R vor allem für das Überleben von peripheren und Marginalzonen-B-Zellen verantwortlich ist, gilt BCMA als Überlebensfaktor für Plasmazellen. BAFF sorgt zudem für B-Zell-Costimulation und zusammen mit TACI für den Antigen-Klassenwechsel. Für weitere Funktionen, wie beispielsweise die Aufrechterhaltung der Keimzellen oder die CD21 und CD23 Expression konnte kein spezifischer Rezeptor identifiziert werden (169).

1.2.4 BAFF/APRIL bei verschiedenen Erkrankungen

Das BAFF/APRIL-System wird mit verschiedenen Autoimmunerkrankungen in Zusammenhang gebracht. In Studien mit BAFF-transgenen Mäusen kam es im Verlauf zu B-Zell-Hyperplasie und Veränderungen, welche Ähnlichkeiten zu Lupus erythematoses und anderen Autoimmunerkrankungen, z.B. dem Sjögren-Syndrom aufwiesen. Diese äußerten sich als Hypergammaglobulinämie mit erhöhten IgA, IgG, IgM und IgE Werten sowie hohen Level an Rheuma-Faktoren, anti-DNA Autoantikörpern, Immunkomplexen und Immunglobulin-Ablagerungen in der Niere (110–112).

Auch beim Menschen konnte eine Verbindung zwischen BAFF/APRIL und systemischen Lupus erythematoses bzw. Sjögren Syndrom gezeigt werden. An diesen Erkrankungen leidende Patienten weisen höhere Level an BAFF auf als Personen der Kontrollgruppe und zeigen im Falle des Sjögren-Syndroms eine BAFF-Überexpression in den Speicheldrüsen (111,113–115). Belimumab, ein monoklonaler Anti-BAFF-Antikörper, der sich gegen lösliches BAFF richtet, ist für die Behandlung von Lupus erythematoses zugelassen. Er zeigte in verschiedenen, unter anderem Phase-III-Studien eine gute Wirksamkeit bei günstigem Nebenwirkungsprofil und wird insbesondere bei persistierender und voranschreitender Erkrankung empfohlen (116–118). Auch Atacicept, ein TACI-Ig Fusionsprotein, das sowohl an BAFF als auch an APRIL bindet, zeigte in der initial 24-wöchigen ADDRESSII-Studie bei systemischem Lupus erythematoses erfolgsversprechende Ergebnisse. Bedenken bezüglich schwerwiegender Infektionen im Rahmen der APRIL-LN Studie bei akuter Lupusnephritis konnten im Rahmen des Nachbeobachtungszeitraums der ADDRESSII-Studie nicht bestätigt werden (119–122). Eine Zulassung von Atacicept ist bisher nicht erfolgt. Bezüglich des primären Sjögren-Syndroms konnte mit Ianalumab die Krankheitsaktivität gesenkt werden bei ebenfalls tolerablem Nebenwirkungsprofil. Ianalumab wirkt einerseits durch Verhinderung der Bindung von BAFF an BAFF-R, andererseits durch Zerstörung der B-Zellen (123,124). Ebenso wird die Rolle von BAFF/APRIL im Zusammenhang mit Multipler Sklerose diskutiert (78). Eine Phase-2-Studie (ATAMS) mit Atacicept wurde jedoch aufgrund steigender Krankheitsaktivität nach Administration des Antikörpers abgebrochen (125). Weitere Autoimmunkrankheiten mit erhöhten Leveln des BAFF/APRIL-Systems stellen die rheumatoide Arthritis und Granulomatose mit Polyangitis dar (126).

Neben Autoimmunkrankheiten spielen BAFF und APRIL bei malignen Erkrankungen eine Rolle. Bereits 1998 wurden erhöhte Level an APRIL-mRNA in Tumoren des Colons, der Schilddrüse und der lymphatischen Gewebe nachgewiesen. Nachdem eine Inkubation von Tumorzellen mit rekombinantem sAPRIL in einer erhöhten Proliferation dieser Zellen resultierte, kam man zu dem Ergebnis, dass APRIL möglicherweise die Proliferation von Tumorzellen steigert (127). Im Hinblick auf hämatologische Erkrankungen konnte in einer Gruppe von Patienten mit B-Zell Chronischer Lymphatischer Leukämie (CLL) die Expression von BAFF- und APRIL- mRNA in B-CLL-Zellen nachgewiesen werden, obwohl eine solche mRNA in normalen B-Zellen nicht detektierbar ist. Außerdem wurde die Expression von BAFF bzw. APRIL sowohl in Zellen

des Multiplen Myeloms und des Non-Hodgkin-Lymphoms gezeigt. Abgesehen von den Tumorzellen selbst sezernieren auch umstehende myeloische Zellen, z.B. Makrophagen, diese beiden Faktoren. Die Sekretion von autokrinem und parakrinem BAFF und APRIL vermindert die Apoptose von Non-Hodgkin-Lymphom-Zellen durch Verschiebung des Gleichgewichts zugunsten der anti-apoptotischen Moleküle. Bei Patienten mit CLL und Multiplem Myelom konnte mindestens einer der drei Rezeptoren von BAFF auf der Oberfläche bestätigt werden. (128,129). Beim Multiplen Myelom zeigte sich der Rezeptor BCMA als Target, unter anderem im Rahmen einer CAR-T-Zell-Therapie als erfolgsversprechend (130). Neben der Überexpression von BAFF und APRIL in hämatologischen Erkrankungen konnte die Beteiligung dieser beiden Zytokine auch bei manchen soliden Tumoren, z.B. dem Adenokarzinom des Pankreas und Brustkrebs gezeigt werden (131,132).

Infektionskrankheiten stellen einen weiteren Bereich dar, in welchem das BAFF/APRIL-System beteiligt ist. Patienten mit viralen Infektionskrankheiten wie HIV, Hepatitis C oder RSV weisen eine erhöhte Expression von BAFF bzw. APRIL auf (133–135). Weitere Beispiele für die Induktion von BAFF stellen die Infektion mit Tuberkulose oder Malaria dar (136,137).

1.2.5 Rolle von BAFF bei Nierentransplantationen

Die Assoziation von BAFF und dem Outcome von Nierentransplantationen ist aktuell Gegenstand der Forschung. In mehreren Studien zeichnete sich vor der Transplantation ein Zusammenhang zwischen hohen BAFF-Werten im Serum und dem Vorhandensein von präformierten Anti-HLA-Antikörpern ab (67,138,139). Bei Friebus-Kardash et al. beispielsweise wiesen prä-immunisierte Patienten, die vor der Transplantation bereits anti-HLA-Antikörper besaßen, signifikant höhere BAFF-Level vor der Transplantation auf als Patienten ohne Hinweis auf solche Antikörper. Auch Patienten mit Panel-reaktiven Antikörpern (PRA) zeigten vor der Transplantation signifikant höhere BAFF-Werte als Patienten ohne PRA. In dieser Studie korrelierten hohe BAFF-Level zudem mit schlechterem 4-Jahres-Überleben des Transplantats (138). Schuster et al. fanden ebenso eine Assoziation zwischen dem Status der Prä-Sensibilisierung und der BAFF-Level, jedoch nicht zwischen der BAFF-Level und der de-novo Ausbildung von donorspezifischen Antikörpern (139). Diese Ergebnisse stimmen mit den Beobachtungen verschiedener Publikationen überein, welche ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen BAFF und de-novo DSA feststellen konnten

(67,140). Im Kontrast dazu steht die Studie von Thibault-Espitia et al., in welcher eine Korrelation von BAFF und de-novo DSA vermutet wurde (141). BAFF könnte somit möglicherweise als Biomarker für die Evaluation des Risikos einer Rejektion dienen. In diversen Publikationen konnte ein positiver Zusammenhang zwischen einem hohen BAFF-Level und der Frequenz akuter Rejektionen festgestellt werden. So fanden Wang et. al bei Patienten mit akuter Rejektion statistisch signifikant erhöhte BAFF-Werte vor der Transplantation im Vergleich zu Patienten mit stabiler Nierenfunktion sowie zu einer gesunden Vergleichsgruppe (142). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Min et al., wobei jedoch Patienten mit AMR vor der Transplantation höhere BAFF-Level aufwiesen als solche mit TCMR (67). Auch in einer Studie von Banham et al. entwickelten Patienten mit hohen BAFF-Level vor der Transplantation häufiger eine AMR als Patienten mit niedrigeren BAFF-Werten (64). Bei Wang et al. zeigte sich in den eingewanderten inflammatorischen Zellen und den Epithelzellen der Nierentubuli zusätzlich eine erhöhte Expression von BAFF. Dabei gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen AMR und zellulärer Rejektion (142). In der Studie von Schuster et al. korrelierte das immunologische Risiko mit der Schwere der Abstoßung. Vorimmunisierte Patienten und somit Patienten mit höheren BAFF-Werten vor der Transplantation, erlitten häufiger steroid-resistenten Rejektionen als nicht-vorimmunisierte Patienten, welche verstärkt steroid-sensible Rejektionen aufwiesen. Auch BAFF-Werte über dem Median nach der Transplantation stellten ein erhöhtes Risiko für steroid-resistente Rejektionen dar (139). Zusammenfassend wird BAFF in Assoziation mit Vorimmunisierung, Entstehung von dn-DSA sowie mit vermehrtem Auftreten und schwerer verlaufenden Abstoßungen in Zusammenhang gebracht (64,139,141–143). Der Einsatz von anti-BAFF-Therapien im Kontext der Nierentransplantation wird in der aktuellen Forschung thematisiert. Im Tiermodell mit Ratten konnte durch Gabe von anti-BAFF-Antikörpern eine Verringerung der naiven B-Zellen, Reduktion der Produktion des proinflammatorisch wirkenden und Autoimmunität fördernden IL-6, sowie andeutungsweise geringere MFI der DSA erreicht werden (144,145). In einer Studie mit nicht-menschlichen Primaten zeigten sich nach der zusätzlichen Gabe von Atacicept zum Standardregime niedrigere DSA-Level nach Transplantation im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Hierbei zeigte sich auch die Rate an Befunden, die histologisch mit einer AMR vereinbar waren, verringert (146). In einer Phase-2-Studie wurde Belimumab im Vergleich zu einem Placebo, jeweils in Kombination mit Basiliximab zur Induktion sowie Tacrolimus, MMF und Corticosteroiden untersucht. Der

co-primäre Endpunkt einer Reduktion von naiven B-Zellen konnte nicht erreicht werden. Allerdings zeigte sich in der Gruppe mit Belimumab-Therapie eine geringere Inzidenz von dn-DSA, weniger antikörperproduzierende Zellen sowie weniger aktivierte B-Gedächtniszellen. Weiterhin bot sich bei den die Therapie überlebenden B-Zellen eine gesteigerte Produktion von proregulatorisch wirksamem IL-10 sowie reduzierte, mit T-Zell-Proliferation vergesellschaftete Marker. Klinische Endpunkte wurden in der Studie nicht betrachtet (147).

1.3 Aufgabenstellung und Zielsetzung

Die Einflüsse und Auswirkungen des Zytokins BAFF im Kontext der Nierentransplantation ist Gegenstand aktueller Forschungen und werden kontrovers diskutiert. In der vorliegenden Arbeit soll einerseits untersucht werden, welche Faktoren mit einer erhöhten BAFF-Konzentration im Serum korrelieren. Hierbei liegt das Augenmerk insbesondere auf immunologischen Faktoren, wie die Ausprägung der Vorimmunisierung, Anzahl der Mismatche, Höhe der PRA und DSA vor und nach der Transplantation. Andererseits soll erarbeitet werden, ob im Follow-up mögliche Konsequenzen aus erhöhten BAFF-Spiegeln insbesondere im Kontext von Rejektion, insbesondere der AMR, und Transplantatdysfunktion, gemessen am Serum-Kreatininspiegel/eGFR und Albuminurie, abgeleitet werden können. Ziel ist es, in Zukunft mögliche Risikogruppen oder -faktoren für Abstoßungsreaktionen bzw. Vorhersageparameter hierfür identifizieren zu können, die es möglich machen, frühzeitig präventiv oder therapeutisch reagieren zu können.

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv und Einteilung in Risikogruppen

Das Patientenkollektiv dieser retrospektiven Studie besteht aus 122 Patienten, welche sich zwischen dem 01.01.2016 und dem 31.12.2018 einer Nierentransplantation an der Universitätsklinik Regensburg unterzogen. Die Erhebung und Verarbeitung der Daten wurde im Rahmen der Regensburger Transplantationsnachsorge durchgeführt. Die Einteilung der Patienten erfolgte anhand des immunologischen Risikoprofils vor der Transplantation. Patienten mit Ersttransplantation, einem CDC-PRA (complement-dependent-cytotoxicity panel reactive antibody) -Level von unter 5%, ohne Nachweis von donorspezifischen Antikörpern (DSA) sowie einer AB0-kompatiblen Transplantation wurden in die Gruppe mit niedrigem immunologischem Risiko eingeteilt. Kriterien für die Einordnung in die Gruppe mit mittlerem immunologischem Risiko waren ein CDC-PRA-Level zwischen 5% und 30%, Vorhandensein mindestens einer Antigen-spezifität im single bead assay aber kein Nachweis von DSA, oder eine Re-Nierentransplantation ohne frühen immunologischen Verlust des Organs. Entweder ein CDC-PRA-Level von über 30%, eine erneute Nierentransplantation mit vorhergegangenem frühem immunologischem Verlust, oder eine Re-Transplantation mit wiederholtem HLA-Antigen-Mismatch waren Kriterium für die Einsortierung in die Gruppe mit hohem immunologischem Risiko. Für die Gruppe mit niedrigem immunologischem Risiko ergab sich demnach eine Patientenzahl von 44 Patienten. In der Gruppe mit mittlerem immunologischem Risiko befanden sich 34 Patienten, ein hohes immunologisches Risiko wiesen 44 Patienten auf.

Die Induktionstherapie wurde je nach immunologischem Risiko entweder mit Basiliximab oder Thymoglobulin durchgeführt. Patienten mit niedrigem und mittlerem immunologischem Risiko erhielten generell den monoklonalen CD25-Antikörper Basiliximab, während Patienten mit hohem immunologischem Risiko mit dem T-Zell-depletierenden Antikörper Thymoglobulin therapiert wurden. Eine Ausnahme bilden drei Patienten, die ihrem niedrigen immunologischen Risiko zum Trotz Thymoglobulin als Induktion erhielten und neun Patienten, dessen Induktion trotz hohem immunologischem Risiko mit Basiliximab erfolgte. Im Falle eines Patienten/einer Patientin mit niedrigem immunologischem Risiko wurde auf die Induktionstherapie verzichtet, da diese Patientin im Rahmen einer Studie transplantiert wurde. Die immunsuppressive Erhaltungstherapie wurde mittels einer Triple-Therapie durchgeführt. Diese

besteht aus einem Calcineurininhibitor, hier Tacrolimus (Prograf), einem antiproliferativen Immunsuppressivum, hier Mycophenolat-Mofetil (Cellcept) bzw. Mycophenolsäure (Myfortic), und Prednisolon, welches für mindestens drei Monate nach Transplantation gegeben wurde. Je nach immunologischem Risiko und renaler Erkrankung unterschied sich die Dauer der Steroidtherapie. Bei Patienten mit niedrigem und mittlerem immunologischem Risiko wurden die Corticosteroide nach drei Monaten ausgeschlichen, es sei denn eine Glomerulonephritis mit dem Risiko einer Rekurrenz nach Nierentransplantation, z.B. IgA-Nephropathie oder primärer Fokal-segmentaler Glomerulosklerose (FSGS) war der Grund für die Nierentransplantation. Dauerhaft Corticosteroide erhielten Patienten mit hohem immunologischem Risiko. Diese Vorgehensweise entspricht den Empfehlungen der KDIGO-Leitlinie „KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients“ aus dem Jahr 2009 (35). In knapp 90% der eingeschlossenen Fälle wurde das geplante Therapieregime entsprechend durchgeführt. Die Therapieregimes sind in Tabelle 2 und Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 2: Erhaltungstherapie bei Patienten mit niedrigem immunologischem Risiko

	Bis Ende Woche 2	Bis Ende Woche 4	Bis Ende Monat 3	Monat 4-12	Ab Monat 12
Tacrolimustalspiegel	12 µg/l	10-12 µg/l	8-10 µg/l	6-8 µg/l	4-6µg/l
Mycophenolsäuredosis	2 x 720mg	2 x 540mg	2 x 540mg	2 x 540mg	2 x 360mg
Mycophenolat-Mofetil-Dosis	2 x 1000mg	2x 750mg	2x 750mg	2x 750mg	2 x 500mg
Prednisolondosis	20mg	15mg	7,5mg	Ausschleichen nach 3 Monaten	

Tabelle 3: Erhaltungstherapie bei Patienten mit mittlerem und hohem immunologischem Risiko

	Bis Ende Woche 2	Bis Ende Woche 4	Bis Ende Monat 3	Monat 4-12	Ab Monat 12
Tacrolimustalspiegel	12 µg/l	10-12 µg/l	8-10 µg/l	6-8 µg/l	4-6µg/l
Mycophenolsäuredosis	2 x 720mg	2 x 720mg	2 x 720mg	2 x 720mg	2 x 720mg
Mycophenolat-Mofetil-Dosis	2 x 1000mg	2 x 1000mg	2 x 1000mg	2 x 1000mg	2 x 1000mg
Prednisolondosis	20mg	15mg	7,5mg	5mg	5mg (chronisch)

2.2 Material und Methoden der Analysen

Alle Patienten unterzogen sich nach der Transplantation regelmäßigen Nachsorgeuntersuchungen, die im Rahmen der Regensburger Transplantationsnachsorge standardmäßig durchgeführt wurden. Im Rahmen dieser Nachsorge konnten sowohl Serum- als auch Urinproben der Patienten gewonnen werden.

Mittels der Krankenakte des Universitätsklinikums Regensburg wurden Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe und BMI als Baseline-Charakteristika aller Patienten, d.h. aller Empfänger, erfasst und ausgewertet. Hinzu kommen Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe und BMI der Spender. Die Eigenschaften der Spenderorgane wurden hinsichtlich simultaner Nieren- und Pankreas-Transplantation (NPTx), der Art der Spende (Lebend- bzw. postmortale Spende), sowie der kalten und warmen Ischämiezeit analysiert. Ein weiterer Aspekt war hier die AB0-Übereinstimmung zwischen Spender und Empfänger.

Auch mittels der Krankenakte des Universitätsklinikums Regensburg erfolgte die Erfassung weiterer klinischer Parameter, die routinemäßig im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen erhoben worden waren. Kreatinin-Spiegel im Serum, eGFR (CKD-EPI) und Albuminurie, d.h. die Albuminkonzentration im Urin bezogen auf die Kreatininkonzentration im Urin wurde zu den Zeitpunkten 14 Tage, 3 Monate, 6 Monate, 12 Monate, zwei Jahre und drei Jahre nach Transplantation analysiert. Bezüglich einer Cytomegalievirus (CMV)- und BK-Virus (BKV)-Infektion wurden der Zeitpunkt und Titer der Erstinfektion, der Zeitpunkt des ersten negativen Titers und bei BKV-Infektion zusätzlich der Anteil der sogenannten Decoy-Zellen im Urin ermittelt. Nach gleichem Schema wurden Zweitinfektionen mit oben genannten Erregern behandelt.

Die BAFF-Level im Serum der Patienten wurden zu den Zeitpunkten 14 Tage, drei Monate und 12 Monate nach Transplantation ermittelt. Die BAFF-Konzentration wurden mittels Baff/BlyS/TNFSF13 B Immunoassay (R&D Systems, Minneapolis, USA) mit einer Nachweisgrenze von 62.5 pg/ml bestimmt (siehe Herstellerangaben). Die Messung erfolgte entsprechend der Herstellerempfehlungen. Die OD-Messung wurde mit einem Tecan Reader (Männedorf, Switzerland) durchgeführt.

Alle eingeschlossenen Patienten wurden vor Transplantation (preTxDSA) und sowohl 3 Monate als auch 12 Monate nach Transplantation (postTxDSA) auf donorspezifische Antikörper untersucht. Dabei wurde zwischen präexistenten und de-novo DSA unterschieden. Zur Testung dieser anti-HLA Antikörper wurde zunächst mittels

LABScreen® Mixed Assay (LSmixed, One Lambda, Inc, 22,801 Roscoe Blvd. West Hills, CA 91,304, USA) gemäß den Empfehlungen des Herstellers mit einer positive test ratio von > 2.2 ein Screeningverfahren verwendet. Im Falle eines positiven Ergebnisses (= positiver Luminex-Screen für HLA-Klasse I bzw. II) wurde die Spezifität der Antikörper mittels Single Antigen Assay (LABScreen® Single Antigen Assay, LS1A04 and LS2A01, One Lambda) für HLA Klasse I (HLA-A, HLA-B und HLA-Cw) und Klasse II (HLA-DR, HLA-DQ und HLA-DP) entsprechend der Herstellerempfehlungen analysiert. Ab einer mean fluorescence intensity (MFI) von > 500 wurde die Probe als positiv gewertet. Antikörpertestungen wurden mittels LABScan 200® flow analyzer (One Lambda) durchgeführt. Alle Antikörpertestungen erfolgten entsprechend der Standards der European Federation for Immunogenetics (EFI) in einem externen Labor für Immungenetik (Prof. Dr. med B. Spriewald, Krankenhausstraße 12, 91054 Erlangen).

Zudem analysierten wir die histologischen Ergebnisse der Transplantatbiopsien. Diese wurden 14 Tagen und 3 Monate nach Transplantation als Protokollbiopsie oder als Indikationsbiopsien, bei z.B. sich verschlechternder Transplantatfunktion oder Anstieg der Albuminurie, im Nachbeobachtungszeitraum durchgeführt. Es wurde die Inzidenz und Art der Rejektionen nach der BANFF- Klassifikation aus dem Jahr 2017 festgehalten (62).

2.3 Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mithilfe der Version 26.0 des IBM SPSS-Statistik-Programms durchgeführt. Zur deskriptiven Erfassung von metrischen Variablen kamen Verfahren der deskriptiven Statistik, wie Mittelwert, Standardabweichung und Median zum Einsatz, zur Erfassung nominal und ordinal skaliertes Variablen wurden Anzahl (n) und Anteil (%) verwendet. Um die erhobenen Daten auf Signifikanz prüfen zu können, mussten für die vorliegenden Daten geeignete Tests ausgewählt werden. Infolgedessen wurden die metrischen Variablen, genauer Kreatininspiegel, eGFR, Albuminurie, BAFF, Alter, Gewicht, Größe, BMI, Ischämiezeiten, Follow-up, Spiegel und Dosierungen der Immunsuppressiva sowie Titer und Zeitpunkte der viralen Infektionen mittels Kolmogorow-Smirnow-Test und Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung untersucht. Die Analyse ergab, dass nicht alle metrischen Variablen als normalverteilt anzusehen sind. Folglich wurde für die Analyse der metrischen Variablen nicht-parametrische Tests, genauer der Kruskal-Wallis-Test bzw. der Mann-

Whitney-U-Test benutzt. Als Post-hoc-Test wurden Dunn-Bonferroni-Tests durchgeführt.

Zum Testen eines Zusammenhangs zwischen kategorialen, d.h. nominal und ordinal skalierten Variablen, wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson bzw. bei zu kleiner Stichprobe der Exakte Test nach Fischer verwendet. Ein Zusammenhang zwischen intervallskalierten Variablen wurde mit der Rangkorrelation nach Spearman mit einem Signifikanzniveau von $p=0,05$ getestet.

Metrische Variablen werden in der Arbeit als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) oder als Median mit IQR dargestellt, Variablen mit Ordinal- bzw. Nominalskala als Anzahl (n) und Anteil (%). Falls nicht explizit anders erwähnt, werden Ergebnisse mit $p<0,05$ als statistisch signifikant angesehen.

3. Ergebnisse

3.1 Baseline-Charakteristika

3.1.1 Gesamtes Patientenkollektiv

Baseline-Parameter

Das Patientenkollektiv umfasst 122 Personen, die zwischen dem 01.01.2016 und dem 31.12.2018 eine Nierentransplantation am Universitätsklinikum Regensburg erhielten. Die Gruppe der Empfänger bestand aus 85 Männern (69,7%) und 37 Frauen (30,3%). Unter den Spendern befanden sich 57 Männer (46,7%) und 65 Frauen (53,3%).

Das Alter der Empfänger der Nierentransplantation lag zum Zeitpunkt der Transplantation bei $53,0 \pm 12,3$ Jahren. Im Mittel wogen diese $78,7 \pm 14,1$ kg und waren $171,7 \pm 9,2$ cm groß. Die Spender waren zum Zeitpunkt der Transplantation $52,9 \pm 15,7$ Jahre alt und hatten ein mittleres Gewicht von $78,0 \pm 18,4$ kg. Im Mittel maßen die Nierenspender $171,1 \pm 13,2$ cm und hatten einen BMI von $26,3 \pm 4,6$ kg/m².

Sechs Patienten erhielten eine simultane Nieren-Pankreas-Transplantation, was einem Anteil von 4,9% entspricht. Von den insgesamt 122 Spenderorganen wurden 83 (68,0%) als postmortale und 39 (32,0%) als Lebendspende transplantiert. Die warme Ischiämiezeit betrug im Mittel $44,7 \pm 16,7$ min, die kalte Ischiämiezeit $7,8 \pm 5,0$ h.

Das Follow-up nach der Transplantation lag bei $20,2 \pm 9,9$ Monaten.

AB0-Kompatibilität

116 (95,1%) der Nierentransplantationen wurden AB0-kompatibel durchgeführt. Sechs (4,9%) Organe, allesamt Lebendspenden, wurden AB0-inkompatibel transplantiert. Dies entspricht einem Anteil von 15,4% an allen Lebendspenden.

Die Ergebnisse bezüglich Basisparameter, Charakteristika der Spenderorgane und AB0-Kompatibilität sind in Tabelle 4 detailliert aufgeführt.

Tabelle 4: Baseline-Charakteristika des gesamten Patientenkollektivs^b

Alle Patienten (n=122) ^a	
Basisparameter der Empfänger	
Alter - [Jahre]	53,0 ± 12,3
Geschlecht M : F - [n] (%)	85:37 (69,7:30,3)
Gewicht - [kg]	78,7 ± 14,1
Größe - [cm]	171,7 ± 9,2
BMI - [kg/m ²]	26,6 ± 4,0
Basisparameter der Spender	
Alter - [Jahre]	52,9 ± 15,7
Geschlecht M : F – [n] (%)	57:65 (46,7:53,3)
Gewicht - [kg]	78,0 ± 18,4
Größe - [cm]	171,1 ± 13,2
Simultane Nieren- Pankreas-Transplantation - [n] (%)	6 (4,9)
Spenderorgan postmortal : lebend - [n] (%)	83:39 (68:32)
Kalte Ischämie - [h], n=122	7,8 ± 5,0
Warme Ischämie - [min], n=122	44,7 ± 16,7
AB0-Kompatibilität	
Nein (nur Lebendspende) – [n] (%)	6 (4,9)
Ja – [n] (%)	116 (95,1)
Follow-up - [Monate]	20,2 ± 9,9

Die Werte sind, falls nicht anders angegeben als Mittelwert ± SD dargestellt

^a wegen teilweise fehlender Daten stimmt die Anzahl der Beobachtungen nicht für alle Variablen mit der Gesamtzahl der Patienten überein In der linken Spalte ist die korrigierte Fallzahl angegeben.

Immunologisches Profil

Bei 14 Patienten (11,5%) lag eine Full House Situation, also eine komplette Übereinstimmung der HLA-Merkmale vor. Bei sechs Patienten (6,2%) wurde ein Mismatch bezüglich HLA-A, -B, -DR festgestellt, bei 14 Patienten (14,4%) wurden zwei Mismatches, bei 31 Patienten (32,0%) drei Mismatches, bei neun Patienten (9,3%) vier Mismatches, bei 19 Patienten (19,6%) fünf Mismatches und bei vier Patienten (4,1%) sechs Mismatches diagnostiziert. Die Patienten wiesen im Mittel $0,8 \pm 0,7$ HLA-A-Mismatches, $1,1 \pm 0,7$ HLA-B-Mismatches und $1,0 \pm 0,7$ HLA-DR-Mismatches auf. Insgesamt belief sich die durchschnittliche Anzahl der HLA-Mismatches auf $2,9 \pm 1,7$. Bei 25 Patienten wurde der Mismatch nicht bestimmt. Bei 111 der 122 Patienten (91%)

wurden PRA von 0% detektiert. 6 Patienten (4,9%) wiesen zwischen 6% und 85% PRA auf, fünf Patienten (4,1%) PRA von > 85%. Die CDC-PRA-Level lagen zum Zeitpunkt der Transplantation durchschnittlich bei $5,6 \pm 21,2$ %. Die höchsten PRA-Level betragen $13,5 \pm 28,1$ % (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: HLA-Mismatch und PRA

	Alle Patienten (n=122) ^a
Mismatche gesamt	$2,9 \pm 1,7$
HLA-A, n= 97	$0,8 \pm 0,7$
HLA-B, n=97	$1,1 \pm 0,7$
HLA-DR, n=97	$1,0 \pm 0,7$
PRA zum Zeitpunkt der Tx [%], n= 121	$5,6 \pm 21,2$
Höchste PRA [%], n= 121	$13,5 \pm 28,1$

Die Werte sind, falls nicht anders angegeben, als Mittelwert \pm SD dargestellt

^a wegen teilweise fehlender Daten stimmt die Anzahl der Beobachtungen nicht für alle Variablen mit der Gesamtzahl der Patienten überein In der linken Spalte ist die korrigierte Fallzahl angegeben.

Vor der Transplantation wiesen 24 Patienten (19,7%) präformierte donorspezifische Antikörper (DSA) auf. Diese untergliedern sich in DSA der Klasse I (HLA-A, -B und -C) und der Klasse II (HLA-DR, -DQ, -DP). Bei 12 Patienten (9,8%) wurden DSA der Klasse I, bei 19 Patienten (15,6%) DSA der Klasse II und bei 7 Patienten (5,7%) sowohl DSA der Klasse I und II nachgewiesen. Es ergab sich ein kumulativer Mean Fluorescence Intensity (MFI)- Wert von $3983,5 \pm 5701,2$.

Nach Transplantation zeigten sich bei 19 (15,6%) der 122 Patienten donorspezifische Antikörper. Davon waren 8 Patienten (6,6%) mit Klasse-I-, 13 Patienten (10,7%) mit Klasse-II- und 2 Patienten (1,6%) sowohl mit Klasse-I- und -II- Antikörpern. Der MFI betrug $3657,1 \pm 4708,0$. Bei 15 der 19 oben genannten Patienten (12,3% aller Patienten) traten nach der Transplantation de-novo DSA auf, die zu 64,3% der Klasse II zuzuordnen waren (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Donorspezifische Antikörper aller Patienten

Alle Patienten (n=122)

Patienten mit Donorspezifischen Antikörper (DSA) ^a		
Vor Transplantation	Patienten mit DSA gesamt [n] (%)	24 (19,7)
	Repeat mismatch [n] (%)	2 (1,6)
	DSA Klasse I [n] (%)	12 (9,8)
	DSA Klasse II [n] (%)	19 (15,6)
	DSA Klasse I & II zugleich [n] (%)	7 (5,7)
	Kumulativer MFI	3984,5 ± 5701,2
Nach Transplantation	Patienten mit DSA gesamt [n] (%)	19 (15,6)
	DSA Klasse I [n] (%)	8 (6,6)
	DSA Klasse II [n] (%)	13 (10,7)
	DSA Klasse I & II [n] (%)	2 (1,6)
	Kumulativer MFI	3657,1 ± 4708,0
Pat. mit neu aufgetretenen DSA	Klasse I: Klasse II	9: 5

Die Werte sind, falls nicht anders angegeben, als Mittelwert ± SD dargestellt

^a alle angegebenen Werte beziehen sich auf die Anzahl der Patienten mit DSA, nicht auf die Gesamtanzahl aller gemessenen DSA

Immunsuppression

82 (67,2%) der gesamt 122 Patienten erhielten Basiliximab als Induktionstherapie. Bei 39 Patienten (32,0%) wurde die Induktion mit Thymoglobulin durchgeführt. Aufgrund der Teilnahme an einer klinischen Prüfung wurde bei einer Person auf die Induktionstherapie verzichtet.

Wie bereits erwähnt, wurde die Erhaltungstherapie mittels Calcineurininhibitoren (CNI), Mycophenolat-Mofetil (MMF) und Corticosteroiden durchgeführt. In Tabelle 7 sind die Calcineurininhibitor-Spiegel, Mycophenolat-Mofetil- und Corticosteroid-Dosierungen zur Entlassung, drei Monate, 12 Monate, zwei Jahre und drei Jahre nach Transplantation aufgeführt.

Tabelle 7: Erhaltungstherapie des gesamten Patientenkollektivs

		Alle Patienten (n=122) ^a
Tacrolimustalspiegel [ng/ml]	Entlassung (n=122)	10,9 ± 2,7
	3 Monate (n=117)	9,1 ± 2,3
	12 Monate (n=92)	7,0 ± 2,7
	2 Jahre (n=51)	5,4 ± 1,3
	3 Jahre (n=3)	6,1 ± 2,6
Mycophenolat-Mofetil-Dosis [mg]	Entlassung (n=120)	1328,0 ± 318,9
	3 Monate (n=112)	1099,1 ± 404,8
	12 Monate (n=92)	880,2 ± 422,2
	2 Jahre (n=51)	872,9 ± 401,6
	3 Jahre (n=3)	900,0 ± 476,2
Steroiddosis [mg]	Entlassung (n=120)	15,3 ± 3,8
	3 Monate (n=112)	6,2 ± 2,5
	12 Monate (n=92)	3,5 ± 3,7
	2 Jahre (n=51)	3,9 ± 4,4
	3 Jahre (n=3)	3,3 ± 2,9

Die Werte sind als Mittelwert ± SD dargestellt.

^a wegen teilweise fehlender Daten stimmt die Anzahl der Beobachtungen nicht für alle Variablen mit der Gesamtzahl der Patienten überein In der linken Spalte ist die korrigierte Fallzahl angegeben.

3.1.2 Immunologische Risikogruppen im Vergleich

Baseline-Parameter

In der Gruppe der Empfänger mit niedrigem immunologischem Risiko befanden sich 44 Patienten, davon 11 Frauen (25%) und 33 Männer (75%). Die Gruppe mit mittlerem Risiko umfasste 10 weibliche (29,4%) und 24 männliche (70,6%) Patienten, somit insgesamt 34 Personen. Die Gruppe mit hohem Risiko (n=44) wies 16 Frauen (36,4%), sowie 28 Männer (63,6%) auf.

Keiner der Parameter Alter (p=0,219), Geschlecht (p=0,506), Gewicht (p=0,065) oder Größe (p=0,271) zeigte signifikante Unterschiede zwischen den Risikogruppen. (siehe Tabelle 8).

Auch die Basisparameter der Spender wiesen keine signifikanten Unterschiede

zwischen den Risikogruppen auf (siehe Tabelle 8).

Drei der sechs durchgeführten simultanen Nieren-Pankreas-Transplantationen (NPTx) erfolgten bei Patienten mit hohem immunologischem Risiko. Dies entspricht einem Anteil von 6,8% aller Transplantationen in dieser Risikogruppe. In den Gruppen mit mittlerem (n=1; 2,9%) und niedrigem immunologischem Risiko (n=2; 4,5%) wurden zwar weniger NPTx verzeichnet, dieser Unterschied ist jedoch nicht-signifikant (p=0,876).

Mit einer Anzahl von 19 Lebendspenden (43,2%) wurden innerhalb der Patienten mit niedrigem immunologischem Risiko nicht signifikant (p=0,073) mehr Lebendspenden durchgeführt als in der Gruppe mit mittlerem (n=11, 32,4%) und hohem immunologischem Risiko (n=9, 20,5%). Die meisten postmortal entnommenen Spendernieren wurden den Patienten mit hohem Risiko transplantiert (n=35, 79,5%).

Ebenso keine signifikanten Unterschiede ergab die Analyse der Ischämiezeiten. Die kalte Ischämiezeit der Spenderorgane war in der Gruppe mit niedrigem immunologischem Risiko mit $6,8 \pm 5,0$ h nicht signifikant kürzer als in der Gruppe mit mittlerem ($8,1 \pm 5,0$ h) und hohem Risiko ($8,5 \pm 5,0$ h) (p=0,188). Die warme Ischämiezeit lag in allen drei Risikogruppen im Mittel zwischen $42,1 \pm 10,1$ Minuten (mittleres Risiko) und $46,5 \pm 22,4$ Minuten (niedriges Risiko) (p=0,721). (siehe Tabelle 8).

Mit p=0,342 ergeben sich zwischen den Risikogruppen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der AB0-Kompatibilität zwischen Spender und Empfänger (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Baseline-Daten der immunologischen Risikogruppen im Vergleich.

Gesamt (n=122)	Niedriges Risiko (n=44) ^a	Mittleres Risiko (n=34) ^a	Hohes Risiko (n=44) ^a	p-Wert ^b
Basisparameter der Empfänger				
Alter - [Jahre]	54,7 ± 11,9	50,3 ± 13,6 24:10	53,3 ± 11,5 28:16	0,219
Geschlecht M : F - [n] (%)	33:11 (75:25)	(70,6:29,4)	(63,6:36,4)	0,506 ^c
Gewicht - [kg]	77,5 ± 10,3	83,7 ± 15,5	76,1 ± 15,6	0,065
Größe - [cm]	171,8 ± 8,5	173,8 ± 9,2	169,8 ± 9,8	0,271
Basisparameter der Spender				
Alter - [Jahre]	53,7 ± 15,3	54,9 ± 11,8 21:13	50,5 ± 18,5 21:23	0,698
Geschlecht M : F - [n] (%)	15:29 (34,1:65,9)	(61,8:38,2)	(47,7:52,3)	0,052 ^c
Gewicht - [kg]	76,6 ± 18,0	79,9 ± 14,6	78,0 ± 21,6	0,535
Größe - [cm]	170,8 ± 11,8	173,8 ± 9,2	169,6 ± 16,7	0,520
Simultane Nieren- Pankreas-Transplantation - [n] (%)	2 (4,5)	1 (2,9)	3 (6,8)	0,876 ^d
Spenderorgan postmortal : lebend - [n] (%)	25:19 (56,8:43,2)	23:11 (67,6:32,4)	35:9 (79,5:20,5)	0,073 ^c
Kalte Ischämie - [h], n=120	6,8 ± 5,0	8,1 ± 5,0	8,5 ± 5,0	0,188
Warme Ischämie - [min], n=101	46,5 ± 22,4	42,1 ± 10,1	45,0 ± 13,9	0,721
AB0-Kompatibilität				
Nein (nur Lebendspende) - [n] (%)	2 (4,5)	1 (2,9)	3 (6,8)	
Ja - [n] (%)	42 (95,5)	33 (97,1)	41 (93,2)	0,342 ^d
Follow-up - [Monate]	20,5 ± 10,2	22,3 ± 9,5	18,3 ± 9,7	0,171

Die Werte sind, falls nicht anders angegeben als Mittelwert ± SD dargestellt

^a wegen teilweise fehlender Daten stimmt die Anzahl der Beobachtungen nicht für alle Variablen mit der Gesamtzahl der Patienten überein In der linken Spalte ist die korrigierte Fallzahl angegeben.

^b falls nicht anders angegeben mittels Kruskal-Wallis-Test

^c mittels Chi-Quadrat nach Pearson

^d mittels Exakter Test nach Fisher

^f Post-hoc-Test: niedrig vs. mittel: p=0,138, niedrig vs. hoch: p<0,001, mittel vs. hoch: p<0,001

^g Post-hoc Test: niedrig vs. mittel: p=1,000, niedrig vs. hoch: p<0,001, mittel vs. hoch: p<0,001

Immunologisches Profil

Entsprechend der Einteilung der Patienten in immunologische Risikogruppen, die unter anderem nach der Höhe des PRA-Levels erfolgte, lag das höchste gemessene PRA-Level bei solchen mit niedrigerem immunologischem Risiko definitionsgemäß (PRA = 0,0 ± 0,0 %) signifikant niedriger als bei Patienten mit mittlerem (PRA = 10,3

$\pm 19,4\%$, $p=0,003$) und hohem ($PRA = 39,9 \pm 38,5 \%$, $p<0,001$) immunologischem Risiko. Die prozentualen PRA-Werte zum Zeitpunkt der Nierentransplantation unterschieden sich nur zwischen niedrigem Risiko und hohem immunologischem Risiko signifikant ($0,0 \pm 0,0\%$ vs. $14,5 \pm 33,5\%$, $p=0,007$) (siehe Tabelle 9).

Ebenfalls gemäß der Einteilung in Risikogruppen, welche die Einordnung von Patienten mit donorspezifischen Antikörpern vor der Transplantation in die Hochrisiko-Gruppe vorsah, wiesen Organempfänger mit niedrigem oder mittlerem immunologischem Risiko definitionsgemäß weder DSA der Klasse I noch der Klasse II auf. Im Gegensatz dazu hatten $54,4\%$ ($n=24$) der Patienten mit hohem immunologischem Risiko vor Transplantation bereits donorspezifische Antikörper. 12 der Patienten ($27,3\%$) besaßen Klasse-I-DSA, 19 Patienten ($43,2\%$) Klasse-II-DSA, darunter waren 7 Patienten ($15,9\%$) mit sowohl Klasse-I- als auch -II-Antikörpern. Bei $4,5\%$ ($n=2$) zeigte sich ein HLA repeat mismatch. Der Mean Fluorescence Intensity- Wert wurde mit $3984 \pm 5701,2$ gemessen.

Die Prozentangaben in Klammern beziehen sich auf die jeweilige Risikogruppe.

Die Anzahl der Mismatches unterschied sich zwischen den drei Risikogruppen weder bezüglich der gesamten Mismatchanzahl ($p=0,080$), noch der HLA-A- ($p=0,528$), HLA-B- ($p=0,041$) oder HLA-DR-Mismatches ($p=0,308$) signifikant. Obwohl der Kruskal-Wallis-Test einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der HLA-B-Mismatche anzeigte, ergab ein durchgeführter Post-hoc-Test keine Signifikanz. Dennoch war die Anzahl sowohl der HLA-A- ($0,9 \pm 0,8$), HLA-B- ($1,4 \pm 0,8$) und HLA-DR-Mismatche ($1,2 \pm 0,7$) bei den Patienten in der Niedrigrisiko-Gruppe am höchsten, wohingegen die Hochrisikogruppe mit durchschnittlich $0,7 \pm 0,8$ HLA-A-, $1,0 \pm 0,7$ HLA-B- und $1,0 \pm 0,7$ HLA-DR-Mismatches die wenigsten Mismatches aufwies (siehe Tabelle 9).

Wie oben erwähnt, wiesen nach Transplantation 19 der 122 Patienten donorspezifische Antikörper auf. Die meisten Patienten ($n=14$; entsprechend 74% aller Patienten mit post-Tx-DSA) kamen aus der Gruppe mit hohem immunologischem Risiko. In dieser Gruppe hatten je 7 Patienten Klasse-I- und Klasse-II-DSA. Zwei Patienten zeigten sowohl Klasse-I- als auch Klasse-II-DSA.

Tabelle 9: Immunologische Baseline-Charakteristika im Vergleich zwischen den Risikogruppen

Gesamt (n=122)	Niedriges Risiko (n=44) ^a	Mittleres Risiko (n=34) ^a	Hohes Risiko (n=44) ^a	p-Wert ^b
HLA-Mismatch				
Mismatche gesamt	3,5 ± 1,9	2,6 ± 1,5	2,7 ± 1,7	0,080
HLA-A, n=97	0,9 ± 0,8	0,8 ± 0,7	0,7 ± 0,8	0,528
HLA-B, n=97	1,4 ± 0,8	0,9 ± 0,7	1,0 ± 0,7	0,041 ^c
HLA-DR, n=97	1,2 ± 0,7	0,9 ± 0,6	1,0 ± 0,7	0,308
PRA zum Zeitpunkt der Tx [%], n= 121	0,0 ± 0,0	1,6 ± 7,1	14,5 ± 33,5	0,009 ^d
Höchste PRA [%], n= 121	0,0 ± 0,0	10,3 ± 19,4	29,9 ± 38,5	<0,001 ^e

Die Werte sind, falls nicht anders angegeben als Mittelwert ± SD dargestellt

^a wegen teilweise fehlender Daten stimmt die Anzahl der Beobachtungen nicht für alle Variablen mit der Gesamtzahl der Patienten überein In der linken Spalte ist die korrigierte Fallzahl angegeben.

^bKruskal-Wallis-Test

^c Post-hoc Test (Dunn-Bonferroni-Test): niedrig vs. hoch: p=0,092, niedrig vs. mittel: p=0,076, mittel vs. hoch: p=1,000

^d Post-hoc-Test: niedrig vs. mittel: p=0,620, niedrig vs. hoch: p=0,007, mittel vs. hoch: p=0,325

^e Post-hoc-Test: niedrig vs. mittel: p=0,003, niedrig vs. hoch: p<0,001, mittel vs. hoch: 0,203

Immunsuppression

Die Patienten sollten entsprechend ihrem immunologischen Risiko entweder Basiliximab oder Thymoglobulin zur Induktionstherapie erhalten. Bei 90,9% (n=40) der Patienten mit niedrigem Risiko wurde dies eingehalten, indem sie mit dem monoklonalen CD-25-Antikörper Basiliximab behandelt wurden. In einem Fall (2,3%) wurde aufgrund einer klinischen Prüfung auf eine Induktionstherapie verzichtet, drei Patienten (6,9%) wurde Thymoglobulin verabreicht. In der Gruppe der Patienten mit mittlerem immunologischem Risiko erhielten 97,1% (n=33) Basiliximab als Induktionstherapie. Thymoglobulin wurde in einem Fall eingesetzt (2,9%). Korrespondierend zum geplanten Regime wurde 79,5% (n=35) der Patienten mit hohem immunologischem Risiko mit Thymoglobulin therapiert, während 20,5% (n=9) Basiliximab erhielten.

Die Erhaltungstherapie wurde in allen Fällen mit einem Calcineurininhibitor durchgeführt. Unter anderem zur Entlassung (p=0,698), 3 Monate (p=0,748), 12 Monate (p=0,880), 2 Jahre (p=0,220) und 3 Jahre (p=0,368) nach Transplantation wurden die Calcineurininhibitor-Spiegel kontrolliert. Zu den oben genannten Zeitpunkten unterscheiden sich die CNI-Spiegel unter den drei immunologischen Risikogruppen nicht signifikant.

Patienten mit hohem immunologischem Risiko erhielten zur Entlassung und 3 Monate nach Transplantation eine signifikant höhere tägliche Dosis an Mycophenolat-Mofetil als Patienten mit mittlerem bzw. niedrigem immunologischem Risiko.

Zum Zeitpunkt 3 (p=0,004) und 12 Monate (p=0,001) post-Tx wurden Patienten mit hohem immunologischem Risiko mit einer signifikant höheren täglichen Dosierung von Steroiden behandelt als Patienten mit niedrigem immunologischem Risiko (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Immunsuppression im Vergleich zwischen den immunologischen Risikogruppen

	Niedriges Risiko (n=44) ^a	Mittleres Risiko (n=34) ^a	Hohes Risiko (n=44) ^a	p-Wert ^b	
Tacrolimus- talspiegel [ng/ml]	Entlassung (n=122)	11,3 ± 2,9	10,6 ± 2,7	10,7 ± 2,5	0,698
	3 Monate (n=117)	9,0 ± 1,9	9,1 ± 2,8	9,2 ± 2,3	0,748
	12 Monate (n=92)	6,7 ± 2,2	7,3 ± 3,9	7,0 ± 2,1	0,880
	2 Jahre (n=51)	5,6 ± 1,5	4,9 ± 1,3	5,6 ± 1,0	0,220
	3 Jahre (n=3)	4,9	4,3	9,0	0,368
Myco- phenolat- Mofetil-Do- sis [mg]	Entlassung (n=120)	1236,2 ± 356,5	1283,5 ± 332,8	1450,0 ± 224,0	<0,001 ^c
	3 Monate (n=112)	1046,7 ± 429,7	1035,8 ± 369,0	1202,5 ± 396,8	0,012 ^d
	12 Monate (n=92)	743,6 ± 449,8	971,4 ± 382,5	942,3 ± 401,1	0,034 ^e
	2 Jahre (n=51)	873,7 ± 422,1	845,6 ± 351,1	907,1 ± 458,3	0,902
	3 Jahre (n=3)	540,0	720	1440,0	0,368
Steroiddosis [mg]	Entlassung (n=120)	14,7 ± 4,1	14,7 ± 2,7	16,2 ± 4,1	0,375
	3 Monate (n=112)	5,7 ± 3,2	5,8 ± 1,6	7,1 ± 2,2	0,004 ^f
	12 Monate (n=92)	2,9 ± 5,5	3,2 ± 2,3	4,5 ± 1,6	0,001 ^g
	2 Jahre (n=51)	3,9 ± 6,8	3,6 ± 2,3	4,1 ± 1,9	0,326
	3 Jahre (n=3)	0	5,0	5,0	0,368

Die Werte sind, falls nicht anders angegeben, als Mittelwert ± SD dargestellt

^a wegen teilweise fehlender Daten stimmt die Anzahl der Beobachtungen nicht für alle Variablen mit der Gesamtzahl der Patienten überein. In der linken Spalte ist die korrigierte Fallzahl angegeben.

^b mittels Kruskal-Wallis-Test

^c Post-hoc-Test: niedrig vs. mittel: p=0,614, niedrig vs. hoch: p<0,001, mittel vs. hoch: p=0,018

^d Post-hoc-Test: niedrig vs. mittel: p=1,000, niedrig vs. hoch: p=0,023, mittel vs. hoch: p=0,045

^e Post-hoc-Test: niedrig vs. mittel: p=0,095, niedrig vs. hoch: p=0,063, mittel vs. hoch: p=1,000

^f Post-hoc-Test: niedrig vs. mittel: p=1,000, niedrig vs. hoch: p=0,004, mittel vs. hoch: p=0,094

^g Post-hoc-Test: niedrig vs. mittel: p=0,402, niedrig vs. hoch: p=0,001, mittel vs. hoch: p=0,10

3.2 Outcome

3.2.1 Kreatinin, eGFR und Albuminurie

Die Patienten der drei immunologischen Risikogruppen unterschieden sich zu keinem der gemessenen Zeitpunkte signifikant hinsichtlich der klinischen Outcome-Parameter Kreatinin, eGFR und Albuminurie (siehe Tabelle 11). Insbesondere die Kreatinin-Werte und die ermittelte eGFR lagen in allen drei Gruppen zu allen Zeitpunkten auf einem ähnlichen Niveau.

Tabelle 11: Klinischer Outcome der Patienten in den drei Risikogruppen

		Niedriges Risiko (n=44)	Mittleres Risiko (n=34)	Hohes Risiko (n=44)	p-Wert ^c
Kreatinin- Spiegel im Serum [mg/dl]	14 Tage (n=122)	2,6 ± 1,8	2,2 ± 0,9	2,5 ± 1,7	0,967
	3 Monate (n=117)	1,7 ± 0,7	1,7 ± 0,4	1,7 ± 0,6	0,342
	6 Monate (n=108)	1,7 ± 0,7	1,7 ± 0,7	1,7 ± 0,9	0,594
	12 Monate (n=93)	1,7 ± 0,8	1,7 ± 0,6	1,7 ± 0,7	0,943
	2 Jahre (n=51)	2,0 ± 1,4	2,0 ± 1,2	2,1 ± 1,6	0,777
	3 Jahre (n=3)	2,0	1,6	1,0	0,368
eGFR [ml/min]	14 Tage (n=122)	35,1 ± 17,0	35,8 ± 14,6	35,9 ± 20,5	0,911
	3 Monate (n=117)	46,9 ± 16,5	43,6 ± 12,8	48,4 ± 18,6	0,567
	6 Monate (n=108)	48,7 ± 20,3	46,6 ± 16,1	51,0 ± 20,5	0,801
	12 Monate (n=93)	48,2 ± 19,9	49,5 ± 17,8	49,9 ± 20,5	0,916
	2 Jahre (n=51)	46,3 ± 23,7	44,3 ± 20,6	45,4 ± 24,2	0,980
	3 Jahre (n=3)	28,0	50,0	84,0	0,368
Albumin- urie [mg/gKrea]	14 Tage (n=120)	252,0 ± 350,0	186,5 ± 256,6	185,0 ± 337,9	0,244
	3 Monate (n=112)	139,2 ± 408,2	76,7 ± 180,2	76,1 ± 119,0	0,677
	6 Monate (n=99)	103,6 ± 264,5	65,8 ± 118,7	66,8 ± 68,0	0,335
	12 Monate (n=83)	183,8 ± 453,3	136,9 ± 351,8	50,1 ± 63,1	0,546
	2 Jahre (n=46)	106,7 ± 220,7	707,0 ± 2417,6	61,1 ± 48,1	0,943
	3 Jahre (n=3)	23,8	255,0	6,7	0,368

Die Werte sind, falls nicht anders angegeben, als Mittelwert ± SD dargestellt

^a wegen teilweise fehlender Daten stimmt die Anzahl der Beobachtungen nicht für alle Variablen mit der Gesamtzahl der Patienten überein. In der linken Spalte ist die korrigierte gesamte Fallzahl angegeben.

^c mittels Kruskal-Wallis-Test

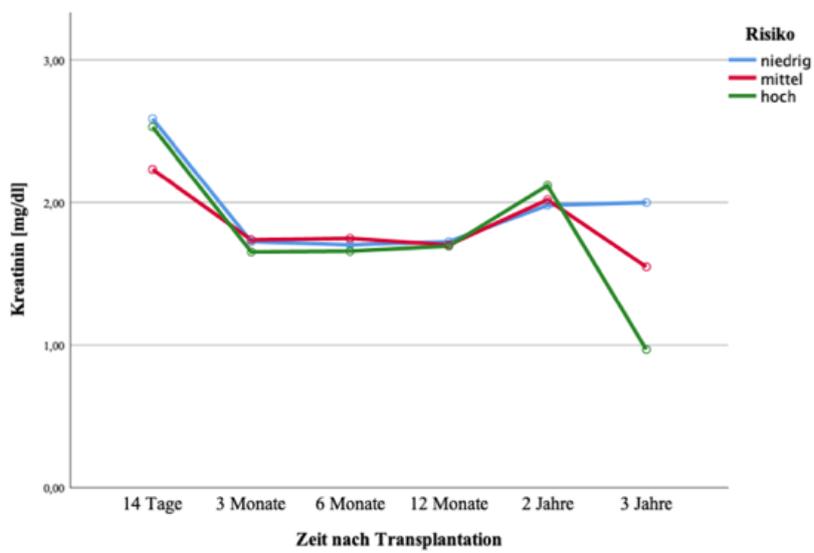
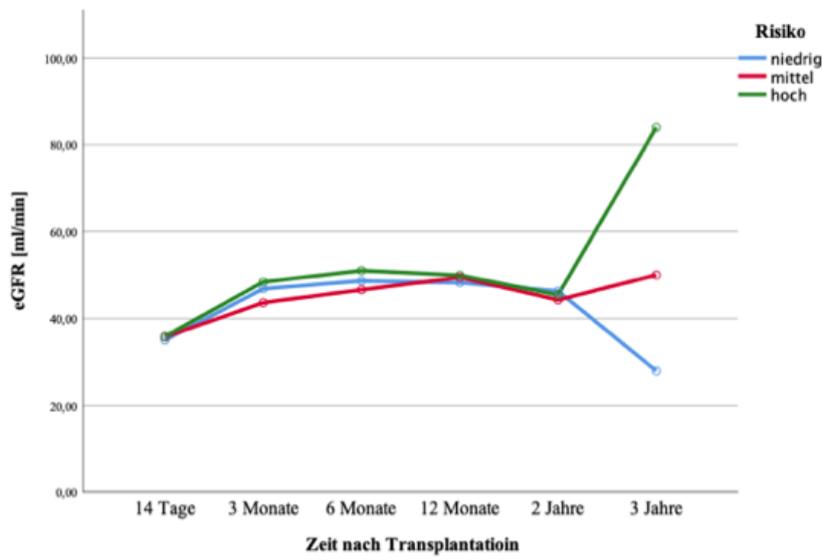
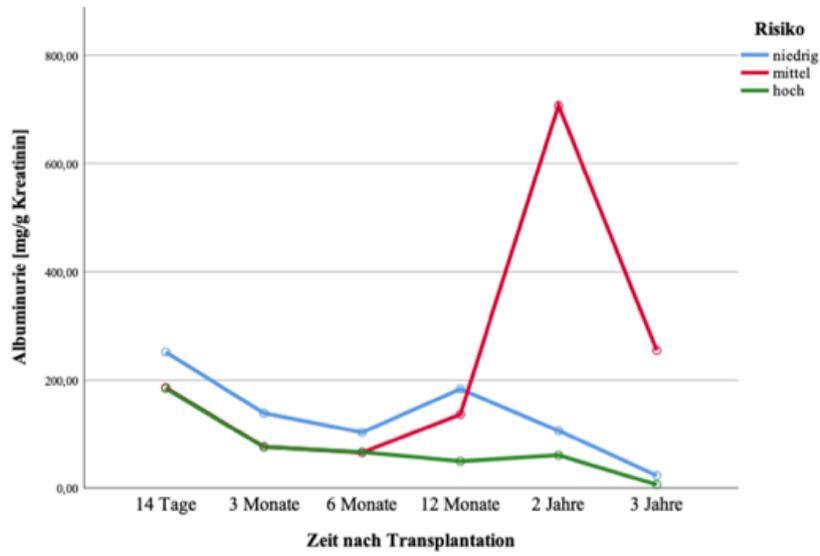


Abbildung 4: Zeitlicher Verlauf von Kreatinin, eGFR und Albuminurie der drei Risikogruppen im Vergleich, Quelle: eigene Darstellung.

Bis zwei Jahre nach Transplantation zeigte sich ein weitgehend ähnlicher Verlauf der Parameter Serum-Kreatininspiegel, eGFR und Albuminurie zwischen den drei Risikogruppen. Signifikante Unterschiede konnten ebenso nicht berechnet werden. Die ausgeprägte Albuminurie der mittleren Risikogruppe kann aufgrund eines einzelnen Ausreißers erklärt werden und führte ebenso zu keiner Signifikanz. Bei einer Stichprobenzahl von 3 Patienten nach 3 Jahren ist der Kurvenverlauf von Albuminurie, Kreatinin und eGFR hier nicht als re-

3.2.2 CMV- und BKV-Infektion

Weder hinsichtlich der Anzahl und des Anteils noch hinsichtlich des Titers von CMV- bzw. BKV-Infektion ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den immunologischen Risikogruppen. Auch die Zeitpunkte der Erstinfektion und die Zeitpunkte des ersten negativen Titers unterscheiden sich nicht signifikant (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: CMV- und BKV-Infektionen der Patienten in den Risikogruppen

Risiko	Niedrig (n=44)	Mittel (n=34)	Hoch (n=44)	p-Wert ^a
CMV-Infektion				
Bestätigte Infektion – [n] (%)	16 (36,4%)	10 (29,4%)	13 (29,5%)	0,804 ^b
Titer Erstdiagnose	$2,2 \times 10^3 \pm 5,2 \times 10^3$	$3,9 \times 10^4 \pm 6,7 \times 10^4$	$1,5 \times 10^3 \pm 1,6 \times 10^3$	0,176
Zeitpunkt Erstdiagnose [Monate]	$3,7 \pm 3,9$	$4,1 \pm 3,6$	$4,1 \pm 3,6$	0,773
Zeitpunkt des ersten negativen Titers [Monate]	$5,5 \pm 4,8$	$5,6 \pm 4,7$	$6,1 \pm 4,6$	0,827
BKV-Infektion				
Bestätigte Infektion – [n] (%)	5 (11,4%)	6 (17,6%)	6 (13,6%)	0,758 ^c
Titer Erstdiagnose	$8,8 \times 10^4 \pm 9,6 \times 10^4$	$1,1 \times 10^4 \pm 1,8 \times 10^4$	$9,2 \times 10^5 \pm 2,1 \times 10^6$	0,134
Zeitpunkt Erstdiagnose [Monate]	$3,7 \pm 2,1$	$4,9 \pm 6,7$	$5,3 \pm 2,2$	0,149
Zeitpunkt des ersten negativen Titers [Monate]	$9,8 \pm 1,9$	$10,3 \pm 0,4$	9,0	0,613
Patienten mit Decoy-Zellen im Urin [n] (%)	9 (20,5%)	10 (29,4%)	13 (29,5%)	0,575 ^b
Prozentsatz der Decoyzellen [%]	$18,9 \pm 14,3$	$27,5 \pm 25,0$	$8 \pm 34,4$	0,654

Die Werte sind, falls nicht anders angegeben als Mittelwert \pm SD dargestellt

^a Kruskal-Wallis-Test

^c Exakter-Fisher-Test

^b Chi-Quadrat-Test nach Pearson

3.2.3 Entwicklung von De-novo-DSA (dnDSA)

Nach der Transplantation entwickelten zwei der Niedrig-Risiko-Patienten (4,5%, MFI=1683,5 ± 417,9) und drei (8,8%, MFI=1689,0 ± 1888,9) derer mit mittlerem immunologischem Risiko dnDSA. Dabei handelte es sich in allen fünf Fällen um donorspezifische Antikörper der HLA-Klasse II. Innerhalb der Gruppe mit hohem immunologischem Risiko traten mit 10 Fällen signifikant häufiger dnDSA auf. (22,7%, p=0,035). Davon waren fünf der Klasse I und vier der Klasse II zuzuordnen. In einem Fall kam es zur Entstehung von sowohl Klasse-I- und -II-DSA. In Summe konnten 9 dnDSA der Klasse II und 5 dnDSA der Klasse I festgestellt werden. Der MFI betrug durchschnittlich 4360,7 ± 5301,1. Der MFI der drei Risikogruppen unterscheidet sich mit p=0,286 nicht signifikant. In 12 Fällen waren die dnDSA bereits nach 3 Monaten nach Transplantation nachweisbar, in 3 Fällen erst nach 12 Monaten.

3.3 Rejektionen

3.3.1 Rejektionen des gesamten Patientenkollektivs

Die Analyse der Rejektionen erfolgte anhand der histopathologischen Untersuchung von Biopsien der transplantierten Nieren. Hintergrund der Biopsien waren entweder Protokollbiopsien nach 14 Tagen und 3 Monaten oder der klinische Verdacht auf eine Abstoßungsreaktion, z.B. bei ungenügendem Abfall der Retentionsparameter oder einer insuffizienten Diurese. Bei zwölf Patienten wurde aufgrund von Kontraindikationen auf eine Biopsie verzichtet.

Als Grundlage der Analyse dient die BANFF-Klassifikation, Update 2017 (62).

Nach Ausschluss der zwölf Patienten ohne durchgeführte Biopsie bezieht sich der folgende Abschnitt auf eine Gesamtzahl von 110 Patienten.

Insgesamt entwickelten 13 der 110 (11,8%) eingeschlossenen Patienten eine Abstoßungsreaktion, darunter fünf Frauen (13,5% aller Frauen) und acht Männer (9,4% aller Männer). Diese untergliederten sich in vier Patienten mit antikörpervermittelter Abstoßung (ABMR) und 9 Patienten mit Borderline- oder zellulärer Abstoßung (TCMR). Letztere Gruppe wird im Folgenden nach der BANFF-Klassifikation zusätzlich in Rejektion vom Borderline-Typ (Kategorie 3 nach BANFF), und T-Zell-vermittelter Abstoßung (Kategorie 4 nach BANFF) Grad IA und IIA aufgeteilt. Grad IB, IIB und III wurden bei keinem der Patienten unseres Patientenkollektivs diagnostiziert. Sechs der 13 Patient/innen entwickelten im Verlauf mindestens eine weitere

Abstoßungsreaktion. Bei eine/r dieser Patienten wurde in vier Biopsien eine Rejektion der Klasse IA diagnostiziert. Außerdem wurden in einem weiteren Fall drei Biopsien mit Zeichen einer Abstoßung der Klasse IA und IIA dokumentiert. Bei vier Patienten wurde in jeweils zwei Biopsien eine Abstoßung festgestellt. In drei Fällen handelte es sich um Borderline-Rejektionen bzw. TCMR, in einem Fall um zwei Episoden antikörpervermittelter Abstoßung. Die Gesamtzahl der Biopsien mit Nachweis einer Rejektion lag somit insgesamt bei 22 Fällen (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Einordnung aller Biopsien mit Nachweis einer Rejektion nach der BANFF-Klassifikation

n (gesamt) =22		[n] (%)
BANFF		^a
Kategorie 2:		5
AMR		(22,7)
Kategorie 3:		4
Borderline		(18,2)
Kategorie 4:	Ge-	13
TCMR	samt	(59,1)
	IA	10
		(45,5)
	IIA	3
		(13,6)

^a die Angaben in Klammern entsprechen dem prozentualen Anteil an der Gesamtzahl der Rejektionen

Die meisten Abstoßungen ereigneten sich in den ersten 30 Tagen nach Transplantation (n=10, 45,5%), davon konnten vier der antikörpervermittelten Abstoßung, zwei der Kategorie Borderline-Rejektion und je zwei dem Grad IA und IIA zugeordnet werden. Sowohl im Zeitintervall 30-100 Tage als auch in den Zeiträumen 100 Tage bis ein Jahr und über ein Jahr nach Transplantation wurden je vier Rejektionen verzeichnet. Nur eine dieser zwölf Abstoßung war antikörpervermittelt und stellte die zweite Abstoßungsreaktion desselben Typs des/derselben Patient/in dar. Aufzuführen ist außerdem, dass alle vier Rejektionen in der Periode über ein Jahr nach Transplantation nur einer Person zugerechnet werden konnten. Diese erfüllte in vier Biopsien zu den Zeitpunkten 944, 958, 1118 und 1147 Tagen post-Tx die Kriterien einer TCMR Grad IA.

3.3.2 Rejektionen der immunologischen Risikogruppen im Vergleich

Um der Frage nachzugehen, inwiefern die Vorimmunisierung Auswirkungen auf das Auftreten von Abstoßungen hat, wurden die Anzahl und die Art der Rejektionen unter den immunologischen Risikogruppen untersucht. Auf die Bestimmung der Signifikanz der Unterschiede wird aufgrund der niedrigen Fallzahl verzichtet.

In der Gruppe mit hohem immunologischem Risiko wurden sowohl die meisten Patienten mit einer Rejektion diagnostiziert als auch die höchste Gesamtzahl an Rejektionen festgestellt. Dies entspricht sechs der 13 Patienten mit Abstoßung im Follow-up (46,1% an allen Patienten mit Rejektion) und zehn der 22 insgesamt in einer Biopsie gesicherten Abstoßungsreaktion (45,5% aller Abstoßungsreaktionen).

Im Vergleich dazu wurde bei vier Patienten mit niedrigem (30,8% aller Patienten mit Rejektion) und drei Patienten mit mittlerem immunologischem Risiko (23,1% aller Patienten mit Rejektion) eine Abstoßung festgestellt.

Zwei der insgesamt vier Patienten mit Antikörper-vermittelter Abstoßung konnten der Hochrisikogruppe zugeordnet werden, während nur jeweils ein Patient mit niedrigem bzw. mittlerem Risiko eine oder mehrere Antikörper-vermittelte Rejektionen erlitt.

Bei den restlichen neun Patienten mit Rejektion im betrachteten Zeitraum wurde eine Borderline- bzw. zelluläre Abstoßung diagnostiziert. Die meisten Patienten (n=4) stammen aus der Gruppe mit hohem immunologischem Risiko, drei aus der Gruppe mit niedrigem und zwei aus der Gruppe mit mittlerem Risiko.

Bei manchen Patienten wurden in mehr als einer Biopsie Zeichen einer Rejektion diagnostiziert, die zum Teil unterschiedlichen Abstoßungstypen zuzuordnen waren. Deshalb wurde ebenfalls die Gesamtzahl aller positiven Biopsien ausgewertet. Die folgende Tabelle zeigt die Gesamtzahl aller in Biopsien gesicherter Rejektionen aufgeteilt nach Zeitpunkt und histologischer Klassifikation.

Tabelle 14: Rejektionen der Risikogruppen im Vergleich

Gesamtzahl der Abstoßungen (n=22)		Niedriges Risiko (n=9) [n] (%)		Mittleres Risiko (n=3) [n] (%)		Hohes Risiko (n=10) [n] (%)	
BANFF							
0-30d	Kategorie 2: AMR		1		1		2
	Kategorie 3: Borderline		0		2		0
	Kategorie 4: TCMR	IA	1		0		1
		IIA	1		0		1
30-100d	Kategorie 2: AMR		0		0		0
	Kategorie 3: Borderline		0		0		1
	Kategorie 4: TCMR	IA	2		0		0
		IIA	1		0		0
101-365d	Kategorie 2: AMR		1		0		0
	Kategorie 3: Borderline		1		0		0
	Kategorie 4: TCMR	IA	1		0		1
		IIA	0		0		0
>365d	Kategorie 2: AMR		0		0		0
	Kategorie 3: Borderline		0		0		0
	Kategorie 4: TCMR	IA	0		0		4
		IIA	0		0		0
Alle Zeiträume	Kategorie 2: AMR		2 (22,2)		1 (0,33)		2 (20,0)
	Kategorie 3: Borderline		1 (11,1)		2 (0,66)		1 (10,0)
	Kategorie 4: TCMR	IA	4 (44,4)		0		6 (60,0)
		IIA	2 (22,2)		0		1 (10,0)

Alle Prozentangaben in Klammern entsprechen dem prozentualen Anteil der jeweiligen Rejektion(en) an der Gesamtzahl aller Rejektionen derjenigen Gruppe.

3.4 Rejektionen und DSA

3.4.1 Auftreten von Rejektionen hinsichtlich DSA-Klassen

Vier der insgesamt 24 Personen mit DSA und 9 der 90 Personen ohne DSA vor Transplantation (16,7% vs. 10,0%, $p=0,216$) erlitten eine Rejektion. Die DSA von drei der vier Patienten mit präformierten DSA konnten der Klasse II zugeordnet werden, der vierte Patient wies sowohl Klasse I- als auch Klasse II-DSA auf.

Bei fünf der gesamt 19 Patienten mit DSA nach Transplantation, unabhängig davon, ob prä-Tx bereits DSA vorhanden waren oder ob diese de-novo entstanden sind, wurde eine Abstoßung diagnostiziert (26,3%). Im Vergleich dazu hatten 9,5% der Patienten ohne post-Tx-DSA eine Abstoßung ($p=0,064$). Zwei dieser Patienten hatten

nach Transplantation Klasse-I-DSA, bei drei wurden Klasse-II-DSA festgestellt.

Insgesamt kam es in 15 Fällen zum Auftreten von de-novo-DSA. In einem Drittel (n=5) dieser Fälle konnte im Follow-up eine Rejektion diagnostiziert werden. Dabei handelte es sich um zwei antikörpervermittelte Abstoßungen (1x de-novo-DSA der Klasse II, 1x Klasse-I-DSA) und drei zelluläre bzw. Borderline-Rejektionen (2x Klasse-II-DSA, 1x Klasse-I-DSA). Bei Patienten ohne dnDSA erlitten 8,1% eine Abstoßung. Mit einem p-Wert von 0,021 traten Rejektionen signifikant häufiger bei Patienten mit dnDSA auf als bei Patienten ohne. Der kumulative MFI der Patienten mit Rejektion und de-novo-DSA wurde nach Transplantation mit 5390 ± 8702 ermittelt.

Bei 16 der 81 Patienten (20%) ohne Rejektion waren vor Transplantation DSA nachweisbar. Bei neun der Patienten ohne Rejektion entstanden de-novo DSA mit einem kumulativem post-Tx MFI von 2943 ± 2198 . Bei sieben Personen waren trotz vor Transplantation vorhandener DSA post-Tx keine donorspezifischen Antikörper mehr vorhanden. Der kumulative MFI der Patienten ohne Rejektion lag vor Transplantation bei $5180,8 \pm 6636$ und sank auf 3195 ± 2506 nach Transplantation.

3.4.2 DSA im Rahmen der Rejektionsarten

Bezüglich der AMR wurde bei einer von 24 Personen mit präformierten DSA vs. 3 von 98 Patienten ohne präformierte DSA (4% vs. 3%) im Follow-up eine AMR diagnostiziert. Die DSA entsprachen dabei der Klasse II. Nach Transplantation konnten bei dieser Person de-novo-DSA Klasse I mit einem 125-fachen Anstieg des MFI (von 166 bis auf 20.836) nachgewiesen werden. Bei einer weiteren Person mit AMR im Verlauf traten de-novo DSA der Klasse II auf. Gesamt konnten folglich bei 2 von 15 Personen (13,3%) mit dnDSA vs. 2 von 107 Personen ohne dnDSA (1,9%) eine AMR nachgewiesen werden. Dies entspricht einer 7-fach höheren Rate an AMR bei Patienten mit dnDSA als bei Patienten ohne. Obwohl durch die niedrige Stichprobenzahl nur eine begrenzte Aussagekraft besitzt, wird dennoch deutlich, dass in unseren Untersuchungen das Auftreten von dnDSA ein Risikofaktor für die AMR darstellt.

Der durchschnittliche MFI der DSA der Patienten mit AMR lag post-Tx bei 11.408 ± 13.334 . Prä-Tx wurde der kumulative MFI, entsprechend des MFI der einen Person mit prä-Tx DSA, mit 166 gemessen. Alle antikörpervermittelten Rejektionen, abgesehen von einer zweiten AMR einer Person, ereigneten sich in den ersten 30 Tagen nach Transplantation.

Im Gegensatz zur AMR traten mit 12,5% aller Patienten (n=3) mit prä-Tx-DSA und 6,1% (n=6) aller Patienten ohne prä-Tx-DSA bei Patienten mit präformierten DSA doppelt so häufig TCMR oder Borderline-Rejektionen auf als bei Patienten ohne DSA vor Transplantation. Hinsichtlich der nach Transplantation neu entstandenen DSA war diese Beobachtung deutlicher ausgeprägt, Patienten mit dnDSA (n=3; 20%) entwickelten knapp viermal so häufig eine TCMR oder Borderline-Rejektion als Patienten ohne dnDSA 6 (5,6%). Der kumulative MFI lag durchschnittlich bei 2146 ± 1377 prä-Tx und 1211 ± 409 post-Tx.

Auffällig ist zudem, dass der MFI der DSA der Patienten ohne Rejektion und der Patienten mit zellulärer bzw. Borderline-Rejektion nach Transplantation sinkt. Im Gegensatz dazu steigt der MFI der Patienten mit Antikörper-vermittelter Rejektion stark an. Die Ergebnisse sind in Abbildung 5 dargestellt.

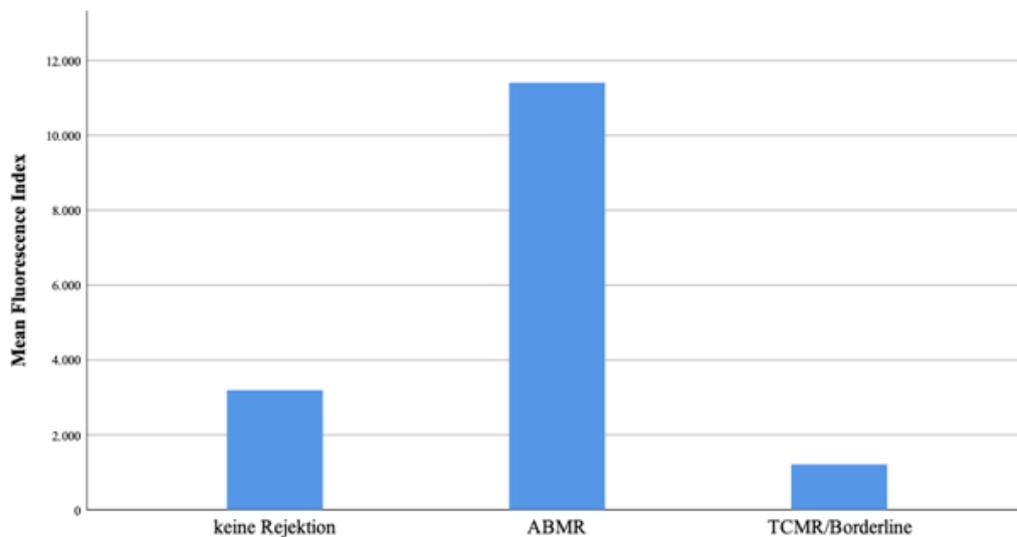
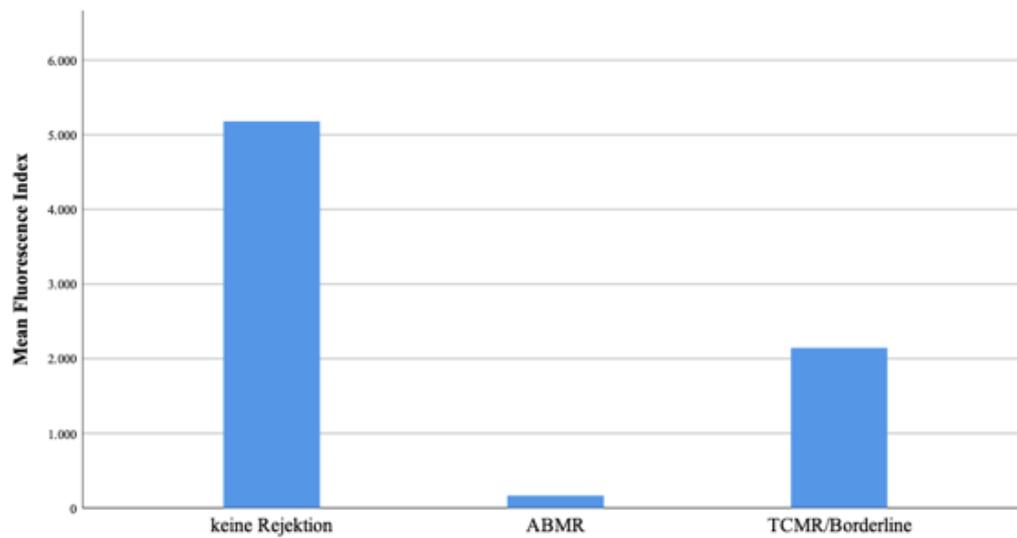


Abbildung 5: Mean Fluorescence Intensity der donorspezifischen Antikörper vor und nach Transplantation im Vergleich zwischen den Rejektionsarten bzw. ohne Rejektion, Quelle: eigene Darstellung.

Das obere Diagramm stellt den MFI vor Transplantation, das untere Diagramm den MFI nach Transplantation dar. Während der MFI der DSA der Patienten ohne Rejektion und der Patienten mit zellulärer bzw. Borderline-Rejektion nach Transplantation sank, stieg der MFI der Patienten mit Antikörper-vermittelter Rejektion stark an. Aufgrund der niedrigen Stichprobenanzahl wurde auf die Bestimmung der Signifikanz und somit auf die Darstel-

3.5 Einflüsse und Auswirkungen von BAFF

BAFF gilt, wie in der Einleitung erwähnt, unter anderem als Überlebens- und Reifungsfaktor für B-Zellen und Plasmazellen, Induktor des Klassenwechsels von B-Zellen und kostimulierender Faktor bei der Aktivierung der T-Lymphozyten (89,91,98,101). Es erfolgte die Analyse möglicher Einflussfaktoren auf die Höhe des BAFF-Spiegels und dessen Auswirkungen.

3.5.1 BAFF-Expression der immunologischen Risikogruppen im Vergleich

Um herausfinden zu können, ob vorimmunisierte Patienten bereits kurz nach Transplantation höhere BAFF-Spiegel aufweisen als Patienten ohne Vorimmunisierung und ob sich diese eventuell vorhandenen Unterschiede im Laufe des Follow-ups ausgleichen, wurden die BAFF-Werte zu den Zeitpunkten 14 Tage, 3 Monate und 12 Monate post-Tx der drei immunologischen Risikogruppen analysiert.

Zum Zeitpunkt 14 Tage lag der BAFF-Wert der Patienten mit hohem immunologischem Risiko bei $544,8 \pm 251,9$ pg/ml und stieg auf $828,5 \pm 623,0$ pg/ml nach 3 Monaten und $1018,8 \pm 610,5$ pg/ml nach 12 Monaten. Die BAFF-Expression der Hochrisikogruppe war 14 Tage post-Tx signifikant höher als die der Gruppe mit mittlerem immunologischem Risiko ($400,1 \pm 212,1$ pg/ml; $p=0,001$). 3 Monate post-Tx betrug der BAFF-Spiegel der Gruppe mit mittlerem immunologischem Risiko $677,4 \pm 329,0$ pg/ml, 12 Monate post-Tx $890,7 \pm 252,5$ pg/ml. Der Mittelwert der BAFF-Konzentration der Gruppe mit niedrigem immunologischem Risiko lag nach 14 Tagen bei $459,5 \pm 189,7$ pg/ml, nach 3 Monaten bei $647,5 \pm 353,1$ pg/ml und nach 12 Monaten bei $767,0 \pm 248,4$ pg/ml (siehe Tabelle 15 und Abbildung 7). Während der BAFF-Wert der Gruppe mit mittlerem immunologischem Risiko kurz nach Transplantation noch am niedrigsten lag, nahm dieser insgesamt um 123% im Beobachtungszeitraum zu und zeigte somit den größten Anstieg der drei Risikogruppen. 3 und 12 Monate nach Transplantation lag der Wert der mittleren Risikogruppe über dem Wert der Niedrig-Risikogruppe. Der BAFF-Spiegel der Gruppe mit niedrigem Risiko zeigte einen Anstieg von 67%, der BAFF-Spiegel der Hochrisikogruppe einen Anstieg von 87% (siehe Abbildung 6).

3 Monate ($p=0,335$) bzw. 12 Monate ($p=0,141$) nach Transplantation zeigten sich hinsichtlich des BAFF-Spiegels keine signifikanten Unterschiede zwischen den immunologischen Risikogruppen. (siehe Tabelle 15 und Abbildung 7).

Tabelle 15: BAFF-Expression der immunologischen Risikogruppen im Vergleich

	Niedriges Risiko (n=44) ^a	Mittleres Risiko (n=34) ^a	Hohes Risiko (n=44) ^a	p-Wert ^b
BAFF [pg/ml]				
14 Tage, n=118	459,9 ± 189,7	400,1 ± 212,1	544,8 ± 251,9	0,002 ^c
3 Monate, n=117	647,5 ± 353,1	677,4 ± 329,0	828,5 ± 623,0	0,325
12 Monate, n=90	767,0 ± 248,4	890,7 ± 252,5	1018,8 ± 610,5	0,138

Die Werte sind, falls nicht anders angegeben als Mittelwert ± SD angegeben

^a wegen teilweise fehlender Daten stimmt die Anzahl der Beobachtungen nicht für alle Variablen mit der Gesamtzahl der Patienten überein In der linken Spalte ist die korrigierte Fallzahl angegeben.

^b Kruskal-Wallis-Test

^c Post-hoc-Test: niedrig vs. mittel: p=0,204, niedrig vs. hoch: p=0,166, mittel vs. hoch: p=0,001

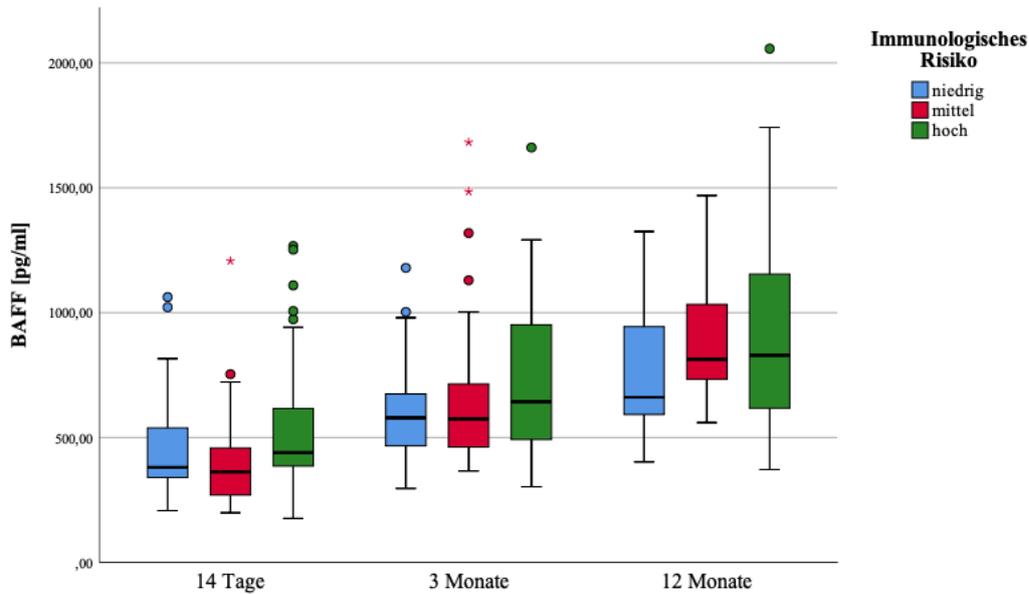


Abbildung 7: Vergleich der BAFF-Expression [pg/ml] zu den Zeitpunkten 14 Tage, 3 Monate und 12 Monate nach Transplantation. Obwohl der durchschnittliche BAFF-Spiegel bei Patienten mit hohem immunologischem Risiko stets am höchsten lag, ergab sich einzig 14 Tage post-Tx ein signifikanter Unterschied zwischen den BAFF-Spiegeln der Patienten mit mittlerem immunologischem Risiko und hohem immunologischem Risiko ($p=0,006$).

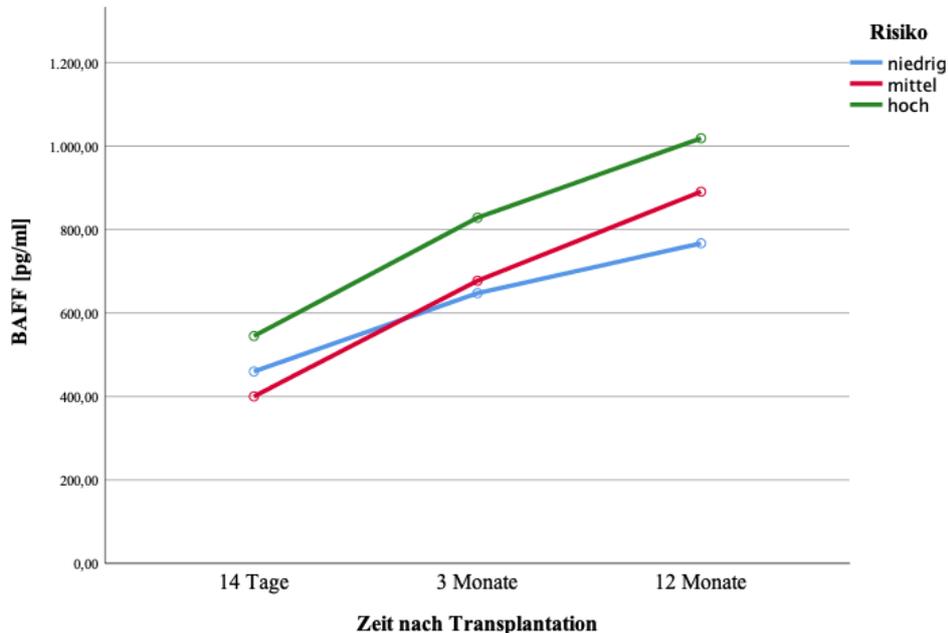


Abbildung 6: BAFF-Spiegel der immunologischen Risikogruppen im zeitlichen Verlauf nach Transplantation, Quelle: eigene Darstellung.

Während die Gruppe mit mittlerem immunologischem Risiko mit den niedrigsten BAFF-Werten startete, war die BAFF-Expression nach 3 Monaten bereits höher als in der Gruppe mit niedrigem Risiko.

3.5.2 BAFF und Vorimmunisierung durch HLA-Mismatche, PRA und Donorspezifische Antikörper

Aufgrund der signifikant höheren BAFF-Werte der Patienten mit hohem immunologischem Risiko wurde der Einfluss der Vorimmunisierung durch HLA-Mismatche, PRA und donorspezifische Antikörper auf die BAFF-Expression analysiert.

Die durchgeführte Rangkorrelation nach Spearman ergab eine signifikante positive Korrelation einerseits zwischen dem aktuellen PRA-Level und der BAFF-Expression nach 14 Tagen ($p=0,047$, $r=0,184$) und andererseits zwischen dem höchsten gemessenen PRA-Level und den BAFF-Spiegeln 14 Tage post-Tx ($p=0,015$, $r=0,225$). 3 Monate nach Transplantation korrelierte ausschließlich der maximale PRA% mit der Höhe der BAFF-Expression signifikant ($p=0,004$, $r=0,263$). Es bestand keine signifikante Korrelation zwischen aktuellem ($p=0,817$) und höchstem ($p=0,164$) PRA-Level und BAFF nach 12 Monaten.

Eine signifikante negative Korrelation zeigte sich zwischen der Anzahl der gesamten Mismatche ($p=0,04$, $r=-0,239$), der HLA-B- ($p=0,040$, $r=-0,240$) und HLA-DR-Mismatche ($p=0,026$, $r=-0,259$) und dem BAFF-Wert 12 Monate post-Tx. Zwischen der Anzahl an HLA-A-Mismatche und BAFF (12 Monate) ergab sich kein Zusammenhang ($p=0,591$). Ebenso kein Zusammenhang bestand zwischen den HLA-Mismatche und den BAFF-Spiegeln zu den Zeitpunkten 3 Monate und 14 Tage nach Transplantation. Anzumerken ist hier jedoch, dass in der Gruppe mit niedrigem immunologischem Risiko Transplantation mit am meisten Mismatche gegenüber der anderen Risikogruppen durchgeführt wurden.

Bei Patienten mit präformierten donorspezifischen Antikörpern vor der Transplantation wurden 14 Tage post-Tx signifikant höhere BAFF-Spiegel gemessen als bei Patienten ohne DSA ($p=0,015$). Dies galt insbesondere für Patienten mit DSA der Klasse-II ($p=0,015$). Patienten mit Klasse-I-DSA oder Klasse-I- und Klasse-II-DSA gleichzeitig hingegen wiesen 14 Tage nach Transplantation keine signifikant höheren BAFF-Spiegel als Patienten ohne Klasse-I-DSA auf ($p=0,096$, $p=0,073$). 3 Monate und 12 Monate nach Transplantation konnte kein Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von präformierten DSA und der Höhe des BAFF-Levels gefunden werden. Bei Patienten mit DSA nach Transplantation zeigte sich keine signifikant erhöhte BAFF-Expression im Vergleich zu Patienten ohne DSA (14 Tage: $p=0,066$, 3 Monate: $p=0,976$, 12 Monate: $p=0,098$). Die genauere Analyse der Klasse der

donorspezifischen Antikörper zeigte eine Diskrepanz zwischen Klasse I und Klasse II. Während Patienten mit DSA der Klasse II nach Transplantation ebenfalls signifikant höhere BAFF-Werte zum Zeitpunkt 14 Tage auf als Patienten ohne Klasse-II-DSA aufwiesen ($p=0,019$), war das bei Patienten mit Klasse-I-DSA oder Klasse I und II gleichzeitig nicht der Fall ($p=0,500$, $p=0,079$). Patienten mit Klasse-I-DSA nach Transplantation hatten im Gegensatz dazu 12 Monate nach Transplantation signifikant niedrigere BAFF-Spiegel als Personen ohne solche ($p=0,006$).

Bei Patienten mit de-novo-DSA wurden 14 Tage nach Transplantation signifikant höhere BAFF-Werte gemessen ($579,5 \pm 291,4$ pg/ml vs. $465,0 \pm 222,5$ pg/ml; $p=0,002$). Nach 3 Monaten ($806,4 \pm 629,0$ pg/ml vs. $694,2 \pm 388,2$ pg/ml; $p=0,324$) und 12 Monaten ($787,0 \pm 360,6$ pg/ml vs. $889,0 \pm 366,1$ pg/ml; $p=0,447$) waren keine signifikanten Unterschiede darstellbar.

Der kumulative MFI korrelierte weder prä-Tx ($p=0,134$ bzw. $p=0,753$) noch 3 Monate ($p=0,589$ bzw. $p=0,649$) und 12 Monate ($p=0,170$ bzw. $p=0,790$) nach Transplantation mit der Höhe der BAFF-Spiegel zu den Zeitpunkten 14 Tage und 12 Monate post-Tx. Eine Ausnahme stellte die BAFF-Expression 3 Monate nach Transplantation dar. Hier zeigt sich eine positive Korrelation zwischen MFI (12 Monate) und BAFF-Spiegel ($p=0,032$).

(14 Tage: $p=0,220$, 3 Monate: $p=0,263$, 12 Monate: $p=0,427$).

Höhere PRA-Level gingen somit mit signifikant höheren BAFF-Spiegeln zu den Zeitpunkten 14 Tage und 3 Monate nach Transplantation einher, eine höhere Anzahl an HLA-A- und HLA-DR-Mismatches jedoch mit einer signifikant niedrigeren BAFF-Expression 12 Monate post-Tx. Mit Korrelationskoeffizienten (r) zwischen +/- 0,100 und 0,300 besitzen alle als signifikant befundenen Korrelationen eine schwache Effektstärke. Auf mögliche Gründe hierfür wird in der Diskussion eingegangen.

3.5.3 BAFF und Basisparameter

Signifikant unterschiedliche BAFF-Werte zeigten sich hinsichtlich des Geschlechts, des Gewichts und der Größe der Empfänger sowie der AB0-Kompatibilität und der simultanen Nieren-Pankreas-Transplantation.

Unter den Empfängern wurden bei Frauen signifikant höhere BAFF-Werte zu den Zeitpunkten 14 Tage ($p=0,05$) und drei Monate ($p=0,013$) nach Transplantation gemessen als bei Männern. 12 Monate nach Tx war dieser Unterschied nicht mehr

signifikant ($p=0,602$).

Eine durchgeführte Rangkorrelation nach Spearman ergab eine signifikante negative lineare Korrelation zwischen Gewicht ($p=0,024$; $p=0,242$; $p=0,992$) und Größe ($p=0,035$; $p=0,660$; $p=0,346$) der Empfänger und der BAFF-Spiegel zum Zeitpunkt 14 Tage nach Transplantation. Mit Korrelationskoeffizienten (r) zwischen $\pm 0,100$ und $0,300$ besitzen alle als signifikant befundenen Korrelationen eine schwache Effektstärke.

Patienten, die eine simultane NPTx erhielten, hatten 14 Tage nach Transplantation signifikant höhere BAFF-Werte als Patienten mit alleiniger Nierentransplantation ($p<0,001$). Nach drei bzw. zwölf Monaten zeigte sich dies nicht mehr signifikant ($p=0,129$; $p=0,374$). ABO-inkompatible Transplantationen resultierten in signifikant höheren BAFF-Werten zu den Zeitpunkten drei und zwölf Monate nach Transplantation ($p=0,001$; $p=0,037$), nicht aber bereits 14 Tage nach Transplantation ($p=0,174$).

Zwischen Alter ($p=0,883$; $p=0,720$; $p=0,968$) der Empfänger und der Höhe der BAFF-Werte 14 Tage, drei Monate und 12 Monate nach Transplantation zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge. Gleiches gilt für die Korrelation zwischen Geschlecht ($p=0,136$; $p=0,581$; $p=0,257$), Alter ($p=0,133$; $p=0,766$; $p=0,759$), Größe ($p=0,851$; $p=0,484$; $p=0,274$) bzw. Gewicht ($p=0,175$; $p=0,186$; $p=0,959$) der Spender und der BAFF-Spiegel. Die Art der Spende ($p=0,111$; $p=0,681$; $p=0,213$) sowie die warme ($p=0,281$; $p=0,655$; $p=0,835$) und kalte Ischämiezeit ($p=0,348$; $p=0,781$; $p=0,961$) wirken sich ebenfalls nicht signifikant auf die Höhe der BAFF-Werte aus.

3.5.4 Korrelation von BAFF und Outcome-Parametern

Mit Hilfe der Rangkorrelation nach Spearman wurden mögliche Korrelationen zwischen den BAFF-Spiegeln zu den Zeitpunkten 14 Tage, drei Monate und 12 Monate und den Outcome-Parametern Kreatinin, eGFR und Albuminurie, die jeweils 14 Tage, drei Monate, zwölf Monate und zwei Jahre nach Transplantation gemessen wurden, analysiert. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Zusammenhänge zwischen der Höhe des BAFF-Werts und der Kreatinin-Spiegel, der Höhe der eGFR oder der Ausprägung der Albuminurie.

3.5.5 Korrelation von BAFF und Immunsuppression

Patienten, die mit Thymoglobulin induziert wurden, hatten 14 Tage nach Transplantation signifikant höhere BAFF-Spiegel als Patienten mit Basiliximab als

Induktionstherapie ($p=0,04$). Die Höhe der CNI-Spiegel, die MMF- und Corticosteroid-Dosierungen der verschiedenen Zeitpunkte korrelieren nicht signifikant mit der Höhe der BAFF-Werte 14 Tage, 3 Monate und 12 Monate post-Tx.

3.5.6 Zusammenhang zwischen CMV- bzw. BKV-Infektion und BAFF-Expression

Zusätzlich soll untersucht werden, ob eine Assoziation zwischen viraler Infektion und der BAFF-Expression besteht. Bei Patienten, die im Laufe des Follow-ups eine CMV-Infektion erlitten, wurde zum Zeitpunkt 14 Tage nach Transplantation ein BAFF-Spiegel von $452,4 \pm 234,3$ pg/ml, 3 Monate nach Transplantation ein BAFF-Spiegel von $830,0 \pm 625,6$ pg/ml und 12 Monate post-Tx eine Expression von $922,8 \pm 490,0$ pg/ml gemessen. 14 Tage nach Transplantation waren die BAFF-Level der Patienten ohne Infektion, mit einem Mittelwert von $487,3 \pm 222,6$ pg/ml, nicht signifikant höher als der der Patienten mit Infektion ($p=0,153$). Nach 3 Monaten lag der BAFF-Wert der Patienten ohne CMV-Infektion im Mittel bei $669,9 \pm 365,8$ pg/ml ($p=0,165$) und nach 12 Monaten bei $875,9 \pm 385,9$ pg/ml ($p=0,762$) und somit nicht signifikant niedriger als bei Patienten mit CMV-Infektion. Dass Patienten trotz einer CMV-Infektion im Verlauf 14 Tage nach Transplantation niedrige BAFF-Werte aufwiesen als Patienten ohne Infektion, könnte am Zeitpunkt der Infektion liegen. Durchschnittlich wurde diese erst $3,9 \pm 3,6$ Monaten nach Transplantation diagnostiziert, sodass z.B. immunologische Risikofaktoren 14 Tage nach Transplantation höheren Einfluss ausübten. Patienten mit BKV-Infektion wiesen zu allen drei Zeitpunkten nicht signifikant höhere BAFF-Werte auf als Patienten ohne Infektion mit dem BK-Virus. Zum Zeitpunkt 14 Tage post-Tx wurde bei den Patienten ohne Infektion ein BAFF-Wert von $475,4 \pm 232,9$ pg/ml gemessen, während dieser bei den Patienten mit Infektion bei $482,3 \pm 181,2$ pg/ml ($p=0,509$) lag. Auch nach 3 Monaten ($709,7 \pm 452,0$ pg/ml vs. $799,0 \pm 579,5$ pg/ml, $p=0,515$) und 12 Monaten $875,9 \pm 399,8$ pg/ml vs. $977,1 \pm 522,8$ pg/ml, $p=0,476$) lag der BAFF-Spiegel ohne Infektion niedriger als mit Infektion. Im Mittel erfolgte die Diagnose einer BKV-Infektion nach $4,7 \pm 4,1$ Monaten.

Nach Ausschluss der Patienten mit Rejektion zeigte sich zu keinem der analysierten Zeitpunkte signifikant unterschiedlichen BAFF-Level zwischen Personen mit und ohne CMV-Infektion (14 Tage: $p=0,244$; 3 Monate: $p=0,678$; 12 Monate: $p=0,706$) oder BKV-Infektion (. 14 Tage: $p=0,540$; 3 Monate: $p=0,772$; 12 Monate: $p=0,579$).

Tabelle 16: BAFF-Werte (14 Tage, 3 Monate und 12 Monate post-Tx) mit bzw. ohne CMV- oder BKV-Infektion

n (gesamt) =122 ^a		CMV-Infektion		p-Wert _b	BKV- Infektion		p-Wert _b
		Nein	Ja		Nein	ja	
BAFF [pg/ml]	14 Tage, n=118	487,3 ± 222,6	452,4 ± 234,3	0,153	475,4 ± 232,9	482,3 ± 181,2	0,509
	3 Monate, n=117	669,9 ± 365,8	830,0 ± 625,6	0,165	709,7 ± 452,0	799,0 ± 579,5	0,515
	12 Monate, n=90	875,9 ± 385,9	922,8 ± 490,0	0,762	875,9 ± 399,8	977,1 ± 522,8	0,476

Werte sind, falls nicht anders angegeben, in Mittelwert ± SD dargestellt

^a wegen teilweise fehlender Daten stimmt die Anzahl der Beobachtungen nicht für alle Variablen mit der Gesamtzahl der Patienten überein. In der linken Spalte ist die korrigierte gesamte Fallzahl angegeben.

^b mittels Mann-Whitney-U-Test

Zusätzlich wurde mithilfe der Rangkorrelation nach Spearman der Zusammenhang zwischen den CMV-Titern und BAFF-Werten analysiert. Für keinen der Zeitpunkte 14 Tage, 3 Monate und 12 Monate ergab sich eine lineare Korrelation der beiden Variablen (14 Tage: $p=0,793$; 3 Monate: $p=0,216$; 12 Monate: $p=0,112$). Auch keine Korrelation ergab eine Rangkorrelationsanalyse nach Spearman zwischen BKV-Titern und BAFF-Spiegeln (14 Tage: $p=0,298$; 3 Monate: $p=0,185$; 12 Monate: $p=0,721$). Das Signifikanzniveau der Rangkorrelation lag bei beiden Analysen bei $p = 0,05$. Die Ergebnisse sind in Abbildung 8 und Tabelle 16 dargestellt.

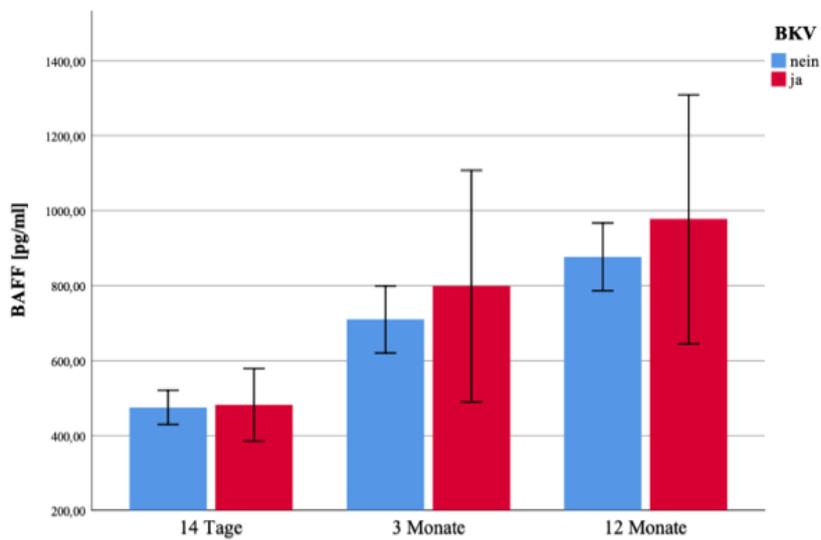
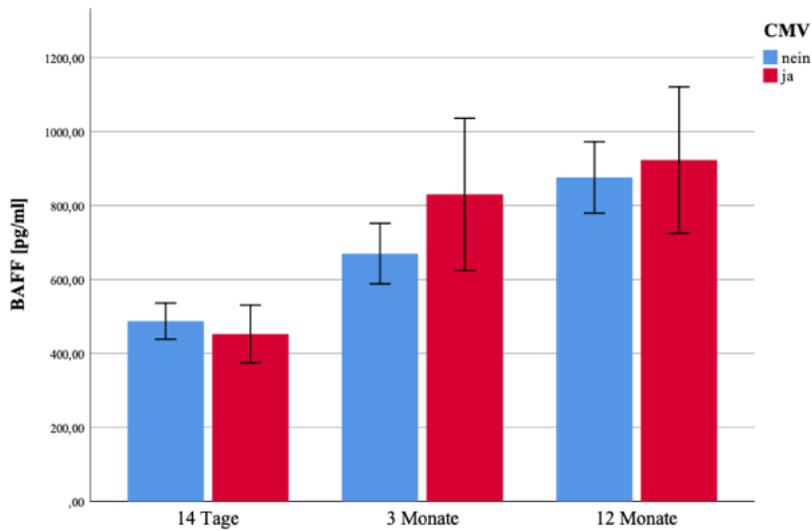


Abbildung 8: Vergleich der mittleren BAFF-Expression zwischen Patienten mit und Patienten ohne CMV- bzw. BKV-Infektion, Quelle: eigene Darstellung.

Obwohl die BAFF-Expression weder hinsichtlich der CMV-Infektion noch der BKV-Infektion zwischen Patienten mit bzw. ohne einer der beiden viralen Infektionen im Follow-up als signifikant unterschiedlich anzusehen ist, waren die mittleren BAFF-Werte der Patienten mit Infektion dennoch höher als die der Patienten ohne Infektion. Fehlerbalken: 95%

3.5.7 BAFF und Rejektionen

BAFF und alle Rejektionen

Patienten, die im Laufe des Follow-ups eine Rejektion erlitten, hatten sowohl 14 Tage ($455,3 \pm 200,6\text{pg/ml}$ vs. $614,1 \pm 322,5\text{pg/ml}$) als auch 3 Monate ($677,9 \pm 352,2\text{pg/ml}$ vs. $970,4 \pm 881,8\text{pg/ml}$) und 12 Monate ($872,8 \pm 372,3\text{pg/ml}$ vs. $1055,8 \pm 707,9\text{pg/ml}$) nach Transplantation durchschnittlich höhere BAFF-Spiegel als Patienten ohne Rejektion. Mit $p=0,115$ nach 14 Tagen, $p=0,554$ nach 3 Monaten und $p=0,490$ nach 12 Monaten sind diese Unterschiede jedoch nicht signifikant.

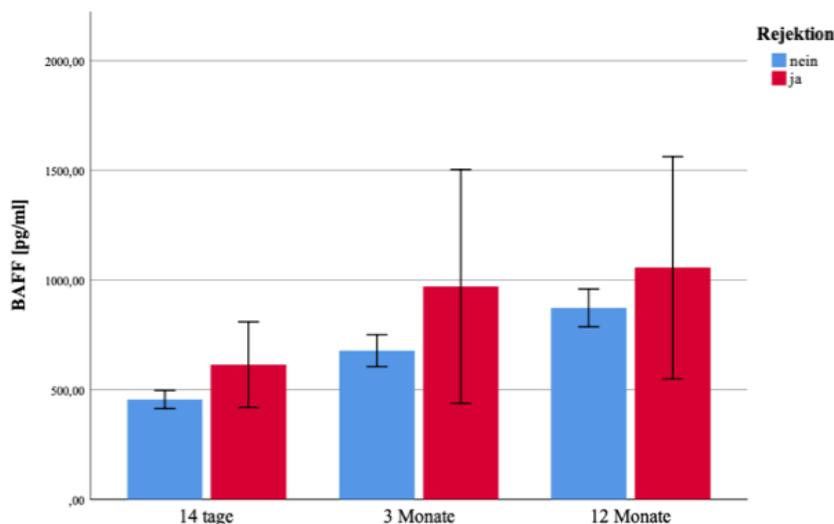


Abbildung 9: Vergleich der BAFF-Expression [pg/ml] zwischen Patienten ohne und Patienten mit Rejektion zu den Zeitpunkten 14 Tage, 3 Monate und 12 Monate nach Transplantation, Quelle: eigene Darstellung.

Zu allen drei Zeitpunkten zeigten Patienten mit Rejektion höhere BAFF-Spiegel als Patienten ohne Rejektion. Diese Unterschiede sind nicht signifikant.

Zusammenhang zwischen Rejektionsart und BAFF-Spiegel

Wie oben dargestellt, wiesen Patienten mit einer oder mehreren Rejektionen im beobachteten Zeitraum stets höhere BAFF-Werte auf als Patienten ohne Rejektion. Im Folgenden soll nun auch analysiert werden, ob die Art der Rejektion mit der Höhe des BAFF-Spiegels im Zusammenhang steht.

14 Tage nach Transplantation wurde bei Patienten mit Borderline- oder zellulärer Rejektion mit $634,0 \pm 384,4$ im Mittel die höchsten BAFF-Werte gemessen ($p=0,214$). 3 Monate und 12 Monate nach Transplantation lag der mittlere BAFF-Spiegel bei Patienten mit Antikörper-vermittelter Rejektion mit $1705,5 \pm 1394,3$ pg/ml und $1767,5 \pm 1042,7$ pg/ml jedoch um ca. 1000 pg/ml höher als bei Patienten ohne bzw. mit Borderline- oder zellulärer Abstoßung ($p=0,549$ bzw. $p=0,085$). Zu diesen beiden Zeitpunkten war der BAFF-Wert bei Patienten mit Borderline-Rejektion oder TCMR sogar niedriger als bei Patienten ohne Rejektion.

Alle vier Patienten mit ABMR und sechs der neun Patienten mit Borderline- bzw. zellulärer Rejektion erlitten diese (erstmalig) in den ersten 30 Tagen nach Transplantation. In den Zeiträumen 30 bis 100 Tage, 100 Tage bis ein Jahr und über einem Jahr nach Transplantation wurde jeweils ein Patient mit Borderline- bzw. zellulärer Abstoßung (erst-) diagnostiziert.

Insgesamt ergibt sich so der Verdacht, dass die BAFF-Konzentration im Serum erst im Anschluss an die antikörpervermittelte Abstoßung ansteigt. Bei zellulärer Rejektion bleibt dieser Anstieg aus.

Tabelle 17: BAFF-Werte der Patienten ohne Rejektion, mit Antikörper-vermittelter Rejektion und Borderline- bzw. zellulärer Rejektion im Vergleich

n=110^a

		Keine Rejektion (n=97)	Antikörper-vermittelte Rejektion (n=4)	Borderline- oder zelluläre Rejektion (n=9)	p-Wert ^b
BAFF [pg/ml]	14 Tage	$455,3 \pm 200,6$	$569,4 \pm 134,5$	$634,0 \pm 384,4$	0,214
	3 Mo- nate	$677,9 \pm 352,2$	$1705,5 \pm 1394,3$	$643,6 \pm 217,1$	0,549
	12 Mo- nate	$872,8 \pm 372,3$	$1767,5 \pm 1042,7$	$750,8 \pm 165,9$	0,085

Alle Werte sind als Mittelwert \pm SD dargestellt.

^a Patienten, die im Follow-up nicht biopsiert wurden, (n=12) werden in der Tabelle nicht aufgeführt, sodass die Anzahl der Beobachtungen nicht mit der Gesamtzahl der Patienten (n=122) übereinstimmt. Die korrigierten Fallzahlen sind in der jeweiligen Spalte aufgeführt.

^b mittels Kruskal-Wallis-Test

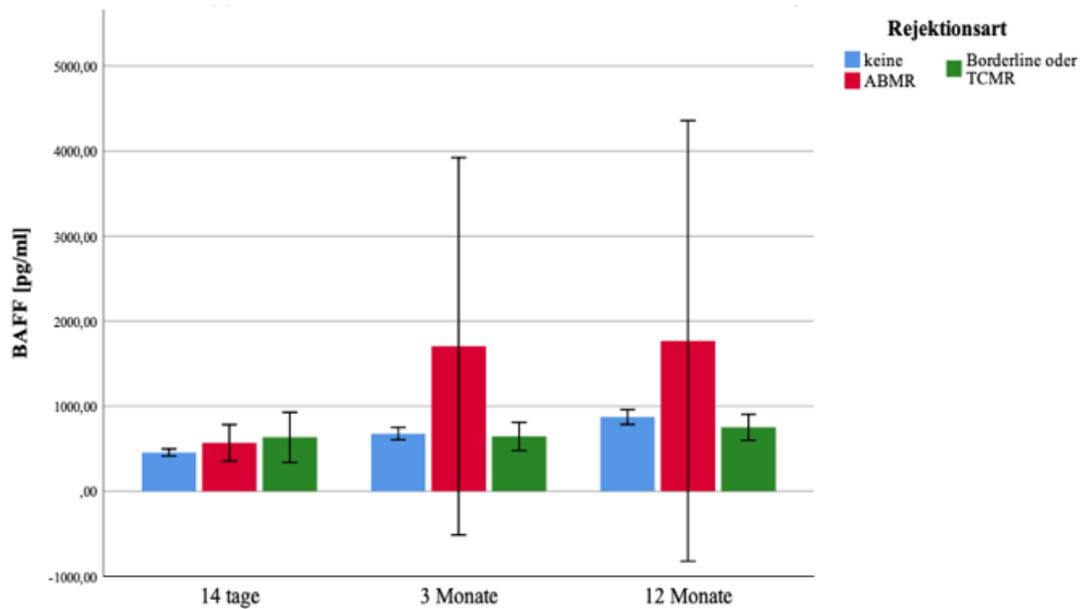


Abbildung 10: Vergleich der BAFF-Expression zwischen Patienten ohne Rejektion, mit ABMR und Borderline- bzw. zellulärer Abstoßung, Quelle: eigene Darstellung.

Insbesondere zu den Zeitpunkten drei Monate und zwölf Monate nach Transplantation lag der mittlere BAFF-Spiegel der Patienten mit ABMR deutlich höher als der Patienten ohne Rejektion bzw. Borderline-Abstoßung und TCMR.

3.6 Zusammenfassung der Ergebnisse

Outcome, CMV- und BKV-Infektion

Unter den Personen der drei unterschiedlichen immunologischen Risikogruppen zeigt sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Serum-Kreatinins, der eGFR oder der Albuminurie. Insgesamt bot sich in unseren Untersuchungen also kein Hinweis auf eine schlechtere Transplantatfunktion bei vorimmunisierten Patienten bis 2 Jahre nach Transplantation. Ebenso zeigte sich kein Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens von CMV- und BKV-Infektionen. Auch zwischen BAFF und den oben aufgeführten Outcome-Parametern sowie viralen Infektionen konnte keine signifikante Korrelation im Beobachtungszeitraum festgestellt werden.

DSA nach Transplantation und dnDSA

Die meisten Patienten mit DSA nach Transplantation (vorbestehende und dnDSA inbegriffen) kamen aus der Gruppe mit hohem immunologischem Risiko. Außerdem konnte eine signifikant häufigere dnDSA-Entwicklung bei Patienten mit starker Vorimmunisierung (= Patienten der Gruppe mit hohem immunologischem Risiko) gegenüber der anderen Risikogruppen gefunden werden. Nicht oder nur wenig vorimmunisierte Patienten entwickelten hierbei nur HLA-Klasse-II-DSA, während stark bei stark Vorimmunisierten DSA beider HLA-Klassen auftraten. Ein Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich dem MFI der DSA ergab sich nicht.

Abstoßungen

Stark vorimmunisierte Patienten und Patienten mit DSA, unabhängig von bereits vor Transplantation bestehenden DSA oder dnDSA, erleiden mehr Abstoßungen, sowohl AMR als auch TCMR. Bei Vorliegen von dnDSA zeichnet sich ein höheres Risiko einer Abstoßung ab als bei Fehlen von dnDSA. Patienten, die DSA aufweisen und eine AMR erleiden, zeigt sich im Anschluss ein starker Anstieg des MFI der DSA im Gegensatz zur TCMR. Bei zweiterer Rejektionsart konnte kein Anstieg des MFI verzeichnet werden. Insgesamt wurden im Nachbeobachtungszeitraum mehr TCMR als AMR diagnostiziert, eine AMR trat aber vor allem in den ersten 30 Tagen auf.

BAFF

Stark vorimmunisierte Patienten zeigten höhere BAFF-Spiegel kurz nach Transplantation, einerseits im Rahmen der Untersuchung zwischen den Risikogruppen,

andererseits im Rahmen der Korrelation zwischen PRA-Level und BAFF. Eine Korrelation zwischen BAFF und MFI zeigte sich nicht. Bei Patienten mit mittlerem immunologischem Risiko bot sich der stärkste Anstieg der BAFF-Konzentration im Beobachtungszeitraum (siehe Tabelle 15, Abbildung 6 und Abbildung 7).

Patienten mit präformierten DSA, insbesondere Klasse II, weisen höhere BAFF-Konzentrationen 14 Tage nach Transplantation auf. Bei Patienten mit nach Transplantation bestehenden DSA sind nur DSA der HLA-Klasse II mit höherem BAFF nach 14 Tagen assoziiert. Patienten mit dnDSA zeigten ebenfalls erhöhte BAFF-Spiegel nach 14 Tagen.

Nicht signifikant höhere BAFF-Spiegel hatten Patienten mit Abstoßung im Follow-up. Ein Anstieg des BAFF bei Patienten mit AMR konnte erst zum Zeitpunkt 3 Monate und 12 Monate post-Tx verzeichnet werden, 14 Tage post-Tx haben Patienten mit Borderline und TCMR höhere BAFF-Spiegel (siehe Abbildung 9, Abbildung 10 und Tabelle 17).

Weitere, nicht näher untersuchte Faktoren zeigten ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf BAFF: Patienten weiblichen Geschlechtes, geringerem Gewicht und Größe der Empfänger, bei AB0-Inkompatibilität und simultaner Nieren-Pankreas-Transplantation zeigten sich signifikant höhere BAFF-Werte.

4. Diskussion

4.1 Überprüfung der Vergleichbarkeit der immunologischen Risikogruppen

Zur Evaluation des Einflusses der Vorimmunisierung vor allem auf den B-Zell-Faktor BAFF, aber im Zuge dessen auch zur Evaluation der Auswirkungen von BAFF auf das Auftreten von Rejektionen und auf den Outcome der Transplantationsempfänger, wurden die Patienten in drei immunologische Risikogruppen aufgeteilt. Um die Vergleichbarkeit der Risikogruppen untereinander zu gewährleisten, wurden die Baseline-Charakteristika von Spendern und Empfängern, die Eigenschaften der Spenderorgane und die ABO-Kompatibilität untersucht. Keiner dieser Parameter zeigte signifikante Unterschiede, sodass von einer homogenen Aufteilung der Patienten ausgegangen werden kann. Da die Patienten unter anderem anhand des PRA-Levels und dem Nachweis von DSA vor Transplantation eingeordnet wurden, zeugen die signifikant niedrigeren PRA-Level der Patienten mit niedrigem immunologischem Risiko und das Fehlen von DSA in der Niedrig-Risiko-Gruppe und in der Gruppe mit mittlerem Risiko von der korrekten Einordnung der Patienten in die Risikogruppen. HLA-Mismatche stellten kein Kriterium für die Einteilung in die Gruppen dar und unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen. Patienten ohne Vorimmunisierung hatten jedoch durchschnittlich tendenziell mehr HLA-Mismatche.

4.2 BAFF und donorspezifische Antikörper – BAFF als Marker für Vorimmunisierung und Vorhersageparameter für de-novo-DSA

Patienten mit hohem immunologischem Risiko wiesen zu allen untersuchten Zeitpunkten, d.h. 14 Tage, 3 Monate und 12 Monate nach Transplantation, die höchsten BAFF-Level im Serum auf. Während bei Patienten mit mittlerem Risiko nach 14 Tagen durchschnittlich die niedrigste BAFF-Konzentration bestand, stieg diese im Vergleich zu den Niedrigrisiko-Patienten stärker an und war nach 12 Monaten zwischen niedrigem und hohem Risiko anzusiedeln. Signifikant höhere BAFF-Werte bei starker Vorimmunisierung zeigten sich jedoch nur kurz nach Transplantation. Patienten mit präformierten donorspezifischen Antikörpern vor Transplantation, nach unserer Einordnung ausschließlich Patienten der Hochrisikogruppe, hatten entsprechend dazu kurz nach Transplantation signifikant höhere BAFF-Spiegel als Patienten ohne DSA. Insbesondere traf dies auf die Klasse-II-DSA, entsprechend HLA-DR, -DQ oder -DP, zu, während zwischen dem Auftreten von Klasse-I-DSA, entsprechend HLA-A, -B und -C und der Höhe des BAFF-Spiegels kein Zusammenhang gezeigt werden konnte. Ebenso

galt die Höhe der PRA% als Kriterium für die Einordnung in die Risikogruppen. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang konnte sowohl zwischen der aktuellen PRA% und BAFF als auch zwischen der höchsten gemessenen PRA% und der Höhe des BAFF-Spiegels kurz nach Transplantation festgestellt werden. Der MFI übte in unserer Studie keinen signifikanten Einfluss auf den BAFF-Spiegel im Serum aus. Drei Monate post-Tx wirkte sich nur noch der maximale PRA% signifikant auf die BAFF-Sekretion aus, während 12 Monate nach Transplantation keine Zusammenhänge zwischen Parameter der Vorimmunsisierung und BAFF beobachtet werden konnten. Donorspezifische Antikörper nach Transplantation standen in unserer Studie zunächst in keinem Zusammenhang mit der Höhe der BAFF-Spiegel zu den drei Zeitpunkten. Als wichtig stellte sich die Differenzierung der DSA-Klassen hinsichtlich der Analyse mit BAFF heraus. Das Vorliegen von DSA der Klasse II ging, im Gegensatz zu den DSA der Klasse I, mit einem erhöhten BAFF-Level zum Zeitpunkt 14 Tage post-Tx einher. Bei Patienten mit DSA der Klasse I nach Transplantation wurden 12 Monate post-Tx signifikant niedrigere BAFF-Werte gemessen als bei Patienten ohne DSA. Der MFI post-Tx korrelierte größtenteils nicht mit den BAFF-Werten. Eine Ausnahme bildete der signifikante Zusammenhang zwischen dem kumulativen MFI 12 Monate post-Tx und dem BAFF-Spiegel 3 Monate post-Tx.

Die Ergebnisse werden durch einige Studien unterstützt, in denen ebenfalls ein Zusammenhang zwischen der BAFF-Expression und der Prä-Immunsisierung gezeigt werden konnte (66,67,138–140). Als Beispiel kann eine Studie von Friebus-Kardash et al hinzugezogen werden. In einem Patientenkollektiv mit insgesamt 249 Nierentransplantationsempfängern wurden Zusammenhänge zwischen präformierten DSA, antikörpervermittelten Rejektionen und Transplantatüberleben und der BAFF-Expression analysiert. Bei Patienten mit präformierten DSA konnten signifikant höhere BAFF-Spiegel vor Transplantation im Vergleich zu Patienten ohne DSA gefunden werden. Nicht nur das Vorliegen, sondern auch der MFI der DSA zeigte in der Studie eine Assoziation zum Serum-BAFF. Außerdem konnte signifikant höhere BAFF-Spiegel bei Patienten mit Panel Reaktiven Antikörpern gezeigt werden (138). Zu ähnlichen Ergebnissen kam die Gruppe um Irure-Ventura et al. oder Schuster et al. (66,139). In einer Studie von Min et al. wurden mögliche Einflussfaktoren auf den BAFF-Spiegel vor und nach Transplantation untersucht. Sowohl post- als auch prä-Tx korrelierte die BAFF-Expression signifikant mit der Ausprägung bzw. dem Vorhandensein von PRA und DSA vor Transplantation, jedoch nicht mit dem MFI der DSA vor Transplantation (67).

Weniger diskutiert wird in der Literatur die Auswirkung von BAFF auf immunologische Parameter nach Transplantation. In der oben erwähnten Arbeit von Min et al. konnte kein Zusammenhang zwischen dem BAFF-Wert nach Transplantation und dem Vorliegen von DSA nach Transplantation gefunden werden. Die Studie von Min et al. eignet sich allerdings nur zum Teil, um post-Tx BAFF-Werte zu analysieren. Die Gruppe schloss ausschließlich Patienten ein, die sich aufgrund einer Verschlechterung des Kreatinin-Wertes im Serum einer Biopsie des Transplantats unterziehen mussten. Daten bezüglich BAFF-Spiegel nach Transplantation, DSA-Status und Histologie der Biopsie wurden nur zu diesem Zeitpunkt gesammelt, wobei unklar bleibt, um welchen Zeitraum post-Tx es sich genau handelte. Folglich kann keine Aussage über die zeitliche Veränderung des BAFF-Spiegels und der DSA getroffen werden. (67). Irure-Ventura et al. konnten allerdings bei Patienten mit anti-HLA-Antikörpern zum Zeitpunkt 6 Monate nach Transplantation signifikant höhere prä-Tx-BAFF-Spiegel messen (66). Sango et al. untersuchten unter anderem den Zusammenhang von PRA% und BAFF zu verschiedenen Zeitpunkten. Es konnte eine signifikante Korrelation zwischen BAFF und PRA% vor Transplantation, zum Zeitpunkt der Indikationsbiopsie, die im Median nach knapp 13 Monaten durchgeführt wurde, und zum Zeitpunkt der maximalen PRA% nachgewiesen werden. Bei Patienten mit anti-HLA-Antikörpern der Klasse II lagen die BAFF-Werte, vergleichbar mit unseren Ergebnissen, signifikant höher als bei Patienten ohne solche (148).

Hinsichtlich dnDSA hatten in unserer Auswertung Patienten mit de-novo-DSA signifikant erhöhte BAFF-Werte 14 Tage post-Tx gegenüber den Patienten ohne dnDSA. Interessant ist zudem, dass BAFF (3 Monate post-Tx) eine signifikante Korrelation mit dem kumulativen MFI der DSA nach 12 Monaten zeigte. Diese Ergebnisse widersprechen den Resultaten einiger Studien, in denen kein Einfluss des BAFF-Spiegels auf de-novo DSA festgestellt werden konnte (67,139,140,149). Einen Zusammenhang zwischen BAFF und dnDSA zeigen konnte die Gruppe um Thibault-Espitia et al. in einer prospektiven Studie mit 143 Langzeit-Transplantierten. Die BAFF-Konzentrationen wurden zum Zeitpunkt der Aufnahme der Patienten in die Studie, die frühestens nach 5 Jahren post-Tx erfolgte, bestimmt. Personen mit hohem BAFF-Level im Serum wiesen im Follow-up ein knapp 5-fach gesteigertes Risiko für das Auftreten von de-novo-DSA auf als Patienten mit geringer BAFF-Konzentration (141). Der Vergleich der genannten Studien bezüglich BAFF und dnDSA gestaltet sich schwierig, da in jeder Studie unterschiedliche Zeitpunkte zur Messung von BAFF und unterschiedliche

Kriterien zur Bestimmung von dnDSA verwendet wurden. In der Studie von Schuster et al. war BAFF zum Zeitpunkt 3 Monate nach Transplantation ausschlaggebend, dnDSA wurden nur bei Patienten mit AMR bestimmt (139). Bei Snanoudj et al. wurde BAFF vor Transplantation mit der Entwicklung von dnDSA innerhalb eines Jahres nach Transplantation verglichen (140). Slavcev et al. bestimmten BAFF sowohl vor Transplantation also auch zum Zeitpunkt der Abstoßung, wobei auch hier nur Patienten mit AMR auf dnDSA untersucht wurden (149). In einer doppelblinden randomisiert kontrollierten Phase II Studie zum Einsatz des BAFF-Antikörpers Belimumab bei Nierentransplantation zeichnete sich ab, dass die Gabe von Belimumab zusätzlich zum normalen Regime der Immunsuppression, zu einem verringerten Auftreten von de-novo-DSA führen könnte. Aufgrund der niedrigen Patientenzahl bleibt die Aussagekraft der Studie limitiert, unterstützt jedoch die These, dass erhöhte BAFF-Spiegel mit dem Risiko von dnDSA assoziiert sein könnten (147).

Zusammenfassend herrscht in der Literatur größtenteils Einigkeit, dass die Vorimmunisierung, vor allem gemessen an DSA und PRA%, mit der Höhe des BAFF-Spiegels vor Transplantation korreliert (66,67,138–140,148). Wir konnten zeigen, dass BAFF auch kurz nach Transplantation eine Assoziation zur Vorimmunisierung zeigt. Im längeren Follow-up nach Transplantation lässt der Zusammenhang zwischen Vorimmunisierung und Serum-BAFF in unserer Analyse, analog zur Studie von Schuster et al. aus dem Jahr 2017, nach (139). Die Assoziation zwischen dem Vorhandensein bzw. dem Auftreten von DSA nach Transplantation und erhöhtem BAFF bleibt umstritten (66,67,141). Nach unseren Ergebnissen könnten hohe BAFF-Spiegel aber besonders im Zeitraum kurz nach Transplantation auf ein erhöhtes Risiko für de-novo-DSA hindeuten. Als mögliche Erklärung kann angesehen werden, dass sich immunologische Vorgänge durch Interaktion des Immunsystems des Empfängers mit dem Transplantat bereits in der Höhe der BAFF-Konzentration widerspiegeln könnten. Besonders die Entstehung von DSA der Klasse II könnte nach unseren Ergebnissen durch BAFF beeinflusst sein. Dies könnte im Kontext der Transplantation Relevanz haben, indem über die Messung des BAFF-Wertes in enger zeitlicher Assoziation zur Transplantation, z.B. innerhalb der ersten 30 Tage potenzielle Risikopatienten identifiziert werden könnten.

Dass Patienten mit mehr Mismatche signifikant niedrigere BAFF-Spiegel aufwiesen, ist in der hier vorliegenden Arbeit möglicherweise dadurch bedingt, dass Patienten der Gruppe mit niedrigem immunologischem Risiko Transplantationen mit mehr

Mismatches erhielten als Patienten der beiden anderen Gruppen und die Vorimmunisierung einen großen Einfluss auf die Höhe des BAFF-Spiegels zu haben scheint. In einer Studie von Bloom et al. zum Zusammenhang von BAFF und der Behandlung der Patienten mittels Alemtuzumab zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen Anzahl der Mismatches und BAFF-Expression (150).

4.3 BAFF als Hinweis auf insuffiziente Immunsuppression bei Patienten mit moderater Vorimmunisierung

Um weitere mögliche Einflüsse auf die BAFF-Expression im Serum im Kontext der Transplantation zu evaluieren, wurde BAFF hinsichtlich Assoziationen mit Immunsuppression untersucht. Bei Induktionstherapie mit Thymoglobulin zeigten sich in unserer Analyse signifikant höhere BAFF-Spiegel kurz nach Transplantation. Beachtet werden müssen in diesem Kontext die unterschiedlichen Therapieschemata der Risikogruppen, die bei niedrigem und mittel hohem immunologischem Risiko Basiliximab, einen CD25-Antikörper, und bei hohem Risiko Thymoglobulin vorsahen. Während über 90% der Patienten mit niedrigem und intermediärem immunologischem Risiko Basiliximab erhielten, wurden fast 80% der Patienten mit hohem Risiko mit Thymoglobulin therapiert. Aufgrund der unterschiedlichen Vorimmunisierung der Patienten und des bereits diskutierten Zusammenhangs zwischen BAFF und Vorimmunisierung kann durch die vorliegende Arbeit keine valide Aussage über Zusammenhänge zwischen Basiliximab oder Thymoglobulin und BAFF getroffen werden. Dass sich Immunsuppressiva und BAFF beeinflussen können, wurde jedoch bei dem CD52-Antikörper Alemtuzumab und dem CD20-Antikörper Rituximab gezeigt. Bei Einsatz dieser Substanzen wurden erhöhte BAFF-Wert gegenüber der Vergleichsgruppe festgestellt (150–152). Studien hinsichtlich der Induktionstherapie mit Basiliximab oder Thymoglobulin und BAFF wurden nach unserem Kenntnisstand noch nicht durchgeführt. In der bereits zitierten Studie von Pongpirul et al. ergaben sich zwischen dem Einsatz von Basiliximab und Thymoglobulin keine Unterschiede hinsichtlich des BAFF-Werts (65). Zu einem schlechteren Outcome hinsichtlich Transplantatverlust, CMV- und BKV-Infektion gegenüber der jeweils anderen Therapie führt laut einer Metaanalyse von Hwang et al. aus dem Jahr 2018 weder Basiliximab noch Thymoglobulin. Bei einer Therapie mit Thymoglobulin wurden in der Studie jedoch signifikant weniger Rejektionen diagnostiziert als bei einem Regime mit Basiliximab (153). Zwischen den Parametern der immunsuppressiven Erhaltungstherapie und BAFF konnte in unserem Patientenkollektiv

kein signifikanter Zusammenhang hergestellt werden. Allerdings ist im Hinblick auf den zeitlichen Verlauf der BAFF-Spiegel der vergleichsweise starke Anstieg des Serum-BAFF bei der Gruppe mit mittlerem immunologischem Risiko auffällig. Vergleicht man die drei immunologischen Risikogruppen dieser Arbeit bezüglich der Erhaltungstherapie zeigte sich, analog zum geplanten Therapieregime, kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der CNI-Spiegel. Signifikante Unterschiede ergaben sich jedoch hinsichtlich der Induktionstherapie (siehe oben) und bei der Gabe von Mycophenolat-Mofetil (Cellcept) und Steroiden. Bis inklusive 3 Monate post-Tx wurden die Patienten mit mittlerem Risiko mit ähnlichen MMF-Dosierungen therapiert wie Patienten mit niedrigem Risiko. Diese entsprachen signifikant niedrigeren Dosierungen als bei Patienten mit hohem immunologischem Risiko. Auch der Einsatz von Steroiden bei der Gruppe mit mittlerem immunologischem Risiko ähnelte dem der Niedrigrisikogruppe.

Die immunsuppressive Therapie der Patienten der Gruppe mit mittlerem immunologischem Risiko kann folglich mit derer der Patienten der Niedrigrisikogruppe verglichen werden. (Durch sehr niedrige BAFF-Werte 14 Tage nach Transplantation erscheint der Einsatz von Basiliximab zur Induktion gerechtfertigt.) Das intensiviertere immunologische Risiko bei ähnlicher Immunsuppression könnte sich besonders im längeren Follow-up nach Transplantation im stärkeren Anstieg der BAFF-Konzentration im Serum widerspiegeln. Dies könnte dahingehend interpretiert werden, dass bei dieser Patientenpopulation eine zu freigiebige Reduktion der Erhaltungsimmunosuppression mit einer nachteiligen immunologischen Risikosituation, sprich der Entwicklung einer chronisch-aktiven AMR assoziiert sein könnte. Trotz stärkerer Vorimmunisierung der Patienten der Hochrisikogruppe steigt BAFF nach Transplantation im Vergleich zur Gruppe mit mittlerem Risiko nur mäßig an. Gleichzeitig wurden hier MMF und Steroide in teils signifikant höheren Dosierungen eingesetzt. Da bei der Hochrisikogruppe ein überproportionaler Anstieg von BAFF bei starker Immunsuppression ausblieb, könnte die gesteigerte BAFF-Konzentration der Patienten mit mittlerem Risiko als Ausdruck insuffizienter Erhaltung-Immunsuppression bei zudem vorbestehender moderater Immunisierung gewertet werden. Um übermäßig gesteigerte perspektivische BAFF-Expression zu verhindern, könnte eine Anpassung der Erhaltungstherapie von moderat immunisierten Patienten an die Dosierung von hochimmunisierten Patienten sinnvoll sein. Anhand dieser Ergebnisse kann die Hypothese aufgestellt werden, dass auf eine suffiziente Immunsuppression geachtet werden soll, um übermäßige Anstiege der BAFF-Konzentration und damit nachfolgende Abstoßungsepisoden zu verhindern.

Hierbei soll der Fokus vor allem auf moderat vorimmunisierte Patienten gelegt werden, die nach unseren Ergebnissen eher analog stark vorimmunisierter Patientengruppen behandelt werden sollten.

Die Ergebnisse bezüglich der Immunsuppression müssen jedoch stets im Kontext der Indikationen für eine Steigerung bzw. Reduktion der Immunsuppression interpretiert werden. So kann beispielsweise eine Infektion mit dem BK- oder Zytomegalie-Virus sowie bioptisch gesicherte CNI-Toxizität eine Reduktion der immunsuppressiven Therapie bedingen. Eine Steigerung der Immunsuppression hingegen kann bei Auftreten von Rejektionen indiziert sein (35,154,155).

4.4 BAFF – ein Risikofaktor für antikörpervermittelte Rejektionen?

Die Vorimmunisierung als Risikofaktor für Rejektionen spiegelt sich in unserem Patientenkollektiv wider. Knapp die Hälfte der Patienten mit Rejektion konnten der Gruppe mit hohem Risiko zugeordnet werden. Auch die Hälfte aller antikörpervermittelten Abstoßungen traten in unserem Patientenkollektiv in der Gruppe der stark vorimmunisierten Transplantationsempfänger auf, nur je 25% der AMR in der Gruppe mit niedrigem oder mittlerem immunologischem Risiko. Dies steht im Einklang mit der Meinung in der Literatur, in der ebenfalls von mehr Abstoßungen bei vorimmunisierten Patienten berichtet wird (13). Vorimmunisierung steht, wie bereits diskutiert, wiederum im Zusammenhang mit der Höhe des BAFF-Spiegels.

BAFF stellt einen wichtigen Faktor für Überleben von B-Lymphozyten dar, ist aber auch in den Klassenwechsel und die Costimulation von T-Zellen involviert (63,99,101). Durch die entscheidende Rolle in der B-Zell-Homöostase wird BAFF aktuell im Kontext mit Rejektionen, besonders der AMR, kontrovers diskutiert (64–67). Eine neuere Studie zu diesem Thema stammt von Irure-Venura et al. und umfasst ein Patientenkollektiv von 109 Nierentransplantierten. In dieser Studie wurden zunächst die BAFF-Level vor Transplantation zwischen Patienten mit Diagnose einer klinischen AMR während des ersten Jahres nach Transplantation und Patienten ohne Rejektion verglichen. In den Fällen, in denen eine AMR auftrat, lagen die prä-Tx BAFF-Spiegel signifikant höher. Zudem wurden bei 51 Patienten ohne klinische Rejektion die BAFF-Werte im Serum zusätzlich 6 Monate und 12 Monate nach Transplantation bestimmt. In knapp 10% der Fälle konnte im Rahmen einer Biopsie eine subklinische AMR diagnostiziert werden. Bei Personen mit subklinischer AMR lagen die BAFF-Level zu den beiden Zeitpunkten nach Transplantation ebenfalls signifikant höher als bei Patienten ohne

Abstoßung (66). Banham et al. konnte zeigen, dass Patienten mit erhöhten BAFF-Werten vor Transplantation signifikant mehr antikörpervermittelte Rejektionen erlitten als Patienten mit niedrigem BAFF. Dies traf aber nur auf antikörperinkompatible Transplantationen (n=32), also Transplantationen mit erhöhtem immunologischem Risiko, zu. Bei antikörperkompatiblen Transplantationen (n=319) konnte keine Korrelation beschrieben werden (64). Die Gruppe um Pongpirul et al. (n=68) untersuchte den Zusammenhang zwischen dem BAFF-Spiegel 7 Tage post-Tx und dem Auftreten von histologischen Zeichen einer AMR 6 Monate nach Transplantation. Das Risiko, eine AMR zu entwickeln, lag bei Patienten mit hohem BAFF signifikant höher als bei niedrigem BAFF, das höchste Risiko hatten Patienten mit hohem BAFF und donorspezifischen Antikörpern (65). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Min et al., mit einer Patientenzahl von 115 Fällen, wobei in dieser Studie ebenfalls die Korrelation zwischen post-Tx BAFF und AMR untersucht wurde. Nach Transplantation konnte bei Min et al., im Gegensatz zu BAFF prä-Tx, kein Zusammenhang zwischen der Höhe des BAFF-Spiegels und Rejektionen gefunden werden (67). In unserer Analyse wiesen Patienten mit Rejektion im Vergleich zu Patienten ohne Rejektion nicht signifikant höhere BAFF-Spiegel zu allen gemessenen Zeitpunkten auf. Anders als in der zuvor zitierten Literatur, konnten wir keinen Zusammenhang zwischen BAFF nach 14 Tagen und dem Auftreten von AMR zeigen. Die BAFF-Werte der Patienten mit AMR lagen sogar unter denen der Patienten mit TCMR oder Borderline-Rejektion. Erst im Nachbeobachtungszeitraum stiegen die BAFF-Spiegel stark an und lagen nach drei und zwölf Monaten beim Doppelten der Werte der Patienten mit zellulärer bzw. Borderline-Abstoßung oder ohne Rejektion.

Andere Studien konnten keine Korrelation zwischen prä-Tx BAFF und antikörpervermittelter Rejektionen herstellen (138,140,149). Bei Slavcev et al. (n=36) wiesen Patienten mit AMR vor Transplantation tendenziell niedrigere BAFF-Konzentrationen auf als Patienten ohne Rejektion, zum Zeitpunkt der Abstoßung sogar signifikant niedrigere BAFF-Spiegel. Aufgrund der Ergebnisse wurde die Hypothese aufgestellt, dass BAFF durch Lymphozyten gebunden werden könnte und sich so eine niedrigere Konzentration im Serum ergeben könnte (149). Die Ergebnisse eines Großteils der hier zitierten Studien zu AMR und BAFF wurden in einer Metaanalyse von Zhang et al. aus dem Jahr 2019 zusammengefasst. Die Gruppe schloss 9 Studien mit gesamt 1302 Patienten ein und untersuchte diese hinsichtlich der Endpunkte AMR, HLA-Antikörper, dnDSA, TCMR und Überleben des Transplantats. Die Metaanalyse ergab eine

signifikant erhöhte Inzidenz an AMR bei Patienten mit hohem BAFF vor Transplantation, unabhängig vom Vorliegen von DSA vor Transplantation. Personen mit hohem BAFF nach Transplantation wurden ebenfalls signifikant häufiger mit einer AMR diagnostiziert. Signifikant höhere BAFF-Werte zeigten sich bei positivem DSA-Status sowohl prä- als auch post-Tx. Hohe BAFF-Werte gehen laut Zhang et al. mit einem signifikant erhöhten Risiko für dnDSA einher. Zwischen BAFF und dem Auftreten einer TCMR konnten Zhang et al. in ihrer Metaanalyse keinen Zusammenhang herstellen. Zusammenfassend stellt die Metaanalyse BAFF als unabhängigen Indikator für AMR dar, dessen Höhe nach Transplantation einen größeren Einfluss zeigte als vor Transplantation. Wichtige Limitationen dieser Studie betreffen jedoch BAFF selbst, da BAFF in den Studien einerseits nicht mit standardisierten Methoden gemessen wurde, andererseits in den Studien für die Differenzierung zwischen den Gruppen hoher vs. niedriger BAFF-Spiegel unterschiedliche Cut-off-Werte verwendet wurden (156). BAFF scheint also bei Patienten mit Rejektion, besonders der AMR, im Verlauf schon vor Transplantation, aber auch nach Transplantation erhöht zu sein. Zur Beantwortung der Frage, ob BAFF als frühzeitiges Signal für ein erhöhtes Risiko einer Rejektion eingesetzt werden kann, sind weitere Studien mit größerer Patientenzahl und einheitlichem Studiendesign unabdinglich.

4.5 Rolle der DSA Klasse II

In der vorliegenden Arbeit kommt vor allem den DSA der Klasse II eine besondere Rolle zu. Vor Transplantation wiesen in unserem Patientenkollektiv ausschließlich Patienten mit hohem immunologischem Risiko donorspezifische Antikörper auf, die meisten der Patienten mit dnDSA kamen ebenfalls aus der Gruppe mit hohem immunologischem Risiko. Bei Patienten der Gruppe mit niedrigem oder mittlerem immunologischem Risiko traten ausschließlich dnDSA der Klasse II auf. Nur Patienten mit hoher Vorimmunisierung, d.h. aus der Hochrisikogruppe, entwickelten auch dnDSA der Klasse I, wobei auch hier etwas mehr Klasse-II-dnDSA festgestellt wurden. Im Nachbeobachtungszeitraum konnte tendenziell bei mehr Patienten mit DSA eine Abstoßung festgestellt werden als bei Patienten ohne DSA. Dabei war eher die Entstehung von dnDSA mit dem Auftreten von Rejektionen assoziiert. Hier zeigte sich bei den AMR ein 7-fach häufigeres Auftreten bei Patienten mit dnDSA als bei Patienten ohne solche. Lohnend ist ein Blick auf die Klassen der DSA. Bei allen Abstoßungen von Personen mit prä-Tx DSA konnten alle DSA der Klasse II zugeordnet werden. Bei

Abstoßungen von Patienten mit dnDSA entsprachen die DSA in 3 von 5 Fällen der Klasse II. Wie oben diskutiert, war BAFF in unserer Analyse nur mit dem Vorliegen von Klasse-II-DSA vor Transplantation sowie mit dem Auftreten von dnDSA der Klasse II assoziiert, zeigte aber zu Klasse-I-DSA keinen Zusammenhang. Signifikant höhere BAFF-Werte bei Vorliegen von Klasse-II-Antikörpern resultierten ebenfalls aus der oben erwähnten Studie von Sango et al. (148). Auch in der Literatur zeigt sich eine Tendenz zum vermehrten Auftreten von Klasse-II-dnDSA gegenüber Klasse-I-DSA (23–25). Dass eine Korrelation zwischen anti-HLA-Antikörpern und dem Auftreten von Rejektionen besteht, ist seit Längerem bekannt (18). Mehrere Studien bestätigen den Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von DSA nach Transplantation und Rejektionen (23–25,157). Besonders das Auftreten einer AMR ist mit präformierten DSA assoziiert (158). In der BANFF-Klassifikation stellt der serologische Nachweis von donorspezifischen Antikörpern ein Kriterium zur Diagnosestellung einer AMR dar (62). Es konnte gezeigt werden, dass DSA nicht nur mit antikörpervermittelter Abstoßung aber auch mit TCMR oder Borderline-Abstoßung assoziiert sind (57,159,160). Klasse-I-DSA scheinen dabei eher einen Einfluss auf Rejektionen kurz nach Transplantation zu haben, während Klasse-II-DSA zu einem erhöhten Risiko für chronische Rejektionen und spätem Transplantatversagen führen (141,161,162). Eine Studie von Haas et al. bezüglich AMR und DSA kam zu dem Ergebnis, dass eine antikörpervermittelte Abstoßung, die durch dnDSA ausgelöst wird, vor allem mit Klasse-II-dnDSA assoziiert ist, während die AMR durch prä-Tx-DSA von beiden Klassen gleichsam beeinflusst wird. AMR nach dnDSA entstehen laut Haas et al. in der Regel erst nach 1 Jahr post-Tx und somit später als bei präformierten DSA (163). Wiebe et al. fanden bei nicht vorimmunisierten Transplantierten, dass Patienten mit dnDSA im Follow-up zuvor oft zelluläre Abstoßungen durchmachten. Sie stellten die Hypothese auf, dass eine Inflammation des Transplantats durch Infektion oder Rejektion über die Hochregulation von Interferon γ zu erhöhter endothelialer Expression von HLA und vermehrter B-Zell-Antwort und Entstehung von dnDSA führen könnte (57). Es könnte folglich abgeleitet werden, dass hohe BAFF-Spiegel, z.B. ausgelöst durch Inflammation des Transplantats, die Ausbildung besonders von DSA der Klasse II fördern. Das Vorliegen von Klasse-II-DSA könnte wiederum in einem erhöhten Risiko für Abstoßungen, vor allem bei Langzeittransplantierten resultieren. BAFF könnte in dem von Wiebe et al. vorgeschlagenen Mechanismus beteiligt sein (57). Es konnte gezeigt werden, dass Interferon γ die BAFF-Sekretion steigert und die Ausprägung von HLA I und II am Endothel

hochreguliert (164). Bossen et al. konnte im Mausmodell zeigen, dass auch BAFF über BAFF-R und TACI zu einer Hochregulation von MHC Klasse II auf Zelloberflächen führt (89,110). Der mögliche Einfluss von TCMR oder Inflammation anderer Gene auf BAFF im Zusammenhang mit Nierentransplantationen ist heute noch größtenteils unerforscht. Wenig untersucht bleiben ebenfalls die Auswirkungen von BAFF auf dnDSA, vor allem im Speziellen auf Klasse-II-dnDSA. Dies könnte aber besonders für das Langzeit-Outcome der Transplantierten von Interesse sein.

4.6 BAFF und Outcome-Parameter

Einige Studien konnten eine Assoziation zwischen BAFF, sowohl vor als auch nach Transplantation, und dem Auftreten von Rejektionen zeigen (64–66). Rejektionen sind häufig von einer Verschlechterung der Nierenfunktion begleitet, sodass bei höherem BAFF eine abnehmende Nierenfunktion erwartet werden könnte. Im vorliegenden Patientenkollektiv konnten keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Ausprägung der BAFF-Expression und der Funktion des Transplantats, anhand eGFR, Kreatinin-Spiegel und Albuminurie, dargestellt werden, sodass höhere BAFF-Spiegel in unserer Studie nicht als Risikofaktor für eine nachlassende Nierenfunktion gewertet werden können. In einer Studie von Koscielska-Kasprzak et al. konnte bei Langzeit-Transplantatempfängern mit einem durchschnittlichen Follow-up von 15 Jahren keine Korrelation zwischen BAFF und Nierenfunktion gefunden werden. Diese stellten die Vermutung auf, dass die Rolle von BAFF als Vorhersagewert im längeren Zeitraum nach Transplantation aufgrund immunologischer Anpassungsvorgänge abnehmen könnte (165). Dem gegenüber stehen Arbeiten, in denen abnormale Nierenfunktion mit signifikant erhöhten BAFF-Werten assoziiert war. Während die Studie von Schuster et al., ähnlich zur vorliegenden Arbeit, über einen kurzen Nachbeobachtungszeitraum verfügte, wurden bei Thibault-Espitia et al. und Xu et al. nur Patienten eingeschlossen, die bereits seit fünf bzw. drei Jahren transplantiert waren. BAFF bzw. der BAFF-Rezeptor standen in den Studien im Zusammenhang zu Transplantatdysfunktion und schlechterem Outcome (139,141,166). Nach der aktuellen Studienlage könnte BAFF vor allem nach wenigen Jahren einen prognostischen Marker der Transplantatfunktion darstellen, während BAFF bei Langzeittransplantationen einen geringeren prädiktiven Wert haben dürfte.

Abseits von Rejektionen kann die Funktionsfähigkeit des Transplantats von Nebenwirkungen von Medikamenten wie der Toxizität von Calcineurininhibitoren,

Patientencharakteristika oder Vorerkrankungen wie beispielsweise Alter oder Diabetes mellitus oder transplantatbezogene Faktoren, z.B. Lebend- vs. postmortaler Spende beeinflusst werden, sodass auch diese Faktoren individuell beachtet werden müssen (44,167).

4.7 Mögliche Bedeutung der unterschiedlichen BAFF-Formen und Rezeptoren

Bei Analyse der Literatur wurde deutlich, dass unterschiedliche Parameter des BAFF-Systems auf Zusammenhänge mit der Funktion des Transplantats untersucht wurden. In der Studie von Xu et al. wurde das von peripheren T-Zellen exprimierte BAFF, nicht jedoch das Serum-Level, analysiert (166). Thibault-Espitia et al. untersuchten neben Serum-BAFF und Funktion des Transplantats auch den Einfluss des BAFF-Rezeptors. Die Gruppe konnte beobachten, dass bei Dysfunktion des Transplantats zwar der BAFF-Rezeptor hochreguliert wurde, die BAFF-Konzentration im Serum nicht in einem signifikanten Zusammenhang dazu stand. Im Gegensatz dazu war BAFF im Serum, aber nicht der BAFF-Rezeptor mit der Ausbildung von donorspezifischen Antikörpern assoziiert, sodass die Gruppe schlussfolgerte, dass BAFF über verschiedene Rezeptoren unterschiedliche Auswirkungen haben könnte (141). Dass nicht nur im Serum gelöstem BAFF eine Rolle zukommen könnte, vermutete Slavcev et al. im Hinblick auf Abstoßungen. Wie oben diskutiert, fand diese Gruppe zum Zeitpunkt der Rejektionen teils signifikant niedrigere BAFF-Spiegel im Serum als zu den Zeitpunkten ohne Rejektion und stellte die Hypothese auf, dass BAFF dabei von Lymphozyten gebunden werden könnte (149). Dies wäre ebenfalls eine mögliche Erklärung für unsere Ergebnisse. 14 Tage nach Transplantation lag die BAFF-Konzentration der Patienten mit AMR tendenziell niedriger als bei Patienten mit TCMR im Follow-up, wobei die AMR bei allen Patienten innerhalb der ersten 30 Tage diagnostiziert wurde. In einigen Studien, in denen ein Zusammenhang zwischen BAFF und AMR gefunden wurde, wurde BAFF vor Transplantation bzw. vor Diagnose der Abstoßung gemessen, sodass sich die Aussagen der Arbeiten nicht zwingend widersprechen (64–66). Die Schlussfolgerungen bzw. Ergebnisse von Slavcev et al., Xu et al. und Thibault-Espitia et al. könnten darauf hindeuten, dass unterschiedliche Formen von BAFF oder die Wirkung auf unterschiedliche Rezeptoren verschiedene Folgen haben könnten. Unterstützt wird die These dadurch, dass BAFF als 60-mer an BAFF-R und TACI binden kann, als Trimer jedoch nur an BAFF-R. In gebundener Form bindet BAFF zudem stärker an BCMA als

in gelöster Form (89) Außerdem besitzen die Rezeptoren von BAFF unterschiedliche Funktionen: Während BAFF-R als Überlebensfaktor für B-Zellen fungiert und an der T-Zell-Costimulation beteiligt ist, wird BCMA vor allem für das Überleben von langlebigen Plasmazellen in Verbindung gebracht (99,105). Für TACI wird eine duale Rolle mit negativ-regulatorischer Funktion beschrieben (168). Interessant wäre es im Kontext der Transplantation, nicht nur die Konzentration von BAFF im Serum zu bestimmen, sondern auch Oligomere von BAFF, gebundenen BAFF oder die Expressionen der Rezeptoren, auf die BAFF wirken kann, zu untersuchen

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit kann zusammenfassend gezeigt werden, dass BAFF kurz nach Transplantation, hier 14 Tage post-Tx, sowohl eine Aussage über die Vorimmunsisierung mittels DSA zulässt, aber möglicherweise auch als Risikofaktor für die Entstehung von dnDSA hinzugezogen werden kann. Dabei scheint BAFF sich vor allem auf die Genese von Klasse-II-DSA auszuwirken. Die Höhe der BAFF-Konzentration war nicht als prädiktiver Marker für das Auftreten einer AMR anzusehen, sondern zeigte erst nach 3 Monaten einen starken Anstieg. Ebenso konnte hier anhand des BAFF-Spiegels keine Aussage über eine Verschlechterung der Transplantatfunktion innerhalb der ersten zwei Jahre post-Tx getroffen werden. Vor allem bei Patienten mit moderater Vorimmunsisierung soll allerdings ein besonderer Fokus auf eine suffiziente Erhaltungstherapie gelegt werden, um einen überproportionalen BAFF-Anstieg und damit einen evtl. nachteiligen klinischen Verlauf zu verhindern. Entgegen unseren Ergebnissen wird BAFF häufig als Risikofaktor oder Indikator für das Auftreten von antikörpervermittelten Rejektionen angesehen (64–66). Diese Ergebnisse verlieren jedoch aufgrund der unterschiedlichen Studiendesigns an Aussagekraft. Um die Frage nach der Vorhersagekraft von BAFF zu beantworten, erscheinen weitere Studien mit größerer Patientenzahl und einheitlichem Studiendesign unabdinglich. Da die diversen Formen von BAFF (z.B. Trimer, 60mer, gebundene Form) unterschiedlich stark an die Rezeptoren von BAFF binden und diese teilweise widersprüchliche Funktionen ausüben, könnte die Analyse der Oligomere von BAFF, gebundenen BAFF oder die Expressionen der Rezeptoren, auf die BAFF wirken kann, im Kontext der Transplantation relevant sein. Bis auf wenige aufgestellte Hypothesen sind bis zum aktuellen Zeitpunkt keine Studien diesbezüglich durchgeführt worden (141,149).

DSA der Klasse II gelten bereits als Risikofaktor für chronische Rejektionen, spätes Transplantatversagen und späte AMR (141,161–163). BAFF könnte vor allem nach wenigen Jahren einen prognostischen Marker Transplantatfunktion darstellen (138,141,166). Da BAFF nach unseren Ergebnissen vor allem für die Entstehung von Klasse-II-DNA relevant sein könnte, erscheint ein Einfluss auf BAFF auf oben genannte Mechanismen denkbar. Zudem fanden wir bei Patienten mit dnDSA deutlich häufiger Abstoßungen im Follow-up. Da in der vorliegenden Untersuchung insbesondere kurz nach Transplantation eine Assoziation zwischen hohem BAFF und Entstehung von dnDSA zu beobachten war, könnte es sinnvoll sein, über die Messung des BAFF-Wertes in enger zeitlicher Assoziation zur Transplantation potenzielle Risikopatienten zu identifizieren. Zur Assoziation zwischen BAFF und TCMR oder dnDSA der Klasse II ist bis heute wenig verstanden. Gerade dies könnte jedoch für das Langzeit-Outcome der Nierentransplantierten entscheidend sein.

6. Limitationen und Anmerkungen

Zuletzt soll auf Limitationen der vorliegenden Arbeit eingegangen werden. Trotz des homogenen und standardisierten Patientenkollektivs ist die Aussagekraft aufgrund des kleinen Stichprobenumfangs mit 122 Patienten limitiert. Dies wird vor allem im Hinblick auf die Patientenzahl bei Abstoßungen, besonders nach Unterteilung nach Rejektionsart deutlich. Durch die niedrige Fallzahl wird der Mittelwert stark von Ausreißern beeinflusst und bedingt eine geringe Teststärke. In der vorliegenden Analyse wurde ein kurzes Follow-up von durchschnittlich 20 Monaten untersucht. Wie oben diskutiert, ist ein Zusammenhang von BAFF und Langzeit-Outcome denkbar. Darüber konnte hier keine ausreichende Aussage getroffen werden. Durch das retrospektive Design dieser Studie ist die Aussagekraft gegenüber prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studien eingeschränkt. Dieses Studiendesign bietet auch Vorteile. Da die BAFF-Konzentration der Patienten zum Zeitpunkt der Transplantation und im Follow-up nicht bekannt waren, ist eine Therapieanpassung aufgrund der BAFF-Spiegel ausgeschlossen. Eine weitere Limitation betrifft den Zeitpunkt der Bestimmung von BAFF im Serum. Anders als in vielen Publikationen, wurde BAFF ausschließlich nach Transplantation gemessen. Damit ist einerseits ein Vergleich mit den genannten Studien nur bedingt möglich, andererseits kann keine Aussage über den Verlauf des BAFF-Werts getroffen werden. Dennoch stellt die Bestimmung 14 Tage post-Tx einen

neuen Ansatz dar, der erste immunologische Vorgänge nach Transplantation darstellen könnte.

Anzumerken ist, dass ebenfalls Stratifizierung der Patienten anhand des BAFF-Median möglich gewesen wäre. Es sollte hier vor allem der Fokus auf absolute BAFF-Werte und dessen Einflüsse und Auswirkungen gelegt werden.

7. **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Einteilung der chronischen Niereninsuffizienz nach GFR und Albuminurie	10
Abbildung 2: Wirkmechanismen verschiedener Immunsuppressiva auf zellulärer Ebene	15
Abbildung 3: Funktionen von BAFF	19
Abbildung 4: Zeitlicher Verlauf von Kreatinin, eGFR und Albuminurie der drei Risikogruppen im Vergleich	42
Abbildung 5: Mean Fluorescence Intensity der donorspezifischen Antikörper vor und nach Transplantation im Vergleich zwischen den Rejektionsarten bzw. ohne Rejektion	49
Abbildung 7: Vergleich der BAFF-Expression [pg/ml] zu den Zeitpunkten 14 Tage, 3 Monate und 12 Monate nach Transplantation	52
Abbildung 6: BAFF-Spiegel der immunologischen Risikogruppen im zeitlichen Verlauf nach Transplantation.	52
Abbildung 8: Vergleich der mittleren BAFF-Expression zwischen Patienten mit und Patienten ohne CMV- bzw BKV-Infektion	58
Abbildung 9: Vergleich der BAFF-Expression [pg/ml] zwischen Patienten ohne und Patienten mit Rejektion zu den Zeitpunkten 14 Tage, 3 Monate und 12 Monate nach Transplantation	59
Abbildung 10: Vergleich der BAFF-Expression zwischen Patienten ohne Rejektion, mit ABMR und Borderline- bzw. zellulärer Abstoßung.....	61

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zugrunde liegende primäre Nierenerkrankungen bei Durchführung einer Nierenersatztherapie im Jahr 2017, Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an ERA-EDTA, 2017 (10)	11
Tabelle 2: Erhaltungstherapie bei Patienten mit niedrigem immunologischem Risiko	26
Tabelle 3: Erhaltungstherapie bei Patienten mit mittlerem und hohem immunologischem Risiko	26
Tabelle 4: Baseline-Charakteristika des gesamten Patientenkollektivs ^b	31
Tabelle 5: HLA-Mismatch und PRA	32
Tabelle 6: Donorspezifische Antikörper aller Patienten	33
Tabelle 7: Erhaltungstherapie des gesamten Patientenkollektivs	34
Tabelle 8: Baseline-Daten der immunologischen Risikogruppen im Vergleich.	36
Tabelle 9: Immunologische Baseline-Charakteristika im Vergleich zwischen den Risikogruppen.....	38
Tabelle 10: Immunsuppression im Vergleich zwischen den immunologischen Risikogruppen.....	39
Tabelle 11: Klinischer Outcome der Patienten in den drei Risikogruppen.....	40
Tabelle 12: CMV- und BKV-Infektionen der Patienten in den Risikogruppen.....	42
Tabelle 13: Einordnung aller Biopsien mit Nachweis einer Rejektion nach der BANFF-Klassifikation	44
Tabelle 14: Rejektionen der Risikogruppen im Vergleich	46
Tabelle 15: BAFF-Expression der immunologischen Risikogruppen im Vergleich....	51
Tabelle 16: BAFF-Werte (14 Tage, 3 Monate und 12 Monate post-Tx) mit bzw. ohne CMV- oder BKV-Infektion	57
Tabelle 17: BAFF-Werte der Patienten ohne Rejektion, mit Antikörper-vermittelter Rejektion und Borderline- bzw. zellulärer Rejektion im Vergleich	60

9. Literaturverzeichnis

1. Eurotransplant. Annual Report 2020 [Internet]. 2021 [zitiert 14.03.2023]. Verfügbar unter: https://www.eurotransplant.org/wp-content/uploads/2022/03/ET_AR2020_LR_def.pdf
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2013 [Internet]. 2013 [zitiert 14.03.2023]; 3: 1–150. Verfügbar unter: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf
3. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *The Lancet* [Internet]. Januar 2012 [zitiert 9. Mai 2019];379(9811):165–80. Verfügbar unter: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60178-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60178-5)
4. Oniscu GC, Brown H, Forsythe JLR. Impact of Cadaveric Renal Transplantation on Survival in Patients Listed for Transplantation. *JASN* [Internet]. Juni 2005 [zitiert 16. Juli 2019];16(6):1859–65. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1681/ASN.2004121092>
5. Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, Bello A, Browne S, Jadhav D, u. a. Systematic Review: Kidney Transplantation Compared With Dialysis in Clinically Relevant Outcomes: Systematic Review of Kidney Transplantation. *American Journal of Transplantation* [Internet]. Oktober 2011 [zitiert 6. Februar 2022];11(10):2093–109. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03686.x>
6. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LYC, u. a. Comparison of Mortality in All Patients on Dialysis, Patients on Dialysis Awaiting Transplantation, and Recipients of a First Cadaveric Transplant. *N Engl J Med* [Internet]. 2. Dezember 1999 [zitiert 9. Mai 2019];341(23):1725–30. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1056/NEJM199912023412303>
7. Kostro JZ, Hellmann A, Kobiela J, Skóra I, Lichodziejewska-Niemierko M, Dębska-Ślizień A, u. a. Quality of Life After Kidney Transplantation: A Prospective Study. *Transplantation Proceedings* [Internet]. Januar 2016 [zitiert 16. Juli

- 2019];48(1):50–4. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2015.10.058>
8. Haller M, Gutjahr G, Kramar R, Harnoncourt F, Oberbauer R. Cost-effectiveness analysis of renal replacement therapy in Austria. *Nephrology Dialysis Transplantation* [Internet]. 1. September 2011 [zitiert 4. Februar 2022];26(9):2988–95. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq780>
 9. Girndt M, Trocchi P, Scheidt-Nave C, Markau S, Stang A. The Prevalence of Renal Failure. *Deutsches Aerzteblatt Online* [Internet]. 12. Februar 2016 [zitiert 17. Juli 2019]; Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2016.0085>
 10. ERA-EDTA Registry. ERA-EDTA Registry Annual Report 2017. [Internet]. 2019 [zitiert 15. März 2023];:152.; Verfügbar unter: <https://www.era-online.org/wp-content/uploads/2022/11/ERA-Registry-Annual-Report-2017.pdf>
 11. Choo SY. The HLA system: genetics, immunology, clinical testing, and clinical implications. *Yonsei Med J* [Internet]. 28. Februar 2007 [zitiert 29. Januar 2022];48(1):11–23. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.3349/ymj.2007.48.1.11>
 12. Klein J, Sato A. The HLA System. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 7. September 2000 [zitiert 18. Juli 2019];343(10):702–9. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1056/NEJM200009073431006>
 13. Feucht HE, Opelz G. The humoral immune response towards HLA class II determinants in renal transplantation. *Kidney International* [Internet]. November 1996 [zitiert 20. Januar 2022];50(5):1464–75. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1038/ki.1996.460>
 14. Lotteau V, Teyton L, Peleraux A, Nilsson T, Karlsson L, Schmid SL, u. a. Intracellular transport of class II MHC molecules directed by invariant chain. *Nature* [Internet]. 1. Dezember 1990 [zitiert 20. Januar 2022];348(6302):600–5. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1038/348600a0>
 15. Muczynski KA, Ekle DM, Coder DM, Anderson SK. Normal Human Kidney HLA-DR–Expressing Renal Microvascular Endothelial Cells: Characterization, Isolation, and Regulation of MHC Class II Expression. *JASN* [Internet]. Mai 2003

- [zitiert 20. Januar 2022];14(5):1336–48. Verfügbar unter:
<https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000061778.08085.9F>
16. Heidt S, Witvliet MD, Haasnoot GW, Claas FHJ. The 25th anniversary of the Eurotransplant Acceptable Mismatch program for highly sensitized patients. *Transplant Immunology* [Internet]. Oktober 2015 [zitiert 1. März 2021];33(2):51–7. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.trim.2015.08.006>
 17. Regan L, Braude PR, Hill DP. A prospective study of the incidence, time of appearance and significance of anti-paternal lymphocytotoxic antibodies in human pregnancy. *Human Reproduction* [Internet]. 1. Februar 1991 [zitiert 5. Oktober 2023];6(2):294–8. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.hum-rep.a137325>
 18. Patel R, Terasaki PI. Significance of the Positive Crossmatch Test in Kidney Transplantation. *N Engl J Med* [Internet]. 3. April 1969 [zitiert 5. März 2021];280(14):735–9. Verfügbar unter:
<https://doi.org/10.1056/NEJM196904032801401>
 19. Masson E, Vidal C, Deschamps M, Bongain S, Thevenin C, Dupont I, u. a. Incidence and risk factors of anti-HLA immunization after pregnancy. *Human Immunology* [Internet]. 1. August 2013 [zitiert 19. Januar 2022];74(8):946–51. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2013.04.025>
 20. Süsal C, Opelz G. Kidney graft failure and presensitization against HLA Class I and Class II antigens. *Transplantation* [Internet]. April 2002 [zitiert 15. Juli 2019];73(8):1269. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1097/00007890-200204270-00014>
 21. Terasaki PI. Humoral Theory of Transplantation. *American Journal of Transplantation* [Internet]. 2003 [zitiert 15. Juli 2019];3(6):665–73. Verfügbar unter:
<https://doi.org/10.1034/j.1600-6143.2003.00135.x>
 22. Kissmeyer-Nielsen F, Olsen S, Petersen VP, Fjeldborg O. Hyperacute rejection of kidney allografts, associated with pre-existing humoral antibodies against donor cells. *The Lancet*. 24. September 1966;288(7465):662–5. Verfügbar unter:
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(66\)92829-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(66)92829-7)

23. Everly MJ, Rebellato LM, Haisch CE, Ozawa M, Parker K, Briley KP, u. a. Incidence and Impact of De Novo Donor-Specific Alloantibody in Primary Renal Allografts. *Transplantation* [Internet]. 15. Februar 2013 [zitiert 9. Januar 2022];95(3):410–7. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e31827d62e3>
24. Cooper JE, Gralla J, Cagle L, Goldberg R, Chan L, Wiseman AC. Inferior Kidney Allograft Outcomes in Patients With De Novo Donor-Specific Antibodies Are Due to Acute Rejection Episodes. *Transplantation* [Internet]. 27. Mai 2011 [zitiert 9. Januar 2022];91(10):1103–9. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3182139da1>
25. Ntokou ISA, Iniotaki AG, Kontou EN, Darema MN, Apostolaki MD, Kostakis AG, u. a. Long-term follow up for anti-HLA donor specific antibodies postrenal transplantation: high immunogenicity of HLA class II graft molecules: Post-transplant anti-HLA alloantibodies in renal transplantation. *Transplant International* [Internet]. November 2011 [zitiert 9. Januar 2022];24(11):1084–93. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2011.01312.x>
26. Stok Jvan der. Completed: Implementation virtual crossmatch – January 24, 2023 [Internet]. *Eurotransplant*. 2023 [zitiert 14. März 2023]. Verfügbar unter: <https://www.eurotransplant.org/2023/01/24/implementation-virtual-crossmatch-january-24-2023/>.
27. Opelz G, Döhler B. Effect of Human Leukocyte Antigen Compatibility on Kidney Graft Survival: Comparative Analysis of Two Decades. *Transplantation* [Internet]. 27. Juli 2007 [zitiert 29. Januar 2022];84(2):137–43. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000269725.74189.b9>
28. Gralla J, Tong S, Wiseman AC. The Impact of Human Leukocyte Antigen Mismatching on Sensitization Rates and Subsequent Retransplantation After First Graft Failure in Pediatric Renal Transplant Recipients. *Transplantation* [Internet]. 27. Mai 2013 [zitiert 1. März 2021];95(10):1218–24. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e318288ca14>

29. Bundesärztekammer. Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nr. 4 a) und b) TPG betreffend die Anforderungen an die im Zusammenhang mit einer Organentnahme zum Schutz der Organempfänger erforderlichen Maßnahmen (RL BÄK Empfängerschutz). Deutsches Ärzteblatt Online [Internet]. 15. Oktober 2021 [zitiert 6. Dezember 2022]; Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/down.asp?id=28944>
30. Cecka JM. Calculated PRA (CPRA): The New Measure of Sensitization for Transplant Candidates: Sensitized Patients, PRA and CPRA. American Journal of Transplantation [Internet]. Januar 2010 [zitiert 6. Februar 2022];10(1):26–9. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02927.x>
31. Ogura K, Terasaki PI, Johnson C, Mendez R, Rosenthal JT, Ettenger R, Martin DC, Dainko E, Cohen L, Mackett T, et al. The significance of a positive flow cytometry crossmatch test in primary kidney transplantation. Transplantation [Internet]. 1993 [zitiert 07. Februar 2022];56(2). Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1097/00007890-199308000-00007>
32. Taylor CJ, Kosmoliaptsis V, Summers DM, Bradley JA. Back to the future: application of contemporary technology to long-standing questions about the clinical relevance of human leukocyte antigen-specific alloantibodies in renal transplantation. Human Immunology [Internet]. August 2009 [zitiert 7. Februar 2022];70(8):563–8. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2009.05.001>
33. Halloran PF. Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation. N Engl J Med [Internet]. 23. Dezember 2004 [zitiert 11. Mai 2023];351(26):2715–29. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1056/NEJMra033540>
34. Brennan DC, Daller JA, Lake KD, Cibrik D, Del Castillo D. Rabbit Antithymocyte Globulin versus Basiliximab in Renal Transplantation. N Engl J Med [Internet]. 9. November 2006 [zitiert 11. Mai 2023];355(19):1967–77. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa060068>
35. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. American Journal of Transplantation [Internet] 2009 [zitiert 10. Dezember 2022];

9(Suppl 3): S1–S157. :168. Verfügbar unter: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2022/09/KDIGO-2009-Transplant-Recipient-Guideline-English.pdf>

36. Amlot PL, Rawlings E, Fernando ON, Griffin PJ, Heinrich G, Schreier MH, u. a. Prolonged action of a chimeric interleukin-2 receptor (CD25) monoclonal antibody used in cadaveric renal transplantation. *Transplantation*. Oktober 1995;60(7):748–56. DOI: 10.1097/00007890-199510150-00023
37. Bourdage JS, Hamlin DM. Comparative polyclonal antithymocyte globulin and antilymphocyte/antilymphoblast globulin anti-CD antigen analysis by flow cytometry. *Transplantation*. 1995;59(8):1194-200. PMID: 7732566
38. Zand MS, Vo T, Huggins J, Felgar R, Liesveld J, Pellegrin T, u. a. Polyclonal Rabbit Antithymocyte Globulin Triggers B-Cell and Plasma Cell Apoptosis by Multiple Pathways. *Transplantation [Internet]*. 15. Juni 2005 [zitiert 7. Februar 2022];79(11):1507–15. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1097/01.TP.0000164159.20075.16>
39. Mohty M. Mechanisms of action of antithymocyte globulin: T-cell depletion and beyond. *Leukemia [Internet]*. Juli 2007 [zitiert 7. Februar 2022];21(7):1387–94. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2404683>
40. Hardinger KL. Rabbit Antithymocyte Globulin Induction Therapy in Adult Renal Transplantation. *Pharmacotherapy [Internet]*. Dezember 2006 [zitiert 25. Juli 2019];26(12):1771–83. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1592/phco.26.12.1771>
41. Clipstone NA, Crabtree GR. Identification of calcineurin as a key signalling enzyme in T-lymphocyte activation. *Nature [Internet]*. 1. Juni 1992 [zitiert 07. Februar 2022];357(6380):695–7. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1038/357695a0>
42. Schreiber SL, Crabtree GR. The mechanism of action of cyclosporin A and FK506. *Immunology Today [Internet]*. 1. Januar 1992 [zitiert 07. Februar 2022];13(4):136–42. Verfügbar unter: [https://doi.org/10.1016/0167-5699\(92\)90111-J](https://doi.org/10.1016/0167-5699(92)90111-J)

43. Miller LW. Cardiovascular Toxicities of Immunosuppressive Agents. *American Journal of Transplantation* [Internet]. 2002 [zitiert 14. August 2019];2(9):807–18. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1034/j.1600-6143.2002.20902.x>
44. Burdmann EA, Andoh TF, Yu L, Bennett WM. Cyclosporine nephrotoxicity. *Seminars in Nephrology* [Internet]. September 2003 [zitiert 14. August 2019];23(5):465–76. Verfügbar unter: [https://doi.org/10.1016/S0270-9295\(03\)00090-1](https://doi.org/10.1016/S0270-9295(03)00090-1)
45. Schiff J, Cole E, Cantarovich M. Therapeutic Monitoring of Calcineurin Inhibitors for the Nephrologist. *CJASN* [Internet]. März 2007 [zitiert 1. August 2019];2(2):374–84. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.2215/CJN.03791106>
46. Gelder T van, Etsouli O, Moes DJ, Swen JJ. Comparison of the Impact of Pharmacogenetic Variability on the PK of Slow Release and Immediate Release Tacrolimus Formulations. *Genes (Basel)* [Internet]. 15. Oktober 2020 [zitiert 14. März 2023];11(10):1205. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.3390/genes11101205>
47. Taylor AL, Watson CJE, Bradley JA. Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: Mechanisms of action and therapeutic efficacy. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* [Internet]. Oktober 2005 [zitiert 10. Mai 2019];56(1):23–46. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2005.03.012>
48. Sollinger HW. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. U.S. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. *Transplantation*. August 1995;60(3):225–32. DOI: 10.1097/00007890-199508000-00003
49. Larsen CP, Pearson TC, Adams AB, Tso P, Shirasugi N, Strobert M E, u. a. Rational Development of LEA29Y (belatacept), a High-Affinity Variant of CTLA4-Ig with Potent Immunosuppressive Properties. *American Journal of Transplantation* [Internet]. 2005 [zitiert 14. August 2019];5(3):443–53. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2005.00749.x>
50. Vincenti F, Charpentier B, Vanrenterghem Y, Rostaing L, Bresnahan B, Darji P, u. a. A Phase III Study of Belatacept-based Immunosuppression Regimens

versus Cyclosporine in Renal Transplant Recipients (BENEFIT Study). *American Journal of Transplantation* [Internet]. 2010 [zitiert 14. August 2019];10(3):535–46. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.03005.x>

51. Durrbach A, Pestana JM, Pearson T, Vincenti F, Garcia VD, Campistol J, u. a. Phase III Study of Belatacept Versus Cyclosporine in Kidney Transplants from Extended Criteria Donors (BENEFIT-EXT Study). *American Journal of Transplantation* [Internet]. 1. März 2010 [zitiert 14. März 2023];10(3):547–57. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2010.03016.x>
52. Chang DH, Kittleson MM, Kobashigawa JA. Immunosuppression following heart transplantation: prospects and challenges. *Immunotherapy* [Internet]. Februar 2014 [zitiert 14. März 2023];6(2):181–94. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.2217/imt.13.163>
53. Clayton PA, McDonald SP, Russ GR, Chadban SJ. Long-Term Outcomes after Acute Rejection in Kidney Transplant Recipients: An ANZDATA Analysis. *JASN* [Internet]. September 2019 [zitiert 5. März 2021];30(9):1697–707. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1681/ASN.2018111101>
54. Koo EH, Jang HR, Lee JE, Park JB, Kim SJ, Kim DJ, u. a. The impact of early and late acute rejection on graft survival in renal transplantation. *Kidney Research and Clinical Practice* [Internet]. September 2015 [zitiert 5. März 2021];34(3):160–4. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.krcp.2015.06.003>
55. Sellarés J, Freitas DG de, Mengel M, Reeve J, Einecke G, Sis B, u. a. Understanding the Causes of Kidney Transplant Failure: The Dominant Role of Antibody-Mediated Rejection and Nonadherence. *American Journal of Transplantation* [Internet]. 2012 [zitiert 05. März 2021];12(2):388–99. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03840.x>
56. Pallardo Mateu LM. Acute rejection and late renal transplant failure: Risk factors and prognosis. *Nephrology Dialysis Transplantation* [Internet]. 1. Juni 2004 [zitiert 5. März 2021];19(suppl_3):iii38–42. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh1013>

57. Wiebe C, Gibson IW, Blydt-Hansen TD, Karpinski M, Ho J, Storsley LJ, u. a. Evolution and Clinical Pathologic Correlations of De Novo Donor-Specific HLA Antibody Post Kidney Transplant: Clinical Pathologic Correlations of De Novo DSA. *American Journal of Transplantation* [Internet]. Mai 2012 [zitiert 3. Februar 2022];12(5):1157–67. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04013.x>
58. Kamdem LK, Streit F, Zanger UM, Brockmöller J, Oellerich M, Armstrong VW, u. a. Contribution of CYP3A5 to the in Vitro Hepatic Clearance of Tacrolimus. *Clinical Chemistry* [Internet]. 1. August 2005 [zitiert 14. März 2023];51(8):1374–81. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2005.050047>
59. Takemoto SK, Terasaki PI, Gjertson DW, Cecka JM. Twelve Years' Experience with National Sharing of HLA-Matched Cadaveric Kidneys for Transplantation. *N Engl J Med* [Internet]. 12. Oktober 2000 [zitiert 5. März 2021];343(15):1078–84. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1056/NEJM200010123431504>
60. Schinstock C, Stegall M. Transplantation in the Sensitized Recipient and Across ABO Blood Groups. In: *Kidney Transplantation - Principles and Practice* [Internet]. Elsevier; 2019 [zitiert 5. März 2021]. S. 355–66. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-53186-3.00022-X>
61. Bouquegneau A, Loheac C, Aubert O, Bouatou Y, Viglietti D, Empana J, u. a. Complement-activating donor-specific anti-HLA antibodies and solid organ transplant survival: A systematic review and meta-analysis. Taal MW, Herausgeber. *PLoS Med* [Internet]. 25. Mai 2018 [zitiert 5. März 2021];15(5):e1002572. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002572>
62. Haas M, Loupy A, Lefaucheur C, Roufosse C, Glotz D, Seron D, u. a. The Banff 2017 Kidney Meeting Report: Revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials. *Am J Transplant* [Internet]. Februar 2018 [zitiert 7. Mai 2019];18(2):293–307. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1111/ajt.14625>

63. Mackay F, Schneider P, Rennert P, Browning J. BAFF and APRIL: A Tutorial on B Cell Survival. *Annual Review of Immunology* [Internet]. 2003 [zitiert 6. Mai 2019];21(1):231–64. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.21.120601.141152>
64. Banham G, Prezzi D, Harford S, Taylor CJ, Hamer R, Higgins R, u. a. Elevated Pretransplantation Soluble BAFF Is Associated With an Increased Risk of Acute Antibody-Mediated Rejection. *Transplantation* [Internet]. 27. August 2013 [zitiert 12. August 2019];96(4):413–20. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1097%2FTP.0b013e318298dd65>
65. Pongpirul W, Chanchaoenthana W, Pongpirul K, Leelahavanichkul A, Kittikowit W, Jutivorakool K, u. a. B-cell activating factor, a predictor of antibody mediated rejection in kidney transplantation recipients: Post-Transplant BAFF Level For ABMR Prediction. *Nephrology* [Internet]. Februar 2018 [zitiert 6. Mai 2019];23(2):169–74. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1111/nep.12972>
66. Irure-Ventura J, San Segundo D, Rodrigo E, Merino D, Belmar-Vega L, Ruiz San Millán JC, u. a. High Pretransplant BAFF Levels and B-cell Subset Polarized towards a Memory Phenotype as Predictive Biomarkers for Antibody-Mediated Rejection. *IJMS* [Internet]. 25. Januar 2020 [zitiert 11. Februar 2021];21(3):779. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.3390/ijms21030779>
67. Min JW, Kim KW, Kim BM, Doh KC, Choi MS, Choi BS, u. a. Clinical Significance of Pre- and Post-Transplant BAFF Levels in Kidney Transplant Recipients. Stepkowski S, Herausgeber. *PLoS ONE* [Internet]. 15. September 2016 [zitiert 6. Mai 2019];11(9):e0162964. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162964>
68. Yamamoto T, Watarai Y, Takeda A, Tsujita M, Hiramitsu T, Goto N, u. a. De Novo Anti-HLA DSA Characteristics and Subclinical Antibody-Mediated Kidney Allograft Injury. *Transplantation* [Internet]. Oktober 2016 [zitiert 6. März 2022];100(10):2194–202. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001012>

69. Stastny P, Zou Y, Fan Y, Qin Z, Lavingia B. The Emerging Issue of MICA Antibodies: Antibodies to MICA and Other Antigens of Endothelial Cells. In: Remuzzi G, Chiaramonte S, Perico N, Ronco C, Herausgeber. Contributions to Nephrology [Internet]. Basel: KARGER; 2008 [zitiert 6. März 2022]. S. 99–106. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1159/000170842>
70. Cooper NR. The Classical Complement Pathway: Activation and Regulation of the First Complement Component. In: Advances in Immunology [Internet]. Elsevier; 1985 [zitiert 6. März 2022]. S. 151–216. Verfügbar unter: [https://doi.org/10.1016/S0065-2776\(08\)60340-5](https://doi.org/10.1016/S0065-2776(08)60340-5)
71. Montgomery RA, Cozzi E, West LJ, Warren DS. Humoral immunity and antibody-mediated rejection in solid organ transplantation. Seminars in Immunology [Internet]. August 2011 [zitiert 6. März 2022];23(4):224–34. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.smim.2011.08.021>
72. Schneider P, MacKay F, Steiner V, Hofmann K, Bodmer JL, Holler N, u. a. BAFF, a Novel Ligand of the Tumor Necrosis Factor Family, Stimulates B Cell Growth. Journal of Experimental Medicine [Internet]. 7. Juni 1999 [zitiert 9. Juli 2019];189(11):1747–56. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1084/jem.189.11.1747>
73. Moore PA, Belvedere O, Orr A, Pieri K, LaFleur DW, Feng P, u. a. BLyS: Member of the Tumor Necrosis Factor Family and B Lymphocyte Stimulator. Science [Internet]. 9. Juli 1999 [zitiert 26. März 2022];285(5425):260–3. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1126/science.285.5425.260>
74. Bossen C, Tardivel A, Willen L, Fletcher CA, Perroud M, Beermann F, u. a. Mutation of the BAFF furin cleavage site impairs B-cell homeostasis and antibody responses. European Journal of Immunology [Internet]. 2011 [zitiert 9. Juli 2019];41(3):787–97. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1002/eji.201040591>
75. Liu Y, Xu L, Opalka N, Kappler J, Shu HB, Zhang G. Crystal Structure of sTALL-1 Reveals a Virus-like Assembly of TNF Family Ligands. Cell [Internet]. 8. Februar 2002 [zitiert 9. Juli 2019];108(3):383–94. Verfügbar unter: [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(02\)00631-1](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(02)00631-1)

76. Roschke V, Sosnovtseva S, Ward CD, Hong JS, Smith R, Albert V, u. a. BLYS and APRIL Form Biologically Active Heterotrimers That Are Expressed in Patients with Systemic Immune-Based Rheumatic Diseases. *J Immunol* [Internet]. 15. Oktober 2002 [zitiert 24. April 2022];169(8):4314–21. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.169.8.4314>
77. Nardelli B. Synthesis and release of B-lymphocyte stimulator from myeloid cells. *Blood* [Internet]. 1. Januar 2001 [zitiert 10. Juli 2019];97(1):198–204. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1182/blood.V97.1.198>
78. Krumbholz M, Theil D, Derfuss T, Rosenwald A, Schrader F, Monoranu CM, u. a. BAFF is produced by astrocytes and up-regulated in multiple sclerosis lesions and primary central nervous system lymphoma. *J Exp Med* [Internet]. 17. Januar 2005 [zitiert 10. Juli 2019];201(2):195–200. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1084/jem.20041674>
79. Scapini P, Nardelli B, Nadali G, Calzetti F, Pizzolo G, Montecucco C, u. a. G-CSF–stimulated Neutrophils Are a Prominent Source of Functional BLYS. *J Exp Med* [Internet]. 3. Februar 2003 [zitiert 18. Juli 2019];197(3):297–302. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1084/jem.20021343>
80. Litinskiy MB, Nardelli B, Hilbert DM, He B, Schaffer A, Casali P, u. a. DCs induce CD40-independent immunoglobulin class switching through BLYS and APRIL. *Nat Immunol* [Internet]. September 2002 [zitiert 9. Juli 2019];3(9):822–9. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1038/ni829>
81. Huard B, Arlettaz L, Ambrose C, Kindler V, Mauri D, Roosnek E, u. a. BAFF production by antigen-presenting cells provides T cell co-stimulation. *International Immunology* [Internet]. 1. März 2004 [zitiert 31. Mai 2019];16(3):467–75. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1093/intimm/dxh043>
82. Kato A, Truong-Tran AQ, Scott AL, Matsumoto K, Schleimer RP. Airway Epithelial Cells Produce B Cell-Activating Factor of TNF Family by an IFN- β -Dependent Mechanism. *The Journal of Immunology* [Internet]. 15. November 2006 [zitiert 10. Juli 2019];177(10):7164–72. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.10.7164>

83. Cremasco V, Woodruff MC, Onder L, Cupovic J, Nieves-Bonilla JM, Schildberg FA, u. a. B cell homeostasis and follicle confines are governed by fibroblastic reticular cells. *Nature Immunology* [Internet]. Oktober 2014 [zitiert 10. Juli 2019];15(10):973–81. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1038/ni.2965>
84. Marsters SA, Yan M, Pitti RM, Haas PE, Dixit VM, Ashkenazi A. Interaction of the TNF homologues BLYS and APRIL with the TNF receptor homologues BCMA and TACI. *Current Biology* [Internet]. Juni 2000 [zitiert 26. März 2022];10(13):785–8. Verfügbar unter: [https://doi.org/10.1016/S0960-9822\(00\)00566-2](https://doi.org/10.1016/S0960-9822(00)00566-2)
85. Thompson JS, Schneider P, Kalled SL, Wang L, Lefevre EA, Cachero TG, u. a. Baff Binds to the Tumor Necrosis Factor Receptor–Like Molecule B Cell Maturation Antigen and Is Important for Maintaining the Peripheral B Cell Population. *Journal of Experimental Medicine* [Internet]. 3. Juli 2000 [zitiert 26. März 2022];192(1):129–36. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1084/jem.192.1.129>
86. Thompson, J. S., Bixler, S. A., Qian, F., Vora, K., Scott, M. L., Cachero, T. G., Hession, C., Schneider, P., Sizing, I. D., Mullen, C., Strauch, K., Zafari, M., Benjamin, C. D., Tschopp, J., Browning, J. L., & Ambrose, C. (2001). BAFF-R, a newly identified TNF receptor that specifically interacts with BAFF. *Science (New York, N.Y.)*, 293(5537), 2108–2111. <https://doi.org/10.1126/science.1061965>.
87. Day ES, Cachero TG, Qian F, Sun Y, Wen D, Pelletier M, u. a. Selectivity of BAFF/BLYS and APRIL for Binding to the TNF Family Receptors BAFFR/BR3 and BCMA. *Biochemistry* [Internet]. 1. Februar 2005 [zitiert 29. März 2022];44(6):1919–31. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1021/bi048227k>
88. Yu G, Boone T, Delaney J, Hawkins N, Kelley M, Ramakrishnan M, u. a. APRIL and TALL-1 and receptors BCMA and TACI: system for regulating humoral immunity. *Nat Immunol* [Internet]. September 2000 [zitiert 26. März 2022];1(3):252–6. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1038/79802>
89. Bossen C, Cachero TG, Tardivel A, Ingold K, Willen L, Dobles M, u. a. TACI, unlike BAFF-R, is solely activated by oligomeric BAFF and APRIL to support survival of activated B cells and plasmablasts. *Blood* [Internet]. 1. Februar 2008

[zitiert 6. Mai 2019];111(3):1004–12. Verfügbar unter:
<https://doi.org/10.1182/blood-2007-09-110874>

90. Nicoletti AM, Kenny CH, Khalil AM, Pan Q, Ralph KLM, Ritchie J, u. a. Unexpected Potency Differences between B-Cell-Activating Factor (BAFF) Antagonist Antibodies against Various Forms of BAFF: Trimer, 60-Mer, and Membrane-Bound. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* [Internet]. 30. August 2016 [zitiert 26. März 2022];359(1):37–44. Verfügbar unter:
<https://doi.org/10.1124/jpet.116.236075>
91. Rolink AG, Tschopp J, Schneider P, Melchers F. BAFF is a survival and maturation factor for mouse B cells. *Eur J Immunol* [Internet]. Juli 2002 [zitiert 24. April 2022];32(7):2004. Verfügbar unter: [https://doi.org/10.1002/1521-4141\(200207\)32:7<2004::AID-IMMU2004>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/1521-4141(200207)32:7<2004::AID-IMMU2004>3.0.CO;2-5)
92. Hsu BL, Harless SM, Lindsley RC, Hilbert DM, Cancro MP. Cutting Edge: BLYS Enables Survival of Transitional and Mature B Cells Through Distinct Mediators. *The Journal of Immunology* [Internet]. 15. Juni 2002 [zitiert 11. Juli 2019];168(12):5993–6. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.168.12.5993>
93. Shulga-Morskaya S, Dobles M, Walsh ME, Ng LG, MacKay F, Rao SP, u. a. B Cell-Activating Factor Belonging to the TNF Family Acts through Separate Receptors to Support B Cell Survival and T Cell-Independent Antibody Formation. *J Immunol* [Internet]. 15. August 2004 [zitiert 29. März 2022];173(4):2331–41. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.173.4.2331>
94. Darce JR, Arendt BK, Wu X, Jelinek DF. Regulated Expression of BAFF-Binding Receptors during Human B Cell Differentiation. *The Journal of Immunology* [Internet]. 1. Dezember 2007 [zitiert 9. Juli 2019];179(11):7276–86. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.11.7276>
95. Sasaki Y, Casola S, Kutok JL, Rajewsky K, Schmidt-Supprian M. TNF Family Member B Cell-Activating Factor (BAFF) Receptor-Dependent and -Independent Roles for BAFF in B Cell Physiology. *J Immunol* [Internet]. 15. August 2004 [zitiert

29. März 2022];173(4):2245–52. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.173.4.2245>
96. Batten M, Groom J, Cachero TG, Qian F, Schneider P, Tschopp J, u. a. Baff Mediates Survival of Peripheral Immature B Lymphocytes. *Journal of Experimental Medicine* [Internet]. 20. November 2000 [zitiert 11. Juli 2019];192(10):1453–66. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1084/jem.192.10.1453>
97. Martin F, Kearney JF. Marginal-zone B cells. *Nat Rev Immunol* [Internet]. Mai 2002 [zitiert 24. April 2022];2(5):323–35. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1038/nri799>
98. Ye Q, Wang L, Wells AD, Tao R, Han R, Davidson A, u. a. BAFF binding to T cell-expressed BAFF-R costimulates T cell proliferation and alloresponses. *Eur J Immunol* [Internet]. Oktober 2004 [zitiert 30. März 2022];34(10):2750–9. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1002/eji.200425198>
99. Ng LG, Sutherland APR, Newton R, Qian F, Cachero TG, Scott ML, u. a. B Cell-Activating Factor Belonging to the TNF Family (BAFF)-R Is the Principal BAFF Receptor Facilitating BAFF Costimulation of Circulating T and B Cells. *The Journal of Immunology* [Internet]. 15. Juli 2004 [zitiert 9. Juli 2019];173(2):807–17. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.173.2.807>
100. Mantchev GT, Cortesão CS, Rebrovich M, Cascalho M, Bram RJ. TACI Is Required for Efficient Plasma Cell Differentiation in Response to T-Independent Type 2 Antigens. *J Immunol* [Internet]. 15. August 2007 [zitiert 21. Juli 2019];179(4):2282–8. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.4.2282>
101. Castigli E, Wilson SA, Scott S, Dedeoglu F, Xu S, Lam KP, u. a. TACI and BAFF-R mediate isotype switching in B cells. *J Exp Med* [Internet]. 3. Januar 2005;201(1):35–9. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1084/jem.20032000>
102. Yan M, Wang H, Chan B, Roose-Girma M, Erickson S, Baker T, u. a. Activation and accumulation of B cells in TACI-deficient mice. *Nat Immunol* [Internet]. Juli 2001 [zitiert 26. März 2022];2(7):638–43. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1038/89790>

103. Seshasayee D, Valdez P, Yan M, Dixit VM, Tumas D, Grewal IS. Loss of TACI Causes Fatal Lymphoproliferation and Autoimmunity, Establishing TACI as an Inhibitory B₁LyS Receptor. *Immunity* [Internet]. Februar 2003 [zitiert 24. Juli 2019];18(2):279–88. Verfügbar unter: [https://doi.org/10.1016/S1074-7613\(03\)00025-6](https://doi.org/10.1016/S1074-7613(03)00025-6)
104. Hoffmann FS, Kuhn PH, Laurent SA, Hauck SM, Berer K, Wendlinger SA, u. a. The Immunoregulator Soluble TACI Is Released by ADAM10 and Reflects B Cell Activation in Autoimmunity. *Jl* [Internet]. 15. Januar 2015 [zitiert 26. März 2022];194(2):542–52. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1402070>
105. O'Connor BP, Raman VS, Erickson LD, Cook WJ, Weaver LK, Ahonen C, u. a. BCMA Is Essential for the Survival of Long-lived Bone Marrow Plasma Cells. *J Exp Med* [Internet]. 5. Januar 2004;199(1):91. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1084/jem.20031330>
106. Avery DT, Kalled SL, Ellyard JI, Ambrose C, Bixler SA, Thien M, u. a. BAFF selectively enhances the survival of plasmablasts generated from human memory B cells. *J Clin Invest* [Internet]. 15. Juli 2003 [zitiert 20. Januar 2022];112(2):286–97. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1172/JCI18025>
107. Laurent SA, Hoffmann FS, Kuhn PH, Cheng Q, Chu Y, Schmidt-Supprian M, u. a. γ -secretase directly sheds the survival receptor BCMA from plasma cells. *Nat Commun* [Internet]. November 2015 [zitiert 26. März 2022];6(1):7333. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1038/ncomms8333>
108. Rahman ZS, Rao SP, Kalled SL, Manser T. Normal Induction but Attenuated Progression of Germinal Center Responses in BAFF and BAFF-R Signaling–Deficient Mice. *Journal of Experimental Medicine* [Internet]. 20. Oktober 2003 [zitiert 11. Juli 2019];198(8):1157–69. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1084/jem.20030495>
109. Vora KA, Wang LC, Rao SP, Liu ZY, Majeau GR, Cutler AH, u. a. Cutting Edge: Germinal Centers Formed in the Absence of B Cell-Activating Factor Belonging to the TNF Family Exhibit Impaired Maturation and Function. *The Journal of*

- Immunology [Internet]. 15. Juli 2003 [zitiert 11. Juli 2019];171(2):547–51. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.171.2.547>
110. Mackay F, Woodcock SA, Lawton P, Ambrose C, Baetscher M, Schneider P, u. a. Mice Transgenic for Baff Develop Lymphocytic Disorders along with Autoimmune Manifestations. *Journal of Experimental Medicine* [Internet]. 6. Dezember 1999 [zitiert 11. Juli 2019];190(11):1697–710. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1084/jem.190.11.1697>
111. Groom J, Kalled SL, Cutler AH, Olson C, Woodcock SA, Schneider P, u. a. Association of BAFF/BLyS overexpression and altered B cell differentiation with Sjögren's syndrome. *The Journal of Clinical Investigation* [Internet]. 1. Januar 2002 [zitiert 11. Juli 2019];109(1):59. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1172/JCI14121>
112. Khare SD, Sarosi I, Xia XZ, McCabe S, Miner K, Solovyev I, u. a. Severe B cell hyperplasia and autoimmune disease in TALL-1 transgenic mice. *PNAS* [Internet]. 28. März 2000 [zitiert 11. Juli 2019];97(7):3370–5. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1073/pnas.97.7.3370>
113. Zhang J, Roschke V, Baker KP, Wang Z, Alarcón GS, Fessler BJ, u. a. Cutting Edge: A Role for B Lymphocyte Stimulator in Systemic Lupus Erythematosus. *The Journal of Immunology* [Internet]. 1. Januar 2001 [zitiert 11. Juli 2019];166(1):6–10. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.166.1.6>
114. Jonsson MV, Szodoray P, Jellestad S, Jonsson R, Skarstein K. Association Between Circulating Levels of the Novel TNF Family Members APRIL and BAFF and Lymphoid Organization in Primary Sjögren's Syndrome. *J Clin Immunol* [Internet]. Mai 2005 [zitiert 24. Juli 2019];25(3):189–201. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s10875-005-4091-5>
115. Koyama T. Raised serum APRIL levels in patients with systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases* [Internet]. 1. Juli 2005 [zitiert 11. Juli 2019];64(7):1065–7. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1136/ard.2004.022491>
116. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, u. a. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus

erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* [Internet]. Februar 2011 [zitiert 14. März 2023];377(9767):721–31. Verfügbar unter: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61354-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61354-2)

117. Stohl W. Biologic Differences Between Various Inhibitors of the BLYS/BAFF Pathway: Should We Expect Differences Between Belimumab and Other Inhibitors in Development? *Curr Rheumatol Rep* [Internet]. August 2012 [zitiert 31. Januar 2022];14(4):303–9. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s11926-012-0254-6>
118. Fanouriakis A, Tziolos N, Bertias G, Boumpas DT. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1. Januar 2021;80(1):14. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218272>
119. Merrill JT, Wallace DJ, Wax S, Kao A, Fraser PA, Chang P, u. a. Efficacy and Safety of Atacicept in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatology* [Internet]. 1. Februar 2018 [zitiert 14. März 2023];70(2):266–76. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1002/art.40360>
120. Dall’Era M, Chakravarty E, Wallace D, Genovese M, Weisman M, Kavanaugh A, u. a. Reduced B lymphocyte and immunoglobulin levels after atacicept treatment in patients with systemic lupus erythematosus: Results of a multicenter, phase ib, double-blind, placebo-controlled, dose-escalating trial. *Arthritis & Rheumatism* [Internet]. 1. Dezember 2007 [zitiert 14. März 2023];56(12):4142–50. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1002/art.23047>
121. Wallace DJ, Isenberg DA, Morand EF, Vazquez–Mateo C, Kao AH, Aydemir A, u. a. Safety and clinical activity of atacicept in the long-term extension of the phase 2b ADDRESS II study in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* [Internet]. 1. November 2021 [zitiert 14. März 2023];60(11):5379–89. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab115>
122. Ginzler EM, Wax S, Rajeswaran A, Copt S, Hillson J, Ramos E, u. a. Atacicept in combination with MMF and corticosteroids in lupus nephritis: results of a

prematurely terminated trial. *Arthritis Research & Therapy* [Internet]. 7. Februar 2012 [zitiert 14. März 2023];14(1):R33. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1186/ar3738>

123. Dörner T, Posch MG, Li Y, Petricoul O, Cabanski M, Milojevic JM, u. a. Treatment of primary Sjögren's syndrome with ivalumab (VAY736) targeting B cells by BAFF receptor blockade coupled with enhanced, antibody-dependent cellular cytotoxicity. *Ann Rheum Dis* [Internet]. Mai 2019 [zitiert 14. März 2023];78(5):641–7. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214720>
124. Bowman SJ, Fox R, Dörner T, Mariette X, Papas A, Grader-Beck T, u. a. Safety and efficacy of subcutaneous ivalumab (VAY736) in patients with primary Sjögren's syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b dose-finding trial. *The Lancet* [Internet]. 8. Januar 2022 [zitiert 14. März 2023];399(10320):161–71. Verfügbar unter: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02251-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02251-0)
125. Kappos L, Hartung HP, Freedman MS, Boyko A, Radü EW, Mikol DD, u. a. Atacicept in multiple sclerosis (ATAMS): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *The Lancet Neurology* [Internet]. 1. April 2014 [zitiert 14. März 2023];13(4):353–63. Verfügbar unter: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70028-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70028-6)
126. Krumbholz M, Specks U, Wick M, Kalled SL, Jenne D, Meinel E. BAFF is elevated in serum of patients with Wegener's granulomatosis. *Journal of Autoimmunity* [Internet]. Dezember 2005 [zitiert 11. Juli 2019];25(4):298–302. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2005.08.004>
127. Hahne M, Kataoka T, Schröter M, Hofmann K, Irmeler M, Bodmer JL, u. a. APRIL, a New Ligand of the Tumor Necrosis Factor Family, Stimulates Tumor Cell Growth. *J Exp Med* [Internet]. 21. September 1998 [zitiert 12. Juli 2019];188(6):1185–90. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1084/jem.188.6.1185>
128. Novak AJ, Bram RJ, Kay NE, Jelinek DF. Aberrant expression of B-lymphocyte stimulator by B chronic lymphocytic leukemia cells: a mechanism for survival.

- Blood [Internet]. 15. Oktober 2002 [zitiert 12. Juli 2019];100(8):2973–9. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1182/blood-2002-02-0558>
129. He B, Chadburn A, Jou E, Schattner EJ, Knowles DM, Cerutti A. Lymphoma B Cells Evade Apoptosis through the TNF Family Members BAFF/BLyS and APRIL1. The Journal of Immunology [Internet]. 1. März 2004 [zitiert 12. Juli 2019];172(5):3268–79. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.172.5.3268>
130. Raje N, Berdeja J, Lin Y, Siegel D, Jagannath S, Madduri D, u. a. Anti-BCMA CAR T-Cell Therapy bb2121 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med [Internet]. 2. Mai 2019 [zitiert 14. März 2023];380(18):1726–37. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817226>
131. Moreaux J, Legouffe E, Jourdan E, Quittet P, Rème T, Lugagne C, u. a. BAFF and APRIL protect myeloma cells from apoptosis induced by interleukin 6 deprivation and dexamethasone. Blood [Internet]. 15. April 2004 [zitiert 12. Juli 2019];103(8):3148. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1182/blood-2003-06-1984>
132. García-Castro A, Zonca M, Florindo-Pinheiro D, Carvalho-Pinto CE, Cordero A, Gutiérrez del Burgo B, u. a. APRIL promotes breast tumor growth and metastasis and is associated with aggressive basal breast cancer. Carcinogenesis [Internet]. 1. Mai 2015 [zitiert 12. Juli 2019];36(5):574–84. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1093/carcin/bgv020>
133. Rodriguez B, Valdez H, Freimuth W, Butler T, Asaad R, Lederman MM. Plasma levels of B-lymphocyte stimulator increase with HIV disease progression: AIDS [Internet]. September 2003 [zitiert 12. Juli 2019];17(13):1983–5. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1097/00002030-200309050-00018>
134. Toubi E, Gordon S, Kessel A, Rosner I, Rozenbaum M, Shoenfeld Y, u. a. Elevated serum B-Lymphocyte activating factor (BAFF) in chronic hepatitis C virus infection: Association with autoimmunity. Journal of Autoimmunity [Internet]. September 2006 [zitiert 12. Juli 2019];27(2):134–9. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2006.07.005>

135. McNamara PS, Fonceca AM, Howarth D, Correia JB, Slupsky JR, Trinick RE, u. a. Respiratory syncytial virus infection of airway epithelial cells, in vivo and in vitro, supports pulmonary antibody responses by inducing expression of the B cell differentiation factor BAFF. *Thorax* [Internet]. Januar 2013 [zitiert 12. Juli 2019];68(1):76–81. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-202288>
136. Liu K, Zhang Y, Hu S, Yu Y, Yang Q, Jin D, u. a. Increased Levels of BAFF and APRIL Related to Human Active Pulmonary Tuberculosis. Dieli F, Herausgeber. *PLoS ONE* [Internet]. 12. Juni 2012 [zitiert 13. Juli 2019];7(6):e38429. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038429>
137. Nduati E, Gwela A, Karanja H, Mugenyi C, Langhorne J, Marsh K, u. a. The Plasma Concentration of the B Cell Activating Factor Is Increased in Children With Acute Malaria. *J Infect Dis* [Internet]. 15. September 2011 [zitiert 13. Juli 2019];204(6):962–70. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1093/infdis/jir438>
138. Friebus-Kardash J, Wilde B, Keles D, Heinold A, Kribben A, Witzke O, u. a. Pre-transplant serum BAFF levels are associated with pretransplant HLA immunization and renal allograft survival. *Transplant Immunology* [Internet]. April 2018 [zitiert 12. August 2019];47:10–7. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.trim.2017.12.004>
139. Schuster A, Jung B, Hofbauer J, Kühne L, Zecher D, Banas B, u. a. B-cell activating factor BAFF reflects patients' immunological risk profile after kidney transplantation. *Transplant Immunology* [Internet]. Dezember 2017 [zitiert 7. Mai 2019];45:35–41. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.trim.2017.08.006>
140. Snanoudj R, Candon S, Roelen DL, Jais JP, Claas FH, Legendre C, u. a. Peripheral B-Cell Phenotype and BAFF Levels are Associated With HLA Immunization in Patients Awaiting Kidney Transplantation: Transplantation [Internet]. Mai 2014 [zitiert 12. August 2019];97(9):917–24. Verfügbar unter: <http://doi.org/10.1097/01.TP.0000438211.34842.5e>
141. Thibault-Espitia A, Foucher Y, Danger R, Migone T, Pallier A, Castagnet S, u. a. BAFF and BAFF-R Levels Are Associated With Risk of Long-Term Kidney Graft

- Dysfunction and Development of Donor-Specific Antibodies: BAFF and Graft Dysfunction. *American Journal of Transplantation* [Internet]. Oktober 2012 [zitiert 6. Mai 2019];12(10):2754–62. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04194.x>
142. Wang XZ, Wan Z, Xue WJ, Zheng J, Li Y, Ding CG. B-Cell Activating Factor Predicts Acute Rejection Risk in Kidney Transplant Recipients: A 6-Month Follow-Up Study. *Front Immunol* [Internet]. 15. Mai 2019 [zitiert 13. August 2019];10:1046. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01046>
143. Schuster AM, Miesgang N, Steines L, Bach C, Banas B, Bergler T. B-cell activating factor BAFF as a novel alert marker for the immunological risk stratification after kidney transplantation. *Immunol Res* [Internet]. Dezember 2021 [zitiert 14. Dezember 2021];69(6):487–95. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s12026-021-09205-4>
144. Tanaka T, Kishimoto T. The Biology and Medical Implications of Interleukin-6. *Cancer Immunology Research* [Internet]. 3. April 2014 [zitiert 14. März 2023];2(4):288–94. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-14-0022>
145. Steines L, Poth H, Schuster A, Geissler EK, Amann K, Banas B, u. a. Anti-BAFF Treatment Interferes With Humoral Responses in a Model of Renal Transplantation in Rats. *Transplantation* [Internet]. Januar 2020 [zitiert 19. Januar 2022];104(1):e16–22. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002992>
146. Kwun J, Page E, Hong JJ, Gibby A, Yoon J, Farris AB, u. a. Neutralizing BAFF/APRIL With Atacicept Prevents Early DSA Formation and AMR Development in T Cell Depletion Induced Nonhuman Primate AMR Model: Effect of Atacicept on AMR. *American Journal of Transplantation* [Internet]. März 2015 [zitiert 19. Januar 2022];15(3):815–22. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1111/ajt.13045>
147. Banham GD, Flint SM, Torpey N, Lyons PA, Shanahan DN, Gibson A, u. a. Belimumab in kidney transplantation: an experimental medicine, randomised,

- placebo-controlled phase 2 trial. *The Lancet* [Internet]. Juni 2018 [zitiert 19. Januar 2022];391(10140):2619–30. Verfügbar unter: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30984-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30984-X)
148. Sango C, Merino D, San Segundo D, Rodrigo E, Lopez-Hoyos M, Benito A, u. a. B-Cell–Activating Factor Levels Are Associated With Antibody-Mediated Histological Damage in Kidney Transplantation. *Transplantation Proceedings* [Internet]. November 2016 [zitiert 11. Februar 2021];48(9):2910–2. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2016.09.019>
149. Slavcev A, Brozova J, Slatinska J, Sekerkova Z, Honsova E, Skibova J, u. a. Soluble BAFF Cytokine Levels and Antibody-Mediated Rejection of the Kidney Allograft. *Arch Immunol Ther Exp* [Internet]. Dezember 2016 [zitiert 14. Dezember 2021];64(S1):47–53. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s00005-016-0428-4>
150. Bloom D, Chang Z, Pauly K, Kwun J, Fechner J, Hayes C, u. a. BAFF Is Increased in Renal Transplant Patients Following Treatment with Alemtuzumab. *American Journal of Transplantation* [Internet]. August 2009 [zitiert 22. Januar 2022];9(8):1835–45. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02710.x>
151. Zarkhin V, Li L, Sarwal MM. BAFF May Modulate the Rate of B-Cell Repopulation After Rituximab Therapy for Acute Renal Transplant Rejection. *Transplantation* [Internet]. 27. November 2009 [zitiert 22. Januar 2022];88(10):1229–30. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3181bbba1a>
152. Todeschini M, Cortinovis M, Perico N, Poli F, Innocente A, Cavinato RA, u. a. In Kidney Transplant Patients, Alemtuzumab but Not Basiliximab/Low-Dose Rabbit Anti-Thymocyte Globulin Induces B Cell Depletion and Regeneration, Which Associates with a High Incidence of De Novo Donor-Specific Anti-HLA Antibody Development. *Jl* [Internet]. 1. September 2013 [zitiert 22. Januar 2022];191(5):2818–28. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1203261>
153. Hwang SD, Lee JH, Lee SW, Park KM, Kim JK, Kim MJ, u. a. Efficacy and Safety of Induction Therapy in Kidney Transplantation: A Network Meta-Analysis.

- Transplantation Proceedings [Internet]. Mai 2018 [zitiert 5. März 2021];50(4):987–92. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2018.01.022>
154. Alméras C, Foulongne V, Garrigue V, Szwarc I, Vetromile F, Segondy M, u. a. Does Reduction in Immunosuppression in Viremic Patients Prevent BK Virus Nephropathy in De Novo Renal Transplant Recipients? A Prospective Study. Transplantation [Internet]. 27. April 2008 [zitiert 14. Dezember 2021];85(8):1099–104. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e31816a33d4>
155. Åsberg A, Jardine AG, Bignamini AA, Rollag H, Pescovitz MD, Gahlemann CC, u. a. Effects of the Intensity of Immunosuppressive Therapy on Outcome of Treatment for CMV Disease in Organ Transplant Recipients: Effect of Immunosuppressive Therapy on CMV. American Journal of Transplantation [Internet]. 10. Mai 2010 [zitiert 14. Dezember 2021];10(8):1881–8. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2010.03114.x>
156. Zhang H, Wang S, Su X, Fu Q, Li J, Wang J, u. a. The role of soluble B cell-activating factor in further stratifying the risk of antibody-mediated rejection post-renal transplant: A meta-analysis. International Immunopharmacology [Internet]. Februar 2020 [zitiert 1. März 2021];79:106059. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.106059>
157. Adebisi OO, Gralla J, Klem P, Freed B, Davis S, Wiseman AC, u. a. Clinical Significance of Pretransplant Donor-Specific Antibodies in the Setting of Negative Cell-Based Flow Cytometry Crossmatching in Kidney Transplant Recipients. Am J Transplant [Internet]. Dezember 2016 [zitiert 12. Januar 2022];16(12):3458–67. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1111/ajt.13848>
158. Mohan S, Palanisamy A, Tsapepas D, Tanriover B, Crew RJ, Dube G, u. a. Donor-Specific Antibodies Adversely Affect Kidney Allograft Outcomes. JASN [Internet]. Dezember 2012 [zitiert 12. Januar 2022];23(12):2061–71. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1681/ASN.2012070664>
159. Aubert O, Loupy A, Hidalgo L, Duong van Huyen JP, Higgins S, Viglietti D, u. a. Antibody-Mediated Rejection Due to Preexisting versus *De Novo* Donor-Specific Antibodies in Kidney Allograft Recipients. JASN [Internet]. Juni 2017 [zitiert 3.

Februar 2022];28(6):1912–23. Verfügbar unter:
<https://doi.org/10.1681/ASN.2016070797>

160. Cherukuri A, Mehta R, Sharma A, Sood P, Zeevi A, Tevar AD, u. a. Post-transplant donor specific antibody is associated with poor kidney transplant outcomes only when combined with both T-cell-mediated rejection and non-adherence. *Kidney International* [Internet]. Juli 2019 [zitiert 3. Februar 2022];96(1):202–13. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.01.033>
161. Redondo-Pachón D, Pérez-Sáez MJ, Mir M, Gimeno J, Llinás L, García C, u. a. Impact of persistent and cleared preformed HLA DSA on kidney transplant outcomes. *Human Immunology* [Internet]. Juni 2018 [zitiert 3. Februar 2022];79(6):424–31. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2018.02.014>
162. Campos EF, Tedesco-Silva H, Machado PG, Franco M, Medina-Pestana JO, Gerbase-DeLima M. Post-Transplant Anti-HLA Class II Antibodies as Risk Factor for Late Kidney Allograft Failure. *Am J Transplant* [Internet]. Oktober 2006 [zitiert 3. Februar 2022];6(10):2316–20. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01503.x>
163. Haas M, Mirocha J, Reinsmoen NL, Vo AA, Choi J, Kahwaji JM, u. a. Differences in pathologic features and graft outcomes in antibody-mediated rejection of renal allografts due to persistent/recurrent versus de novo donor-specific antibodies. *Kidney International* [Internet]. März 2017 [zitiert 2. Februar 2022];91(3):729–37. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.10.040>
164. Valenzuela NM. IFN γ , and to a Lesser Extent TNF α , Provokes a Sustained Endothelial Costimulatory Phenotype. *Front Immunol* [Internet]. 15. April 2021 [zitiert 3. Februar 2022];12:648946. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.648946>
165. Kościelska-Kasprzak K, Bartoszek D, Myszk M, Kamińska D, Boratyńska M, Krajewska M, u. a. B Cell Activating Factor (BAFF) in Long-term Kidney Transplant Recipients Is Not a Prognostic Marker for Allograft Dysfunction or Survival. *Transplantation Proceedings* [Internet]. Juli 2018 [zitiert 29. Dezember

2021];50(6):1750–4. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2018.03.121>

166. Xu H, He X, Liu Q, Shi D, Chen Y, Zhu Y, u. a. Abnormal High Expression of B-Cell Activating Factor Belonging to the TNF Superfamily (BAFF) Associated With Long-Term Outcome in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation Proceedings* [Internet]. Juni 2009 [zitiert 14. Dezember 2021];41(5):1552–6. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2008.10.024>
167. Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS, Tolleris CB, Bresnahan BA, Johnson CP. Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney International* [Internet]. Juli 2002 [zitiert 28. Januar 2022];62(1):311–8. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00424.x>
168. Mackay F, Schneider P. TACI, an enigmatic BAFF/APRIL receptor, with new unappreciated biochemical and biological properties. *Cytokine & Growth Factor Reviews* [Internet]. 1. Juni 2008 [zitiert 22. Juli 2019];19(3):263–76. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2008.04.006>
169. Schneider P. The role of APRIL and BAFF in lymphocyte activation. *Current Opinion in Immunology* [Internet]. Juni 2005 [zitiert 24. April 2022];17(3):282–9. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.coi.2005.04.005>

10. Selbständigkeitserklärung

Ich, Miesgang, Nina Maria, geboren am 15.08.1995 in Trostberg, erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ort, Datum

Nina Miesgang

11. Danksagung

Mein Dank geht an dieser Stelle an folgende Personen, die mich während meines Studiums und während der Anfertigung dieser Promotion unterstützt haben:

Ich bedanke mich bei Prof. Dr. med. Tobias Bergler für die Möglichkeit der Promotion unter seiner Betreuung sowie der Mitwirkung in diesem außerordentlich interessanten und wichtigen Gebiet. Insbesondere danke ich auch für die rasche Verfügbarkeit und freundliche Unterstützung bei Fragen und Problemen sowie für die schnellen und aufwendigen Korrekturen der Arbeit.

Ich bedanke mich bei Dr. med. Antonia Schuster für die schnelle Beantwortung aller Fragen, der ständigen Hilfsbereitschaft und ausgezeichneten Betreuung.

Zudem danke ich mich bei dem Klinikdirektor Prof. Dr. med. Bernhard Banas für die Möglichkeit der Promotion in der Abteilung für Nephrologie sowie allen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der Universitätsklinik Regensburg, die mich während der Promotion unterstützt haben.

Ebenfalls geht mein Dank an Frau Prof. Dr. med. Christina Hackl für ihre Unterstützung als Zweitgutachterin.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie, meinen Freunden und meinen Arbeitskollegen bedanken, die mir das Studium ermöglicht haben und mir während des Studiums und der bisherigen Assistenzarztzeit stets zur Seite standen.

