

Aus der  
Medizinischen Klinik und Poliklinik IV  
Klinik der Universität München  
Direktor: Prof. Dr. Martin Reincke

**Ambulante Nachsorge und Langzeitergebnisse nach  
Nierentransplantation am LMU Klinikum**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Ignaz Maria Briegel

aus  
München

Jahr  
2025

---

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Michael Fischereeder  
Mitberichterstatter: PD Dr. Manfred Stangl

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 05.06.2025

# INHALTSVERZEICHNIS

Abkürzungsverzeichnis.....	4
Tabellenverzeichnis.....	6
Abbildungsverzeichnis.....	7
Einleitung.....	8
Fragestellung.....	10
Methoden.....	11
Studienkohorte.....	11
Studiendesign.....	11
Studiensuiten.....	12
Gruppenbildung zur retrospektiven Analyse.....	12
Patienteneinverständnis.....	13
Datenerhebung.....	13
Erhobene Daten.....	14
Patientencharakteristika.....	14
Immunologisches Risikoprofil vor Transplantation.....	14
Sterblichkeit.....	14
Transplantatverluste.....	15
Transplantatfunktion.....	15
Immunsuppression.....	15
Transplantatreaktionen.....	16
Virusinfektionen.....	16
Entwicklung von HLA-Antikörpern.....	17
Statistische Analyse.....	17
Statistische Tests auf Unterschiede zwischen den gebildeten Gruppen.....	17

Analyse von Überlebenszeitdaten mittels Kaplan-Meier-Verfahren .....	18
Multivariate Modellierung mittels logistischer, Cox- und linearer Regression.....	18
Ergebnisse .....	20
Studienkohorte.....	20
Patientencharakteristika .....	20
Demografische Daten.....	22
Grunderkrankungen .....	22
Art der Organspende und der Transplantation.....	24
Immunologische Risikoprofil vor Transplantation .....	25
HLA-Mismatch .....	25
Panel-Reaktive-Antikörper (PRA) .....	26
Sterblichkeit .....	26
Transplantatverluste im Langzeitverlauf.....	27
Entwicklung der Transplantatfunktion.....	27
Glomeruläre Filtrationsrate im Studienverlauf .....	27
Glomeruläre Filtrationsrate bezogen auf den Ausgangswert.....	29
Proteinurie im Verlauf.....	30
Immunsuppression.....	31
Transplantatreaktionen.....	33
Akute Transplantatreaktion .....	34
Chronische Transplantatreaktion.....	35
Virusinfektionen .....	36
Cytomegalievirus (CMV).....	36
Humanes Polyomavirus 1 (BKV) .....	38
Entwicklung von HLA-Antikörpern .....	39
Erstmaliger Nachweis von HLA-Antikörpern.....	41

Erstmaliger Nachweis von Donor-spezifischen HLA-Antikörpern (dsHLA-AK) .....	41
Multivariate Zusammenhänge .....	43
Transplantatversagen und Todesfälle - Multiple Logistische Regression .....	43
Transplantatversagen und Todesfälle - Cox-Regression .....	44
Nierenfunktion im Langzeitverlauf - Multiple Lineare Regression .....	45
Diskussion.....	46
Patientenüberleben und Transplantatverlust.....	46
Transplantatfunktion im Langzeitverlauf .....	48
Immunsuppression.....	51
Transplantatreaktionen.....	53
CMV-Infektionen .....	54
Entwicklung von HLA-Antikörpern .....	55
Limitationen dieser retrospektiven Analyse .....	56
Zusammenfassung.....	59
Summary .....	61
Anhang .....	64
Literaturverzeichnis.....	65

# ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

aQua	Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen
ABMR	antibody-mediated-rejection
ATG	Anti-Thymozyten-Globulin
BANFF	internationale Klassifikation zur Beurteilung von Nierentransplantatpathologien
BKV	Humanes Polyomavirus 1
BMI	Body-Mass-Index
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CMV	Cytomegalievirus
CNI	Calcineurininhibitor
CyA	Cyclosporin A
DGF	Delayed graft function, verzögerte Funktionsaufnahme des Transplantates
dsHLA-AK	Antikörper gegen humanes Leukozyten Antigen des Spenders
eGFR	Estimated glomerular filtration rate, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
HD-Dauer	Dauer der vorangegangenen Hämodialyse
HLA-AK	Antikörper gegen humanes Leukozyten Antigen
HSV	Herpes-simplex-Virus
KWT	Kruskal-Wallis-Test
I-NTx	Nierenlebendspende
IQR	Interquartilsabstand
m0	Patientengruppe mit Transplantatverlust oder Tod im Langzeitverlauf
m1	Patientengruppe mit mäßiger Transplantatfunktion im Langzeitverlauf
m2	Patientengruppe mit guter Transplantatfunktion im Langzeitverlauf
MMF	Mycophenolat-Mofetil
mTOR	Mechanistic Target of Rapamycin

pm-NTx	Postmortale Nierenspende
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PRA	Panel-Reaktive-Antikörper
SPK	Simultane Nieren-Pankreas-Transplantation
Tac	Tacrolimus
VZV	Varizella-Zoster-Virus
WHO	Weltgesundheitsorganisation

# TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: CKD-EPI Formel zur errechneten glomerulären Filtrationsrate

Tabelle 2: BANFF Klassifikation der renalen Transplantatpathologie

Tabelle 3: Patientencharakteristika vor und während Transplantation

Tabelle 4: Nephropathien bei Listung zur Transplantation

Tabelle 5: Form der Organspende in den Studiengruppen

Tabelle 6: Anteil der retransplantierten Patienten in Studiengruppen

Tabelle 7: HLA-Mismatches in den Studiengruppen

Tabelle 8: Primäre Immunsuppression mit durchschnittlichem Serumspiegel [ng/ml]

Tabelle 9: Anteil der akuten und chronischen Transplantatschädigungen unter den Nierenbiopsien

Tabelle 10: Koeffizienten der multivariaten logistischen Regression

Tabelle 11: HLA-AK Serologien und Organverluste im jeweiligen Studienabschnitt

Tabelle 12: Überleben und Transplantatverluste im Vergleich zur aQua-Kohorte

Tabelle 13: Transplantatfunktion der Studienkohorte im Vergleich zur aQua-Kohorte

# ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Zeitstrahl der Studie

Abbildung 2: Patientenscreening, Studienkohorte und Gruppeneinteilung

Abbildung 3: Sterblichkeit im Langzeitverlauf nach Nierentransplantation

Abbildung 4: Transplantatverluste im Langzeitverlauf nach Nierentransplantation

Abbildung 5: Verlauf der glomerulären Filtrationsrate in den Studiengruppen

Abbildung 6: Anteil der Nierenfunktionsklassen gemäß aQua-Reporten

Abbildung 7: Veränderung der glomerulären Filtrationsrate bezogen auf den Ausgangswert

Abbildung 8: Proteinurie - Verlauf und Quantifizierung

Abbildung 9: Tacrolimus- und Cyclosporinspiegel im Langzeitverlauf zwischen den Studiengruppen

Abbildung 10: Erste Nierenbiopsie in den Studiengruppen

Abbildung 11: Erster Nachweis einer akuten Transplantatreaktion in den Studiengruppen

Abbildung 12: Erster Nachweis einer chronischen Transplantatdysfunktion in den Studiengruppen

Abbildung 13: Positive CMV-Serologien nach Entlassung in Studiengruppen

Abbildung 14: Erster CMV-Nachweis nach Risikogruppe

Abbildung 15: CMV-Reaktivierungen nach Risikostratifizierung in den Studiengruppen

Abbildung 16: Zeit zur ersten BKV-Infektion in Studiengruppen

Abbildung 17: Anteil der HLA-AK gescreenten in den Studiengruppen

Abbildung 18: Anteil der nachgewiesenen HLA-AK in den Studiengruppen

Abbildung 19: Anteil der nachgewiesenen dsHLA-AK in den Studiengruppen

Abbildung 20: Forest-Plot der untersuchten Risikofaktoren für die Transplantatfunktion

# EINLEITUNG

Seit der ersten erfolgreichen Nierentransplantation durch Joseph Murray am Bostoner Bent Brigham Hospital im Jahre 1954 hat sich dieses Therapieverfahren in der Behandlung des terminalen Nierenversagens weltweit etabliert. In Deutschland wurden im Jahre 2023 insgesamt 2122 Nierentransplantationen durchgeführt, wovon 608 durch Lebendspenden ermöglicht wurden (1). Die Zahl der jährlich erfolgreich transplantierten Nieren nimmt stetig zu.

Die Behandlungsergebnisse nach einer Nierentransplantation haben sich in den vergangenen Jahrzehnten verbessert (2). Dennoch bleibt der Funktionsverlust eines Nierentransplantates im Langzeitverlauf ein zentrales klinisches Problem. Dabei variieren die Langzeit-Ergebnisse nach Nierentransplantation weltweit. Während die 5-Jahres-Transplantatüberlebensraten in den Vereinigten Staaten von Amerika nach postmortaler Spende bei 72 % und nach Nieren-Lebendspende bei 85 % liegen, sind in Europa nach 5 Jahren 79 % der transplantierten Nieren nach postmortaler Spende bzw. 87% nach Lebendspende in ihrer Funktion erhalten (3).

Die Ursachen für diese variierenden Zahlen in der westlichen Welt sind vielfältig. Neben sozioökonomischen Faktoren betreffen sie Faktoren wie auslösende Grunderkrankungen der terminalen Niereninsuffizienz, perioperatives Management, Immunsuppression, anti-infektive Prophylaxe und Therapie sowie onkologisches Screening. Auch die Bereitschaft zur Mitarbeit und Kooperation des Patienten bei einer medizinischen Langzeit-Behandlung sowie psychosoziale Faktoren spielen eine wichtige Rolle, die das langfristige Überleben eines Transplantates und somit die Lebensqualität der Patienten bestimmen (2).

Nach 70 Jahren Forschung zur Nachsorge nach Nierentransplantation gibt es eine große Anzahl an Ergebnissen sowohl zu einzelnen Faktoren als auch multivariaten Zusammenhängen. Hierbei gliedern sich die Beobachtungszeiträume im Wesentlichen in prä- peri, und postoperativ, der postoperative Verlauf in früh-, mittel- und langfristigen Verlauf. Zu den diskutierten Fragestellungen gehören beispielsweise Zusammenstellung, Therapiekontrolle und Nebenwirkungen der Immunsuppression, zudem Diagnostik und Behandlung von akuten Transplantatreaktionen, sowie Genese chronischer Transplantatdysfunktion. Ebenso werden Diagnostik, Prophylaxe und Therapie von Infektionen unterschiedlichster Pathogene, sowie Management von unerwünschten Arzneimittelwirkungen und Erkennung von Risikofaktoren für einen komplizierten Verlauf häufig untersucht und diskutiert.

Über die vergangenen Jahrzehnte haben sich die Langzeitergebnisse nach Nierentransplantation verbessert. Dazu beigetragen haben ein Rückgang der akuten Abstoßungsraten, bessere immunologische Abstimmungen vor der Transplantation sowie eine bessere Überwachung von Virusinfektionen mit entsprechender antiviraler Prophylaxe und einem verbesserten onkologischen Screening. Allerdings gibt es auch Faktoren, die die Langzeitergebnisse nach Nierentransplantation verschlechtern können wie chronische Abstoßungsreaktionen, ein zunehmendes Alter von Spendern und Empfängern (ET-Senior Programm) sowie wiederkehrende Glomerulonephritiden (2).

Eine Herausforderung im Studiendesign insbesondere von retrospektiven, multivariaten Studien nach Transplantation besteht in der sehr unterschiedlichen zeitlichen Auflösung der im Rahmen der Nachsorge auftretenden Ereignisse. So tritt etwa eine zellulär vermittelte Transplantatreaktion rasch und mit deutlicher Progredienz auf, eine über Antikörper vermittelte chronische Transplantatdysfunktion zeigt Auswirkungen im längerfristigen Verlauf. Virusinfektionen, deren Erkennung und Behandlung insbesondere im ersten Jahr nach Transplantation in der Nachsorge eine zentrale Rolle einnehmen und teils sogar die Einnahme einer antiviralen Prophylaxe erfordern, treten im späteren Verlauf gegenüber den Nebenwirkungen der verwendeten Medikamente in den Hintergrund.

Der Erkenntnisgewinn stützt sich sowohl auf univariate wie auch multivariate Überlebenszeitanalysen und Regressionsmodelle. Die Wahl der Endpunkte fällt sowohl auf rein quantitative Größen wie Raten an Todesfällen, terminaler Transplantatdysfunktion, Nachweis von Infektionen oder immunisierenden Antikörpern, als auch quantitative Parameter wie etwa die Transplantatfunktion zu einem oder mehreren Zeitpunkten.

In der Nachsorge nach Nierentransplantation liegt der Fokus im ersten Jahr die bestmögliche Funktionsaufnahme des Transplantates und eine stabile Einstellung der Immunsuppression. In diesem Zeitraum stehen Akutereignisse wie Transplantatreaktionen oder opportunistische Infektionen, insbesondere Virusinfektionen im Vordergrund. Im längerfristigen Verlauf verlagert sich der Schwerpunkt dann auf chronische Transplantatdysfunktion, graduellen Verlust der Transplantatfunktion und Behandlung der Langzeitfolgen der Immunsuppressiven Therapie.

Für viele der genannten Faktoren sind regionale Unterschiede in der Literatur beschrieben und es erscheint sinnvoll, die Ergebnisqualität einzelner großer Zentren wie dem Transplantationszentrum am LMU Klinikum in München zu analysieren. Im Vergleich zu nationalen wie internationalen Registerstudien sollte der grundsätzliche Verlauf nach Nierentransplantation keine wesentlichen Unterschiede zeigen.

# FRAGESTELLUNG

Ziel dieser retrospektiven Untersuchung war, Faktoren zu identifizieren, die die Funktion des Transplantates im Langzeitverlauf nach Nierentransplantation determinieren. Insbesondere sollte identifiziert werden, welche Faktoren mit einer guten oder mit einer mäßigen Transplantatfunktion im Langzeitverlauf verbunden waren und welche Faktoren bei einem Verlust des Transplantates vorlagen. Dies sollte sowohl für einzelne Faktoren, sowie für multivariate Zusammenhänge erfolgen.

Hierfür werden primäre Endpunkte einer Überlebenszeitanalyse, sowie qualitative Parameter der Transplantatfunktion definiert. Als sekundäre Endpunkte werden Ergebnisse der im Beobachtungszeitraum erfolgten Spiegelbestimmungen der Immunsuppression, Nierenbiopsien, Virusserologien und HLA-Antikörpersuchtests ausgewertet.

Als Beobachtungszeitraum für den Langzeitverlauf wurden die ersten drei Jahre nach einer erfolgreichen Transplantation und Entlassung aus dem LMU Klinikum festgelegt. Die zu untersuchende Kohorte stellten Patienten dar, die am Transplantationszentrum des LMU Klinikums in den Jahren 2009 bis 2011 eine Nierentransplantation erhielten. Ereignisse, die im unmittelbaren perioperativen Verlauf der Transplantation zu einem Transplantatverlust führten, sollten nicht betrachtet werden.

# METHODEN

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Analyse von klinischen Daten und Befunden, die im Rahmen der Nierentransplantation und der Langzeit-Nachsorge am Transplantationszentrum des LMU Klinikums der Universität München und im Rahmen des jährlichen Nachsorgeberichtes an externen Einrichtungen erhoben wurden.

## STUDIENKOHORTE

Untersucht wurden Patienten, bei denen in den Jahren 2009 bis 2011 am LMU Klinikum eine Nierentransplantation durchgeführt wurde und in den Jahren 2010 bis 2014 in der Transplantationsambulanz des LMU Klinikums bzw. in entsprechenden, externen Einrichtungen nachversorgt wurden. Berücksichtigt wurden sowohl Empfänger nach postmortalen Spenden (pm-NTx), als auch Nierenlebendspenden (l-NTx) sowie Patienten mit simultanen Nieren-Pankreas-Transplantationen (SPK).

Patienten, die unmittelbar perioperativ und innerhalb der ersten 90 Tage nach Transplantation ihre Nierenfunktion verloren haben oder verstorben sind, wurden in diese Analyse der Langzeitergebnisse nach Nierentransplantation nicht eingeschlossen. Ebenso wurden kombinierte Organtransplantationen und Nierentransplantationen bei Kindern und Jugendlichen nicht berücksichtigt.

## STUDIENDESIGN

Es handelt sich um eine retrospektive, monozentrische Analyse. Es wurden zu insgesamt 5 Zeitpunkten nach Transplantation von allen in der Studienkohorte befindlichen Patienten, die zu diesem Zeitpunkt in der Routinenachsorge erfassten und verfügbaren Daten aggregiert. Zur Vergleichbarkeit der Zielgrößen wurden insgesamt drei Studiengruppen gebildet. Als Endpunkte wurden gute Transplantatfunktion, mäßige Transplantatfunktion, Transplantatverlust sowie Tod im Beobachtungszeitraum gewählt. Faktoren, die mit diesen Endpunkten assoziiert waren, wurden analysiert.

## Studienvisiten

Der Behandlungsverlauf nach Transplantation wurde in Zeitabschnitte unterteilt. Dabei entfallen Ereignisse zwischen Transplantation und anschließender Entlassung unter den Abschnitt Entlassung. Bei einer medianen Verweildauer von Transplantation bis Entlassung von 17 Tagen wurde der initiale stationäre Aufenthalt auf 20 Tage pauschalisiert. Der Beobachtungszeitraum setzt sich mit einer poststationären Periode von 90 Tagen fort, nach dessen Ende die Patienten den im Studiendesign als „Baseline“ bezeichneten Zeitpunkt erreicht hatten. Danach schloss sich der Studienzeitraum im Langzeitverlauf von insgesamt drei Jahren an.

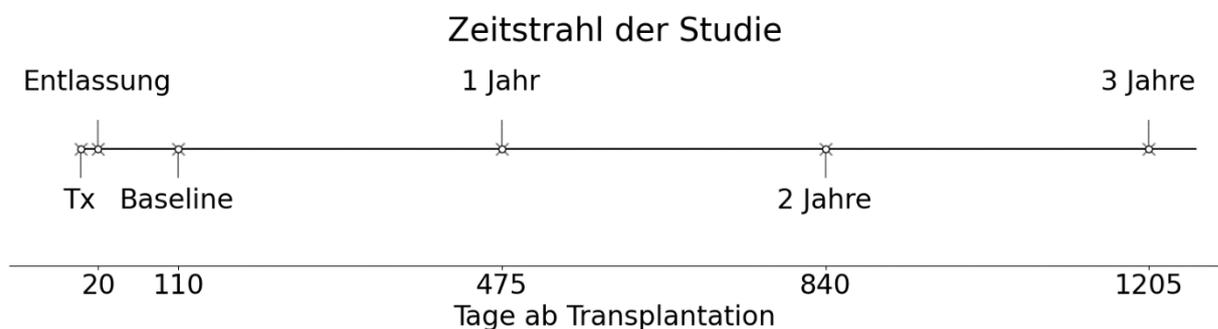


Abbildung 1: Zeitstrahl der Studie

## Gruppenbildung zur retrospektiven Analyse

Zur Gruppenbildung dieser Analyse war die Transplantatfunktion am Ende des Studienzeitraumes maßgebend. Anhand der geschätzten, glomerulären Filtrationsrate (eGFR) wurden mittels Mediansplit zwei gleich große Gruppen mit guter und mit mäßiger Transplantatfunktion gebildet. Patienten mit einer Transplantatfunktion oberhalb des Medians der eGFR bildeten die Gruppe m2 (gute Langzeit-Transplantatfunktion), Patienten mit einer Transplantatfunktion unterhalb des Medians die Gruppe m1 (mäßige Langzeit-Transplantatfunktion). Patienten, die im Studienzeitraum ihre Transplantatfunktion verloren hatten oder verstarben, stellten die Gruppe m0 (Transplantatverlust oder Tod im Langzeitverlauf) dar.

## PATIENTENEINVERSTÄNDNIS

Nach Rücksprache mit der Ethikkommission der LMU München wurden die Daten dieser retrospektiven Analyse zunächst pseudonymisiert erhoben. Nach Zusammenführung der Daten aus den verschiedenen Datenquellen wurde durch Löschung der Schlüsselliste eine irreversible Anonymisierung durchgeführt. Diese Vorgehensweise machte einen Rückschluss auf den einzelnen Patienten nicht mehr möglich. Auf ein Einverständnis der Patienten konnte somit verzichtet werden.

## DATENERHEBUNG

Für die Erfassung der Daten wurden als Pseudonyme primär die Patientennummern und Nummern von Eurotransplant verwendet. Nach Abschluss der Datenerhebung wurden die Patientendaten durch eine Studiennummer anonymisiert und die personenbezogenen Daten gelöscht. Die Daten wurden unter anderem aus den Jahresberichten entnommen, die das Transplantationszentrum des LMU Klinikums München zur Qualitätssicherung an das Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH (aQua) für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH in Göttingen übermittelte. Es handelte sich um die Berichte der durchgeführten Transplantationen der Jahrgänge 2009, 2010 und 2011 sowie die Berichte über die Nachsorge der Jahrgänge 2010, 2011, 2012, 2013 und 2014. Diesen Reporten wurden Daten zur Grunderkrankung, Organqualität, immunologischen Kompatibilität, Infektionen, primäre Nachsorgeeinrichtung, Organverlust und Todesfällen entnommen. Diese Daten bilden den Stamm der Analyse und liegen für alle Studienpatienten einheitlich vor.

Weiterhin wurden Informationen aus der internen PUMA-Datenbank des Transplantationszentrums des LMU Klinikums einbezogen. Diese Daten beziehen sich im Wesentlichen auf Transplantationsvorbereitung und den präoperativen Zeitraum von der Transplantation bis zur Entlassung des Patienten nach Transplantation.

Die Daten der Suchtests auf HLA-Antikörper entstammen der internen Datenbank des Labors für Immungenetik und molekulare Diagnostik des LMU Klinikums. Dieses Institut gehörte zum Studienzeitpunkt zu den wenigen Zentren deutschlandweit, die diese Diagnostik anbieten konnten.

Die Daten und Krankengeschichten wurden mit Hilfe des klinikinternen LAMP-EDV-Systems komplettiert und auf ihre Konsistenz hin überprüft. Aus dem LAMP-System stammende Daten beinhalten unter anderem die histologischen Befunde von Nierenbiopsien, serologische Untersuchungen auf Virenkopien und Antikörper gegen Cytomegalievirus (CMV) und Humanes Polyomavirus 1 (BKV) sowie Zahl der ambulanten und stationären Besuche im jeweiligen Abschnitt der Nachsorge. Ergänzend zu den Daten der aQua Nachsorgeberichte erfasst wurden hier zudem Serum-Kreatininwerte, Spiegel der Immunsuppressiva und Proteinurie-Screening.

## ERHOBENE DATEN

### Patientencharakteristika

Erhoben wurden Daten zu Patientenalter in Jahren, Geschlecht und „Body-Mass-Index“ (BMI). Der BMI wurde nach der gängigen WHO-Klassifikation (7) in Gruppen eingeteilt, der zufolge ein BMI unter 18,5 kg/m<sup>2</sup> als untergewichtig bewertet wird, ein BMI von unter 25 kg/m<sup>2</sup> dem Normalgewicht entspricht und ein BMI unter 30 kg/m<sup>2</sup> als Prä-Adipositas definiert wird. Ein BMI oberhalb von 30 kg/m<sup>2</sup> entspricht einer Adipositas und wird pro 5 kg/m<sup>2</sup> mehr um einen Grad höher eingestuft. Ebenso vermerkt wurden eine verzögerte Funktionsaufnahme des Transplantates (DGF) sowie die Ischämiezeit während der Transplantation, die Dauer der Hämodialyse vor Transplantation sowie das immunologische Risikoprofil vor Transplantation.

### Immunologisches Risikoprofil vor Transplantation

Für die Beurteilung des Immunisierungsgrades bei Transplantation wurde unterschieden zwischen erster Nierentransplantation und Retransplantation, Anzahl der HLA-Mismatches zwischen Spender und Empfänger in Abstufungen von 0 und maximal 6 Mismatches sowie gegebenenfalls Nachweise von HLA-Antikörpern vor Transplantation. Ferner mit angegeben wurden die Werte im Panel-Reaktive-Antikörper (PRA). ABO-inkompatible Spenden unter Lebendspenden wurden ebenfalls erfasst.

### Sterblichkeit

Todesfälle und die Tage bis zum Tod im Beobachtungszeitraum wurden für die Erstellung einer Überlebenszeit-Analyse erfasst.

## Transplantatverluste

Transplantatverluste wie definiert wurden erfasst und zusammen mit den Tagen bis zum Transplantatverlust für die Erstellung einer Überlebenszeit-Analyse dokumentiert.

## Transplantatfunktion

Die Transplantatfunktion wurde bewertet anhand des Serum-Kreatinins und den Ergebnissen des Proteinurie-Screenings. Hierbei wurden repräsentative Werte für den langfristigen Trend der Transplantatfunktion in zeitlicher Nähe zum Endpunkt des jeweiligen Beobachtungsabschnittes gewählt. Zur Beurteilung der Transplantatfunktion wurde aus dem Serum-Kreatinin die glomeruläre Filtrationsrate errechnet (eGFR) und deren Dynamik untersucht. In die eGFR fließen Serumkreatinin, Geschlecht und Patientenalter in Jahren zur Berechnung mittels der CKD-EPI Formel (2009) ein.

Tabelle 1: CKD-EPI Formel zur errechneten glomerulären Filtrationsrate

Geschlecht	Serumkreatinin	CKD-EPI Formel
Weiblich	Scr ≤ 0.7	$141 * \left(\frac{Scr}{0.7}\right)^{-0.329} * 0.993^{Alter} * 1,018$
	Scr > 0.7	$141 * \left(\frac{Scr}{0.7}\right)^{-1.209} * 0.993^{Alter} * 1,018$
Männlich	Scr ≤ 0.9	$141 * \left(\frac{Scr}{0.9}\right)^{-0.411} * 0.993^{Alter}$
	Scr > 0.9	$141 * \left(\frac{Scr}{0.9}\right)^{-1.209} * 0.993^{Alter}$

Auf eine eventuell vorliegende Proteinurie wurde im Rahmen der Nachsorge regelhaft mittels U-Stix oder laborchemischer Urindiagnostik getestet. Daten zur Proteinurie lagen nur aus dem LMU Klinikum vor.

## Immunsuppression

Im Rahmen der Studie wurden Daten der primären Immunsuppression mit Calcineurininhibitoren aus den Daten des Institutes für Laboratoriumsmedizin des LMU Klinikums aufgenommen. Ferner wurden Spiegelbestimmungen von mTOR-Inhibitoren erfasst. AQUA-Reporte erfassen zum Stichtag keine Immunsuppressionsspiegel, so dass nur Patienten deren Meldung durch die Transplantationsambulanz erfolgte in die Analyse eingingen.

## Transplantatreaktionen

In die Studiendaten aufgenommen wurden durchgeführte Nierenbiopsien. Erfasst wurde das Biopsie-Datum, die histopathologische Beurteilung anhand der zum Zeitpunkt der Histologie gültigen BANFF Klassifikation (4). Es besteht unvollständige Kenntnis über Anzahl und Befundlage von Biopsien, die außerhalb des LMU Klinikums durchgeführt wurden. Externe erfolgte Biopsien wurden daher nicht mit ausgewertet und folglich besteht keine vollständige Datenlage. Die BANFF Kategorien II, III und IV wurden als akute Transplantatreaktion, Kategorie V als chronische Transplantatdysfunktion gewertet. Fanden sich in einer Biopsie Anzeichen sowohl akuter als auch chronischer Schädigung, so wurde beides erfasst. Grundsätzlich war gleichzeitiges Vorliegen von Befunden unterschiedlicher BANFF Kategorien in derselben Probe möglich.

Tabelle 2: BANFF Klassifikation der renalen Transplantatpathologie

Banff Kategorie	Befund
Banff I	Normalbefund
Banff II	Antikörpervermittelte Transplantatreaktion
Banff III	Borderline Transplantatreaktion
Banff IV	T-Zell vermittelte Transplantatreaktion
Banff V	Interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie
( Banff VI )	Alle Veränderungen die nicht im Rahmen einer Immunreaktion auftreten

## Virusinfektionen

Exemplarisch im Rahmen der Studie wurden als opportunistische Infektionen die CMV- und die BKV-Infektionen ausgewertet. Weitere Infektionskrankheiten wie HSV, Varizellen, PJP, Hepatitiden, Influenza, Tuberkulose, sowie weitere und insbesondere impfpräventable Erkrankungen nehmen ebenfalls einen wichtigen Stellenwert in der Nachsorge ein, wurden aber in dieser Studie nicht untersucht. Ferner ist die anti-infektive Therapie in den Studiendaten nicht erfasst worden, so dass keine Aussage über Infektionen etwa unter Prophylaxe oder Therapieansätze gemacht werden kann.

Alle im Beobachtungszeitraum durchgeführten virologischen Untersuchungen zu CMV wurden erfasst. Als Virämie mit Cytomegalievirus (CMV) wurde gewertet, wenn mittels PCR aus dem Patientenserum mindestens 150 CMV-Kopien/ml nachgewiesen wurden. Gesondert vermerkt wurde der erstmalige Nachweis von CMV und daraus eine Überlebenszeitmodell errechnet. Traten im Verlauf CMV-Infektionen nach zwischenzeitlichem Negativbefund erneut auf, so wurde dies als Rezidiv erfasst.

Das humane Polyomavirus 1, auch bekannt als BKV (nach den Initialen der Indexpatientin) (5), ist in einigen Fällen in den tubulären Zellen der Transplantatniere persistierend und kann unter Immunsuppression reaktivieren. Im Rahmen der Studie wurde als Infektion entweder der immunhistologische Nachweis in einer Nierenbiopsie oder der PCR-Nachweis von Viruskopien im Patientenserum gewertet. Weiterhin wurde für die Studie das Datum des ersten Nachweises einer BKV-Infektion erhoben. BKV-Infektionen nach zwischenzeitigem Negativbefund wurden als Rezidiv erfasst. Ausgewertet wurden nur BKV-Infektionen, die am LMU Klinikum bekannt waren.

## Entwicklung von HLA-Antikörpern

Im Rahmen der Nachsorge erfolgte bei Routinevorstellungen sowie bei Verdacht auf eine humorale Transplantatreaktion ein Serumsuchtest auf Antikörper gegen humanes Leukozyten Antigen (HLA-AK) im Labor für Immungenetik und molekulare Diagnostik am LMU-Klinikum. Erfasst wurde das Datum der Blutentnahme, das Vorliegen von Antikörpern gegen HLA-Klasse I und -Klasse II Loci, und ob die nachgewiesenen Antikörper sich gegen Spendermerkmale richteten (donor-spezifische HLA-Antikörper, dsHLA-AK).

## STATISTISCHE ANALYSE

Die Auswertung der Daten erfolgte mit Microsoft Excel® 2016 und R® Version 4.2.3 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Diskrete Variablen wurden als absolute Werte und als Anteil an der Studienkohorte in Prozent dargestellt. Die verwendeten Teste wurden im Rahmen dieser Arbeit hinter der Teststatistik hochgestellt angegeben. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,05$  wurde zugrunde gelegt.

## Statistische Tests auf Unterschiede zwischen den gebildeten Gruppen

Unterschiede zwischen den drei Subgruppen der Studienkohorte wurden mit Kruskal-Wallis-Test (KWT) und post-hoc Dunns Test auf Signifikanz geprüft bzw. bei Klassifikationen mittels Chi-Quadrat-Test der Unabhängigkeit (Assoziation zwischen den Gruppen einer bestimmten kategorialen Variable).

Auf Normalverteilung wurde mittels eines Shapiro-Wilk Test untersucht. Abhängig von der Verteilung der Daten wurden Gruppenunterschiede von Mittelwert bzw. Median mittels t-Test bzw. Mann-Whitney-U Test auf Signifikanz überprüft. Die Verteilung zwischen den Studiengruppen im zeitlichen Verlauf wurde mittels Friedman-Test auf Signifikanz geprüft. Sind Mittelwerte im zeitlichen Verlauf zwischen zwei Gruppen auffällig different gewesen, so wurde eine ANOVA für wiederholte Messungen durchgeführt.

### Analyse von Überlebenszeitdaten mittels Kaplan-Meier-Verfahren

Patientensterblichkeit, Verluste der Transplantatfunktion, Zeit bis zum ersten Nachweis von CMV bzw. BKV, Nierenbiopsie, HLA-Serologie wurden mit Hilfe einer Kaplan-Maier-Überlebenszeit-Analyse ausgewertet. Die Kaplan-Maier-Überlebenszeit-Analyse erfolgt ab dem Zeitpunkt der Transplantation. Insgesamt ergibt sich ein Beobachtungszeitraum von 1205 Tagen (20 + 90 + 3 x 365 Tage), was einer Nachverfolgung von etwa 3 ¼ Jahren entspricht.

Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen wurden mit dem Logrank-Test auf Signifikanz hin überprüft und die Hazard-Ratio inklusive 95% Konfidenzintervall der Gruppen miteinander verglichen. Ferner wurden Ereignisse, die zum Abbruch führen, aber nicht die Zielgröße darstellen, zensiert.

### Multivariate Modellierung mittels logistischer, Cox- und linearer Regression

In der statistischen Auswertung auffällige Faktoren wurden in einer Regressionsanalyse weiter untersucht. Hierbei sollten Prädiktoren für Transplantatverluste oder Transplantatfunktionsstörungen ermittelt werden und zudem eine Aussage zur relativen Stärke des Prädiktors gefunden werden. Einflüsse auf ein frühes Studienausscheiden wurden mittels logistischer Regression untersucht. Multifaktorielle, zeitliche Zusammenhänge wurden mittels einer Cox-Regression untersucht und die Ergebnisse in einem Forest-plot graphisch dargestellt. Einflüsse auf die GFR bei Studienende wurden mittels linearer Regression unter Annahme einer Gammaverteilung als Wahrscheinlichkeitsverteilung untersucht. Die multivariate logistische sowie die multivariate lineare Regression wurden mittels ad-hoc Testung schrittweise auf die statistisch signifikanten Faktoren optimiert.

Dokumentiert wurden bei Transplantation das Alter in Jahren, die Durchführung einer Lebendspende, die CMV-Risiko-Konstellation, die Ischämiezeit und eine verzögerte Funktionsaufnahme der Transplantatfunktion mit Dialyseindikation post-transplantationem (DGF) sowie im Beobachtungszeitraum jemals vorliegend eine Proteinurie, akute Transplantatreaktionen, chronische Transplantatreaktionen oder CMV-Infektion bzw. -Reaktivierungen.

# ERGEBNISSE

## STUDIENKOHORTE

Im Zeitraum von 01.01.2009 bis 31.12.2011 wurden am LMU Klinikum insgesamt 325 Nierentransplantationen durchgeführt. Hiervon wurden 25 Patienten für die vorliegende Analyse ausgeschlossen, da sie unmittelbar perioperativ oder innerhalb der ersten 110 Tage nach Transplantation ihre Transplantatfunktion verloren oder verstarben. 300 Patienten erfüllten die formulierten Einschlusskriterien und bildeten die Studienkohorte zur Analyse der Langzeitergebnisse nach Nierentransplantation.

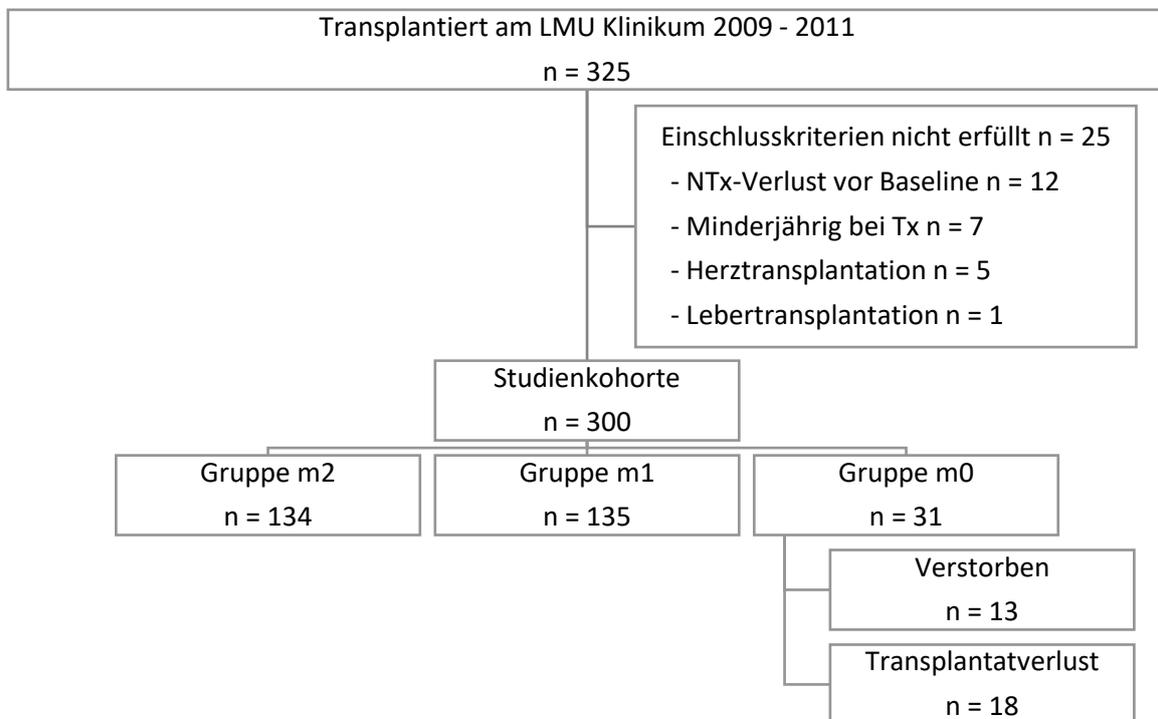


Abbildung 2: Patientenscreening, Studienkohorte und Gruppeneinteilung

## PATIENTENCHARAKTERISTIKA

Ca. 10% der eingeschlossenen Patienten erlitten innerhalb von 3 Jahre einen Transplantatverlust (6%) oder verstarben (4%) und wurden entsprechend der Gruppe m0 zugeordnet. Ca. 90% der eingeschlossenen Patienten hatten bis zum Studienende eine gute oder eine mäßige Transplantatfunktion. Entsprechend der gewählten Definition wurden Patienten mit guter Transplantatfunktion am Ende des Untersuchungszeitraumes der Gruppe m2, Patienten mit mäßiger Transplantatfunktion der Gruppe m1 zugeordnet.

Signifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen ergaben sich beim Patientenalter, bei der Funktionsaufnahme des Transplantates (DGF) sowie bei der Ischämiezeit während der Transplantation. Patienten der Gruppen m0 und m1 waren älter, erhielten Transplantate mit längerer Ischämiezeit und wiesen häufiger eine verzögerte Aufnahme der Transplantatfunktion nach Transplantation auf. Keinen Einfluss auf die Transplantatfunktion hatten das Geschlecht, der Body-Mass-Index, die Dauer der Hämodialyse vor Transplantation, der Grad des HLA-Mismatch (MM von 0-6) sowie der Panel-Reaktive-Antikörper (PRA) (s. Tabelle 3).

Tabelle 3: Patientencharakteristika vor und während Transplantation

	m2	m1	m0	p
<b>n</b>	134	135	31	
<b>Alter (Jahre)</b>	47	52	60	<b>&lt;0,0001 KWT</b>
<b>Männlich</b>	87	85	23	0,5 Chi <sup>2</sup>
<b>Weiblich</b>	47	50	8	
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	24,2	25,4	25,3	0,11 KWT
<b>HD-Dauer (Monate)</b>	43,5	49	42	0,71 KWT
<b>Ischämie (Stunden)</b>	8,4	10,5	10,3	<b>0,027 KWT</b>
<b>PRA (%)</b>	10,3	10,7	18,4	0,26 KWT
<b>MM (0 - 6)</b>	3	3	4	0,25 KWT
<b>DGF (%)</b>	19,4	33,3	38,7	<b>0,014 KWT</b>

In den post-hoc Tests ergaben sich für das Alter signifikante Unterschiede zwischen m2 zu m0 (**p<0,001<sup>KWT</sup>**) und m2 zu m1 (**p=0,001<sup>KWT</sup>**). Ein signifikanter Unterschied der Ischämiezeit und der verzögerten Funktionsaufnahme des Transplantates fand sich zwischen Gruppe m2 und m1 (**p=0,0465<sup>KWT</sup>**, **p=0,0324<sup>KWT</sup>**).

## Demografische Daten

Das Alter bei Transplantation lag in der Studienkohorte zwischen 20 und 75 Jahren bei einem medianen Alter von 50 Jahren. Die Hälfte der Patienten war zwischen 41 und 62 Jahren alt. Ein deutlicher Peak zeigte sich in der Gruppe der zwischen 65- und 70-jährigen Patienten.

Das mediane Alter der Gruppe m2 liegt mit 47 Jahren signifikant niedriger als das der Gruppe m1 mit 53 Jahren und Gruppe m0 mit 57 Jahren. Das Alter ist demnach mit der Transplantatfunktion assoziiert, jüngere Patienten zeigen im Langzeitverlauf eine bessere Transplantatfunktion.

In der Studienkohorte finden sich signifikant häufiger Männer als Frauen (195 Patienten versus 105 Patientinnen,  $p < 0,001$  <sup>Chi<sup>2</sup></sup>). Auf die drei gebildeten Gruppen verteilen sich Patientinnen und Patienten zu gleichen Anteilen ( $p = 0,497$  <sup>Chi<sup>2</sup></sup>). Demnach ist das Geschlecht nicht mit der Transplantatfunktion im Langzeitverlauf assoziiert.

Der überwiegende Teil der untersuchten Patienten war in den Leistungsunterlagen als unter- oder normalgewichtig geführt. Die mediane Körpergröße und das mediane Körpergewicht der Studienkohorte lagen bei 1,72 Meter (m) und 75 Kilogramm (kg). Das Minimalgewicht lag bei 41 kg, das Maximalgewicht bei 135 kg, und die Körpergröße zwischen 1,48 m und 2,03 m. Der mediane BMI lag bei 24,9 kg/m<sup>2</sup> mit Minimum bei 16,0 kg/m<sup>2</sup> und Maximum bei 37,5 kg/m<sup>2</sup>. In der getrennten Beobachtung nur der Kategorien Untergewicht, Normalgewicht, Übergewicht und Adipositas findet sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der untersuchten Gruppen innerhalb der Gewichtskategorien ( $p = 0,453$ ,  $p = 0,305$ ,  $p = 0,979$ ,  $p = 0,595$ , Kruskal-Wallis-Test).

## Grunderkrankungen

Die Nephropathien (Leistungsdiagnosen), die zur Transplantation führten, wurden den sieben Kategorien immunologische, infektiöse, angeborene (kongenitale), kardiovaskuläre, medikamentös-toxische, metabolische und andere Grunderkrankungen zugeordnet (Tabelle 4). 35% der Leistungsdiagnosen konnten nicht eindeutig einer dieser Kategorien zugeordnet werden und wurden in der Kategorie „Sonstiges“ subsummiert.

Die medikamentös-toxischen Ursachen zeigten überwiegend Analgetika-induzierte Nephropathien (6 Fälle), Calcineurininhibitor-Nephropathien überwiegend nach Herztransplantation (5 Fälle) und je einen Fall einer Nephropathie durch Cisplatin- bzw. Lithiumtherapie. Immunologische Listungsdiagnosen waren vorwiegend IgA-Nephropathien, Vaskulitiden, Goodpasture-Syndrom, membranoproliferative Glomerulonephritis, sowie Lupusnephritis und Sklerodermie. Kardiovaskuläre Listungsdiagnosen waren im wesentlichen hypertensive Nephropathien. Unter kongenitalen Listungsdiagnosen führend vertreten waren adulte dominante polyzystische Nierenerkrankungen. Metabolische Listungsdiagnosen sind vorwiegend diabetische Nephropathien. Der hohe Anteil an Listungsdiagnosen der Kategorie Sonstiges erklärt sich im Wesentlichen durch eine chronische Niereninsuffizienz, deren Genese nicht klar einer der anderen Kategorien zugeordnet werden konnte. Hier war in den Listungsunterlagen häufiger chronische Niereninsuffizienz, fokal-segmentale Glomerulosklerose, unklare Genese, interstitielle Nephritis, oder Nephrokalzinose angegeben.

Tabelle 4: Nephropathien bei Listung zur Transplantation

<b>Nephropathie</b>	<b>m2</b> n (% v. m2)	<b>m1</b> n (% v. m1)	<b>m0</b> n (% v. m0)	<b>Total</b> n (% v. Total)	<b>p</b>
<b>Immunologisch</b>	31 (23%)	29 (22%)	4 (13%)	64 (21%)	<b>&lt;0,0001 Chi<sup>2</sup></b>
<b>Infektiös</b>	5 (4%)	6 (4%)	1 (3%)	12 (4%)	0,17 Chi <sup>2</sup>
<b>Kardiovaskulär</b>	3 (2%)	9 (7%)	0 (0%)	12 (4%)	0,083 Chi <sup>2</sup>
<b>Kongenital</b>	25 (19%)	21 (16%)	2 (7%)	48 (16%)	<b>&lt;0,0001 Chi<sup>2</sup></b>
<b>Med-toxisch</b>	4 (3%)	6 (4%)	3 (10%)	13 (4%)	0,58 Chi <sup>2</sup>
<b>Metabolisch</b>	22 (16%)	16 (12%)	8 (26%)	46 (15%)	<b>0,04 Chi<sup>2</sup></b>
<b>Sonstiges</b>	44 (33%)	48 (36%)	13 (42%)	105 (35%)	<b>&lt;0,0001 Chi<sup>2</sup></b>

In der Verteilung der Grunderkrankungen finden sich zwischen den Gruppen signifikante Unterschiede (**p=0,0239<sup>Chi<sup>2</sup></sup>**). Auffällige Verteilungen ergaben sich bei immunologischer Grunderkrankung (**p<0,001<sup>Chi<sup>2</sup></sup>**), kongenitale Grunderkrankungen (**p<0,001<sup>Chi<sup>2</sup></sup>**), metabolische Grunderkrankungen (**p=0,0401<sup>Chi<sup>2</sup></sup>**), aber auch für undifferenzierte sonstige Erkrankungen (**p<0,001<sup>Chi<sup>2</sup></sup>**). Nach dieser Datelage kann bei immunologischen und kongenitalen Erkrankungen eine signifikant besseren Transplantatfunktion nach 3 Jahren beobachtet werden.

## Art der Organspende und der Transplantation

In der Studienkohorte erhielten 81 Patienten (27%) eine Nierenlebenspende (l-NTx), 194 Patienten (65%) eine postmortale Nierenspende (pm-NTx) und 25 Patienten (8%) eine simultane Nieren-Pankreas Spende (SPK) erhalten. Die Art der Organspende ist signifikant mit der Transplantatfunktion im Langzeitverlauf assoziiert ( $p < 0,001$  <sup>Chi<sup>2</sup></sup>). Lebenspenden waren häufiger in der Gruppe m2 mit guter Transplantatfunktion zu finden, wohingegen postmortalen Spenden häufiger in der Gruppe m1 mit mäßiger Transplantatfunktion beobachtet wurden. Die simultane Nieren-Pankreas Spende war häufiger mit einer guten Transplantatfunktion assoziiert.

Tabelle 5: Form der Organspende in den Studiengruppen

Tx-Art	m2	m1	m0	Total	p
	n (% v. m2)	n (% v. m1)	n (% v. m0)	n (% v. Total)	
Lebenspende	49 (37%)	29 (22%)	3 (9%)	81 (27%)	<0,0001 Chi <sup>2</sup>
Postmortale Spende	70 (52%)	99 (73%)	25 (80%)	194 (65%)	<0,0001 Chi <sup>2</sup>
Niere-Pankreas	15 (11%)	7 (5%)	3 (10%)	25 (8%)	0,011 Chi <sup>2</sup>

In der Studienkohorte erhielten 233 Patienten ihre erste Transplantatniere. Bei weiteren 67 Patienten wurde eine Retransplantation durchgeführt. Patienten mit Retransplantationen waren mit ihrer vorherigen Transplantation nicht Teil der Studienkohorte gewesen, so dass nur die Funktion des zweiten Transplantates erfasst wurde. Die Verteilung von Retransplantationen auf die Studiengruppen weist keine signifikanten Unterschiede auf ( $p=0,129$  <sup>Chi<sup>2</sup></sup>).

Tabelle 6: Anteil der retransplantierten Patienten in Studiengruppen

Re-Tx	m2	m1	m0	Total
	n (% v. m2)	n (% v. m1)	n (% v. m0)	n (% v. Total)
nein	99 (74%)	112 (83%)	22 (71%)	233 (78%)
ja	35 (26%)	23 (17%)	9 (29%)	67 (22%)

## Immunologische Risikoprofil vor Transplantation

Vor der Transplantation wurde regelhaft ein detailliertes immunologisches Risikoprofil des Empfängers erstellt. Höhere Immunisierungsgrade wurden beobachtet bei Retransplantation, nach Transfusion immunisierender Blutprodukte oder nach Schwangerschaft. Aufgrund des immunologischen Risikoprofils hatten vor Transplantation 190 Patienten eine Induktionstherapie erhalten. Dies erfolgte bei 75 Patienten mit Anti-Thymozyten-Globulin (ATG), bei 66 Patienten mit Basiliximab.

### HLA-Mismatch

In allen drei Studiengruppen fanden sich zu gleichen Anteilen Patienten mit einem niedrigerem oder höherem HLA-Mismatch. Patienten, die ohne HLA-Mismatch transplantiert wurden, erreichten ohne Ausnahme das Studienende. Statistisch auffällige Verteilungen auf die Studiengruppen fanden sich bei zwei, drei und fünf HLA-Mismatches.

Tabelle 7: HLA-Mismatches in den Studiengruppen

HLA-Mismatches	m2 n (% v. m2)	m1 n (% v. m1)	m0 n (% v. m0)	Total n (% v. Total)	p
0	19 (14,2%)	15 (11,1%)	0 (0,0%)	34 (11,3%)	0,49 Chi <sup>2</sup>
1	8 (6,0%)	11 (8,1%)	5 (16,1%)	24 (8,0%)	0,32 Chi <sup>2</sup>
2	26 (19,4%)	28 (20,7%)	1 (3,2%)	55 (18,3%)	<0,0001 Chi <sup>2</sup>
3	26 (19,4%)	33 (24,4%)	8 (25,8%)	67 (22,3%)	0,00058 Chi <sup>2</sup>
4	22 (16,4%)	18 (13,3%)	11 (35,5%)	51 (17,0%)	0,16 Chi <sup>2</sup>
5	21 (15,7%)	22 (16,3%)	3 (9,7%)	46 (15,3%)	0,00058 Chi <sup>2</sup>
6	12 (9,0%)	8 (5,9%)	3 (9,7%)	23 (7,7%)	0,07 Chi <sup>2</sup>

Basiliximab wurde bis zu einem HLA-Mismatch von 2 häufiger zur Induktion gewählt. Ab einem HLA-Mismatch von 3 oder mehr kam häufiger ATG zum Einsatz, allerdings auch in geringerer Zahl weiterhin Basiliximab.

## Panel-Reaktive-Antikörper (PRA)

Der Median der Panel-Reaktiven-Antikörper (PRA) lag in allen 3 Studiengruppen vor Transplantation unter 20%. Zwar lag der mediane PRA in der Gruppe der frühen Verluste deutlich höher, erreichte aber nicht Signifikanzniveau. Bei 57 Patienten wurde vor Transplantation eine maximale PRA von mehr als 20% gemessen. Von diesen Patienten erhielten 50 Patienten eine Induktionstherapie vor Transplantation. In 32 Fällen war dies eine Induktion mit ATG, ein Patient erhielt Basiliximab und 11 Patienten eine Induktionstherapie, ohne dass das Verfahren in der vorhandenen Dokumentation einsehbar wäre.

## STERBLICHKEIT

Innerhalb der Studienkohorte verstarben im Beobachtungszeitraum 13 Patienten, was 4% der erfassten Patienten entspricht. Die Todesursachen waren laut aQua-Reporten kardiovaskuläre Ereignisse in 6 Fällen, in 3 Fällen schwere Infektionen und in einem Fall ein zerebrovaskuläres Ereignis. In drei Fällen war keine Todesursache angegeben. Da eine frühe perioperative Letalität in einem Zeitfenster von 110 Tagen *post transplantationem* zum Ausschluss dieser Studie zum Langzeitverlauf führte, ergab sich im frühen poststationären Bereich des Kaplan-Meier-Plots ein linearer Kurvenverlauf.

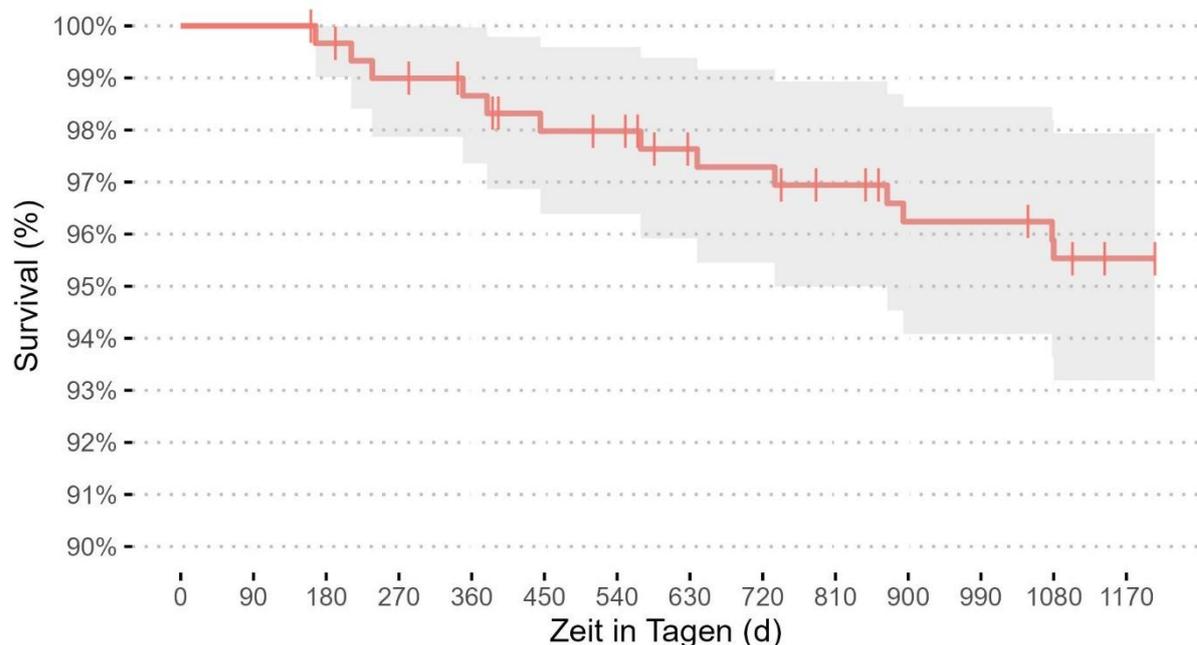


Abbildung 3: Sterblichkeit im Langzeitverlauf nach Nierentransplantation

## TRANSPLANTATVERLUSTE IM LANGZEITVERLAUF

Von den 300 Patienten der Studienkohorte erlitten im Beobachtungszeitraum 18 (6%) Patienten einen irreversiblen Verlust ihrer Transplantatfunktion. Zu den Ursachen gaben die aQua-Reporten chronisches Transplantatversagen bei neun Patienten an. Fünf Patienten verloren ihre Transplantatfunktion irreversibel aufgrund einer akut vermittelten Transplantatreaktion. In zwei Fällen war eine BKV-Infektion Ursache des irreversiblen Verlustes der Transplantatfunktion. Zwei weitere Fälle hatten laut Datenlage andere Ursachen. Ein primäres Transplantatversagen wurde definitionsgemäß in dieser Studie nicht erfasst, weshalb sich im Kaplan-Meier-Plot ein initial linearer Kurvenverlauf ergibt.

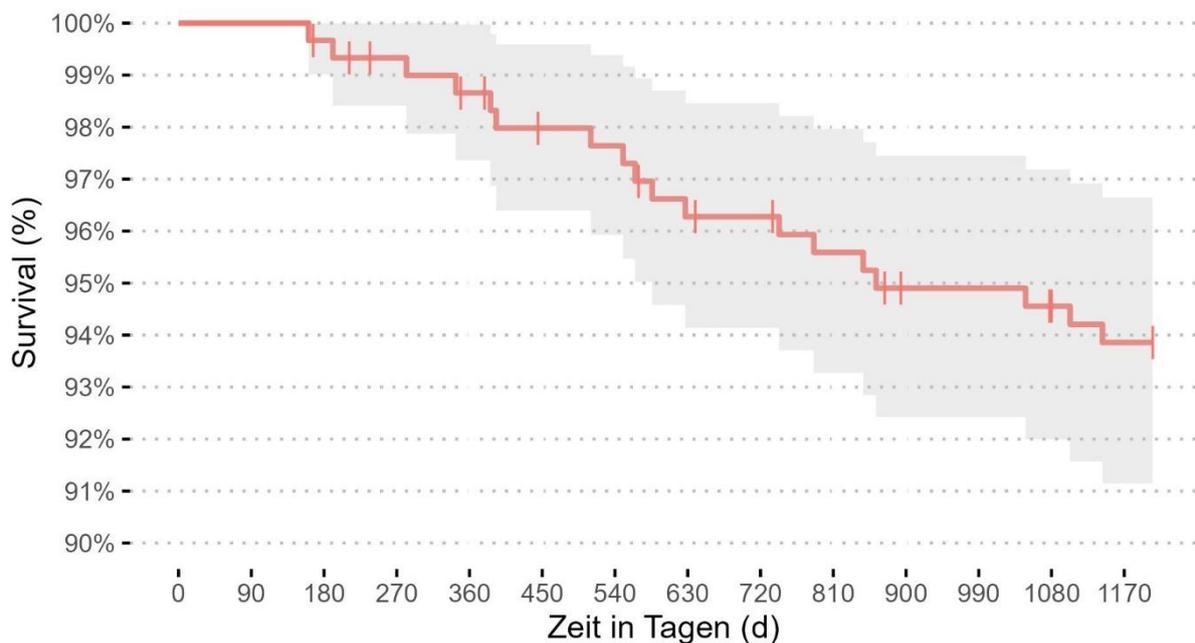


Abbildung 4: Transplantatverluste im Langzeitverlauf nach Nierentransplantation

## ENTWICKLUNG DER TRANSPLANTATFUNKTION

### Glomeruläre Filtrationsrate im Studienverlauf

Die mediane eGFR zwischen Baseline und Studienende stieg von 43 auf 46 ml/min (IQR: 31 – 53 ml/min auf 33 - 60 ml/min). Den steilsten Anstieg der eGFR verzeichneten die Patienten in der kurzen Phase zwischen Entlassung und Baseline (90 Tage später) mit einem Zuwachs von 37 auf 43 ml/min (IQR: 26 – 50 ml/min auf 31 -53 ml/min).

Patienten mit guter Nierenfunktion (Gruppe m2) verzeichneten kontinuierlich eine Zunahme der medianen GFR von 46 ml/min bei Entlassung über 51 ml/min bei Baseline bis auf 60 ml/min nach 3 Jahren Beobachtungszeit (IQR: 53 - 57 ml/min auf 44 – 60 ml/min auf 52 – 67 ml/min). Patienten mit mäßiger Nierenfunktion (Gruppe m1) starteten *post transplantationem* mit einer medianen GFR von 31 ml/min bei Entlassung, erreichten 33 ml/min bei Baseline und fielen nach zwischenzeitig höheren Werten nach drei Jahren wieder auf 33 ml/min ab (IQR: 23 - 39 ml/min auf 26 – 41 ml/min auf 27 – 39 ml/min). Patienten mit Transplantatverlust (Gruppe m0) zeigten bei Entlassung mit 32 ml/min vs. 31 ml/min (23 - 39 ml/min vs. 21 - 48 ml/min) zunächst Medianwerte, die oberhalb der Gruppe m1 lagen. Bereits bis zur Baseline fiel die mediane GFR der Gruppe m0 unterhalb die mediane GFR der Gruppen m1 und m2.

Bereits zum Zeitpunkt Baseline lag der Median der Gruppe m2 signifikant über dem der Gruppe m1, was dann auch über den Studienverlauf hinweg zu beobachten war. Dies bestätigte sich in der ANOVA für zwei Gruppen und wiederholte Messungen ( $p < 0,001$ ).

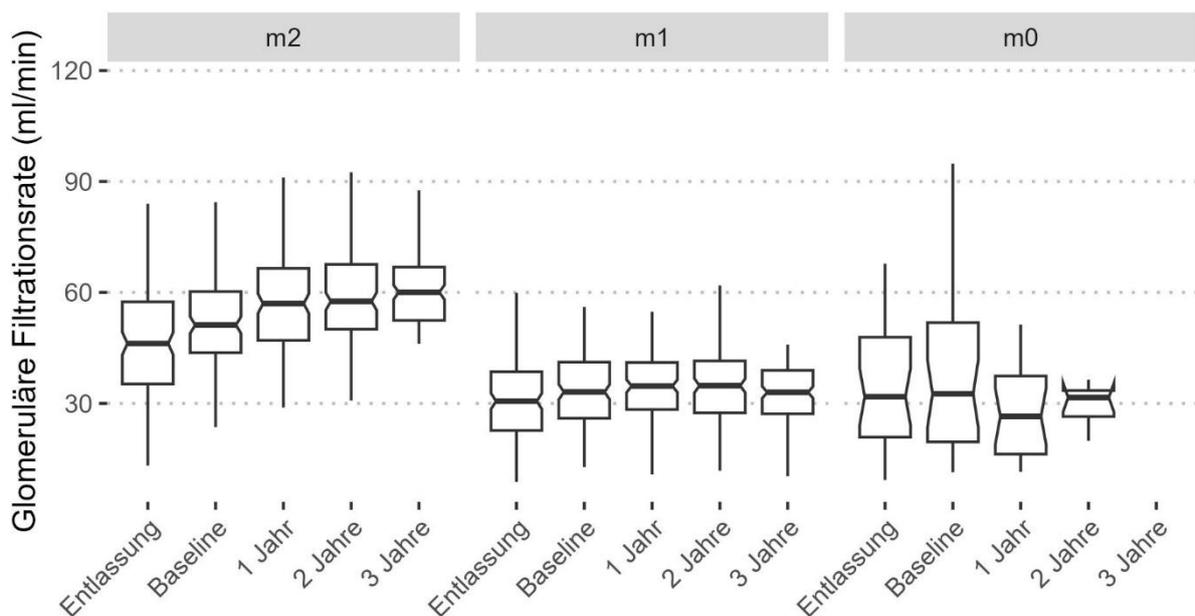


Abbildung 5: Verlauf der glomerulären Filtrationsrate im Langzeitverlauf

Um unsere Daten mit denen externer Zentren vergleichen zu können, wurde eine Auswertung analog der Auswertung in den aQua-Reporte durchgeführt. In den aQua-Reporten wird die Qualität der Nierenfunktion bei einer Kreatinin-Clearance von  $\geq 60$  ml/min als gut,  $\geq 20$  ml/min als mäßig und  $< 20$  ml/min als schlecht gewertet. Auch hier wuchs der Anteil der als gut bewerteten Nierenfunktion bei Patienten der Gruppe m2 über den Studienzeitraum kontinuierlich an. In den anderen Gruppen hingegen blieb die Zuordnung zu den Nierenfunktionsklassen über den Studienzeitraum weitgehend unverändert.

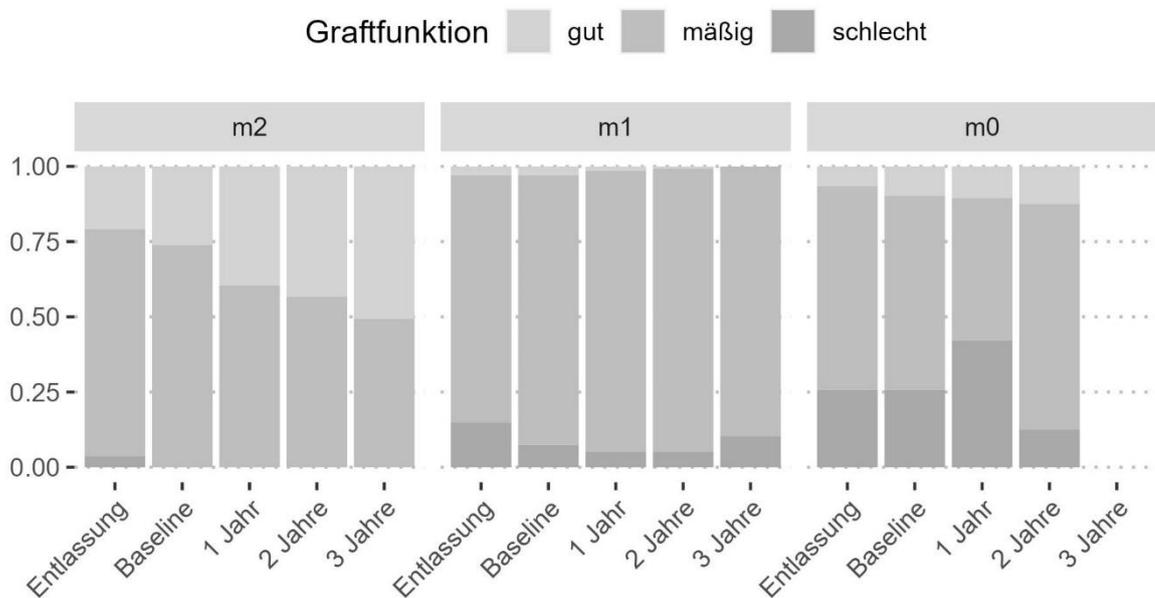


Abbildung 6: Anteil der Nierenfunktionsklassen gemäß aQua-Reporten

### Glomeruläre Filtrationsrate bezogen auf den Ausgangswert

Betrachtet man die GFR als relative Veränderung bezogen auf den Ausgangswert, zeigten Patienten mit nach 3 Jahren überdurchschnittlicher Transplantatfunktion ebenfalls eine anhaltende graduelle Verbesserung ihrer GFR. Die Vergleichsgruppen hingegen folgten dem zuvor beschriebenen Trend zur Verschlechterung ab dem ersten Jahr nach Transplantation. Die Gruppe m0 zeigte sogar einen nachhaltig negativen Trend der Transplantatfunktion von Entlassung bis letzter GFR.

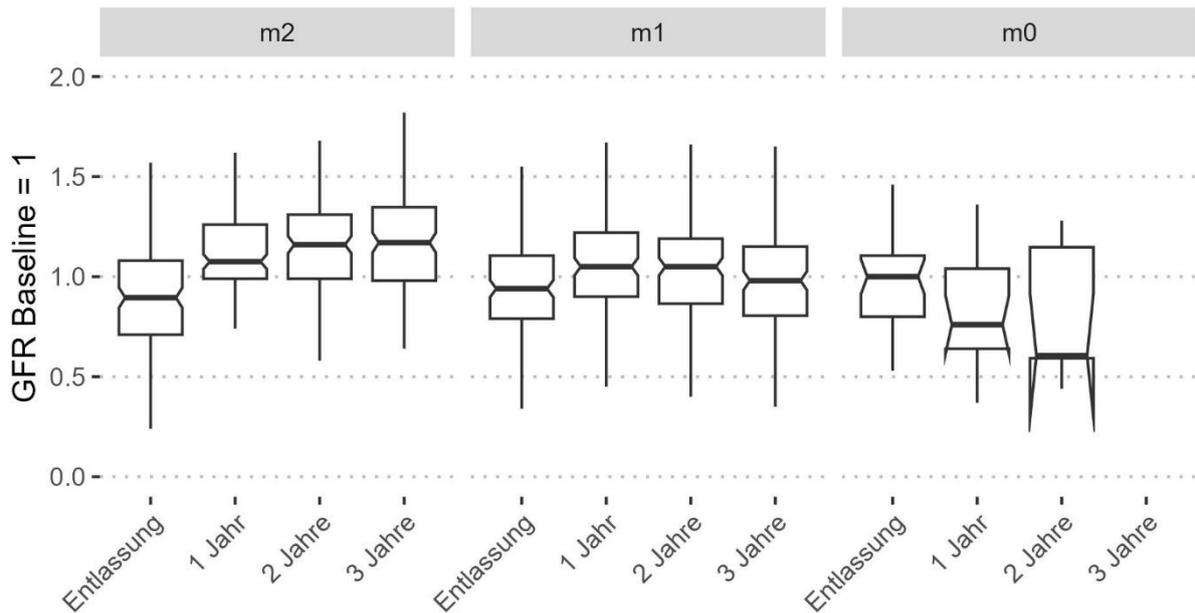


Abbildung 7: Veränderung der glomerulären Filtrationsrate bezogen auf den Ausgangswert

### Proteinurie im Verlauf

Im Rahmen der Studie wurden 1036 Urinuntersuchungen erfasst, die ausschließlich aus der Transplantationsambulanz des LMU Klinikums stammen. Jeder Nachweis von Protein im Urin wurde als positiv gewertet. Bei 167 Patienten (56%) trat im Laufe der ambulanten Nachsorge eine Proteinurie auf. Bei Entlassung hatten bereits 62 Patienten (21 %) eine Proteinurie, bei weiteren 105 Patienten (35%) trat eine Proteinurie im Verlauf auf.

Zum Zeitpunkt der Entlassung wiesen knapp 40% der Patienten eine geringgradige Proteinurie. Für die Zeitpunkte Baseline, 1 Jahr, 2 Jahre und 3 Jahre nach Transplantation konnten dann bei etwa 20% der untersuchten Patienten eine Proteinurie nachgewiesen, wobei gegen Studienende der Anteil und auch der Schweregrad zunahmen.

Bei Baseline lässt sich kein signifikanter Unterschied bezüglich Auftretens einer Proteinurie zwischen den Vergleichsgruppen m2 und m1 feststellen ( $p=0,211^{\text{Chi}^2}$ ). Nach drei Jahren besteht bei den Patienten mit mäßiger Nierenfunktion öfters eine Proteinurie ( $p=0,0351^{\text{Chi}^2}$ ).

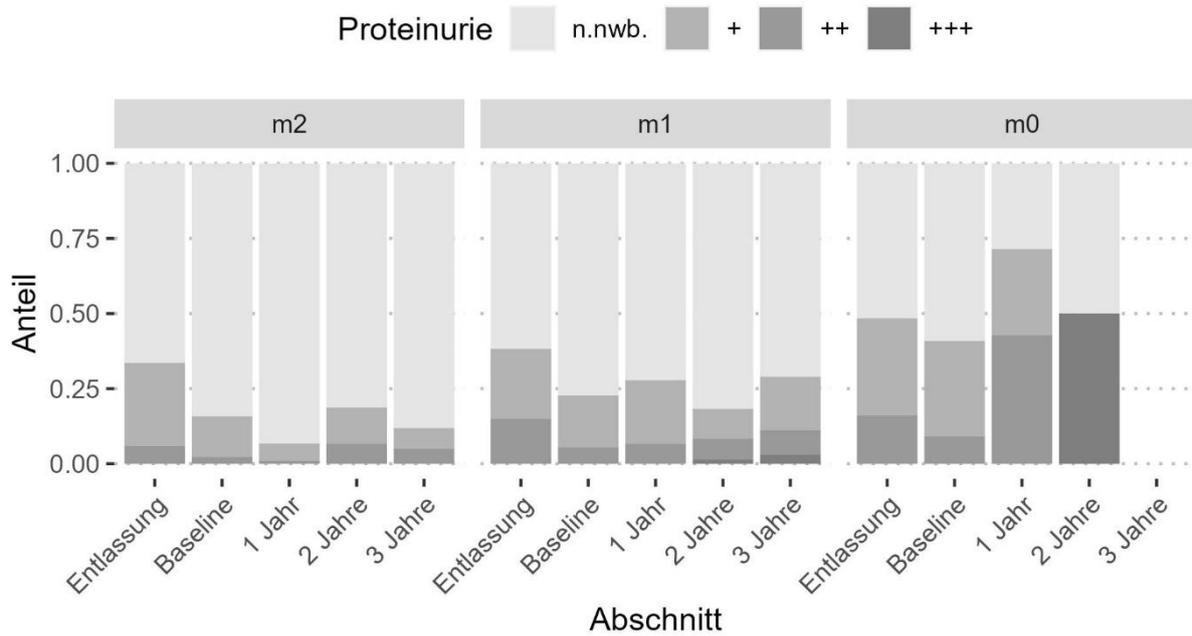


Abbildung 8: Proteinurie im Langzeitverlauf und Quantifizierung

## IMMUNSUPPRESSION

Die Immunsuppression wurde mit einer Kombination aus Prednisolon, Mycophenolat-Mofetil (MMF) und Calcineurininhibitoren (CNI) durchgeführt. Wie in den Transplantationsleitlinien empfohlen, wurden hierbei die Zielspiegel der CNI im Langzeitverlauf stufenweise reduziert. In der folgenden Grafik ist dies anhand der Serumspiegel für Tacrolimus und Cyclosporin A dargestellt.

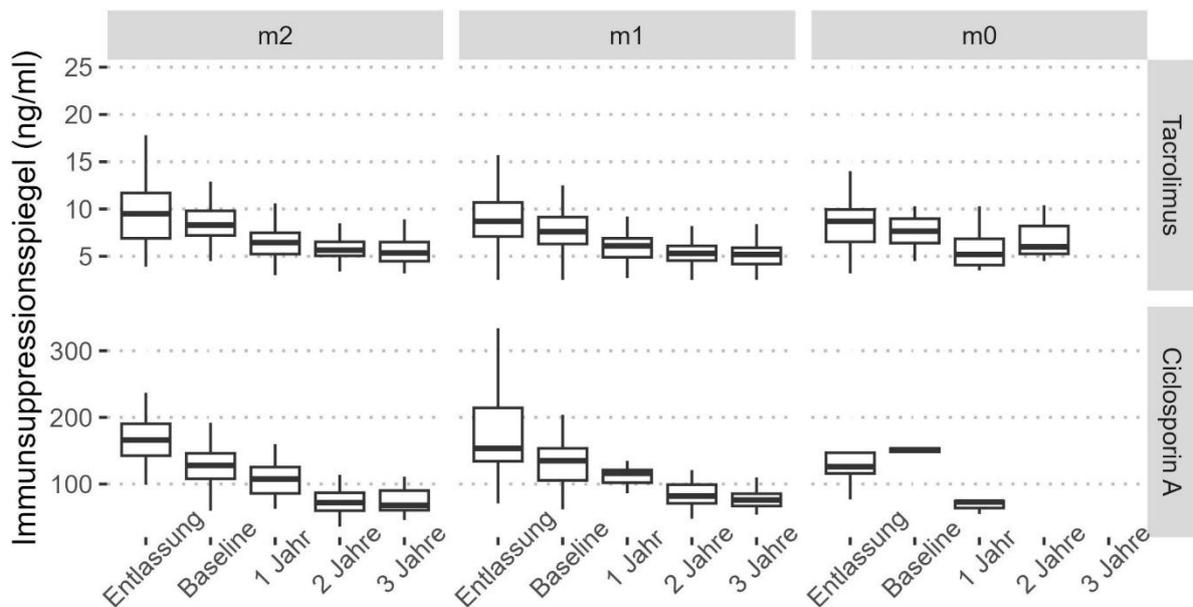


Abbildung 9: Tacrolimus- und Cyclosporin-Spiegel im Langzeitverlauf zwischen den Studiengruppen

Das Verhältnis der eingesetzten CNI zueinander blieb im Studienverlauf in etwa konstant. So lag bei Baseline der Anteil mit Tacrolimus behandelter der Patienten bei 70% und nimmt im Studienverlauf tendenziell zu auf 74%. Hierbei kam es im Verlauf wiederholt zu Umstellungen von Tacrolimus auf Cyclosporin A oder umgekehrt.

Im Vergleich des medianen Tacrolimusspiegels bei Baseline zeigte sich zwischen den Gruppen m2 und m1 ein signifikanter Unterschied ( $p=0,0238$  Wilcoxon), der aber im Verlauf nicht mehr bestand. Die Mediane der Patienten unter Cyclosporin A unterschieden sich ab Baseline zwischen Gruppe m2 und Gruppe m1 zu keinem Zeitpunkt signifikant. Eine ANOVA für wiederholte Messungen über den Zeitraum von Baseline bis 3 Jahren ergab zwischen den Gruppen m2 und m1 weder für Tacrolimus noch für Cyclosporin A einen signifikanten Unterschied.

Tabelle 8: Primäre Immunsuppression mit durchschnittlichem Serumspiegel [ng/ml]

Abschnitt	Tacrolimus		Cyclosporin A		Sirolimus		Everolimus	
	n	$\bar{X}$ (IQR)	n	$\bar{X}$ (IQR)	n	$\bar{X}$ (IQR)	n	$\bar{X}$ (IQR)
Entlassung	204	8,9 (6,9 - 11,2)	96	154 (134,8 - 207,2)	-	-	1	3,3 (3,3 - 3,3)
Baseline	202	8 (6,9 - 9,5)	84	135 (111,2 - 153)	3	4,2 (4 - 5,1)	14	5,6 (3,9 - 6,5)
1 Jahr	137	6,1 (4,9 - 7,3)	50	110,5 (86,8 - 123,2)	2	4,05 (3,8 - 4,3)	11	6,4 (5,2 - 6,8)
2 Jahre	109	5,5 (4,8 - 6,5)	38	77 (66 - 95,5)	1	2,1 (2,1 - 2,1)	7	4,5 (4,2 - 5,7)
3 Jahre	86	5,3 (4,4 - 6,2)	31	73 (63 - 87)	1	3,1 (3,1 - 3,1)	6	4,9 (4,5 - 6,5)

In den untersuchten Gruppen fanden sich Patienten, die für randomisierte-kontrollierte Studien mit unterschiedlichen Vorgaben zur Immunsuppression rekrutiert worden waren. Insgesamt wurden 41 Patienten in die HARMONY Studie aufgenommen (6), 19 Patienten waren für die HERAKLES Studie rekrutiert worden und 10 Patienten waren in die ADHERE Studie eingeschlossen worden (7).

## TRANSPLANTATREAKTIONEN

Bei 187 Patienten (62% der Studienkohorte) wurde im Studienverlauf eine Nierenbiopsie durchgeführt. Bei 114 Patienten erfolgte dies innerhalb der ersten 20 Tage nach Transplantation (standardisierter Entlassungstermin). Von diesem Stichtag an bis zur Baseline erfolgte bei 107 Patienten eine Nierenbiopsie. Zusammenfassend erfolgte bei 141 Patienten bis zur Baseline eine Nierenbiopsie. Tabelle 9 zeigt, dass der Großteil der Nierenbiopsien in der frühen Nachsorge durchgeführt wurde. Pro Studienabschnitt und Patient wurden abhängig von der klinischen Entwicklung auch mehrere Biopsien durchgeführt. Die Positiv-Rate der akuten wie der chronischen Transplantatschädigungen nahm im Studienverlauf tendenziell zu.

Tabelle 9: Nachgewiesene akute und chronische Transplantatreaktionen im Langzeitverlauf

	Patienten (P)	Patienten mit Nierenbiopsien (NB)		Davon akute Reaktion (BANFF II,III,IV)		Davon chronische Reaktion (BANFF V)		Organverluste
	n =	n =	(% v.P)	n =	(% v.NB)	n =	(% v.NB)	n =
<b>Entlassung</b>	300	114	38	33	29	0	0	0
<b>Baseline</b>	300	107	36	43	40	3	3	0
<b>1 Jahr</b>	288	86	30	44	51	24	28	6
<b>2 Jahre</b>	277	30	11	15	50	15	50	7
<b>3 Jahre</b>	269	29	11	15	52	10	35	5

Die Anzahl der außerhalb von Transplantationsambulanz und LMU Klinikum durchgeführten Nierenbiopsien und somit diagnostizierten und behandelten Transplantatreaktionen sowie histopathologisch festgestellter chronischer Nierenschädigung kann nicht beziffert werden, da hierzu nur vereinzelte Daten vorlagen.

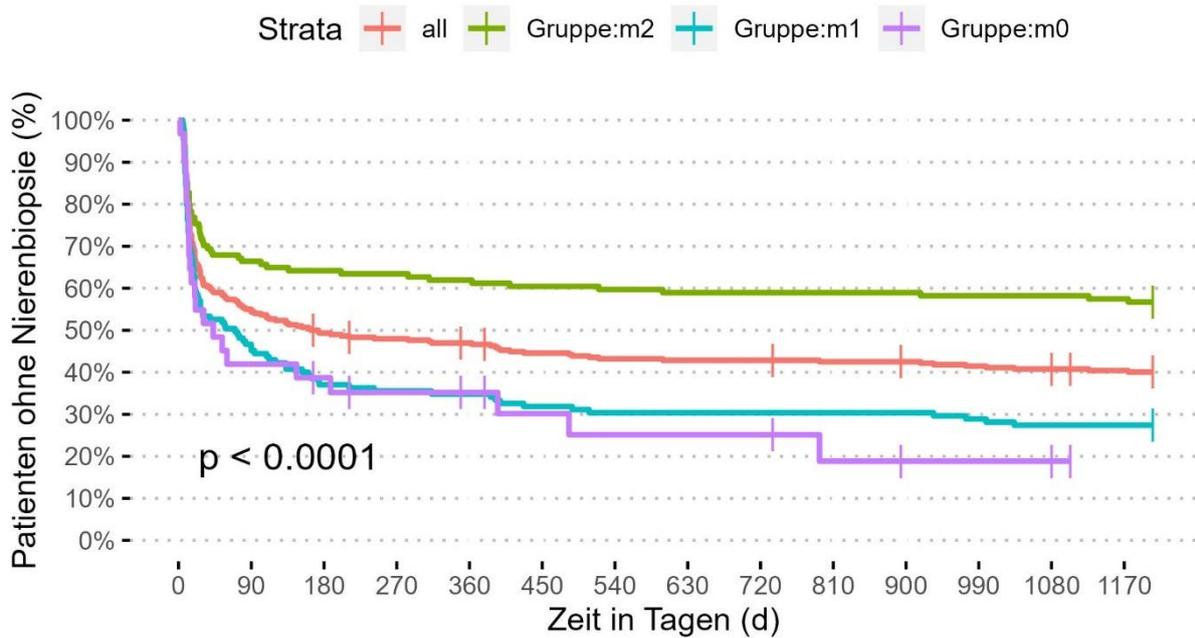


Abbildung 10: Erste Nierenbiopsie in den Studiengruppen

Der Verlauf der Kaplan Meier Kurve zur ersten Nierenbiopsie zeigte einen deutlichen Unterschied zwischen den Studiengruppen. Patienten mit guter Nierenfunktion wurden im Studienzeitraum weniger und später biopsiert worden. Zwischen den Kurven der Gruppen m0 und m1 zeigte sich hingegen kein Unterschied.

### Akute Transplantatreaktion

Bei 89 von 300 Patienten (30%) wurde im Laufe der Studie eine akute Transplantatreaktion per Nierenbiopsie festgestellt. Bei Baseline war dies bei 55 Patienten (18%) und bis zum ersten Jahrestermin bei 77 Patienten (26%) der Fall. 5 Patienten schieden ohne Nierenbiopsie vorzeitig aus der Studie aus.

Die Überlebenszeitanalyse zeigte einen deutlichen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer akuten Transplantatreaktion und dem vorzeitigen Ausscheiden aus dieser Beobachtungsstudie. Auch schien sich ein wesentlicher Effekt einer akuten Transplantatreaktion auf die Nierenfunktion am Ende des Studienzeitraums zu zeigen.

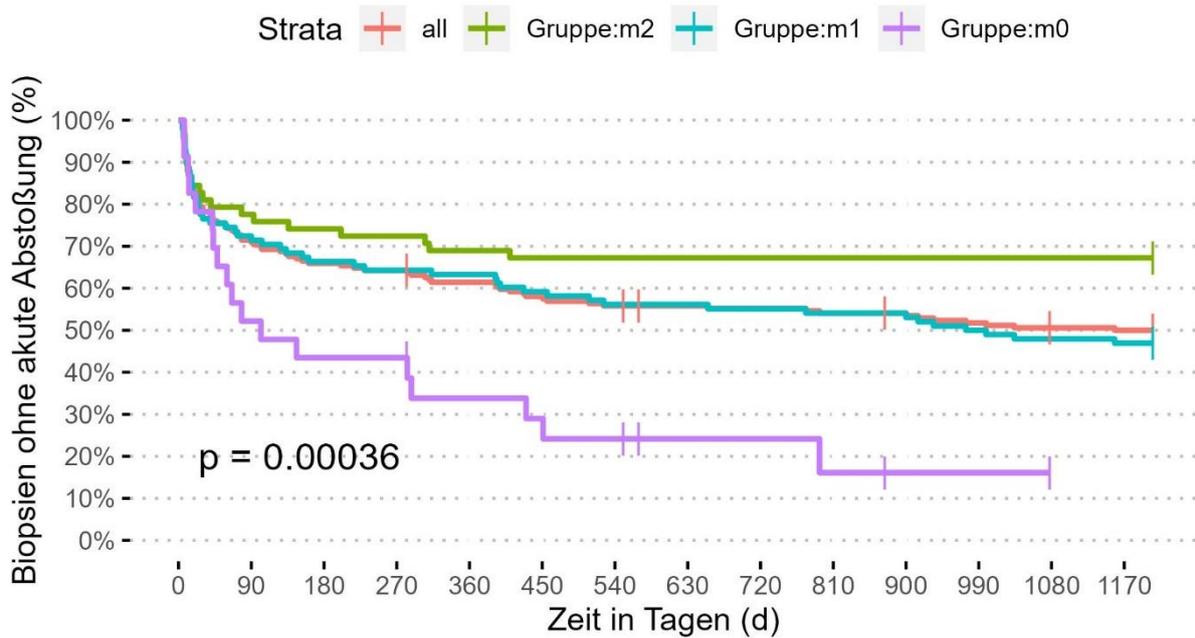


Abbildung 11: Erster Nachweis einer akuten Transplantatreaktion in den Studiengruppen

## Chronische Transplantatreaktion

Bei 42 von 300 Patienten (14%) wurde im Laufe der Studie eine chronische Transplantatreaktion per Nierenbiopsie festgestellt. Bei Baseline war dies bei zwei Patienten (0,7%) und bis zum ersten Jahrestern bei 22 Patienten (7%) der Fall. Damit fand sich etwa die Hälfte der nachgewiesenen chronischen Transplantatreaktionen bereits vor dem ersten Jahrestern auf. 14 Patienten schieden vorzeitig aus der Studie aus ohne histopathologische Hinweise einer chronischen Nierenschädigung.

Es zeigte sich auch im Kaplan-Meier-Plot der chronischen Transplantatdysfunktion ein ähnliches Muster wie bei den akuten Transplantatreaktion. Auch dieser Trend lässt sich im Studienzeitraum signifikant belegen.

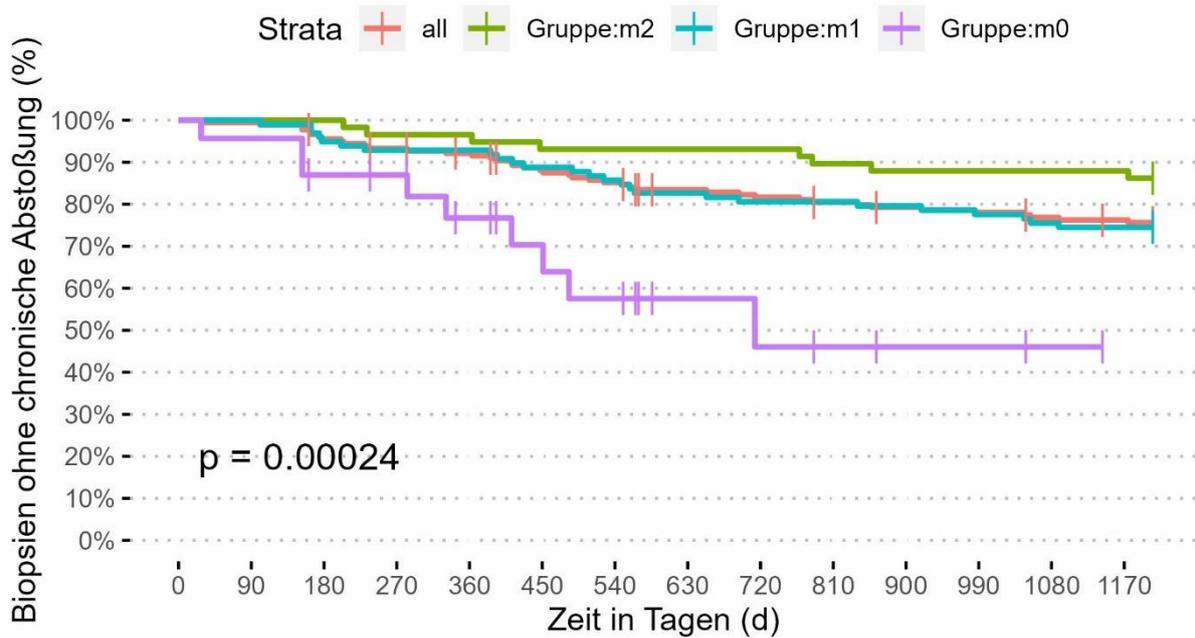


Abbildung 12: Erster Nachweis einer chronischen Transplantatreaktion in den Studiengruppen

## VIRUSINFEKTIONEN

### Cytomegalievirus (CMV)

Bei 86 Patienten fiel im Studienverlauf eine CMV-PCR aus dem Serum positiv aus, was einem Anteil von 29% der Patienten entspricht. Dies war bei 55 Patienten bereits zur Baseline vorgekommen und bis zum ersten Jahresternin waren es bereits 83 Patienten. Damit traten fast alle CMV-Reaktivierungen bzw. -Infektionen im ersten Jahr nach Transplantation auf (97%). Lediglich in drei Fällen trat die erste positive CMV-Serologie im späteren Verlauf auf. Im Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven zeigt sich ein signifikant geringeres Auftreten von CMV-Virämie bei Patienten mit bei Studienende überdurchschnittlicher Nierenfunktion (Gruppe m2).

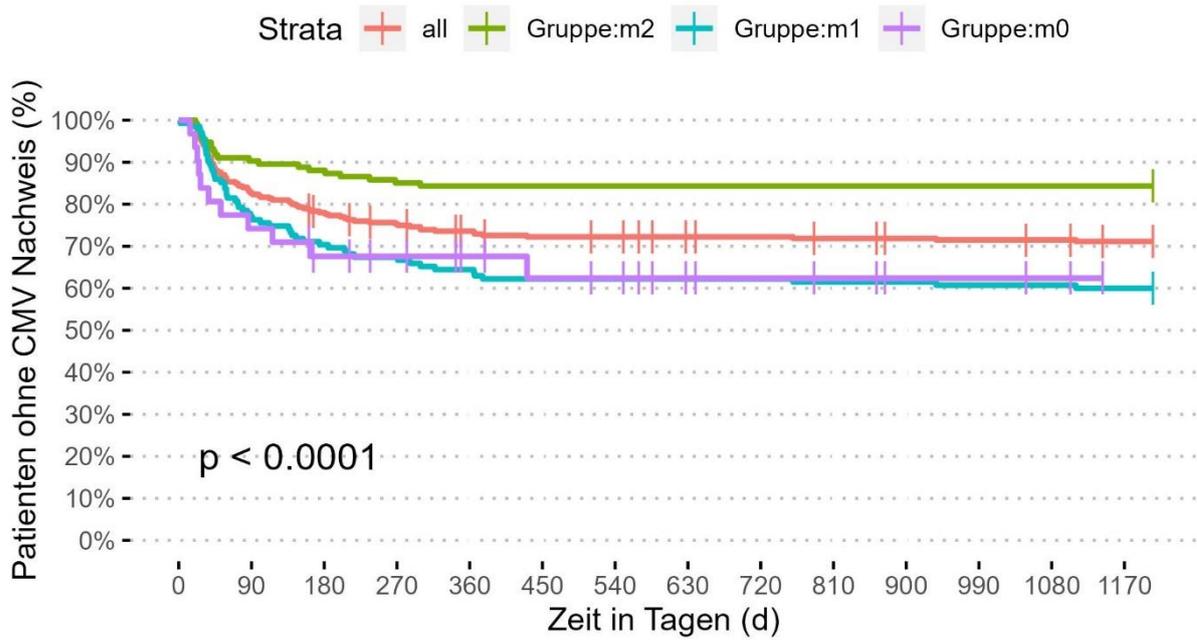


Abbildung 13: Anteil negativer CMV-Nachweise im Langzeitverlauf in Studiengruppen

Bei der Betrachtung der CMV-Virämien abhängig von der Risikokonstellation zum Zeitpunkt der Transplantation ergab sich ein signifikant häufiger CMV-Nachweis in der Hochrisikogruppe verglichen mit der Gesamtkohorte und der Niedrigrisikogruppe.

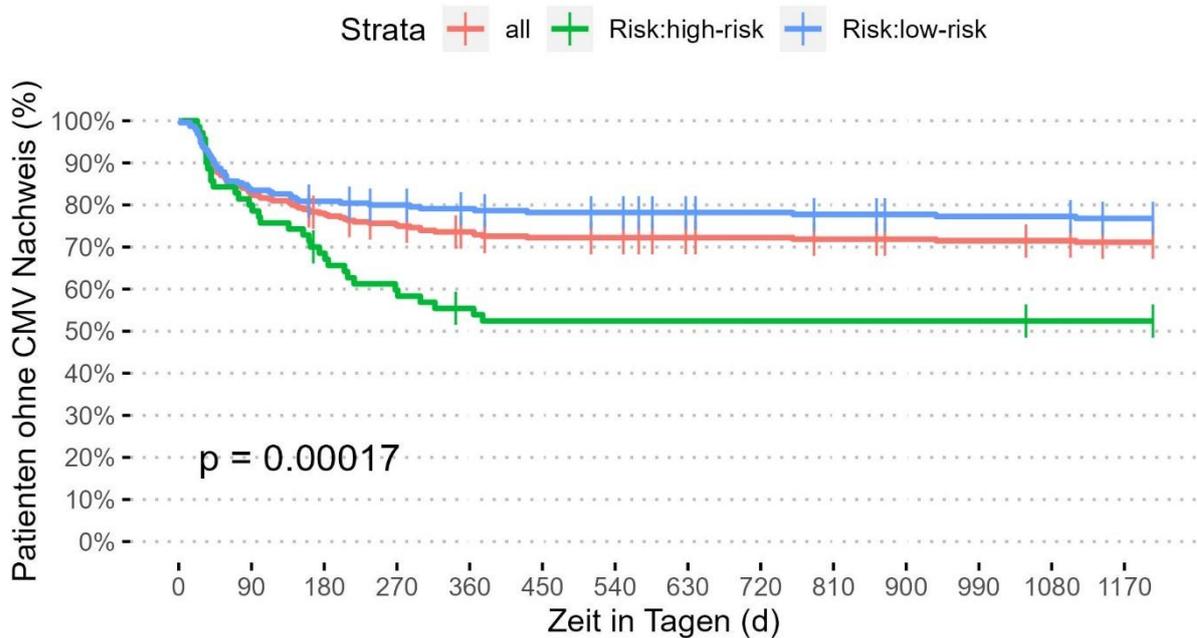


Abbildung 14: Erster CMV-Nachweis nach Risikogruppe

Von 70 Patienten, die mit einer Hochrisikokonstellation (Donor CMV positiv zu Receiver CMV negativ) transplantiert wurden, wurde bei 33 Patienten (47%) eine CMV-Reaktivierung festgestellt, wobei alle vor dem ersten Jahrestermin auftraten. Der Anteil der Patienten mit im Verlauf positiver CMV-Serologie unter den 230 Patienten, die nicht dieser Risikogruppe angehören, lag mit 53 Fällen bei 23,0%.

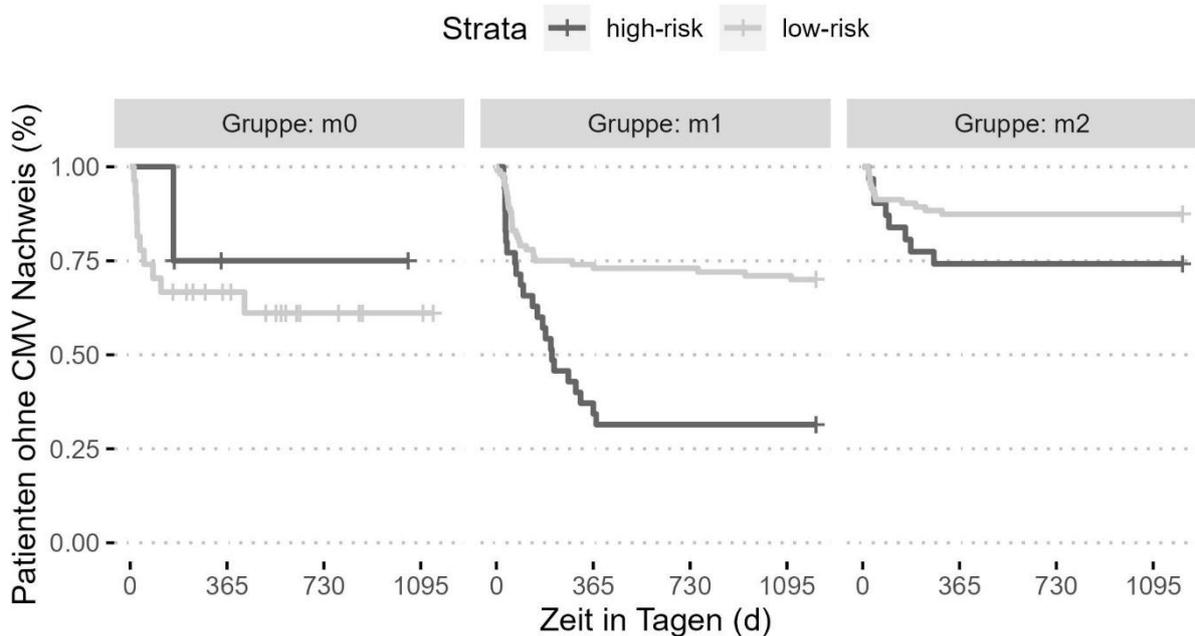


Abbildung 15: CMV-Reaktivierungen nach Risikostratifizierung in den Studiengruppen

### Humanes Polyomavirus 1 (BKV)

Bei 38 (13%) Patienten wurde am LMU Klinikum in der Serum-PCR oder Nierenbiopsie humanes Polyomavirus 1 (BKV) nachgewiesen. 13 Nachweise erfolgten bis Baseline und 33 innerhalb des ersten ambulanten Jahres der Nachsorge. Es traten also lediglich 5 Nachweise von BKV in der späteren Phase der Nachsorge auf. Zwei Patienten verloren laut aQua Reporten ihre Transplantatfunktion im zweiten ambulanten Jahr als Folge einer BKV-Nephropathie.

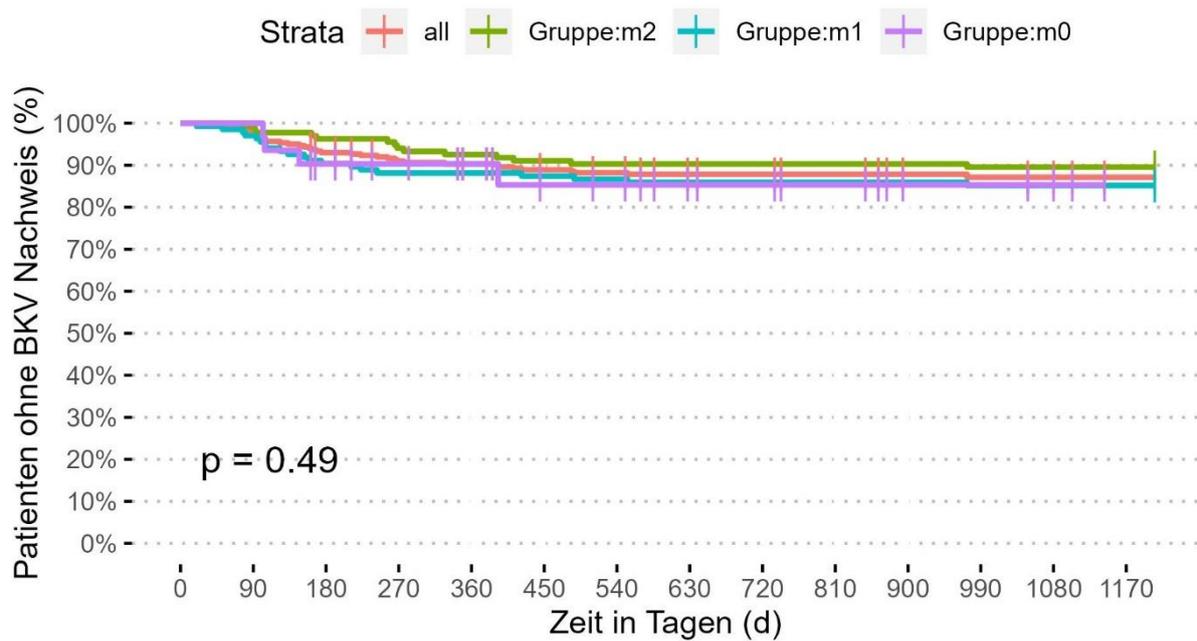


Abbildung 16: Zeit bis zur ersten BKV-Infektion in Studiengruppen

Es zeigte sich im Überlebenszeitmodell kein Zusammenhang zwischen BKV-Virämien und Nierenfunktion bei Studienende.

## ENTWICKLUNG VON HLA-ANTIKÖRPERN

Mit 231 von 300 Patienten erhielt der überwiegende Teil der Studienkohorte im Verlauf der Studie eine serologische Untersuchung auf HLA-AK (77%). Insgesamt schieden neun Patienten vorzeitig aus der Studie aus, ohne je ein HLA-AK-Screening erhalten zu haben. Die Screening-Untersuchungen fanden zu Beginn engmaschiger und danach in etwa einmal pro Jahr statt. Die meisten Messwerte lagen zu der Baseline vor, wo 68% der Patienten gescreent wurden.

Tabelle 10: HLA-AK Serologien und Organverluste im jeweiligen Studienabschnitt

	Patienten		Patienten HLA-gescreent		Serologien HLA-AK positiv		Serologien dsHLA-AK positiv		Organverluste
	n =	n =	(% v. P.)	n =	(% v. scr.)	n =	(% v. scr.)	n =	
<b>Entlassung</b>	300	33	11	16	48,5	10	30,3	0	
<b>Baseline</b>	300	205	68,3	52	25,4	16	7,8	0	
<b>1 Jahr</b>	288	75	26	36	48	10	13,3	6	
<b>2 Jahre</b>	277	99	35,7	59	59,6	22	22,2	7	
<b>3 Jahre</b>	269	126	46,8	59	46,8	25	19,8	5	

Besonderes Augenmerk wurde hierbei darauf gerichtet, ob sich HLA-AK gegen HLA-Merkmale des Spenders entwickelt haben (dsHLA-AK). Hier waren auch die Positivraten von HLA-AK und dsHLA-AK gering. Im weiteren Verlauf erhöhten sich die Raten an gescreenten Patienten nach einem deutlichen Rückgang auf 26% im ersten Jahr auf 46% der Patienten im dritten Jahr. Unter den gescreenten Patienten zeigte sich keine relevante Dynamik hinsichtlich des Auftretens von HLA-AK gegen Fremdmerkmale bei insgesamt einem Anteil von 46-60% der gescreenten Patienten. Bei Antikörpern gegen Spendermerkmale (dsHLA-AK) verzeichneten wir einen Zuwachs von 13% auf 20% mit Anstieg insbesondere im ersten Jahr nach Transplantation. Im Überlebenszeitmodell fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen HLA-Screening und Langzeitergebnis nach drei Jahren.

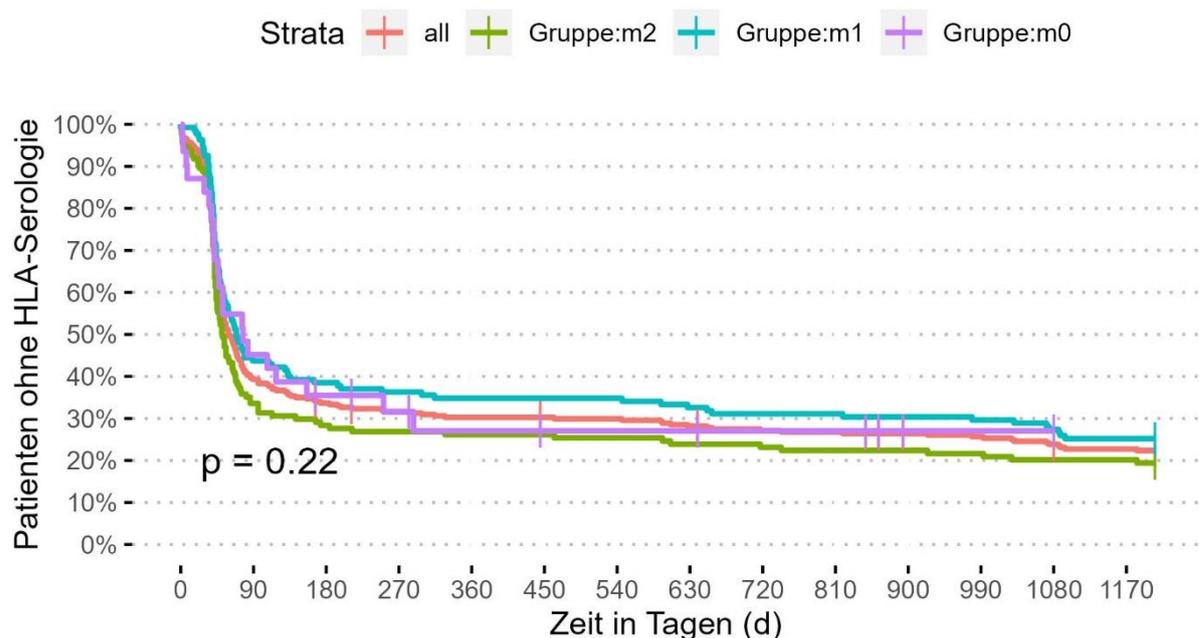


Abbildung 17: Anteil der HLA-AK gescreenten im Langzeitverlauf zwischen den Studiengruppen

## Erstmaliger Nachweis von HLA-Antikörpern

HLA-Antikörper waren im Langzeitverlauf bei 76 von 300 Patienten nachweisbar (25%). Bei 47 Patienten (16%) traten diese bis Baseline auf, bei insgesamt 60 Patienten bis zum ersten Jahrestermin (20%) auf. Es schieden 12 Patienten vorzeitig aus der Studie aus, ohne dass bei ihnen HLA-AK nachgewiesen worden waren. Auffällig ist hierbei eine deutliche Trendänderung etwa ab Baseline. Zwar wurden weiterhin bei Patienten HLA-Antikörper nachgewiesen, der Zuwachs verlangsamte sich aber deutlich. Der Kurvenverlauf der Patientengruppe m0 lag hierbei deutlich unter dem anderer Patientengruppen, die das Studienende erreichten, ohne dass allerdings Signifikanzniveau erreicht wurde.

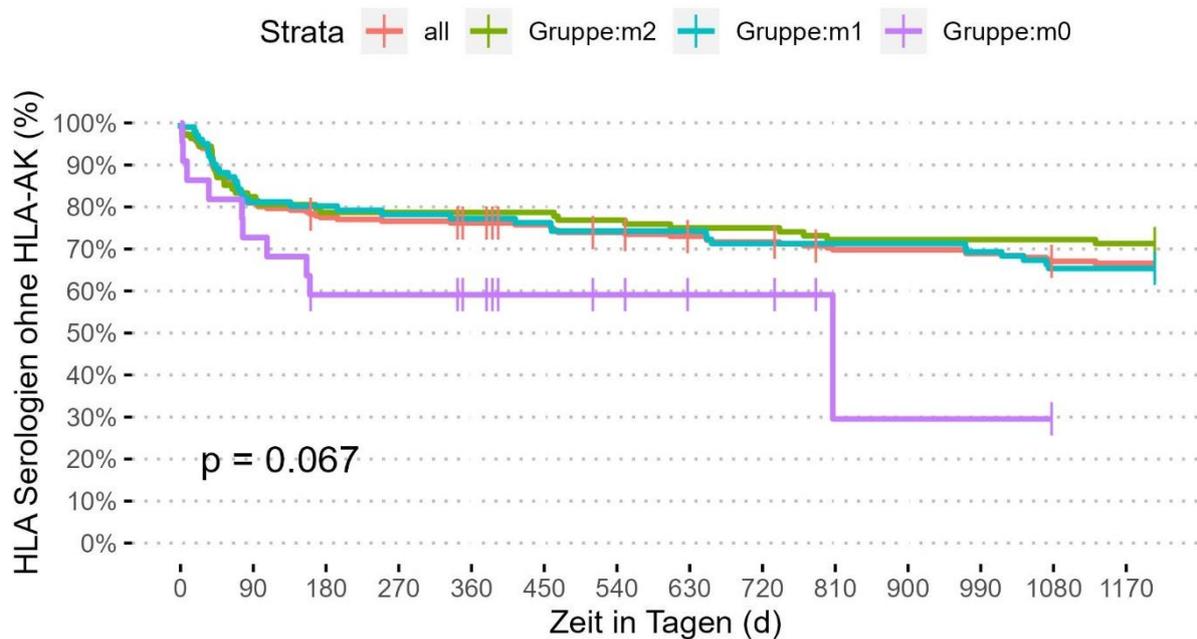


Abbildung 18: Anteil der nachgewiesenen HLA-AK im Langzeitverlauf zwischen den Studiengruppen

## Erstmaliger Nachweis von Donor-spezifischen HLA-Antikörpern (dsHLA-AK)

Donor-spezifische HLA-Antikörper waren im Studienverlauf bei 32 von 300 Patienten nachweisbar (11%). 19 Patienten (6%) schieden vorzeitig aus der Studie aus, ohne dass bei ihnen dsHLA-AK nachgewiesen worden waren. Bei 15 Patienten (5%) erfolgte der erste Nachweis von dsHLA-AK vor Erreichen der Baseline und nach einem Jahr ambulanter Nachsorge waren bei 19 Patienten bereits dsHLA-AK nachgewiesen worden (6%).

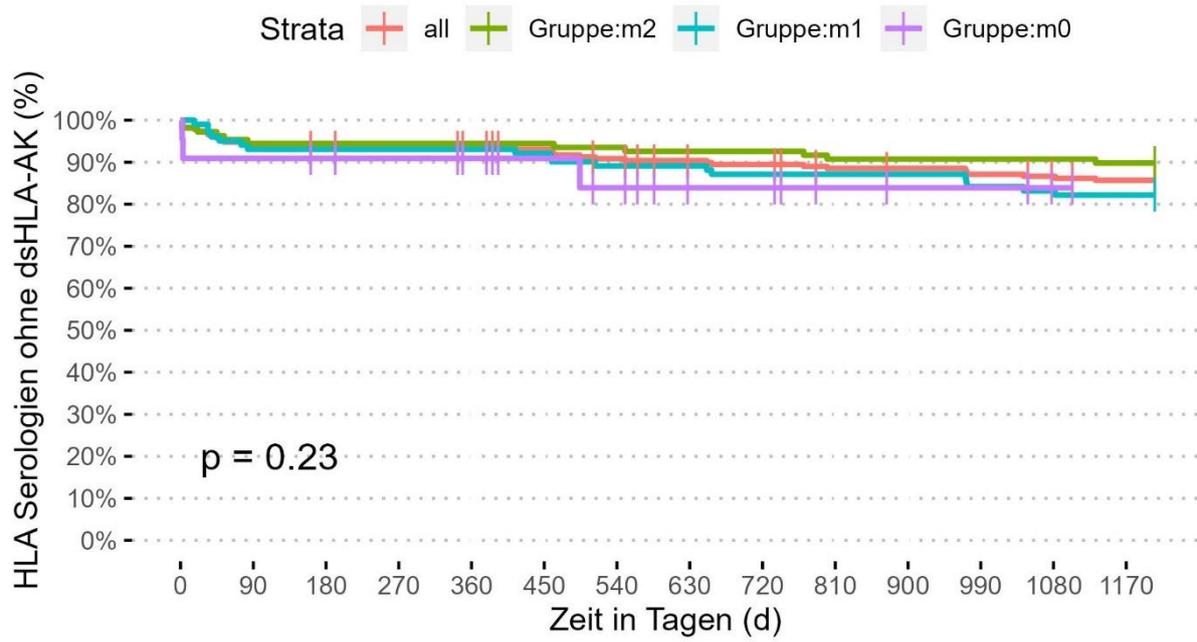


Abbildung 19: Anteil der nachgewiesenen dsHLA-AK im Langzeitverlauf zwischen den Studiengruppen

## MULTIVARIATE ZUSAMMENHÄNGE

Zur genaueren Analyse und Bewertung der aufgetretenen signifikanten Unterschiede wurde eine multivariate Analyse durchgeführt. Hierbei wurden die möglichen Prädiktoren Alter, PRA, Ischämiezeit, DGF, Proteinurie, akute Transplantatreaktion, chronische Transplantatdysfunktion, CMV-Infektion, HLA-Mismatches, HLA-AK, dsHLA-AK in ein multivariates Modell eingepflegt und dann das Modell "step-wise" optimiert, um die relevanten Einflussgrößen für einen Transplantatverlust und für die Qualität der Transplantatfunktion nach 3 Jahren zu identifizieren. Bei den Prädiktoren Proteinurie, akute Transplantatreaktion, chronische Transplantatdysfunktion, CMV-Infektion, HLA-Antikörper und dsHLA-AK lag eine unvollständige Datenlage vor. Fehlende Daten wurden als negativ bzw. nicht vorhanden ergänzt.

### Transplantatversagen und Todesfälle - Multiple Logistische Regression

Der Einfluss auf Transplantatverluste oder Todesfälle bis Studienende wurde mittels multipler logistischer Regression untersucht. Hierbei waren in absteigender Einflussgröße die Prädiktoren akute Transplantatreaktion und Alter signifikant. Allerdings fällt McFaddens R-squared mit 0.132 sehr niedrig aus, womit das Modell keine gute „Goodness of fit“ aufweist und die im Modell auftretende Variabilität der Zielvariable nicht gut erklärt.

Tabelle 10: Transplantatversagen und Todesfälle - Koeffizienten der multivariaten logistischen Regression

Faktor	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z )
<b>(Intercept)</b>	-4,35799	1,01943	-4,27491	0
<b>Akute Reaktion</b>	1,30048	0,40546	3,20739	0,00134
<b>Alter</b>	0,03816	0,01744	2,18737	0,02872
<b>CMV high-risk</b>	-1,09073	0,58289	-1,87126	0,06131
<b>Lebendspende</b>	-1,07364	0,64434	-1,66626	0,09566

## Transplantatversagen und Todesfälle - Cox-Regression

Eine bessere Übersicht über den zeitlichen Zusammenhang von primärem Endpunkt (Transplantatverlust, Todesfall) gibt die Cox-Regression in tabellarischer Form und grafisch dargestellt in einem Forest-plot. Hier bleibt als einzige Einflussgröße auf die Überlebensdauer eine akute Transplantatreaktion mit einer signifikanten Erhöhung der Hazard Ratio. Die chronische Transplantatdysfunktion zeigt zwar eine erhöhte Hazard-Ratio, allerdings ohne Signifikanzniveau zu erreichen. Lebendspende und CMV-Hochrisiko-Konstellation zeigten eine verminderte Hazard-Ratio, allerdings ohne Signifikanzniveau.

Tabelle 11: Transplantatversagen und Todesfälle - Koeffizienten der Cox-Regression

<b>Faktor</b>	<b>coef</b>	<b>exp(coef)</b>	<b>se(coef)</b>	<b>z</b>	<b>Pr(&gt; z )</b>
<b>Alter</b>	0,03221	1,03273	0,01665	1,9339	0,05312
<b>Lebendspende</b>	-1,19392	0,30303	0,77034	-1,54986	0,12117
<b>Ischämiezeit</b>	-0,01375	0,98634	0,04005	-0,34345	0,73126
<b>DGF</b>	0,04517	1,04621	0,40631	0,11117	0,91148
<b>Proteinurie</b>	-0,31071	0,73293	0,38341	-0,81037	0,41773
<b>akute Reaktion</b>	1,1336	3,10681	0,39152	2,89541	0,00379
<b>chronische Reaktion</b>	0,40538	1,49987	0,44258	0,91593	0,3597
<b>CMV high-risk</b>	-1,01812	0,36127	0,55676	-1,82866	0,06745
<b>CMV-Infektion</b>	0,03546	1,0361	0,3989	0,0889	0,92916

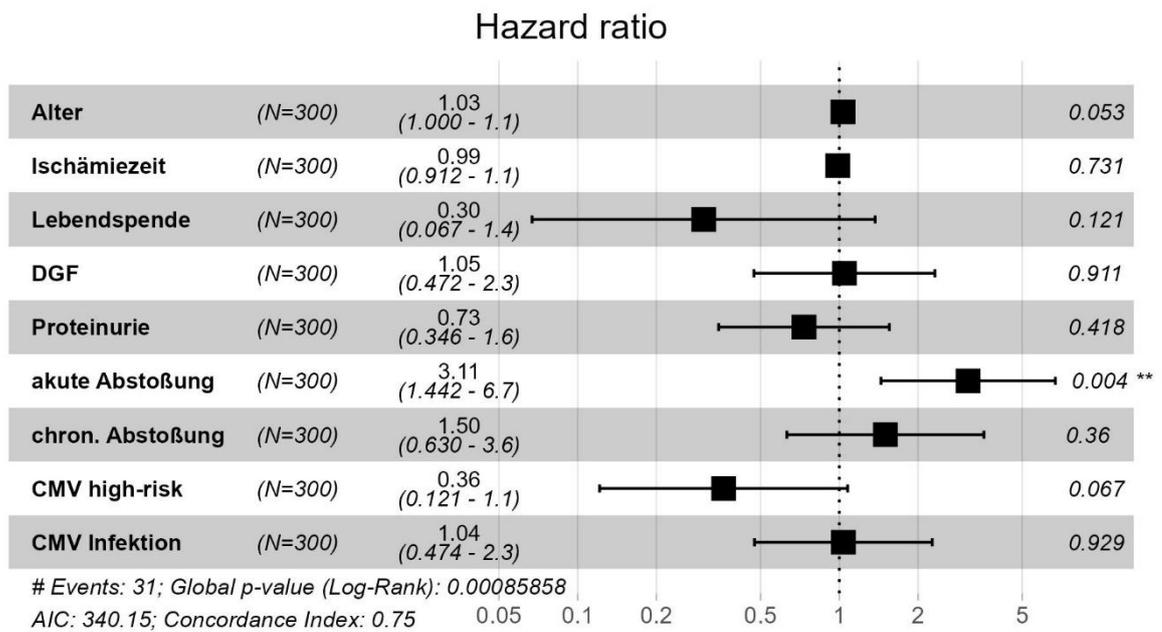


Abbildung 20: Forest-Plot der untersuchten Risikofaktoren für Transplantatverlust oder Tod

## Nierenfunktion im Langzeitverlauf - Multiple Lineare Regression

Der Einfluss auf die GFR bis Studienende wurde mittels multipler linearer Regression untersucht. Für die stets positiven, rechtsschiefen Werte der GFR wurde dabei eine Gammaverteilung zur Anpassung des Modells gewählt. Hierbei zeigten sich in absteigender Einflussgröße die Prädiktoren akute Transplantatreaktion, CMV-Infektion, Alter, chronische Transplantatdysfunktion als signifikant. Allerdings erreicht das Modell trotz der hohen Signifikanz der Prädiktoren mit einem adjusted R squared von 0.237 ebenfalls keine gute Goodness of fit.

Faktor	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t )
(Intercept)	0,0124	0,00163	7,606	0
akute Reaktion	0,00522	0,00124	4,22644	3e-05
CMV-Infektion	0,00463	0,00117	3,94138	1e-04
Alter	0,00011	3e-05	3,39757	0,00079
chronische Reaktion	0,00503	0,00181	2,77014	0,006
Ischämiezeit	9e-05	6e-05	1,44849	0,14867

## DISKUSSION

Diese retrospektive Untersuchung zum Langzeitverlauf nach Nierentransplantation bei 300 Patienten des Transplantationszentrums am LMU Klinikum zeigt, dass eine Reihe von patientenbezogenen und verfahrensspezifischen Faktoren mit dem Langzeit-Outcome in den ersten drei Jahre nach Nierentransplantation assoziiert sind.

Auf der einen Seite sind akute Transplantatreaktionen in den ersten Monaten nach Transplantation und ein höheres Alter des Empfängers bei der Transplantation am häufigsten mit einem Transplantatverlust verbunden. Auch für die Qualität der Transplantatfunktion drei Jahre nach Transplantation spielen diesen beiden Faktoren die bedeutende Rolle.

Daneben sind eine verlängerte Ischämiezeit bei postmortaler Organspende, neu aufgetretene CMV-Infektionen und chronischen Transplantatdysfunktionen mit einer schlechteren Transplantatfunktion im Langzeit-Verlauf assoziiert. Auch eine verzögerte Aufnahme der Transplantatfunktion nach Transplantation war mit einer langfristigen Funktionseinschränkung des transplantierten Organs verbunden.

Auf der anderen Seite beobachtet man im Langzeitverlauf eine gute Transplantatfunktion dann, wenn die Transplantation durch eine Lebendspende ermöglicht wurde, wenn bei der Transplantation kein HLA-Mismatch vorlag und wenn Nephropathien infolge immunologischer oder kongenitaler Grunderkrankungen zur Transplantation führten.

Weitere patientenspezifische Faktoren wie Geschlecht, Body-Mass-Index sowie Panel-Reaktive-Antikörper vor Transplantation waren nicht mit einem besseren oder schlechteren Outcome assoziiert. Auch die Dauer einer Hämodialyse vor der Transplantation oder eine Proteinurie bei Entlassung nach Transplantation waren nicht hinweisend für eine schlechtere Transplantatfunktion im Langzeitverlauf.

### PATIENTENÜBERLEBEN UND TRANSPLANTATVERLUST

Im ersten Jahr der ambulanten Nachsorge erlitten 12 Patienten einen Transplantatverlust oder verstarben. Akute Transplantatreaktionen waren die führende Ursache für den Transplantatverlust in diesen Fällen. Bei den Todesfällen hingegen standen kardiovaskuläre Ursachen im Vordergrund. Ein Zusammenhang kardiovaskulärer Todesfälle in Folge der Immunsuppression in Form eines Posttransplantations-Diabetes oder einer CNI-induzierten Hypertonie ist aus größeren Kohorten beschrieben, konnte aber aus den vorliegenden Studiendaten nicht belegt werden.

In den aQua-Reporten der Jahre 2009 bis 2014 sind Patientenüberleben, Transplantatversagen und Transplantatfunktion als jährlich gebildete Kohorten für über 40 Kliniken mit eigenständigem Nierentransplantationsprogramm in Deutschland verzeichnet. Diese aQua-Kohorte scheint für einen Vergleich mit der untersuchten LMU-Kohorte geeignet, da die Datenerhebung ähnlich erfolgt ist und der Studienzeitraum identisch war.

Tabelle 12: Kumulative Überlebensraten und Transplantatverluste der aQua-Kohorte und der LMU-Kohorte

Kohorte	Patientenüberleben (%)			Transplantatverluste (%)		
	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre
aQua-Kohorte (Ø 2009 - 2011)	96	94	92	5	8	9
LMU-Kohorte (Ø 2009 - 2011)	98	97	95	2	4	6

Für die aQua-Kohorte der Transplantationsjahrgänge 2009 - 2011 wurde eine kumulative Patientenüberlebensrate von 96% nach einem Jahr, 94% nach zwei Jahren und 92% nach drei Jahren berichtet. Für dieselbe Kohorte lagen die kumulativen Transplantatverlusten bei 5% im ersten, 8% im zweiten und 9% im dritten Jahr. Damit lagen die Überlebensrate der LMU-Kohorte um 2-3% höher und die Transplantatverlusten um ca. 3% niedriger als die der aQua-Kohorte. Der direkte Vergleich ist allerdings dadurch limitiert, dass in die aQua-Reporte auch die perioperativen Transplantatverluste, Todesfälle und postoperative Komplikationen eingehen, die in der Zeit des stationären Aufenthaltes und den unmittelbar darauffolgenden drei Monaten lagen. In unserer LMU-Kohorte sind diese Fälle hingegen ausgenommen worden.

In der logistischen Regression fand sich ein statistisch nachweisbar erhöhtes Risiko lediglich für den histologischen Nachweis einer akuten Transplantatreaktion im Studienzeitraum. Das Alter bei Transplantation zeigte ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang, aber der Effekt war geringer. Eine CMV-Hochrisiko-Konstellation bei Transplantation oder die Durchführung einer Lebendspende zeigten einen deutlichen Trend für ein besseres Langzeit-Outcome, waren allerdings statistisch nicht signifikant. Es ist daher davon auszugehen, dass die in der Regressionsanalyse suggerierten Effekte auf die niedrige Fallzahl von Patienten der Gruppe m0 mit CMV-Hochrisiko-Konstellation bzw. Lebendspende zurückzuführen ist.

Die Cox-Regression und der daraus erstellte Forest-Plot berücksichtigen die zeitliche Komponente der primären Endpunkte (Transplantatverlust oder Todesfall). Hier zeigt sich für das Alter kein signifikanter Vorteil hinsichtlich des Risikos auf diesen primären Endpunkt. Lediglich die akute Transplantatreaktion blieb als ein relevanter Risikofaktor auf einen zeitlich gesehen nachteiligen Verlauf. In der Cox-Regression zeigen der Faktor Lebendspende und der Faktor CMV-Hochrisiko-Konstellation zwar tendenziell eine Risikoreduktion auf, allerdings auch hier, ohne das gesetzte Signifikanzniveau zu erreichen.

## TRANSPLANTATFUNKTION IM LANGZEITVERLAUF

Die Transplantatfunktion wurde anhand der geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) und der nachgewiesenen Proteinurie beurteilt. Die eGFR ist in der Literatur als Screening-Methode anerkannt, obwohl sie klare Limitationen hat. So wird die Filtrationsleistung nicht direkt gemessen, sondern unter fixierten Annahmen aus dem Serum-Kreatinin errechnet. Die Formeln hierzu wurden nicht für nierentransplantierten Patienten entwickelt und zeigen sich störanfällig etwa bei Sarkopenie, oder etwa unter Steroiddauertherapie. In der Literatur wird zudem nicht immer zuverlässig angegeben, mit welcher Formel die eGFR errechnet wurde. Es ist bekannt, dass eGFR-Formeln die wahre Filtrationsleistung regelmäßig überschätzen (18).

Ein Vergleich der Transplantatfunktion unserer gesamten Studienkohorte mit der entsprechenden Kohorte aus den aQua-Reporten (7856 nierentransplantierte Patienten der Jahrgänge 2009 - 2011) ist in Tabelle 12 dargestellt. Die eGFR wurde dabei für die Studienkohorte mit der CKD-EPI, in den aQua Reporten allerdings mit der MDRD-Formel errechnet. Auch weisen die aQua Reporte die Transplantatfunktion nur als schlecht oder nicht schlecht aus. Diese Einteilung wurde für die Tabelle übernommen. Aufgrund der verschiedenen Formeln zur Abschätzung der GFR ist hier ein direkter Vergleich dennoch limitiert.

Bezüglich des Überlebens ist zu diskutieren, dass aufgrund des Studiendesigns mit einer Baseline von 90 Tagen nach Entlassung auch eine Verzögerung der Jahrestermine im Vergleich zur aQua Kohorte eintritt. Die initial schlechteren Prozentsätze unserer Studienkohorte passen sich im Laufe der folgenden drei Jahre an die aQua Kohorte von unten an. Ein wesentlicher Unterschied im Überleben entwickelt sich im zweiten Jahr nach Transplantation. Dieser Abstand bleibt im dritten Jahr nach Transplantation im Wesentlichen stabil.

Tabelle 12: Transplantatfunktion der Studienkohorte im Vergleich zur aQua-Kohorte

Organqualität	LMU-Kohorte (CKD-EPI)			aQua-Kohorte 2009-11 (MDRD)		
	Gut (%)	Mäßig (%)	Schlecht (%)	Gut (%)	Mäßig (%)	Schlecht (%)
Entlassung	12	79	9	15	69	7
1 Jahr	89		11	92		8
2 Jahre	95		5	95		5
3 Jahre	97		3	97		3

In unserer LMU-Kohorte bestand bei Studienbeginn kein signifikanter Unterschied bezüglich Auftretens einer Proteinurie zwischen den mit guter und mäßiger Transplantatfunktion im Langzeitverlauf. Insofern ist eine Proteinurie zu Beginn und im ersten Jahr der ambulanten Nachsorge nicht hinweisend auf die Entwicklung der Transplantatfunktion. Dies steht in einem gewissen Gegensatz zur Literatur. Eine Proteinurie ein Jahr nach Transplantation wurde als unabhängiger Prädiktor für Transplantatverlust und Sterblichkeit berichtet (8). Diese wurden zwar nicht direkt durch die Proteinurie herbeigeführt, aber eine persistierende Proteinurie nach Abschluss der Heilungsphase ist ein Indikator für eine Reihe an zugrunde liegenden Pathologien. Transiente Proteinurie ist laut Kasiske et al. ein häufiges Phänomen in der ambulanten Nachsorge nach Nierentransplantation und kann ein Hinweis auf eine akute oder chronische Nierenschädigung sein (9). Einige Studien vermuten einen Anteil von Patienten mit persistierender Proteinurie (> 6 Monate) von 10-25%. Dabei ist eine persistierende im Gegensatz zu einer transienten Proteinurie mit einem geringeren Transplantatüberleben vergesellschaftet. Mögliche Ursachen sind Transplantatnephropathie, Glomerulonephritis, diabetische Nephropathie, und Nephrotoxizität verabreichter Immunsuppressiva.

Zudem wurde seit dem Zeitpunkt der Datenerhebung die Unterscheidung einer aktiven bzw. einer chronischen antikörpervermittelten Transplantatreaktion (antibody-mediated-rejection, ABMR) etabliert. Hierbei spielen insbesondere de-novo formierte, aber auch nach Transplantation persistierende, präformierte dsHLA-AK in der Genese der chronischen ABMR eine zentrale Rolle. Dies ist insofern relevant, als die Erforschung der zum Zeitpunkt der Studiendatenerhebung etablierten Immunsuppression sich primär nach der Prävention und Behandlung der akuten ABMR richteten. Neure Therapiekonzepte zur Behandlung der chronischen ABMR standen den Patienten dieser Studie seinerzeit nicht standartmäßig zur Verfügung. Auch wenn mittlerweile die Bestimmung des Protein-Kreatinin-Verhältnisses als quantitative Beurteilung zu bevorzugen ist, wurde seinerzeit im Ambulanzalltag regelhaft der U-Stix als Screening-Maßnahme auf Proteinurie durchgeführt, um zumindest eine qualitative Aussage zu erhalten.

Laut Ponticelli et al. liegt die Einjahres-Prävalenz der Proteinurie zwischen 11% und 45% (10). Werden mTOR-Inhibitoren eingenommen, liegt der Anteil tendenziell höher. Eine vermehrte Filtration von Plasmaproteinen im Glomerulus – insbesondere mit höherem molekularem Gewicht – sowie eine verminderte Resorption von abfiltrierten Proteinen im proximalen Tubulus in Folge eines Reperfusionsschadens gelten als die führenden Pathomechanismen einer nach Nierentransplantation auftretenden Proteinurie. Zu weiteren möglichen Ursachen zählen fortbestehende oder neu aufgetretene Glomerulonephritis, ein CNI-Schaden, oder eine chronische Transplantatdysfunktion. Direkt nach Transplantation kann eine Proteinurie vermehrt auftreten, eine Persistenz, oder ein späteres / erneutes Auftreten sind als Warnzeichen zu werten.

In der KDIGO Leitlinie von 2010 heißt es von Türk et al. dazu: „Wir schlagen vor, die Proteinurie zu messen, mindestens einmal im ersten Monat als Ausgangswert; alle 3 Monate während des ersten Jahres; jährlich ab dem zweiten Jahr. [...] Wir schlagen eine Nierentransplantatbiopsie vor, falls eine Proteinurie neu auftritt [und/oder] eine unerklärte Proteinurie von  $>3,0$  g/g Kreatinin oder  $\geq 3,0$  g/24 h vorliegt.“(11)

Daten zur Proteinurie lagen in unserer Studienkohorte nur von Patienten, die zum jeweiligen Abschnitt die Transplantationsambulanz aufsuchten. Zudem wurden nur semi-quantitative Messungen durchgeführt, so dass leider nur eine qualitative Analyse möglich war. Dies lag auch daran, dass der Mehraufwand einer quantitativen Untersuchung mittels Sammelurin nach damaligen Empfehlungen oft nicht gerechtfertigt erschien, da bereits der qualitative Nachweis einer Proteinurie in Zusammenschau mit weiteren Parametern ausreichend erschien, um eine diagnostische Nierenbiopsie zu indizieren. Grundsätzlich lag der Anteil an Proteinurie unter den Studienpatienten im zu erwartenden Bereich. Das gehäufte Auftreten von Proteinurie bei Patienten mit chronischer Transplantatdysfunktion, dsHLA-AK und vor akuten Transplantatreaktionen ist aus anderen Studien bekannt. Statistisch schwieriger zu unterscheiden ist, ob eine Proteinurie in Folge eines akuten Geschehens oder eines chronischen Prozesses besteht, zumal beide Vorgänge zugleich zutreffen können. Dies erklärt den nach wie vor hohen Stellenwert der diagnostischen Transplantatbiopsie.

## IMMUNSUPPRESSION

Patienten erhalten nach einer Nierentransplantation eine Kombination verschiedener Immunsuppressiva. Routinemäßig wird dabei Mycophenolat-Mofetil (MMF) mit einem Calcineurininhibitor (CNI) wie Tacrolimus (Tac) oder Cyclosporin A (CyA) und mit einem Steroid (typischerweise Prednisolon in verschiedensten Dosen und über verschieden lange Zeiträume) kombiniert. Ferner stehen die mTOR-Inhibitoren Everolimus und Sirolimus zur Verfügung. Zudem kann eine Dreifachtherapie aus CNI, MMF und Steroid auf eine Vierfachtherapie aus Tacrolimus, mTOR-Inhibitor, MMF und einem Steroid erweitert werden. Dies erlaubt niedrigere Serumspiegel der CNI und damit weniger Nebenwirkungen. Komplizierte Verläufe machen häufig eine mehrfache Anpassung der Immunsuppression nötig.

Die Immunsuppression nimmt in der Nachsorge einen zentralen Stellenwert ein. Die Wahl und die Dosierung der Immunsuppressiva müssen patienten- und situationsadaptiert erfolgen. Dabei hat sich etabliert, die Zielspiegel der CNI im Laufe der Zeit zu reduzieren, weshalb auch in dieser Studie ein jährlicher Rückgang der Serumspiegel zu verzeichnen ist.

Die angestrebten Zielspiegel der CNI macht man von mehreren Faktoren abhängig. Ein niedriger Zielspiegel ist gerechtfertigt bei neu auftretenden Infektionen, Nierenschädigungen aufgrund des nephrotoxischen Potentials der CNI (CNI-Nephropathie), Hinweisen für eine Knochenmarkstoxizität oder Arzneimittelinteraktionen etwa mit Azolen. Zu Beginn der ambulanten Nachsorge liegen die Zielspiegel der CNI höher und werden im Laufe der Nachsorge schrittweise abgesenkt. Im Regelfall wird ein Wechsel bei schwerwiegenden Nebenwirkungen, schlechter Steuerbarkeit oder Wechselwirkungen durchgeführt.

Die Wahl und therapeutische Dosierung der Immunsuppression gehört zu den zentralen Aspekten der ambulanten Nachsorge nach Transplantation. Da hierbei sehr viele Faktoren unterschiedlichster Art zusammenkommen und bei der Dosisfindung die Fehlertoleranz gering ist, ist die Erfahrung des betreuenden medizinischen Teams von erheblicher Bedeutung für die Nachsorgequalität. In dieser Studie konnte die Immunsuppression nur für die Patienten der Transplantationsambulanz ausgewertet werden.

Mehr als zwei Drittel der Studienkohorte wurden mit Tacrolimus behandelt. Cyclosporin A war die häufigste therapeutische Alternative und Everolimus und Sirolimus stellten Spezialindikationen dar. Die Mittelwerte der Spiegel zeigten für alle CNI einen ähnlichen Verlauf, wobei sich im letzten Jahr nur noch eine geringe Streuung um die angestrebten Mittelwerte der Calcineurininhibitoren ergab.

Die Ursachen für abgesenkte CNI-Spiegel lassen sich retrospektiv nicht klar zuordnen. So kann ein Patient mit einem anhaltend subtherapeutischen CNI-Spiegel zuvor eine immunologisch vermittelte CNI-Nephropathie entwickelt haben. Es besteht aber auch die Möglichkeit, dass wegen einer neu aufgetretener Proteinurie oder wegen CNI-typischen Nebenwirkungen die Zielspiegel bewusst gesenkt wurden.

Nach Nierentransplantation sind Cyclosporin A bzw. Tacrolimus regelhaft zu kontrollieren (9). Potenziell dosis-limitierende Faktoren sind Nierenfunktionsstörungen, erhöhter Blutdruck sowie ungünstige Veränderungen der Lipoproteinspiegel. Zudem können gastrointestinale Nebenwirkungen und eine Gingiva-Hyperplasie auftreten. Sirolimus hat sich nicht für eine Monotherapie durchgesetzt und kann bei entsprechender Indikation begleitend gegeben werden. MMF wird als ergänzendes Immunsuppressivum zu Beginn der Nachsorge eingesetzt und später nur besonderer Indikation gegeben. Insbesondere die myelotoxischen Nebenwirkungen von MMF sind hierbei zu beachten. Ähnliche Angaben finden sich zur erweiterten Immunsuppression mit Azathioprin. Prednisolon ist ebenfalls Bestandteil der Immunsuppression nach Nierentransplantation. Hierbei ist aufgrund Nebenwirkungsprofils in der Nachsorge besonderes Augenmerk auf mögliche Folgeerkrankungen wie Osteoporose oder sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz zu legen. Insbesondere im Falle einer akuten Transplantatreaktion hat der Steroidstoß weiterhin einen zentralen Stellenwert.

Die KDIGO- Leitlinie 2010 gibt einige Empfehlungen für die Nachsorge nach Nierentransplantation. Als primäre Immunsuppression empfehlen sie eine Kombination aus Calcineurininhibitoren, einem Glucocorticoid und MMF als antiproliferativer Substanz (11). Unter den CNI ist Tacrolimus die erste Wahl. Cyclosporin A kommt für manche Patienten aufgrund individueller Faktoren wie etwa dem Nebenwirkungsprofil eher in Frage als Tacrolimus. Wenn eine Induktionstherapie durchgeführt wurde, gilt die Empfehlung, die Glucocorticoide nach Transplantation rasch abzusetzen. mTOR-Inhibitoren sollen nicht vor Abschluss der Wundheilung gegeben werden. Sonderindikationen zu mTOR-Inhibitoren finden sich bei Auftreten bestimmter Tumorerkrankungen. Die niedrigste Erhaltungsdosis sollte 2-4 Monate nach Transplantation erreicht werden. Spiegelkontrollen sind routinemäßig durchzuführen, insbesondere bei Dosisanpassung oder bei Umstellung auf einen anderen Wirkstoff. Bei chronischer CNI-Nephropathie mit eGFR > 40ml/min und Proteinurie unter 500mg/g Kreatinin kann ein Wechsel auf mTOR-Inhibitor erwogen werden.

Alle Erkenntnisse, die für die Erstellung der KDIGO-Leitlinie 2010 herangezogen wurden, lagen bereits bei Beginn dieser retrospektiven Datenerhebung im Jahr 2009 vor (11). Die Studiendaten spiegeln dies eindeutig wider. Allerdings konnten die Überlegungen für die jeweilige Wahl bzw. Änderung der Immunsuppression, wie etwa vorliegende Nebenwirkungen, in den Studiendaten nicht erfasst werden. Dies ist eine klare Limitation eines retrospektiven Analyseverfahrens.

## TRANSPLANTATREAKTIONEN

Im Rahmen der Studie wurden mögliche Zusammenhänge zwischen Transplantatreaktionsraten, Immunisierungsgrad, neuen Infektionen, Filtrationsleistungen der Nieren und Organverlusten untersucht. Probenentnahmen aus der Transplantatniere sind empfohlen, auch wenn sie eine invasive Maßnahme darstellen. Sofern Transplantatbiopsien nicht am LMU Klinikum durchgeführt wurden, gingen diese auch nicht in die Studie ein. Deshalb wurden nicht alle histopathologischen Befunde erfasst. Aus den vorliegenden Daten lassen sich dennoch einige wichtige Schlüsse ziehen.

60% der Studienkohorte erhielten im Verlauf mindestens einmal eine Biopsie der Transplantatniere. Das Auftreten von akuten wie auch chronischen Transplantatreaktionen war signifikant mit einer schlechteren Transplantatfunktion am Ende des Studienzeitraumes assoziiert. In den aQua-Reporte sind für das erste Jahr *post transplantationem* zwischen 13% und 15% behandlungsbedürftige Transplantatreaktionen berichtet (12-14). Dabei treten akute Transplantatreaktionen im ersten Jahr der ambulanten Nachsorge gehäuft auf und bestimmen den weiteren Verlauf entscheidend. In der KDIGO-Leitlinie von 2010 empfehlen daher die Autoren, Glucocorticoide für die initiale Behandlung der akuten zellulären Transplantatreaktion möglichst früh einzusetzen (11). Leukozytendepletion ist bei steroid-resistenter, akuter Transplantatreaktion stellt eine weitere Therapieoption dar.

Auch Kasiske et al. konnten zeigen, dass die langfristige Transplantatfunktion durch eine möglichst frühe Behandlung einer akuten Transplantatreaktion verbessert werden kann (9). Eine chronische Transplantatdysfunktion ist klinisch schwieriger zu fassen und kann sich hinter einer kaum merklichen, aber progredienten Abnahme der Nierenfunktion verbergen. Zeichen einer chronischen Schädigung lassen sich mitunter aber schon in den ersten 6 Monaten nach Transplantation nachweisen.

Die Nierenbiopsie und der histopathologische Befund sind als diagnostische Maßnahme unverzichtbar, eignen sich aber nur bedingt als unabhängiger Prädiktor für das Outcome hinsichtlich Sterblichkeit, Transplantatverlustrate und Transplantatfunktion. Da in dieser Studie nicht der Anspruch auf Vollständigkeit der vorliegenden histopathologischen Befunde erhoben werden kann, ist die Aussagekraft naturgemäß begrenzt. Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von akuten und chronischen Transplantatdysfunktionen und einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion ließen sich dennoch zeigen.

## CMV-INFEKTIONEN

Eine Assoziation von CMV-Infektionen bzw. -Reaktivierungen mit einer eingeschränkten Transplantatfunktion ließ sich in unserer Studienkohorte klar belegen. In der multivariaten Analyse waren CMV-Infektionen ein signifikanter Risikofaktor für eine schlechtere Transplantatfunktion im Langzeitverlauf. Offen bleibt, ob es sich hierbei um eine Transplantatschädigung durch die CMV-Infektion per se handelte oder ob sie eine Folge der nephrotoxischen, antiviralen Therapie darstellte. Trotz CMV-Prophylaxe *post transplantationem* war der Anteil an CMV-Infektionen in der Hochrisikogruppe signifikant höher. Typischerweise traten CMV-Erkrankungen im ersten Jahr nach Transplantation auf.

Hierbei muss angemerkt werden, dass seit der Erhebung des Datensatzes die Empfehlungen zur Prophylaxe und Therapie von CMV-Infektionen in der Nachsorge nach Nierentransplantation geändert wurden. Eine prophylaktische Gabe von Valganciclovir war zum Zeitpunkt der Nachsorge des untersuchten Patientenkollektivs primär nur bei einer CMV-Hochrisiko-Konstellation erfolgt. Mittlerweile ist die CMV-Prophylaxe mit Valganciclovir nach Transplantation ein etablierter Standard bei allen Patienten. Zudem haben sich in der medikamentösen Therapie der CMV-Infektion seit Datenerhebung deutliche Fortschritte ergeben.

In unserer Analyse suggerieren die Cox Regression und multivariate logistische Regression einen Vorteil bei Patienten mit CMV-Hochrisiko-Konstellation. Dieses Ergebnis ist jedoch auf Grund der sehr geringen Fallzahlen kritisch zu bewerten. Der Effekt war in der mit deutlich höheren Fallzahlen ausgestatteten multivariaten linearen Regression auf die eGFR nach 3 Jahren nicht darstellbar. Eine genaue Analyse dieser Beobachtung würde eine prospektive Erhebung aller nach Transplantation eingesetzten CMV-wirksamen Virostatika erfordern.

BKV-Infektionen traten wie CMV-Infektionen meist innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation auf. Zwei BKV-Infektionen führten zum kompletten Verlust der Transplantatfunktion. Ein nachteiliger Effekt einer BKV-Infektion im Verlauf auf die Nierenfunktion ließ sich jedoch nicht sicher zeigen. Die primäre Infektion mit dem BKV erfolgt meist ohne spezifische Symptome in der ersten Lebensdekade, so dass etwa 90% der jungen Erwachsenen weltweit einen positiven Serostatus aufweisen (15).

Virale Infektionen nach Transplantation sind meist ausgelöst durch CMV (etwa 36%), gefolgt VZV (etwa 29%), HSV (etwa 24%), BKV (etwa 5%) sowie durch Hepatitisviren. Allerdings entwickeln nur 23% der Patienten mit CMV-Infektion eine klinisch fassbarer Symptomatik, bei 77% verläuft die Infektion subklinisch (16).

Zur Prävention und Behandlung viraler Infektionen unter Immunsuppression nach Nierentransplantation gibt die KDIGO-Leitlinie 2010 folgende Empfehlungen: „Wir schlagen vor, Lebendimpfstoffe bei Nierentransplantatempfängern zu vermeiden, Impfungen in den ersten 6 Monaten nach Nierentransplantation zu vermeiden, mit Ausnahme der gegen Influenza. Wir schlagen eine Reduktion der immunsuppressiven Medikation vor, falls die BK-Viruslast anhaltend über 10.000 Kopien/ml (107 Kopien/l) liegt. Wir empfehlen für alle Nierentransplantatempfänger (außer Spender und Empfänger sind beide serologisch CMV negativ) eine orale Chemoprophylaxe mit Ganciclovir oder Valganciclovir für mindestens 3 Monate nach Transplantation und für 6 Wochen nach Behandlung mit einem T-Zell-depletierenden Antikörper. Wir schlagen vor die immunsuppressive Medikation bei lebensbedrohlicher und therapieresistenter CMV-Erkrankung zu reduzieren, bis die CMV-Erkrankung ausgeheilt ist. Die Transplantatfunktion ist bis zur Ausheilung einer Infektion engmaschig zu überwachen“ (11).

## ENTWICKLUNG VON HLA-ANTIKÖRPERN

Der erstmalige serologische Nachweis von HLA-Antikörpern stellt als Ausdruck immunologischer Aktivität ein wichtiges Warnsignal im Langzeit-Behandlungsverlauf dar, da dies eine Immunisierung gegen das Transplantat anzeigen kann. Tatsächlich zeigten Patienten in unserer Studienkohorte, die verstarben oder ihr Transplantat verloren, im Trend häufiger die Entwicklung von HLA-Antikörper. Allerdings war dieser Unterschied im Gruppenvergleich nicht signifikant.

Auch konnten keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dsHLA-AK und Transplantatüberleben und Sterblichkeit gefunden werden. Dies lag vermutlich an der insgesamt geringen Rate an Transplantatverlusten und Todesfällen einerseits und dem relativ seltenen Nachweis von dsHLA-AK andererseits. Auch ein Zusammenhang zwischen der zuletzt gemessenen eGFR und dem Auftreten von dsHLA-AK konnte mit den Studiendaten nicht gezeigt werden, wobei in einer solchen Analyse das zeitliche Auftreten des Antikörpernachweises nicht berücksichtigt wurde.

Nach wie vor schwierig ist die Bewertung des Auftretens von dsHLA-AK in der Nachsorge. Zwar konnten einige Studien Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von dsHLA-AK und vermindertem Transplantatüberleben, verminderter Filtrationsleistung und vermehrter Proteinurie belegen, andere Studien wiederum finden keine Zusammenhänge. Der in der Histopathologie sehr beliebte Marker C4d ist nicht sensitiv genug für eine immunologische Aktivität. Eine kapillare Micro-Inflammation und dsHLA-AK sind robustere Indikatoren für einen schlechteren Verlauf im ersten Jahr post-transplantationem (17). Laut Wiebe et al. entwickeln 15% der Patienten nach Nierentransplantation dsHLA-AK in den ersten fünf Jahre nach Transplantation. Eine schlechte Patienten-Compliance ist dabei ein entscheidender Faktor (18). De Sousa et al. fanden hingegen über einen Beobachtungszeitraum von einem Jahr bei hoch immunisierten Patienten keine Zusammenhänge mit einer schlechteren Transplantatfunktion, Proteinurie, Antikörper vermittelter Transplantatreaktion, oder Transplantatversagen (19).

Ein bedeutendes Problem in der Beurteilung des Stellenwertes von dsHLA-AK in der ambulanten Nachsorge ist, dass eine enorme Varianz zwischen Transplantation und dem ersten Auftreten der dsHLA-AK liegen kann. Betrachtet man nur das erste Jahr nach Transplantation, finden sich unterschiedliche Ergebnisse. Aus diesem Grunde sind prospektive Langzeitstudien zum Stellenwert von dsHLA-AK in der Nachsorge nach Nierentransplantation notwendig.

## LIMITATIONEN DIESER RETROSPEKTIVEN ANALYSE

Diese retrospektive Analyse zum Langzeitverlauf nach Nierentransplantation hat eine Reihe von Limitationen. Als erstes ist hier das retrospektive Studiendesign zu nennen, das immer das Risiko einer unvollständigen Erfassung von klinischen Daten beinhaltet. Dies schränkt den Vergleich der gebildeten Gruppen ein, was die Aussagekraft insbesondere der immunologischen Untersuchungen relativiert. Dies betrifft insbesondere selten eintretenden Ereignisse wie Todesfälle, Transplantatverluste und Nachweis von dsHLA-AK.

Als weitere Limitation muss die eingeschränkte Vergleichbarkeit der Daten erwähnt werden, da verschiedene Datenquellen und verschiedene Definitionen zu Grunde lagen. Zudem erschien ein Ausweiten auf einen größeren Beobachtungszeitraum bei der vorliegenden Art der Datenakquise nicht mehr zielführend, da dann auch Änderungen in den Behandlungsstrategien über einen langen Zeitraum zu berücksichtigen gewesen wären.

Als dritte Limitation muss erwähnt werden, dass in die Auswertung auch Patienten eingingen, deren Daten im Rahmen von interventionellen Studien erhoben wurden. Dies waren im wesentlichen Patienten der ADHERE-, der HERAKLES- und der HARMONY-Studie (7) (20) (6). Erfasst wurde nur die Studienteilnahme, nicht jedoch der jeweilige Studienarm bzw. die jeweilige, durchgeführte Intervention. Eine Teilnahme an interventionellen Studien hat Einfluss auf die Behandlungsergebnisse der Patienten, deren Effekt nur schwer fassbar ist.

Eine weitere Limitation ist dem Studiendesign selbst geschuldet, dass die Gruppenzugehörigkeit für einen wesentlichen Teil der Studienpatienten anhand der Qualität der Transplantatfunktion nach 3 Jahren post-hoc mittels eines Mediansplits festlegt hat. Dies setzt einen Schwerpunkt auf die qualitative Transplantatfunktion zu einem späteren Zeitpunkt. Dies war so gewählt worden, um nicht nur das kurzfristige Intervall des ersten Jahres nach Transplantation, sondern auch den mittelfristigen Verlauf beurteilen zu können. Der langfristige Verlauf nach 5 oder nach 10 Jahren kann hierdurch nicht beurteilt werden. Ein Nachsorgeintervall von 3 Jahren bei einem Rekrutierungsfenster von ebenfalls 3 Jahren erschien jedoch für die aufgeworfene Fragestellung ausgeglichen dimensioniert.

Nicht zuletzt sollte als Limitation erwähnt werden, dass eine Reihe unserer eingeschlossenen Patienten im Rahmen des ET-Senior Programm transplantiert wurden. Hierbei werden Spenderorgane von älteren Spendern auf ältere Empfänger übertragen (21). Auf diese Weise wird versucht, die Zahl verfügbarer Spenderorgane für ältere Patienten zu erweitern. Empfänger über 65 Jahren machen einen großen Teil unserer Studienkohorte aus. Ältere Patienten sind empfänglicher für Infektionen und der Anteil an Komorbiditäten und Transplantatdysfunktionen liegen höher (22) (23). Zudem sind bei älteren Patienten eGFR Formeln aufgrund metabolischer Änderungen unzuverlässiger (24). Dies war für uns ein wesentlicher Faktor in der Wahl der CKD-EPI Formel als Basis der eGFR, obwohl die Vergleichsdaten der aQua Kohorte die MDRD-Formel verwendete.

Eine Stärke dieser retrospektiven Analyse ist, dass es sich um Behandlungsergebnisse eines großen Transplantationszentrums handelt mit einer langjährigen Expertise in der Nierentransplantation. Hierdurch wurde ein weitgehend vollständiger Datensatz im Langzeit-Verlauf erst möglich, bestehend aus „real-world-Daten“, die in der klinischen Nachsorge nach festgelegten Schemen und Algorithmen erarbeitet wurden.

# ZUSAMMENFASSUNG

In dieser retrospektiven Analyse von Patienten in den ersten drei Jahren nach Nierentransplantation am LMU Klinikum zeigten sich insgesamt gute Überlebensraten, geringe Transplantatverlusten und eine gute Transplantatfunktion.

Signifikante Risikofaktoren für einen Transplantatverlust oder Tod im Beobachtungszeitraum von drei Jahren waren akute Transplantatreaktionen und das Alter des Patienten. Signifikante Risikofaktoren für eine schlechte Transplantatfunktion im Langzeitverlauf waren mit absteigender Einflussgröße akute Transplantatreaktionen, CMV-Infektionen, das Alter des Patienten und chronische Transplantatreaktionen. Eine verzögerte Aufnahme der Transplantatfunktion nach Transplantation war ebenfalls mit einer langfristigen Funktionseinschränkung des transplantierten Organs verbunden.

Als prognostisch günstig für den Langzeitverlauf erwiesen sich eine Lebendspende der Niere, kürzere Ischämiezeiten bei einer postmortalen Spende sowie das Fehlen eines HLA-Mismatch vor der Transplantation. Kongenitale und immunologische Nephropathien als Grunderkrankungen waren mit einem besseren Langzeit-Outcome verbunden.

Eine Reihe von patientenspezifischen Faktoren wie Geschlecht, Body-Mass-Index sowie Panel-Reaktive-Antikörper (PRA) vor Transplantation waren nicht mit einem besseren oder schlechteren Outcome assoziiert. Auch die Dauer einer Hämodialyse vor der Transplantation war nicht mit der späteren Transplantatfunktion verbunden.

Die Analyse zeigt, dass man bereits zum Zeitpunkt der Entlassung nach Transplantation bzw. früh in der Nachsorge mittels der eGFR abschätzen kann, ob eine langfristig gute Transplantatfunktion zu erwarten ist oder ob ein Risiko für einen komplizierten Verlauf mit mäßiger Transplantatfunktion besteht. Eine Proteinurie bei Entlassung oder im ersten Jahr der Nachsorge hingegen war nicht hinweisend für die Entwicklung der Transplantatfunktion im Langzeitverlauf.

Im Langzeitverlauf entwickelten 30% aller Patienten mindestens eine akute Transplantatreaktion und 14% eine chronische Transplantatreaktion. Akute Transplantatreaktionen überwiegen im ersten Jahr nach Transplantation, während im weiteren Verlauf akute und chronische Transplantatreaktionen etwa gleich häufig nachgewiesen wurden.

Bei 29% aller untersuchten Patienten trat im Langzeitverlauf eine CMV-Reaktivierung auf. Bei Patienten mit CMV-Hochrisiko-Konstellation war dies bei 47% der Fall. 13% der Patienten erlitten eine Infektion mit Humanem Polyomavirus 1 (BKV), wovon zwei Patienten (0,6%) eine BKV-Nephropathie mit Transplantatverlust entwickelten. HLA-Antikörper waren im Langzeitverlauf bei 25% der Patienten nachweisbar, Donor-spezifische HLA-Antikörper bei 11%.

Die Ergebnisse dieser Analyse zum Langzeitverlauf nach Nierentransplantation geben Hinweise darauf, dass eine eingeschränkte oder gefährdete Transplantatfunktion frühzeitig erkannt werden kann und betroffene Patienten entsprechend in eine engmaschige, ambulante Nachsorge eingebunden werden können.

## SUMMARY

This retrospective analysis of patients in the first three years after kidney transplantation at the LMU Clinic showed overall good survival rates, low graft loss rates and good graft function after three years of follow up.

Significant risk factors for graft loss or death during the three-year observation period were acute graft reactions and patient age. Significant risk factors for poor transplant function in the long term were, in descending order of influence, acute transplant reactions, CMV infections, the age of the patient and chronic transplant reactions. A delayed graft function after transplantation was also associated with long-term functional impairment of the transplanted organ.

Living donation of the kidney, shorter cold ischemia time in postmortem donation, and the absence of an HLA mismatch before transplantation were found to have a more favorable long-term outcome. Congenital and immunological nephropathies as underlying diseases were associated with a better long-term outcome.

Patient-specific factors such as gender, body mass index and panel reactive antibodies (PRA) before transplantation were not associated with better or worse outcomes. The duration of hemodialysis before transplantation was also not associated with subsequent graft function.

The analysis shows that at the time of discharge after transplantation or early in follow-up care, trends in eGFR give an estimate on whether long-term transplant function is likely to be good or whether there is a risk of a complications leading to moderate transplant function. Proteinuria at discharge or in the first year of follow-up care was not indicative of long-term graft function.

Over the course of the study, 30% of all patients developed at least one acute transplant reaction and 14% a chronic transplant reaction. Acute transplant reactions predominate in the first year after transplantation, while acute and chronic transplant functions were detected to be evenly distributed in the later observation period.

CMV reactivation occurred in the long term in 29% of all patients examined. This was the case in 47% of patients with a high-risk CMV constellation. Thirteen percent of patients suffered infection with human polyomavirus 1 (BKV), of which two patients (0.6%) developed BKV nephropathy with graft loss. HLA antibodies were detectable in the long term in 25% of patients, donor-specific HLA antibodies in 11%.

The results of this analysis of the long-term follow-up care after kidney transplant indicate that risk factors for restricted or endangered transplant function can be recognized early and that affected patients can be included in close, outpatient follow-up care.

# DANKSAGUNG

Mit großer Dankbarkeit blicke ich auf die Zeit meiner Promotion zurück und möchte an dieser Stelle all jenen danken, die mich auf meinem wissenschaftlichen Weg unterstützt haben.

Zunächst danke ich meinem Doktorvater, Prof. Dr. med. Michael Fischereeder, für seine unermüdliche Unterstützung, seine wertvollen Ratschläge und seine Geduld. Ohne seine fachliche Expertise und sein Vertrauen in meine Fähigkeiten wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Auch danke ich Frau Prof. Dr. med. Antje Habicht für Ihre Beiträge in der Startphase dieses Projektes.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir beiseite standen und mich auch in schwierigen Phasen unterstützt haben, meiner Frau, die mir immer wieder neuen Mut machte und inspirierend beistand.

Nicht zuletzt möchte ich meinen Verwandten, Freunden und Kollegen danken, die mir in den stressigen Phasen immer wieder Mut gemacht und mich unterstützt und aufgemuntert haben.

# ANHANG

# LITERATURVERZEICHNIS

1. Jahresbericht Organspende und Transplantation in Deutschland 2023. Deutsche Stiftung Organtransplantation; 2024.
2. Hariharan S, Israni AK, Danovitch G. Long-Term Survival after Kidney Transplantation. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(8):729-43.
3. Wang JH, Skeans MA, Israni AK. Current Status of Kidney Transplant Outcomes: Dying to Survive. *Advances in chronic kidney disease*. 2016;23(5):281-6.
4. Weidemann A, Büttner M, Amann K, Wiesener M. BANFF-Klassifikation der Histologie von Nierentransplantaten und therapeutische Konsequenzen. *Der Nephrologe*. 2015;10(2):113-23.
5. Gardner S, Field A, Coleman D, Hulme B. NEW HUMAN PAPOVAVIRUS (B.K.) ISOLATED FROM URINE AFTER RENAL TRANSPLANTATION. *The Lancet*. 1971;297(7712):1253-7.
6. Thomusch O, Wiesener M, Opgenoorth M, Pascher A, Woitas RP, Witzke O, et al. Rabbit-ATG or basiliximab induction for rapid steroid withdrawal after renal transplantation (Harmony): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016;388(10063):3006-16.
7. Rummo OO, Carmellini M, Rostaing L, Oberbauer R, Christiaans MH, Mousson C, et al. ADHERE: randomized controlled trial comparing renal function in de novo kidney transplant recipients receiving prolonged - release tacrolimus plus mycophenolate mofetil or sirolimus. *Transplant International*. 2017;30(1):83-95.
8. Roodnat JJ, Mulder PGH, Rischen-Vos J, van Riemsdijk IC, van Gelder T, Zietse R, et al. PROTEINURIA AFTER RENAL TRANSPLANTATION AFFECTS NOT ONLY GRAFT SURVIVAL BUT ALSO PATIENT SURVIVAL. *Transplantation*. 2001;72(3):438-44.
9. Kasiske BL, Vazquez MA, Harmon WE, Brown RS, Danovitch GM, Gaston RS, et al. Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. *American Society of Transplantation. J Am Soc Nephrol*. 2000;11 Suppl 15:S1-86.
10. Ponticelli C, Graziani G. Proteinuria after kidney transplantation. *Transpl Int*. 2012;25(9):909-17.
11. Türk TR, Witzke O, Zeier M. KDIGO-Leitlinien zur Betreuung von Nierentransplantatempfängern. *Der Nephrologe*. 2010;5(2):94-107.
12. AQUA Qualitätsbericht Nierentransplantation 2010 2010 [Available from: [https://sqq.de/downloads/Bundesauswertungen/2010/bu\\_Gesamt\\_NTX\\_2010.pdf](https://sqq.de/downloads/Bundesauswertungen/2010/bu_Gesamt_NTX_2010.pdf)].
13. AQUA Qualitätsbericht Nierentransplantation 2011 2011 [Available from: [https://sqq.de/downloads/Bundesauswertungen/2011/bu\\_Gesamt\\_NTX\\_2011.pdf](https://sqq.de/downloads/Bundesauswertungen/2011/bu_Gesamt_NTX_2011.pdf)].
14. Reinhart K, Hartog CS. Hydroxyethyl starch in patients with trauma. *British journal of anaesthesia*. 2012;108(1):159-60- author reply 60-1.

15. Hirsch HH, Randhawa P. BK Virus in Solid Organ Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation*. 2009;9(s4):S136-S46.
16. Hwang EA, Kang MJ, Han SY, Park SB, Kim HC. Viral infection following kidney transplantation: long-term follow-up in a single center. *Transplant Proc*. 2004;36(7):2118-9.
17. Loupy A, Hill GS, Suberbielle C, Charron D, Anglicheau D, Zuber J, et al. Significance of C4d Banff Scores in Early Protocol Biopsies of Kidney Transplant Recipients with Preformed Donor-Specific Antibodies (DSA). *American Journal of Transplantation*. 2011;11(1):56-65.
18. Wiebe C, Gibson IW, Blydt-Hansen TD, Karpinski M, Ho J, Storsley LJ, et al. Evolution and clinical pathologic correlations of de novo donor-specific HLA antibody post kidney transplant. *Am J Transplant*. 2012;12(5):1157-67.
19. de Sousa MV, Goncalvez AC, Zollner RL, Mazzali M. Effect of Preformed or De Novo Anti-HLA Antibodies on Function and Graft Survival in Kidney Transplant Recipients. *Ann Transplant*. 2018;23:457-66.
20. Budde K, Becker T, Arns W, Sommerer C, Reinke P, Eisenberger U, et al. Everolimus-based, calcineurin-inhibitor-free regimen in recipients of de-novo kidney transplants: an open-label, randomised, controlled trial. *The Lancet*. 2011;377(9768):837-47.
21. Gottlieb J, Gwinner W, Strassburg CP. Allokationssysteme in der Transplantationsmedizin. *Der Internist*. 2016;57(1):15-24.
22. Kurschat C. Nierentransplantation im Alter. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*. 2016;49(6):488-93.
23. Bahde R, Vowinkel T, Unser J, Anthoni C, Hölzen JP, Suwelack B, et al. Prognostic factors for kidney allograft survival in the Eurotransplant Senior Program. *Annals of transplantation*. 2014;19:201-9.
24. David-Neto E, Triboni AHK, Ramos F, Agena F, Galante NZ, Altona M, et al. Evaluation of MDRD4, CKD-EPI, BIS-1, and modified Cockcroft–Gault equations to estimate glomerular filtration rate in the elderly renal-transplanted recipients. *Clinical Transplantation*. 2016;30(12):1558-63.



LUDWIG-  
MAXIMILIANS-  
UNIVERSITÄT  
MÜNCHEN

Dekanat Medizinische Fakultät  
Promotionsbüro



## Eidesstattliche Versicherung

Briegel, Ignaz Maria

\_\_\_\_\_  
Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

### **Ambulante Nachsorge und Langzeitergebnisse nach Nierentransplantation am LMU Klinikum**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

\_\_\_\_\_  
München, den 06.06.2025

Ort, Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift Ignaz Maria Briegel



LUDWIG-  
MAXIMILIANS-  
UNIVERSITÄT  
MÜNCHEN

Dekanat Medizinische Fakultät  
Promotionsbüro



## Erklärung zur Übereinstimmung der gebundenen Ausgabe der Dissertation mit der elektronischen Fassung

Briegel, Ignaz Maria

---

Name, Vorname

Hiermit erkläre ich, dass die elektronische Version der eingereichten Dissertation mit dem Titel:

**Ambulante Nachsorge und Langzeitergebnisse  
nach Nierentransplantation am LMU Klinikum**

in Inhalt und Formatierung mit den gedruckten und gebundenen Exemplaren übereinstimmt.

München, den 06.06.2025

---

Ort, Datum

---

Unterschrift Ignaz Maria Briegel