

Aus der
Abteilung für Thoraxchirurgie
Klinik der Universität München
Leiter: Prof. Dr. Rudolf Hatz

**Intravenöse Immunglobulin-Therapie bei Antikörper-
vermittelter Abstoßungsreaktion nach Lungentransplantation
Analyse prädiktiver Faktoren für die Elimination
de novo donorspezifischer Antikörper**

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

vorgelegt von
Philip Horst Degenfelder

aus
München

Jahr
2026

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichtersteller: PD Dr. Teresa Kauke
Mitberichtersteller: PD Dr. Tobias Veit
Prof. Dr. Sebastian Michel

Mitbetreuung durch die
promovierte Mitarbeiterin: Dr. Julia Walter

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 15.01.2026

Für meine Mutter,
in Liebe und Dankbarkeit.

Publikationsliste:

P. Degenfelder, M. Vorstandlechner, J. Kovacs, J. Walter, A. Dick, S. Michel, C. Schneider, M. Irlbeck, N. Kneidinger, T. Kauke: *Efficacy of intravenous immunoglobulin for donor-specific antibodies after lung transplantation.*

22nd Congress of the European Society for Organ Transplantation, 29.06. – 02.07.2025, London (UK)

- Ausgewählt für „Best of ESOT Congress 2025“

P. Degenfelder, J. Kovács, J. Walter, A. Dick, S. Michel, C. Schneider, M. Irlbeck, N. Kneidinger, T. Kauke: *Intravenous immunoglobulins (IVIG) in subclinical antibody mediated rejection after lung transplantation are leading in elimination of de-novo donor specific antibodies (dnDSA).* 31. Jahrestagung der Deutschen Transplantationsgesellschaft, 29.09. - 01.10.2022, Erlangen

M. Schmitzer, **P. Degenfelder**, N. Kneidinger, C. Schneider, S. Michel, E. Speck, J. Behr, R. Hatz, T. Kauke: *Persistence of de novo DSA is associated with chronic lung allograft dysfunction after lung transplantation.* 28. Jahrestagung der Deutschen Transplantationsgesellschaft, 17.10. - 19.10.2019, Hannover

Hinweis zur Nutzung veröffentlichter Daten:

Die in dieser Dissertation verwendeten Daten zur Analyse prädiktiver Faktoren für die Elimination de novo donorspezifischer Antikörper wurden teilweise bereits im Manuskript „*Efficacy of Intravenous Immunoglobulin in Eliminating De Novo Donor-Specific Antibodies After Lung Transplantation: Importance of Early Intervention*“ von Degenfelder, Vorstandlechner et al. zur Veröffentlichung im Journal „*Transplant International*“ eingereicht und befinden sich zum Zeitpunkt der Abgabe der Dissertation im Peer-Review-Verfahren. [1]

Ergebnisse, Tabellen und Abbildungen stehen unter der Lizenz CC BY-NC 4.0 DEED (Nutzung in beliebigem Medium oder Format erlaubt, sofern keine kommerzielle Verwendung erfolgt und die Autoren entsprechend genannt werden). Gemäß den Promotionsleitlinien der LMU wurden ausschließlich inhaltliche, jedoch keine wörtlichen Übersetzungen vorgenommen. Eine angemessene Namensnennung erfolgte und der vorgegebene Zitierleitfaden wurde eingehalten.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	- 6 -
Zusammenfassung.....	- 8 -
Abbildungsverzeichnis	- 9 -
Tabellenverzeichnis	- 9 -
1. Einleitung.....	- 10 -
1.1 Lungentransplantation.....	- 10 -
1.1.1 Geschichte und Daten.....	- 10 -
1.1.2 Indikationen zur Lungentransplantation.....	- 11 -
1.1.3 Akute und chronische Abstoßungsphänomene bei Lungentransplantierten.....	- 12 -
1.2 Das HLA-System.....	- 13 -
1.2.1 Einführung und Diagnostik	- 13 -
1.2.2 HLA-Antikörper	- 14 -
1.3 Antikörper-vermittelte Abstoßung.....	- 15 -
1.3.1 Definition	- 15 -
1.3.2 Pathogenese	- 15 -
1.3.3 Klinische Manifestation und Diagnose.....	- 16 -
1.3.4 Behandlungsoptionen bei AMR	- 19 -
1.3.5 Therapeutische Konsequenzen und Ergebnisse.....	- 21 -
1.4 Zusammenfassung und Fragestellung	- 22 -
2. Patienten, Material und Methoden	- 23 -
2.1 Patientenkollektiv und Studiendesign.....	- 23 -
2.1.1 Patientenkollektiv	- 23 -
2.1.2 Definition der Vergleichsgruppen	- 23 -
2.1.3 Ablauf der Studie.....	- 25 -
2.1.4 Erhobene Daten	- 25 -
2.2 Immunsuppression	- 26 -
2.3 HLA-Typisierung und Antikörperscreening.....	- 27 -
2.3.1 HLA-Typisierung	- 27 -
2.3.2 HLA-Antikörperscreening	- 27 -
2.4 Variablendefinition und klinische Endpunkte	- 28 -
2.4.1 Definitionen im Zusammenhang mit HLA Antikörpern.....	- 28 -
2.4.2 Klinischer Zustand der Patienten	- 29 -
2.4.3 Akute zelluläre Abstoßungen	- 29 -
2.4.4 Lungenfunktion.....	- 30 -
2.4.5 Definition von CLAD und BOS	- 31 -

2.4.6 Überleben.....	- 32 -
2.5 Behandlungsprotokolle.....	- 32 -
2.5.1 Zentrumsstandard bei nachgewiesenen dnDSA	- 32 -
2.5.2 Therapieentscheidung.....	- 32 -
2.6 Statistik.....	- 33 -
2.7 Ethikvotum	- 33 -
3. Ergebnisse.....	- 34 -
3.1 Gesamtpopulation	- 34 -
3.2 Vergleich der Patientengruppen Responder vs. Non-Responder. -	36 -
3.2.1 Demographie.....	- 36 -
3.2.2 HLA-Antikörper.....	- 38 -
3.2.3 Akute zelluläre Abstoßung	- 41 -
3.2.4 Therapie	- 42 -
3.2.5 Transplantatfunktion.....	- 44 -
3.3 Multivariate Analyse	- 45 -
3.4 Lungenfunktion.....	- 46 -
3.4.1 Vergleich der Lungenfunktion vor und nach Therapiebeginn	- 46 -
3.4.2 CLAD.....	- 47 -
3.5 Überleben.....	- 48 -
4. Diskussion	- 51 -
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	- 51 -
4.2 Diskussion der Methoden.....	- 52 -
4.2.1 Auswahl der Patienten und Studiendesign.....	- 52 -
4.2.2 Einteilung der Gruppen in Responder/Non-Responder	- 53 -
4.3 Diskussion der Ergebnisse	- 55 -
4.3.1 Identifikation prognostischer Faktoren für die erfolgreiche Elimination von dnDSA nach IVIG-Therapie.....	- 55 -
4.3.2 Auswirkungen der DSA-Elimination auf die Lungenfunktion und das Überleben.....	- 59 -
5. Zusammenfassung und Ausblick	- 61 -
Literaturverzeichnis	- 62 -
Danksagung.....	- 67 -
Lebenslauf	- 68 -

Zusammenfassung

Diese Studie untersuchte den Einfluss der Therapie mit intravenösen Immunglobulinen (IVIG) bei einer Antikörper-vermittelten Abstoßung (AMR) durch de novo donorspezifische Antikörpern (dnDSA) nach Lungentransplantation (LuTx). Frühere Studien assoziierten das Auftreten von dnDSA mit kürzeren Überlebenszeiten und schlechteren klinischen Ergebnissen. Verschiedene therapeutische Ansätze wurden bereits veröffentlicht. Die Vielfalt der Behandlungsprotokolle erschwert jedoch die Bewertung der Therapieeffektivität.

Im Zeitraum von 2015 bis 2019 wurden 47 Patienten identifiziert, die nach LuTx dnDSA entwickelten und mit IVIG behandelt wurden. Die Patienten wurden retrospektiv in zwei Gruppen unterteilt: Responder (n=23) mit erfolgreicher Elimination von dnDSA und Non-Responder (n=24) mit persistierenden Antikörpern. Die IVIG-Dosis betrug initial 1 g/kg Körpergewicht, gefolgt von 0,5 g/kg im Abstand von vier Wochen. Die Anwesenheit von HLA-Antikörpern sowie klinische Daten wurden vor und nach der Transplantation analysiert.

Die Ergebnisse zeigten, dass bei 49% der mit IVIG behandelten Patienten eine Elimination von dnDSA erreicht wurde. Die Non-Responder-Gruppe wies häufiger dnDSA der HLA-Klasse II auf, zeigte einen höheren maximalen MFI-Wert sowie eine längere Zeit bis zum ersten Auftreten von dnDSA im Vergleich zu Respondern. In der multivariaten Analyse zeigte sich, dass eine Behandlung vor dem Auftreten von klinischen Symptomen bzw. vor einer Verschlechterung der Lungenfunktion einen signifikanten Einfluss auf die Eliminierung von dnDSA hatte. Die Lungenfunktion war vor und nach der Intervention bei den Non-Respondern schlechter als bei den Respondern. Weiterhin zeigte sich, dass Responder im Beobachtungszeitraum eine Tendenz zu einem längeren Überleben aufwiesen.

Die Behandlung einer AMR stellt nach wie vor eine komplexe Herausforderung dar, die weiterführender Forschung bedarf. Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine frühzeitige Behandlung von dnDSA einen positiven Einfluss auf die Eliminierung von dnDSA haben könnte.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Diagnosen der Grunderkrankungen von Lungentransplantierten nach ISHLT-Jahresbericht 2018 [2].....	11 -
Abbildung 2: Beschreibung der Studienkohorte	24 -
Abbildung 3: Klasse der HLA-Antikörper bei Respondern und Non-Respondern	38 -
Abbildung 4: Maximale mittlere Fluoreszenzintensität (MFI) vor Beginn der Behandlung.....	39 -
Abbildung 5: Zeit bis zur Entwicklung der dnDSA in Tagen	40 -
Abbildung 6: Akute zelluläre Abstoßung (acute cellular rejection, ACR) -	41 -
Abbildung 7: Zeit bis zur Therapie (in Tagen).....	42 -
Abbildung 8: Therapie mit Plasmapherese und Rituximab	43 -
Abbildung 9: Transplantatfunktion vor Beginn einer Therapie	44 -
Abbildung 10: FEV1-Wert vor Start der IVIG- Therapie (in %/Soll)	46 -
Abbildung 11: FEV1-Wert nach Start der IVIG-Therapie (in %/Soll).....	47 -
Abbildung 12: Überleben nach Lungentransplantation in Tagen	49 -
Abbildung 13: Überleben seit dem erstmaligen Auftreten von DSA in Tagen -	
Abbildung 14: Überleben seit dem Beginn der spezifischen IVIG-Therapie in Tagen.....	50 -

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Diagnosekriterien für eine <i>klinische</i> AMR nach [33].....	17 -
Tabelle 2: Diagnosekriterien für eine <i>subklinische</i> AMR nach [33].....	18 -
Tabelle 3: Erhobene Daten der Studie	26 -
Tabelle 4: Akute zelluläre Abstoßung (ACR) nach Stewart et al.[8]	30 -
Tabelle 5: Klassifikation von Bronchiolitis obliterans Syndrom (BOS) nach Meyer et al. [65]	31 -
Tabelle 6: Demographische Daten Gesamtkollektiv	35 -
Tabelle 7: Demographische Verteilung in der Gesamtpopulation.....	37 -
Tabelle 8: Ergebnisse der multivariaten Analyse.....	45 -

1. Einleitung

1.1 Lungentransplantation

1.1.1 Geschichte und Daten

Die Lungentransplantation stellt eine bedeutende therapeutische Option für Patienten dar, die an einer terminalen Lungenerkrankung leiden. Seit der ersten erfolgreichen Lungentransplantation im Jahr 1963 durch den US-amerikanischen Chirurgen James D. Hardy stiegen vor allem seit Mitte der 1980er-Jahre die Transplantationen weltweit stetig an. [2, 3] Dies ist maßgeblich auf die Entdeckung und Einführung von Cyclosporin A als Immunsuppressivum zurückzuführen. [4] Im Jahre 2016 wurden 4673 Einzel- und Doppellungentransplantationen weltweit dem Register der internationalen Gesellschaft für Herz und Lungentransplantation (International Society for Heart and Lung Transplantation; ISHLT) gemeldet, was einen neuen Höchstwert darstellte [2].

In Deutschland wurden im Jahr 2018 insgesamt 375 Lungentransplantationen durchgeführt, davon 103 im Transplantationszentrum des LMU-Klinikums München. [5] Damit gehört es zu den Top 10% der meisttransplantierenden Zentren weltweit. [2]

Die Anzahl an Transplantationen konzentriert sich vor allem auf spezialisierte Zentren. Dies macht der Jahresbericht der ISHLT von 2018 deutlich: Demnach wurden über 60% der Transplantationen in Zentren mit einem höheren Volumen (>30 Transplantationen/Jahr) durchgeführt, obwohl diese nur knapp ein Drittel aller Lungentransplantationszentren darstellen. [2]

Die Überlebensrate nach einer Lungentransplantation hat in den letzten Jahren eine stetige Verbesserung erfahren, wobei sie nach einem Jahr bei 85 % und nach fünf Jahren bei 59 % liegt. Aktuell liegt die mediane Überlebensdauer bei 6,7 Jahren. [2, 6]

1.1.2 Indikationen zur Lungentransplantation

Die Indikation für eine Lungentransplantation (LuTx) ergibt sich bei Patienten mit schwerer Lungenerkrankung, wenn nach vollständiger Ausschöpfung der konservativen Behandlungsmethoden die Lungenfunktion, die körperliche Leistungsfähigkeit und die Lebensqualität deutlich beeinträchtigt sind und die vorhergesagte kurzfristige Überlebensrate niedrig ist. Zudem sollte die Aussicht auf Erfolg ausreichend hoch sein, mit einer erwarteten Überlebenswahrscheinlichkeit von über 80% fünf Jahre nach der LuTx. [6, 7] Es existieren eine Vielzahl an Kontraindikationen, wie beispielsweise eine Ablehnung durch den Patienten, eine aktive maligne Erkrankung, nicht beherrschbare Infektionskrankheiten oder schwerwiegende vaskuläre Erkrankungen. [7]

Abbildung 1 gibt einen Überblick über die häufigsten Grunderkrankungen der Patienten mit einer LuTx weltweit.

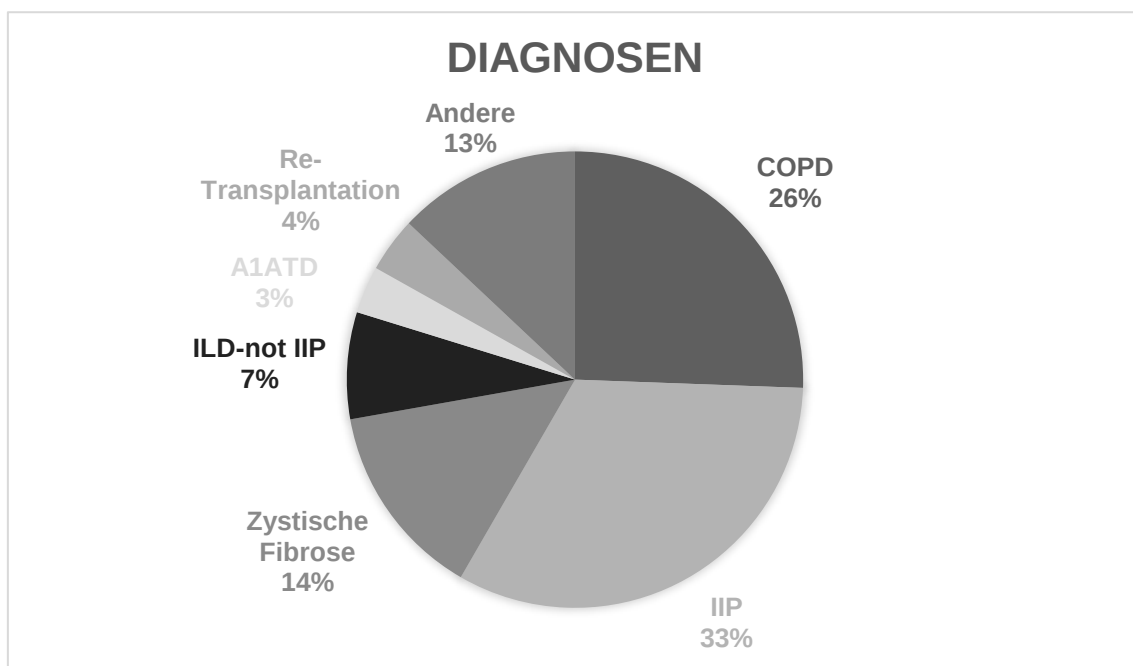


Abbildung 1: Diagnosen der Grunderkrankungen von Lungentransplantierten nach ISHLT-Jahresbericht 2018 [2]

COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; A1ATD: α 1-Antitrypsinmangel; IIP: Idiopathische interstitielle Pneumonien; ILD-not IIP: Interstitial lung disease (interstitielle Lungenerkrankung), ohne IIP;; CF: Zystische Fibrose

1.1.3 Akute und chronische Abstoßungsphänomene bei Lungentransplantierten

Trotz signifikanter Fortschritte in der Entwicklung von Immunsuppressiva seit der Einführung von Ciclosporin in den 1980er Jahren ist das Langzeitüberleben von Lungentransplantierten bis heute aufgrund von Abstoßungsreaktionen begrenzt. [4] Hauptvertreter sind hier die akute zelluläre Abstoßung (*acute cellular rejection*, ACR), die Antikörper-vermittelte Abstoßung (*antibody-mediated rejection*, AMR) sowie die chronische Transplantatdysfunktion (*chronic lung allograft dysfunction*, CLAD).

Eine ACR wird durch das Auftreten von mononukleären Zellansammlungen rund um Blutgefäße und im Interstitium definiert. Sie wird mittel Bronchoskopie und Biopsie diagnostiziert und in die Grade A0 (keine Abstoßung) bis A4 (schwere Abstoßung) eingeteilt. [8] Sie tritt bei knapp 30% der Lungentransplantierten im ersten Jahr auf, lässt sich aber häufig erfolgreich mit einer immunsuppressiven Therapie behandeln und verläuft selten unmittelbar letal. [9] Jedoch stellt eine ACR einen Risikofaktor für ein schlechtes Langzeitüberleben dar, da sie mit dem Auftreten einer CLAD, einer Verengung der Atemwege sowie infektiösen Nebenwirkungen, die auf eine erhöhte Immunsuppression zurückzuführen sind, assoziiert ist. [9-11]

Unter dem Begriff CLAD werden verschiedenen Formen einer Abstoßungsreaktion zusammengefasst, wobei die wichtigsten Hauptvertreter das Bronchiolitis-obliterans-Syndrom (BOS) und das Restriktive Allograft-Syndrom (RAS) sind. Das BOS zeichnet sich durch eine obstruktive Verschlechterung der Lungenfunktion aus, während RAS, das mit einer schlechteren Prognose verbunden ist, Merkmale einer restriktiven Lungenerkrankung aufweist. [12] Das BOS tritt bei 48% der Lungentransplantierten nach 5 Jahren und bei 76% nach 10 Jahren auf [13] und ist definiert durch einen anhaltenden Abfall (≥ 3 Wochen) der forcierten Einsekundenkapazität (FEV1) um 20% oder mehr im Vergleich zu einem postoperativen Baseline-Wert. [13, 14]

In jüngerer Forschung wurde deutlich, dass neben der bereits diskutierten ACR auch eine humorale Abstoßungsreaktion (AMR), charakterisiert durch HLA-Antikörper, die spezifisch gegen donorspezifische Antigene gerichtet sind, eine signifikante Rolle in der Pathogenese der CLAD spielen kann. [15-17]

1.2 Das HLA-System

1.2.1 Einführung und Diagnostik

Das Humane Leukozyten-Antigen- System (HLA-System) ist die Bezeichnung für den Haupthistokompatibilitätskomplex (*major histocompatibility complex*, MHC) des Menschen. Die Gene des HLA-Systems sind auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6 lokalisiert (6p21.1-6p21.3) und sind die Gene mit dem höchsten bekannten Grad an Polymorphismus beim Menschen. [18, 19] Die HLA-Moleküle spielen eine zentrale Rolle im Immunsystem, da sie (körperfremde) Antigene binden und auf der Zelloberfläche präsentieren können. Diese Präsentation ermöglicht es u.a. B- und T-Zellen, mögliche Pathogene zu erkennen und zu bekämpfen, was zur Zerstörung von Zellen, Aktivierung von Makrophagen und der Produktion von Antikörpern durch B-Zellen führt. [19]

Jedoch können HLA-Antigene, neben ihrer Eigenschaft als antigenpräsentierende Moleküle auch als *Antigen* im engeren Sinne wirken. Somit kommt ihnen in der allogenen Organtransplantation eine große Bedeutung zu, da auch die Gegenwart körperfremder HLA-Oberflächenmoleküle zu einer Immunreaktion des Organempfängers führen kann. [18] Man unterscheidet HLA-Klasse I und II-Gene, die für die jeweiligen Oberflächenmoleküle kodieren. Die Klasse I-Gene werden häufig in die Genorte HLA-A, HLA-B und HLA-C unterteilt, und kodieren für Oberflächenmoleküle auf allen kernhaltigen Zellen. Bei den Klasse II-Genen werden zumeist die Loci HLA-DR und HLA-DQ verwendet. Diese Genorte kodieren für Oberflächenmoleküle auf antigen-präsentierenden Zellen. [19, 20] Diese Genorte stellen auch die wesentlichen Auswahlkriterien bei Organtransplantationen bzw. bei der Auswahl möglicher Organempfänger dar. [21]

Die Bezeichnung der Gene und der von ihnen kodierten Antigene innerhalb der A-, B-, C- und D-Regionen des MHC folgt einem einheitlichen Schema, das die Buchstaben A, B, C, DR und DQ zur Identifikation der kodierenden Genloci verwendet. Zusätzlich werden Zahlen wie 1, 2, 3 usw. hinzugefügt, um die spezifische Variante oder Spezifität am jeweiligen Locus zu kennzeichnen.[22]

Vor Organtransplantationen bzw. vor Aufnahme auf die Warteliste kommt es zu einer sogenannten HLA-Typisierung des Spenders sowie des Empfängers. Hierbei kommt es mittels molekulargenetischer Methoden zur Charakterisierung jeweils der individuellen HLA-Merkmale. [18, 23]

1.2.2 HLA-Antikörper

Die bereits angesprochene Eigenschaft von HLA-Molekülen, als immunogene Antigene zu fungieren, kann eine adaptive Immunreaktion induzieren. Diese Immunantwort kann sowohl über den zellvermittelten als auch über den humoralen Weg erfolgen, wobei erstere meist durch T-Lymphozyten und letztere durch B-Lymphozyten mediiert wird.

Im Kontext der Lungentransplantation ist hierbei insbesondere die humorale Antwort des Immunsystems relevant.[21] Hier entstehen - nach Aktivierung von B-Lymphozyten und Bildung von Plasmazellen - Anti-HLA-Antikörper, die spezifisch gegen fremde HLA-Oberflächenmoleküle gerichtet sind. [21]

Antikörper können bereits existieren, bevor eine Transplantation durchgeführt wird, wenn der Empfänger durch frühere Ereignisse wie Bluttransfusionen, Schwangerschaften oder vorangegangene Transplantationen sensibilisiert wurde; dies nennt man auch präformierte HLA-Antikörper. [18] Präformierte Antikörper führen – wenn gegen ein HLA-Oberflächenmerkmal des Spenders gerichtet – häufig zu einer hyperakuten Abstoßung. Deshalb wird heutzutage versucht, eine Transplantation gegen spender- (donor) spezifische Antikörper zu vermeiden. [24, 25]

HLA- Antikörper, die erst nach einer Organtransplantation auftreten und gegen die HLA-Oberflächenmerkmale des Spenders gerichtet sind, werden de novo donor (spender)- spezifischer Antikörper (de novo *donor-specific antibody*, dnDSA) genannt. [26]

De novo DSA treten im Schnitt bei ca. 30% (Range 10-60 %) [15, 26-30] der Lungentransplantierten auf und sind mit einem schlechteren Überleben und einer schlechteren Transplantatfunktion assoziiert.[16, 17, 31] Das Auftreten der dnDSA sind ein wichtiger Hinweis auf eine Antikörper-vermittelten Abstoßung. Dies stellt eine signifikante Herausforderung für das Langzeitüberleben des Transplantats dar und soll im folgenden Kapitel näher beleuchtet werden.

1.3 Antikörper-vermittelte Abstoßung

1.3.1 Definition

Die antikörpervermittelte Abstoßungsreaktion (*antibody-mediated rejection*, AMR) repräsentiert einen multifaktoriellen Vorgang bei (Lungen-) Transplantationsempfängern, der mit pathologischen, serologischen und/oder klinischen Manifestationen einhergehen kann. Im Zentrum dieses Prozesses steht die Immunaktivierung durch alloreaktive B- und Plasmazellen, die Antikörper gegen spezifische Antigene des Spenderorgans produzieren.[32, 33] Diese Antigen-Antikörper-Interaktion initiiert eine Immunreaktion und kann zu einer pathologischen Veränderung des Lungengewebes sowie zu einer Dysfunktion des Transplantats führen.[34] Diese Immunreaktion kann sowohl über komplementabhängige als auch -unabhängige Mechanismen verlaufen.[33]

1.3.2 Pathogenese

Die Pathogenese der AMR ist komplex und bisher nicht vollkommen verstanden. Viele Einsichten entstammten - gerade zu Beginn - der Nieren- und Herztransplantationsmedizin.

Die ersten Erkenntnisse zum Mechanismus der AMR entstammen Forschungsarbeiten über die hyperakute Abstoßung. Hier kam es zu einem fulminanten und signifikanten Transplantatversagen, das vor allem intra- oder früh post-operativ auftrat und häufig letal verlief. Ursache hierfür waren präformierte HLA-Antikörper, die aufgrund einer Mismatch-Situation gegen die Spenderantigene gerichtet waren und zu einer unmittelbaren Immunreaktion führten. [35-37] Dies führte zu der Schlussfolgerung, dass die humorale Immunität zu einem fulminanten Transplantatversagen fähig ist. [34]

In den darauffolgenden Jahren konnte das Verständnis für die Antikörper-vermittelte Abstoßung schrittweise verbessert werden.

Im Zentrum dieses Prozesses stehen IgG-HLA-Antikörper (DSA), die gegen einzelne HLA-Oberflächenantigene gerichtet sind. Produziert werden diese DSA von allospezifischen B- und Plasmazellen. [38] Nach der Bindung dieser spezifischen Antikörper mit den HLA-Antigenen auf dem Endothel des Transplantates kommt es zu einer komplement-abhängigen Immunreaktion, mit (klassischer

Weg) und ohne (alternativer Weg) Ablagerung des Komplement-Spaltproduktes C4d. [33] Dies wiederum führt zur Bildung des Membranangriffskomplexes (MAC). Diese Interaktion resultiert in einer Endothelzellenschädigung durch die Exposition der Basalmembran und Aktivierung der Gerinnungskaskade, was letztendlich zu Thrombosen und Gewebeinfarkten führt. [37] Weiterhin kann die Antigen-Antikörper-Bindung auch zu einer komplement-unabhängigen Aktivierung unterschiedlichster Signalwege führen, die ebenfalls in einer signifikanten Angiopathie resultieren können. Hier spielen vor allem die Freisetzung von inflammatorischen Zytokinen, Chemokinen und von Willebrand-Faktor (vWF) sowie die P-Selektin-vermittelte Plättchenaktivierung eine große Rolle. [33, 37-40]

1.3.3 Klinische Manifestation und Diagnose

Die Diagnose einer pulmonalen AMR gestaltet sich aufgrund der ausgeprägten klinischen Heterogenität, des Mangels an spezifischen diagnostischen Merkmalen sowie der variablen Beziehung zwischen DSA und dem Vorhandensein einer Transplantatdysfunktion als herausfordernd. [33]

Im Jahr 2016 wurde durch die *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT) eine neue Richtlinie zur Diagnostik einer pulmonalen AMR veröffentlicht. Dieser Richtlinie zufolge gibt es fünf Kriterien, die zur Diagnose einer klinischen AMR herangezogen werden sollten. Dazu gehören das Vorhandensein einer Transplantatdysfunktion, von DSA, charakteristischer Lungenpathologie, Ablagerung des Komplementfaktors 4d (C4d) auf dem Kapillarendothel und Ausschluss anderer Ursachen der Transplantatdysfunktion. [33] Die Diagnose einer AMR wurde hierbei noch unterteilt in die Kategorien *definitiv*, *wahrscheinlich* und *möglich*, je nachdem welche und wie viele der o.g Merkmale zutreffen (Siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Diagnosekriterien für eine *klinische* AMR nach [33]

	Transplantatdysfunktion	DSA	Histologie	Biopsie C4d	Ausschluss anderer Ursachen
Definitiv	+	+	+	+	+
Wahrscheinlich	+	+	+	-	+
Wahrscheinlich	+	-	+	+	+
Wahrscheinlich	+	+	-	+	+
Wahrscheinlich	+	+	+	+	-
Möglich	+	-	+	-	+
Möglich	+	+	-	-	+
Möglich	+	-	-	+	+
Möglich	+	-	+	+	-
Möglich	+	+	+	-	-
Möglich	+	+	-	+	-

DSA: Donorspezifische Antikörper; + Merkmal vorhanden; - Merkmal fehlt oder ist nicht vorhanden

Die Transplantatdysfunktion kann dabei ein Spektrum an Erscheinungsformen aufweisen, von einem asymptomatischen Rückgang der FEV1 in der Lungenfunktion über leichte Dyspnoe bis hin zu fulminantem hypoxämischem Atemversagen. [32]

Im Gegensatz dazu wurde weiterhin von der ISHLT herausgearbeitet, dass eine AMR auch ohne den Nachweis einer (symptomatischen) Transplantatdysfunktion auftreten kann; dies wird als subklinische antikörper-vermittelte Abstoßung bezeichnet (*subclinical AMR*). [33] Hier werden nur die Kriterien DSA, positive Histologie sowie die Ablagerung von C4d zur Diagnosestellung herangezogen. Es erfolgt jedoch auch hier eine Einteilung in die Kategorien *definitiv*, *wahrscheinlich* und *möglich*, je nachdem welche und wie viele Merkmale zutreffen (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Diagnosekriterien für eine *subklinische* AMR nach [33]

	DSA	Histologie	Biopsie C4d
Definitiv	+	+	+
Wahrscheinlich	+	+	-
Wahrscheinlich	+	-	+
Wahrscheinlich	-	+	+
Möglich	-	+	-
Möglich	-	-	+
Möglich	+	-	-

DSA: Donorspezifische Antikörper; + Merkmal vorhanden; - Merkmal fehlt oder ist nicht vorhanden

Eine Unterkategorie der subklinischen AMR bezieht sich auf Patienten, bei denen ausschließlich donorspezifische Antikörper festgestellt werden, ohne dass weitere Anzeichen einer AMR vorliegen. Dies unterstreicht laut ISHLT- Konsensbericht die Auffassung, dass eine AMR ein Spektrum klinischer und pathologischer Befunde ist, das seinen Ausgangspunkt beim alleinigen Nachweis von DSA nehmen und über mehrere Schritte von der subklinischen bis hin zur fulminanten symptomatischen AMR mit klinisch messbarer Transplantatverschlechterung führen kann. [33, 41, 42]

Zusammenfassend wird jedoch deutlich, dass die definitive Diagnose einer klinischen oder subklinischen antikörpervermittelten Abstoßungsreaktion eine Herausforderung darstellt und weiterhin eine umfassende Erfahrung des behandelnden Ärzteteams erfordert, um eine diagnostische Sicherheit gewährleisten zu können.

1.3.4 Behandlungsoptionen bei AMR

Die Behandlungsstrategien für antikörpervermittelte Abstoßungsreaktionen nach Lungentransplantation basieren auf Erfahrungen aus der Transplantation anderer soliden Organe wie Niere und Herz. In der Vergangenheit wurden viele unterschiedliche Substanzen und Therapieregimes zur Behandlung einer pulmonalen AMR eingesetzt. Aufgrund des Mangels an randomisierten klinischen Studien und direkten Vergleichsuntersuchungen, sowie dem Fehlen einheitlicher Therapiestandards gestaltet sich die Evaluierung der Effektivität einzelner Behandlungsansätze jedoch als herausfordernd. [33, 37, 43] Dennoch legt die verfügbare Literatur nahe, dass ein Transplantatversagen infolge von AMR reversibel sein kann, obgleich die allgemeinen Ergebnisse tendenziell ungünstig sind. [33, 44, 45]

Die primären Ziele der AMR-Behandlung umfassen die Elimination zirkulierender donorspezifischer Antikörper, die Suppression weiterer DSA-Bildung und die Prävention zusätzlicher antikörper-vermittelter Transplantatschäden. [32, 37]

Im Folgenden werden – in Anlehnung an Bery et al. [37] - verschiedene Substanzen vorgestellt und erläutert, die zur Behandlung einer pulmonalen AMR eingesetzt werden.

Intravenöse Immunglobuline (IVIG)

Seit vielen Jahren wurden und werden IVIG vor allem bei primären und sekundären Immundefekten, Antikörpermangelsyndromen sowie Autoimmunerkrankungen wie dem Guillain-Barré-Syndrom oder der chronischen inflammatorischen demyelinisierenden Polyneuropathie (CIDP) eingesetzt. [46-48] Trotzdem ist der genaue Wirkmechanismus bislang nicht genau verstanden. Gesichert ist, dass nur eine hoch-dosierte Therapie mit IVIG zur Hemmung der Entzündungsreaktion führt. [49]

Mögliche Hypothesen zum Wirkprinzip umfassen die Modulation von Expression und Funktion des Fc γ -Rezeptors, die Hemmung der Komplementkaskade durch Bindung von aktivierten C3b and C4b, sowie die Reduzierung der Expression von MHC-Klasse-II-Antigenen. [37, 46, 47, 49] Weiterhin werden die Inaktivierung von donorspezifischen Antikörpern sowie die Herabregulierung von B-Zellen als mögliche Wirkmechanismen diskutiert. [37, 50] Insgesamt wird deutlich, dass

IVIg eine große Bandbreite an Wirkmechanismen aufweisen und somit in der Behandlung einer AMR eine zentrale Rolle spielen können.

Intravenöse Immunglobuline, die heutzutage appliziert werden, entstammen größtenteils gepoolten Plasmen tausender gesunder Spender. [46] Die applizierte Dosis reicht von 500 bis 2000 mg pro Kilogramm Körpergewicht, wobei die erforderliche Dosis für antiinflammatorische Effekte, insbesondere für die Behandlung der AMR, bei 1–2 g/kg Körpergewicht liegt. [32, 47]

Plasmapherese (PP)

Das Wirkprinzip der Plasmapherese (syn. Plasmaaustausch, Plasmaapherese) beruht auf dem extrakorporalen Austausch des Patientenplasmas mit Frischplasma (engl. *fresh frozen plasma*, FFP) und Albumin. Damit kommt es auch zu einer Elimination von bereits vorhandenen Antikörpern. [51] Hierbei wird jedoch deutlich, dass eine Therapie mit Plasmapherese die Produktion neuer Antikörper nicht verhindern kann. Somit kommt es auch selten zur monotherapeutischen Anwendung von PP. [37]

Rituximab (RTX)

Der monoklonale CD20-Antikörper Rituximab ist eine seit mehr als zwei Jahrzehnten eingesetzte Therapieoption bei B-Zell-Neoplasien wie B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom (B-NHL) oder Chronisch Lymphatische Leukämie (CLL). [52] Doch auch in der Therapie einer AMR wird RTX schon lange Zeit verwendet; hier steht insbesondere die apoptotische Wirkung auf CD20-exprimierende B-Zellen im Zentrum. [37, 53] RTX hat jedoch keinen Einfluss auf schon existierende antikörperproduzierende Plasmazellen, da diese kein CD20-Oberflächenantigen exprimieren. [54]

Weitere Therapiemethoden

Abgesehen von den bereits erwähnten Therapieoptionen existieren eine Vielzahl weiterer eingesetzter Methoden und Substanzen. Hier sind insbesondere die Proteasom-Inhibitoren Bortezomib und Carfilzomib zu nennen. Diese Substanzen inhibieren die Beseitigung fehlgefalteter Proteine in Plasmazellen und induzieren somit eine Apoptose. [37, 45, 55] Weiterhin existiert mit Eculizumab ein monoklonaler Antikörper, der den Komplementfaktor C5 bindet und somit die Ausbildung des Membranangriffkomplexes inhibiert. [56]

1.3.5 Therapeutische Konsequenzen und Ergebnisse

Studien zeigen, dass eine AMR generell mit einer schlechten Prognose und einer kürzeren Überlebensdauer einhergeht.[26, 27, 55, 57-59]

Ein wichtiger Pathogenitätsfaktor ist das Auftreten einer chronischen Transplantatdysfunktion (*chronic lung allograft dysfunction*, CLAD).

Diverse Studien haben gezeigt, dass eine Antikörper-vermittelte Abstoßung mit einem höheren Risiko assoziiert ist, eine CLAD zu entwickeln. [15, 33, 60, 61] Dies hat in den letzten Jahren dazu geführt, dass diverse Therapieoptionen zur Behandlung einer AMR eingeführt wurden. Insgesamt zeigt sich das Ansprechen auf eine Therapie jedoch sehr variabel und häufig mit unzufriedenstellenden Ergebnissen. Die liegt auch daran, dass es bisher keine randomisiert-kontrollierte Studien zur Identifikation einer optimalen Therapie gibt, und die Therapieschemata häufig zwischen den Zentren variieren.

In der Studie von Witt et al. wurden 21 Patienten mit einer klinischen AMR mit IVIG ± PP ± RTX behandelt. Hier kam es lediglich in 42,9% der Fälle (9/21) zu einer vollständigen Elimination, 93,3% der Patienten entwickelten eine CLAD, 71,4% der Patienten verstarben. [27] Vacha et al. behandelten 16 Lungentransplantierte mit de novo DSA sowie klinischer Transplantatverschlechterung mit einem standardisierten Protokoll aus IVIG, PP, Bortezomib und RTX. Es eliminierten 27% der Patienten vollständig ihre DSA, das Einjahresüberleben lag bei 56%. [62]

In der Studie von Hachem et al. wurden Patienten mit DSA präemptiv (d.h. vor Auftreten einer klinischen Transplantatdysfunktion) mit IVIG oder IVIG und Rituximab behandelt. Hier eliminierten zwar nur 62% der Patienten die DSA (38/61), jedoch zeigten diese Patienten eine größere BOS-Freiheit und ein besseres Überleben als diejenigen, bei denen die DSA persistierten. [28] Bei Ius et al. wurden Patienten mit einer subklinischen AMR ebenfalls präventiv mit IVIG behandelt. Diese Patienten hatten ein ähnliches 4-Jahres-Transplantatüberleben wie Patienten ohne jegliche HLA-Antikörper und zeigten eine hohe Antikörper-Clearance von 92 %. [63].

1.4 Zusammenfassung und Fragestellung

Eine Antikörper-vermittelte Abstoßung nach Lungentransplantation ist mittlerweile einer der größten Risikofaktoren für eine Verschlechterung der Transplantatfunktion, das Auftreten einer CLAD sowie für ein kürzeres Überleben nach Lungentransplantation. Die große Heterogenität in den Ergebnissen nach einer spezifischen Therapie der AMR sowie das Fehlen einheitlicher Therapiestandards zeigen, dass weitere Forschung in diesem Bereich notwendig ist, um das Langzeitüberleben nach Lungentransplantation zu verbessern.

Insbesondere die Fragestellung, welche Patienten von einer Therapie profitieren beziehungsweise welche prädiktiven Faktoren existieren, um eine Antikörperelimination und damit einen Therapieerfolg vorherzusagen, wurde bisher in der Literatur kaum behandelt. Dabei zeigt sich jedoch bereits in aktuellen wissenschaftlichen Studien ein Trend, dass der präventive Behandlungsansatz bei Patienten mit dnDSA, also die Intervention bevor klinische Symptome oder eine klinische AMR auftreten, vielversprechende Ergebnisse zeigen kann. Dies könnte wegweisend für die Entwicklung von präventiven Strategien sein, die das Langzeitüberleben des Transplantats verbessern könnten.

Insgesamt ergeben sich für diese Dissertation folgende Fragestellungen.

- Welche klinischen und immunologischen Unterschiede kennzeichnen Lungentransplantationspatienten, die nach einer intravenösen Immunglobulin (IVIG)-Therapie dnDSA vollständig eliminieren, im Vergleich zu Patienten, bei denen diese Antikörper persistieren? Insbesondere soll hier die Hypothese geprüft werden, ob eine präventive Behandlung einer subklinischen AMR zu besseren Ergebnissen führen kann.
- Wie unterscheiden sich Lungentransplantationspatienten, die nach IVIG-Therapie eine vollständige Elimination von dnDSA zeigen, von Patienten mit persistierenden dnDSA hinsichtlich der Endpunkte Lungenfunktion und Gesamtüberleben?

2. Patienten, Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv und Studiendesign

2.1.1 Patientenkollektiv

Für diese Studie wurden 337 erwachsene Patienten identifiziert, die am LMU-Klinikum München zwischen 2015 und 2019 lungentransplantiert wurden. Ausschlusskriterien waren eine Nachbeobachtungszeit von < 12 Monaten (außer bei Tod des Patienten) sowie fehlende HLA-Antikörperscreenings nach der Transplantation. Die Patienten wurden im Rahmen des routinemäßigen Prä- und Posttransplantationsscreenings auf mögliche donorspezifische HLA-Antikörper (DSA) untersucht. Hier wurde zwischen präformierten (also zum Zeitpunkt der Transplantation bereits bestehenden) DSA sowie de novo (also postoperativ neu aufgetretenen) DSA unterschieden.

Von den 337 Lungentransplantierten wiesen insgesamt 95 Patienten (28,2%) mindestens einen de novo DSA auf. Patienten ohne de novo DSA wurden aus der Studie ausgeschlossen.

2.1.2 Definition der Vergleichsgruppen

Unter allen Patienten mit dnDSA (n=95) wurden 47 Patienten (49,5%) identifiziert und in die Studie eingeschlossen, die nach Auftreten der dnDSA eine Therapie mit IVIG plus gegebenenfalls Plasmapherese und Rituximab (RTX) erhalten haben. Diese Patienten wurden retrospektiv in zwei Gruppen unterteilt:

- Patienten mit einer vollständigen Elimination der DSA nach Therapie (sog. Responder,), n=23
- Patienten ohne vollständige Elimination der DSA/mit persistierenden DSA nach Therapie (sog. Non-Responder), n=24

Die vollständige Elimination der DSA wurde in dieser Studie definiert als das Fehlen zuvor nachgewiesener HLA-Antikörper gegenüber den Spenderantigenen nach Durchführung der spezifischen DSA-Therapie. Ein Patient gilt als Responder, wenn alle zuvor nachgewiesenen DSA nicht mehr nachweisbar sind, und es

keine Anzeichen einer Reaktivierung oder Neuentwicklung solcher Antikörper gibt.

Diese beiden Gruppen wurden im Hinblick auf mögliche prognostisch relevante Faktoren für die Eliminierung von dnDSA retrospektiv-explorativ untersucht. Weiterhin wurden die Ergebnisse Überleben und Lungenfunktion zwischen den Gruppen verglichen.

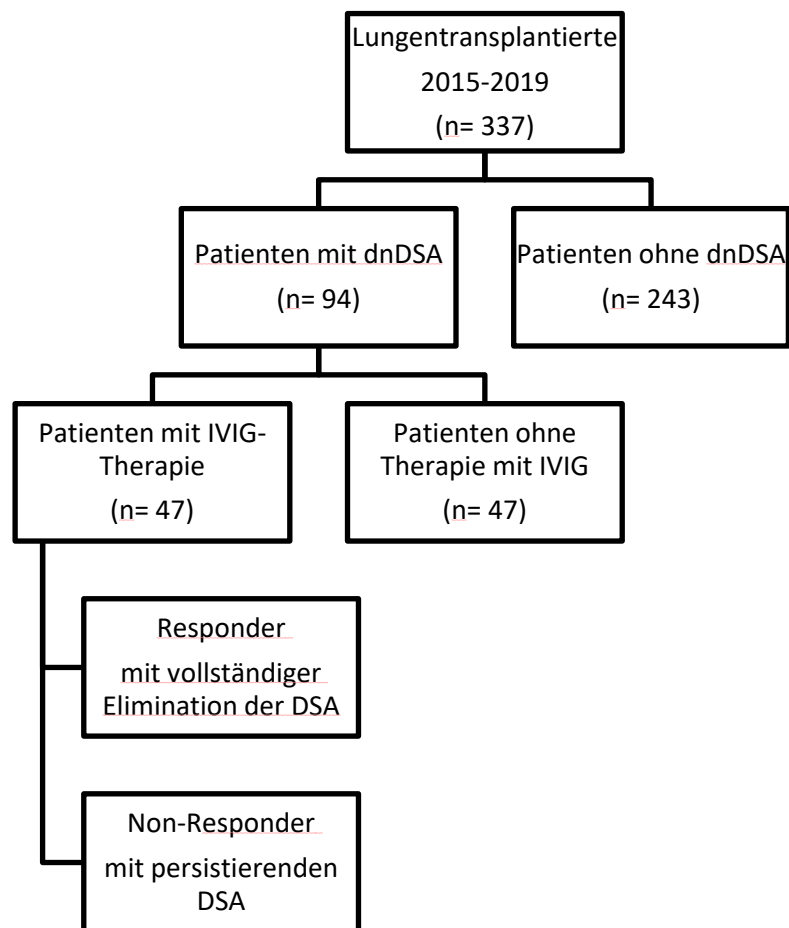


Abbildung 2: Beschreibung der Studienkohorte

2.1.3 Ablauf der Studie

Potentielle Organempfänger wurden vor der Operation im Rahmen der aktiven Listung einer standardmäßigen HLA-Typisierung sowie einem Screening auf präformierte HLA-Antikörper unterzogen.

Die Patienten wurden im Rahmen eines Follow-up's in regelmäßigen Abständen nachbeobachtet, dieser Zeitraum endete für diese Studie am 31.12.2020. Im Rahmen dieser Follow-up-Untersuchungen wurde unter anderem auch ein Screening auf HLA-Antikörper durchgeführt. Die spezifischen Zeitpunkte für diese Untersuchungen waren nach 1, 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36 und 48 Monaten postoperativ festgesetzt. Protokollbronchoskopien wurden in den ersten zwei Jahren nach 1, 3, 6, 12, 18 und 24 Monaten durchgeführt, danach meist nur bei Verdacht auf ein akutes Transplantatversagen. Hierbei erfolgte auch die Entnahme von transbronchialen Biopsien sowie die Durchführung einer bronchoalveolären Lavage.

Die Lungenfunktion wurde ebenfalls zu oben genannten, festgelegten und regelmäßigen Zeitpunkten erhoben. Es wurde der FEV1-Wert (als %/Soll) vor der Therapie (sog. *baseline*) mit einem postinterventionellen FEV1-Mittelwert verglichen.

Zusätzlich wurden perioperative Befunde und Informationen zum Organspender erfasst und in die Datenbank eingetragen. Unabhängig von den vordefinierten Nachbeobachtungszeiträumen wurden alle angewandten Therapien zur Behandlung der DSA erfasst.

2.1.4 Erhobene Daten

Die wesentlichen Daten und Befunde, entnommen aus dem Portal LAMP und den Arzt- und Entlassungsbriefen, wurden vor und nach der Aufnahme auf die Warteliste, sowie postoperativ vom Transplantationszentrum der LMU erhoben. Dazu gehören Bluttests, HLA-Antikörperscreenings, Bronchoskopien und Lungenfunktionsprüfungen. Spenderdaten wurden dem Portal von Eurotransplant entnommen.

Tabelle 3: Erhobene Daten der Studie

Gruppe	Art der Daten
Transplantationsempfänger	– Patientendemografie – Diagnose – Art der Operation (SL/DL) – Präformierte HLA-Antikörper – HLA-Typisierung – Todesursache
Spender	– Alter – Todesursache – Horovitz-Quotient
Perioperativ	– Ischämiezeit – Operationsdauer – Transfusionsbedarf
Postoperativ	– HLA-Antikörper – Lungenfunktion (FEV1) – Auftreten von CLAD – Immunsuppression – Art der spezifischen DSA-Therapie – Anzahl an therapeutischen Interventionen der DSA-Therapie – Überleben

2.2 Immunsuppression

Die Patienten wurden mit einer dreifachen Standard-Immunsuppression bestehend aus Kortikosteroiden, Tacrolimus und Mycophenolatmofetil (MMF) behandelt.

2.3 HLA-Typisierung und Antikörperscreening

2.3.1 HLA-Typisierung

Die HLA-Genotypisierung der Patienten erfolgte durch SSO (sequenzspezifische Oligonukleotid-Sonden; LabType SSO, One lambda, Canoga Park, CA, USA). Hierfür wurden die SSO, die an farbkodierte *micro beads* gebunden sind, verwendet, um HLA-Allele zu identifizieren, die durch die DNA-Probe kodiert werden.[64] Die HLA-Typisierungsdaten des Spenders wurden dem Eurotransplant Network Information System (ENIS) von Eurotransplant (Leiden, NL) entnommen. Die molekulargenetische Typisierung erfolgte unter Einsatz sequenzspezifischer Primer (SSP; Olerup SSP AB, Stockholm, Schweden). [64]

Die untersuchten Spezifitäten beschränkten sich gemäß Eurotransplant-Richtlinie auf die Genloci HLA-A, -B, -C, DRB1, -DRB3, -DRB4, DRB5, DQB1.

2.3.2 HLA-Antikörperscreening

Die Nutzung der Luminex-basierten Screening- und Single Antigen Bead Technologie (LABScreen™ und LABScreen™ Single-Antigen Bead Assay Klasse I und II, One Lambda, Inc., Canoga Park, CA, USA) ermöglicht die detaillierte und hochsensitive Identifizierung von HLA-Antikörpern. Hierfür wurden sogenannte *micro beads* verwendet, auf denen HLA-Antigene immobilisiert sind. Die *micro beads* wurden anschließend dem Serum des Patienten exponiert. Anti-HLA-Antikörper des IgG-Isotyps, die an die *micro beads* gebunden waren, wurden durch einen sekundären IgG-spezifischen Antikörper nachgewiesen. Mithilfe dieses fluoreszierenden Antikörpers und einem Laser konnte dann spezifisch der HLA-Antikörper detektiert werden. [64]

Die Patienten wurden regelmäßig vor und nach der Transplantation auf HLA-Antikörper untersucht. Bei einer MFI von größer 1000 wurde der HLA-Antikörper positiv befundet.

2.4 Variablendefinition und klinische Endpunkte

Im folgenden Abschnitt soll ein kurzer Überblick über die verwendeten Variablen bzw. Endpunkte gegeben werden.

2.4.1 Definitionen im Zusammenhang mit HLA Antikörpern

Präformierter HLA-Antikörper

Als präformierter HLA-Antikörper wird ein Antikörper gegen bestimmte HLA-Merkmale definiert, der bereits vor der Lungentransplantation im Serum des Patienten nachgewiesen wurde und zum Zeitpunkt der Transplantation weiterhin nachweisbar war.

De-novo donorspezifischer HLA-Antikörper

Als de novo DSA wird ein Antikörper definiert, der erstmals nach der Transplantation nachweisbar war und sich gegen bestimmte HLA-Antigene der Spenderlunge richtete.

HLA-Klasse I und II

HLA-Antikörper können sich gegen unterschiedliche Antigene der Spenderlunge ausbilden. Dabei existieren Antikörper gegen die HLA-Klasse I sowie gegen die HLA-Klasse II. Die beiden Gruppen wurden im Hinblick des Auftretens unterschiedlicher HLA-Klassen miteinander verglichen.

MFI-Wert

Um die Stärke bzw. Menge der HLA-Antikörper zu quantifizieren wurde die maximal erreichte mittlere Fluoreszenzintensität im Luminex-Screening (MFI, mean fluorescence intensity) vor Beginn der Therapie gemessen und zwischen den beiden Gruppen verglichen.

Zeit bis DSA

Als Zeit bis DSA wird der Zeitraum zwischen Lungentransplantation und erstmaligem Nachweis eines de novo DSA definiert und in Tagen ausgewertet. Alle Patienten mit einem erstmaligen DSA-Nachweis in den ersten 90 Tagen wurden als Patienten mit frühem DSA-Nachweis (*early DSA*) klassifiziert.

Zeit bis zur Therapie

Als Zeit bis zur Therapie wird der Zeitraum zwischen erstmaligem Nachweis eines de novo DSA und der ersten Applikation von IVIG definiert und in Tagen ausgewertet.

2.4.2 Klinischer Zustand der Patienten

Bezüglich des klinischen Zustandes zu Beginn der DSA-Therapie wurde geprüft, ob die Patienten Anzeichen einer klinischen Abstoßung aufzeigten (mögliche klinische antikörper-vermittelte Abstoßung, *possible clinical AMR*). Diese Anzeichen waren eine Verschlechterung der Lungenfunktion (gemessener FEV1-Wert im Vergleich zu den Vorwerten), ein erhöhter Sauerstoffbedarf, ein reduzierter *peak-flow* bei Patienten ohne Lungenfunktionsuntersuchung oder die Notwendigkeit einer (nicht-) invasiven Beatmung. Soweit es aus den Akten ersichtlich war wurde eine infektiologische Ursache der klinischen Symptomatik ausgeschlossen. Hieraus ergab sich im engeren Sinne eine präventive (vor dem Auftreten klinischer Symptome) sowie eine therapeutische Gabe (bei klinischer Zustandsverschlechterung) der IVIG.

2.4.3 Akute zelluläre Abstoßungen

Die Diagnose einer akuten zellulären Abstoßung (*acute cellular rejection*, ACR) erfolgte nach Bronchoskopie und Biopsie anhand histologischer Kriterien der Lung Rejection Study Group, zuletzt überarbeitet 2007. [8] Eine akute zelluläre Abstoßung A ist somit gekennzeichnet durch interstitielle und perivaskuläre mononukleäre Infiltrate. Eine Abstoßung der Kategorie B bezieht sich auf die Entzündung der kleinen Atemwege, auch lymphozytäre Bronchiolitis genannt. [8]

Die folgende Tabelle gibt die Grade der akuten Abstoßung wieder.

Tabelle 4: Akute zelluläre Abstoßung (ACR) nach Stewart et al.[8]

A: Akute Abstoßung	
Grad A0	Keine Abstoßung
Grad A1	Minimale Abstoßung
Grad A2	Milde Abstoßung
Grad A3	Moderate Abstoßung
Grad A4	Schwere Abstoßung
B: Lymphozytäre Bronchiolitis	
Grad B0	Keine
Grad B1 R	Low Grade
Grad B2 R	High Grad
Grad BX	Nicht klassifizierbar

2.4.4 Lungenfunktion

Als Parameter für die Lungenfunktion wurden die postoperativen FEV1-Werte (Einsekundenkapazität, *forced expiratory volume per second*) der Patienten ermittelt und im Verhältnis zum jeweiligen Soll-Wert als Prozentsatz beschrieben. Für diese Analyse wurde ein postinterventioneller FEV1-Mittelwert gebildet, das heißt ein FEV1-Mittelwert nach Therapie. Hierfür wurden alle FEV1-Messungen, die frühestens 30 Tage und spätestens ein Jahr nach Beginn der Therapie gemessen wurden, ermittelt. Daraus wurde ein Mittelwert gebildet.

2.4.5 Definition von CLAD und BOS

Als CLAD (*chronic lung allograft dysfunction*) werden verschiedene Formen der langfristigen Abstoßungsreaktionen nach einer Lungentransplantation beschrieben. [12] Es stellt das Hauptproblem für das Langzeitüberleben nach einer Lungentransplantation dar, wobei das Bronchiolitis Obliterans Syndrom (BOS) und das Restrictive Allograft Syndrome (RAS) die häufigsten Erscheinungsformen sind. [12]

In dieser Studie wurde lediglich das BOS als klinischer Nachweis für ein CLAD untersucht. Es ist definiert als verzögert einsetzende, häufig irreversible, anhaltende Verschlechterung der Lungenfunktion nach einer Transplantation, erkennbar am Rückgang des FEV1, ohne dass andere bekannte und möglicherweise umkehrbare Gründe für diesen Funktionsverlust vorliegen. [65]

In der folgenden Tabelle sind die einzelnen Grade des BOS detailliert dargestellt:

Tabelle 5: Klassifikation von Bronchiolitis obliterans Syndrom (BOS) nach Meyer et al. [65]

BOS-Stadium	Spirometrie
0	FEV1 > 90% und MMEF25-75 > 75% von der jeweiligen Baseline
0-p	FEV1 81%-90% und/oder MMEF25-75 ≤ 75% von der jeweiligen Baseline
1	FEV1 66%-80% von der Baseline
2	FEV1 51%-65% von der Baseline
3	FEV1 ≤ 50% von der Baseline

Abk.: FEV1: Forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; MMEF: Maximal mid-expiratory flow (maximaler mittlerer expiratorischer Fluss)

2.4.6 Überleben

Das Überleben der Patienten wurde jeweils nach Lungentransplantation, erstmaligem DSA-Nachweis sowie nach Start der IVIG-Therapie gemessen und mittels Kaplan-Meier-Methode zwischen den Gruppen verglichen. Hier wurden alle Patienten zensiert, die zum letzten Tag der Beobachtungsperiode (31.12.2020) noch am Leben waren. Weiterhin wurde die Einjahresmortalität nach LuTx, nach erstmaligem dnDSA-Nachweis sowie nach Start der IVIG-Therapie berechnet und zwischen den Gruppen verglichen.

2.5 Behandlungsprotokolle

2.5.1 Zentrumsstandard bei nachgewiesenen dnDSA

Das Behandlungsprotokoll in unserem Zentrum umfasste eine Anfangsdosis von 1 g/kg Körpergewicht (KG) IVIG bei erstmalig nachgewiesenen DSA. Hierauf folgte eine Therapie mit 0,5 g/kg KG IVIG in vierwöchigen Abständen. Bei klinischen Zeichen einer Transplantatverschlechterung (*graft dysfunction*) erhielten die Patienten zusätzlich mindestens 6 Zyklen therapeutischen Plasmaaustausch (tPE) und 375 mg /m² Körperoberfläche den CD20-Inhibitor Rituximab. Eine sog. *graft dysfunction* zeigte sich durch Abfall der FEV1-Werte in der Lungenfunktionsmessung, einen reduzierten peak flow, Dyspnoe oder Notwendigkeit einer (nicht-) invasiven Beatmung.

2.5.2 Therapieentscheidung

Die Entscheidung zur Einleitung einer Therapie mit IVIG oblag für jeden Patienten individuell dem behandelnden Ärzteteam. Faktoren, die zu keiner Behandlung des Patienten führten, waren u.a. eine frühe spontane Elimination der DSA, klinische Kontraindikationen (z.B. Infekte) oder auch eine Ablehnung durch die Patienten.

2.6 Statistik

Wir verwendeten den Chi²-Test und den exakten Fischer-Test zum Vergleich kategorischer Variablen und den t-Test zum Vergleich der Mittelwerte metrischer Variablen zwischen den Gruppen. Bei nicht-normalverteilten Variablen wurden zur Berechnung die Medianwerte verglichen und mittels Wilcoxon-Mann-Whitney-Test ausgewertet. Zum Vergleich der Zeit bis zur ersten dnDSA, der Zeit bis zur Therapie und des Überlebens wurden Kaplan-Meier-Kurven mit LogRank-Test verwendet. Mit Hilfe von multivariaten logistischen Regressionsmodellen wurden Faktoren ermittelt, die mit der Eliminierung von dnDSA in Zusammenhang stehen. Alle statistischen Analysen wurden mit der Software R (Version 4.0.5, R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) und R Studio (Version 1.4.1106) durchgeführt. P-Werte $\leq 0,05$ wurden als signifikant angesehen.

2.7 Ethikvotum

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München ohne Einschränkungen genehmigt (Projekt-Nr.: 22-0123).

3. Ergebnisse

3.1 Gesamtpopulation

Insgesamt wurden 47 Patienten in diese Studie aufgenommen. Die mittlere Nachbeobachtungszeit nach LuTx betrug $19,9 \pm 10$ Monate, der Medianwert lag bei 18 Monaten; die Mindestnachbeobachtungszeit betrug 3 Monate und die maximale Nachbeobachtungszeit betrug 48 Monate. Eine Zusammenfassung der demografischen Daten der Patienten findet sich in Tabelle 6.

Elf (23 %) Patienten wiesen präformierte HLA-Antikörper auf. Davon waren 73 % (8/11) HLA-Antikörper der Klasse II. Die häufigste Diagnose war ILD (45 %), gefolgt von Mukoviszidose (26 %) und COPD (19 %), während fünf Patienten andere Diagnosen hatten (siehe Tabelle 6). Die Patienten erhielten im Durchschnitt $1,89 \pm 1,26$ Dosen IVIG. Das Durchschnittsalter der Spender betrug $46,7 \pm 16,2$ Jahre.

17 (36 %) Patienten erhielten zusätzlich zur Behandlung mit IVIG mindestens 6 Zyklen tPE, und 13 (28 %) Patienten erhielten eine Therapie mit Rituximab.

Bei 23 (49 %) der mit IVIG behandelten Patienten konnten dnDSA nicht mehr nachgewiesen werden (Responder), während bei den übrigen 24 (51 %) dnDSA bis zum Ende des Nachbeobachtungszeitraums persistierten (Non-Responder). In unserer Studie kam es zu keinem Wiederauftreten von dnDSA bei den Respondern.

3 Ergebnisse

Tabelle 6: Demographische Daten Gesamtkollektiv

	Gesamtpopulation (n=47)	
	<i>Mittelwert</i>	<i>Standardabweichung</i>
Alter (Jahre)	49,1	13,7
Alter Spender (Jahre)	46,7	16,2
Anzahl Therapien	1,89	1,26
Anzahl Screenings	5,3	1,6
	<i>n</i>	<i>%</i>
Geschlecht weiblich	22	46,8%
Diagnose		
ILD	21	44,7%
COPD	9	19,1%
CF	12	25,5%
andere	5	10,6%
OP Art		
SL	7	14,9%
DL	40	85,1%

Abk.: *ILD: Interstitial lung disease (interstitielle Lungenerkrankung); COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; CF: Zystische Fibrose; SL: Einzellunge (single lung); DL: Doppellunge*

3.2 Vergleich der Patientengruppen Responder vs. Non-Responder

3.2.1 Demographie

Die beiden Vergleichsgruppen wurden anhand demographischer Daten mittels t-test und Chi²-Test verglichen. Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf Alter und Geschlecht ($p=0,28$ bzw. $p=1,00$; siehe Tabelle 7). Weiterhin zeigten sich keine Unterschiede in der Grunderkrankung. Auch die Art der Operation sowie die Ischämiezeit unterschieden sich nicht signifikant.

3 Ergebnisse

Tabelle 7: Demographische Verteilung in der Gesamtpopulation.

	Responder (23)		Non-Responder (24)		p-Wert
	Mittelwert	sd	Mittelwert	sd	
Alter (Jahre)	46,8	15,2	51,2	12,1	0,28
Alter Spender (Jahre)	48,8	15,6	44,7	16,9	0,40
Max. Ischämiezeit (min)	510	128	522	125	0,75
	n	%	n	%	
Geschlecht weiblich	11	47,8%	11	45,8%	1,00
Diagnose					
ILD	10	43,5%	11	45,8%	1,00
COPD	5	21,7%	4	16,7%	
CF	6	26,1%	6	25,0%	
andere	2	8,7%	3	12,5%	
OP Art					
SL	2	8,7%	5	20,8%	0,42
DL	21	91,3%	19	79,2%	

Abk.: sd: Standardabweichung, ILD: Interstitial lung disease (interstitielle Lungenerkrankung); COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; CF: Zystische Fibrose; SL: Einzellunge (single lung); DL: Doppellunge

3.2.2 HLA-Antikörper

Als präformierte Antikörper werden diejenigen HLA-Antikörper bezeichnet, die vor der Transplantation im Serum des Patienten detektiert werden. In der Respondergruppe wiesen 9 Patienten (39,0 %) präformierte DSA auf, während Non-Responder nur in 2 Fällen (8,0 %) präformierte Antikörper zeigten. Dieser Unterschied war signifikant ($p = 0,02$).

Insgesamt wiesen 12,8% (6/47) der Patienten einen HLA-Klasse I Antikörper und 70,2% (33/47) der Patienten einen HLA-Klasse II Antikörper auf. Bei 17,0% (8/47) der Patienten wurde sowohl ein HLA-Klasse I als auch ein HLA-Klasse II Antikörper detektiert. Zum Vergleich wurden die Patienten mit einem HLA-Klasse II Antikörper und die Patienten mit HLA-Klasse I und II Antikörpern zusammengefasst.

Die Gruppe der Non-Responder wies in 96% der Fälle (23/24) mindestens einen HLA-Antikörper der Klasse II auf. In der Gruppe der Responder war dies lediglich in 78% der Patienten der Fall (18/23). Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p = 0,097$; Abbildung 3).

Weiterhin zeigten sich in der Gruppe der Responder in 78% (18/23) spezifische Antikörper gegen den DQ-Locus, bei den Non-Respondern waren es 92% (22/24, $p=0,24$)

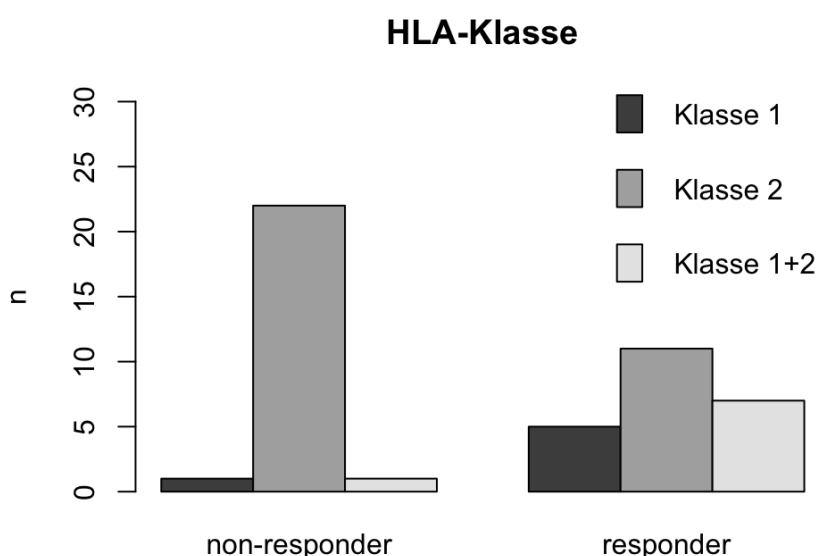


Abbildung 3: Klasse der HLA-Antikörper bei Respondern und Non-Respondern

Die maximale mittlere Fluoreszenzintensität (MFI) war vor Beginn der Behandlung in der Gruppe der Non-Responder mit durchschnittlich 11683 ± 7055 (Median 11000, IQR 6225 - 15750) signifikant höher als bei den Respondern, welche einen durchschnittlichen maximalen MFI-Wert von 7152 ± 5912 (Median 6000, IQR 2900 - 8500; $p=0,019$, s. Abbildung 4) aufwiesen.

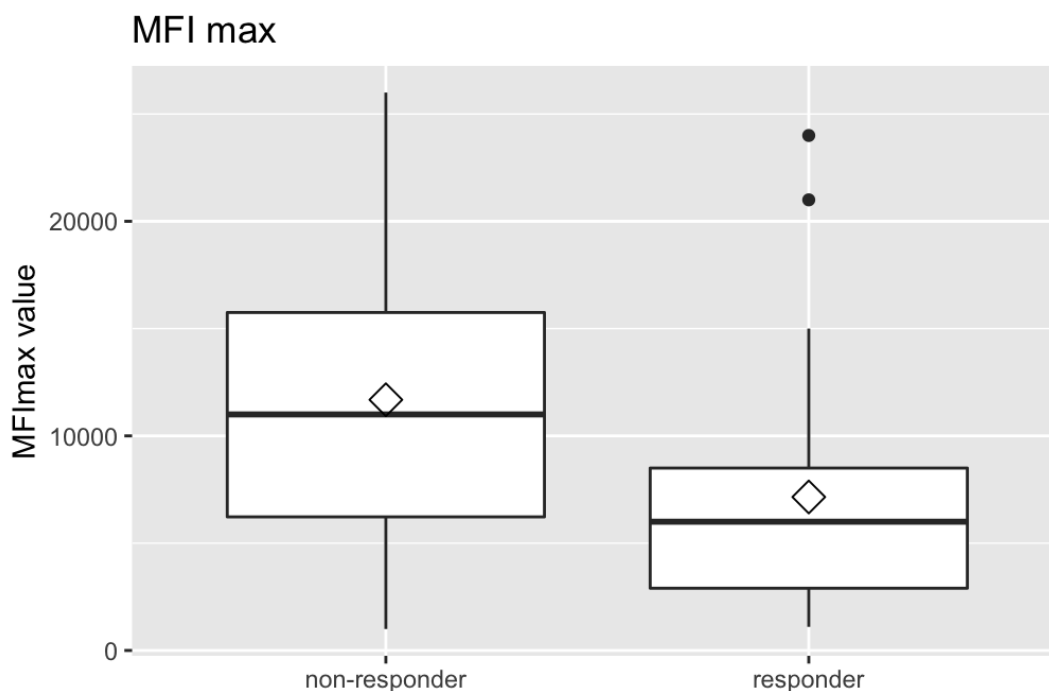


Abbildung 4: Maximale mittlere Fluoreszenzintensität (MFI) vor Beginn der Behandlung

Die Zeit bis zum Auftreten der DSA wurde als Differenz zwischen dem Tag der Lungentransplantation sowie dem erstmaligen Nachweis eines de-novo donor-spezifischen Antikörpers ermittelt. Die Gruppe der Responder entwickelte dnDSA nach durchschnittlich $60,9 \pm 78$ Tagen (Median 39,0 Tage, IQR 21,5 – 65) nach der Lungentransplantation und damit im Schnitt 165,1 Tage früher als die Gruppe der Non-Responder. Diese zeigten nach durchschnittlich 226 ± 258 Tagen (Median 93,5 Tage, IQR 34,5 – 343) erstmals dnDSA ($p= 0,0025$, Abbildung 5).

3 Ergebnisse

Alle Patienten mit einem erstmaligen DSA-Nachweis in den ersten 90 Tagen wurden als Patienten mit frühem DSA-Nachweis (*early DSA*) klassifiziert. Insgesamt wiesen 68% (32/47) einen frühen DSA-Nachweis auf. In der Gruppe der Responder waren dies sogar 87% (20/23), während in der Gruppe der Non-Responder lediglich 50% (12/24) einen frühen DSA-Nachweis hatten. Dieser Unterschied war signifikant ($p = 0,011$).

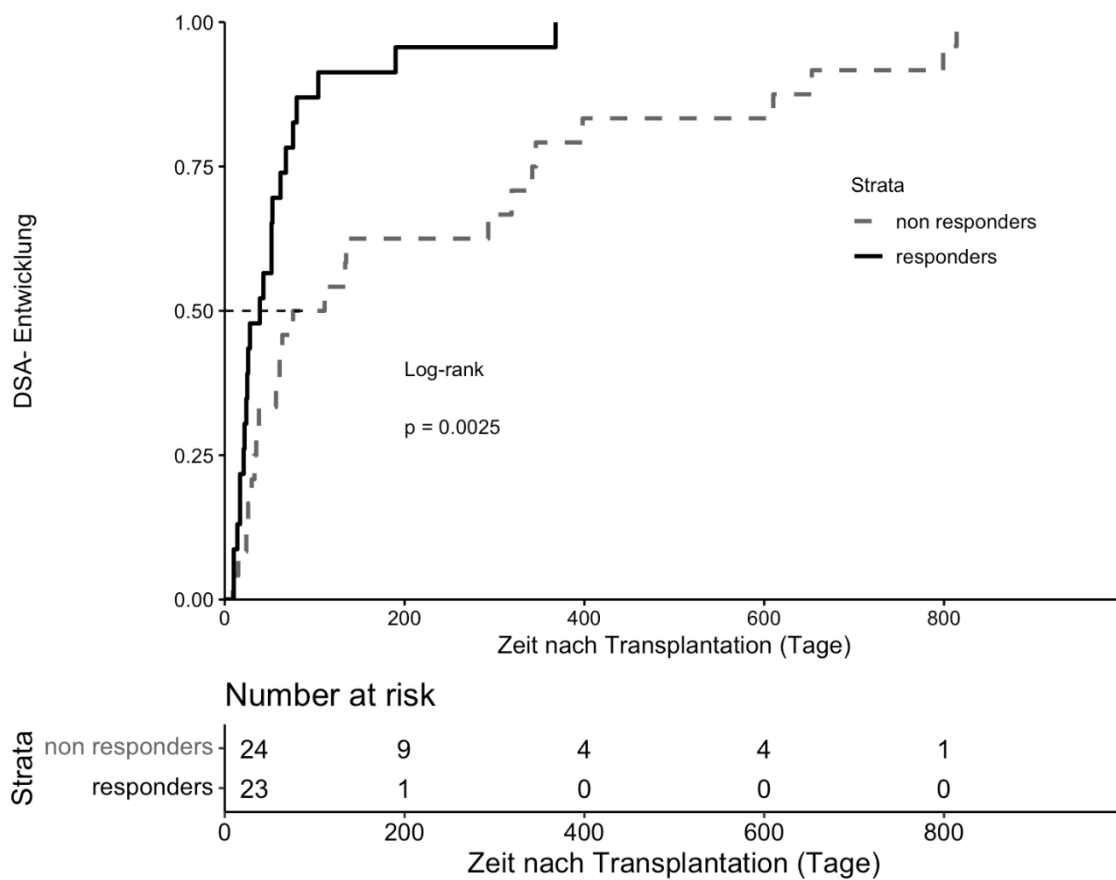


Abbildung 5: Zeit bis zur Entwicklung der dnDSA in Tagen

3.2.3 Akute zelluläre Abstoßung

Eine akute zelluläre Abstoßung (ACR) wurde mittels transbronchialer Biopsie im Rahmen einer Bronchoskopie diagnostiziert. Es trat insgesamt in 29,8% der Fälle (14/47) eine akute zelluläre Abstoßung auf. Dies waren insgesamt 12 Fälle von einer Abstoßung Grad A1, einmal Grad A2 und einmal Grad A3.

In den Subpopulationen kam es in der Gruppe der Non-Responder zu einem leicht häufigeren Auftreten von einer ACR. So traten in der Responder-Gruppe insgesamt 6 Fälle (26%) von ACR Grad A1 und keine schwergradigen Abstoßungen auf. In der Gruppe der Non-Responder traten ebenfalls 6 Fälle von einer ACR Grad A1 auf (25%), und jeweils ein Fall von Grad A2 und A3 (jeweils 4,2%). Es ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied in der Fragestellung, ob eine akute zelluläre Abstoßung vorlag oder nicht (Abb.6; 26% vs. 33%, $p=0,75$).

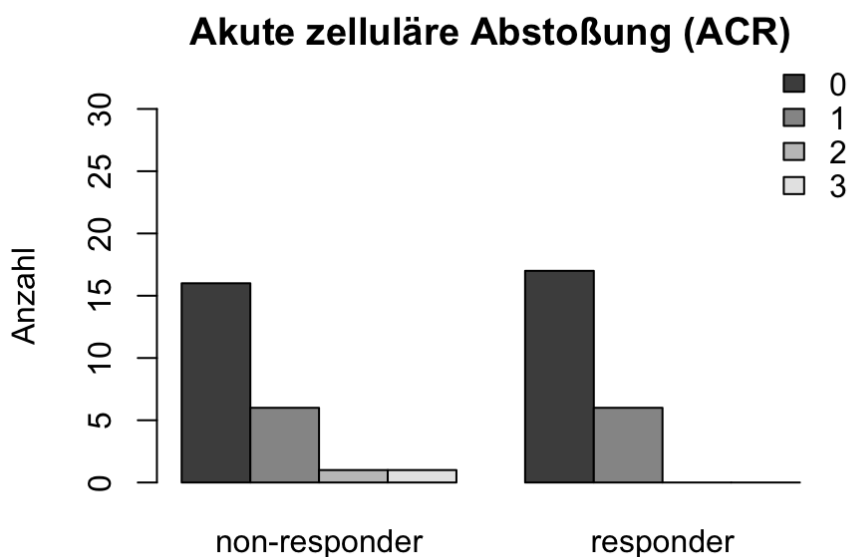


Abbildung 6: Akute zelluläre Abstoßung (acute cellular rejection, ACR)

3.2.4 Therapie

Die Gruppe der Responder erhielt ihre erste Dosis IVIG nach einem Median von 15,0 Tagen (IQR 7,5 – 44,5 Tagen) nach erstmaligem Nachweis von DSA, während die Gruppe der Non-Responder einen Therapiestart nach einem Median von 36,5 Tagen (IQR 15,0 – 58,75 Tagen) aufwiesen. Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,12$; Mittelwerte: Responder $38,8 \pm 55,9$, Non-Responder $90,5 \pm 150$, Abbildung 7))

Als Anzahl an Therapien wurde die Häufigkeit einer IVIG-Gabe gemessen. Die Gruppe der Non-Responder hatte eine signifikant höhere Anzahl an Therapien als die Gruppe der Responder ($2,38 \pm 1,44$ vs. $1,39 \pm 0,78$, $p = 0,006$)

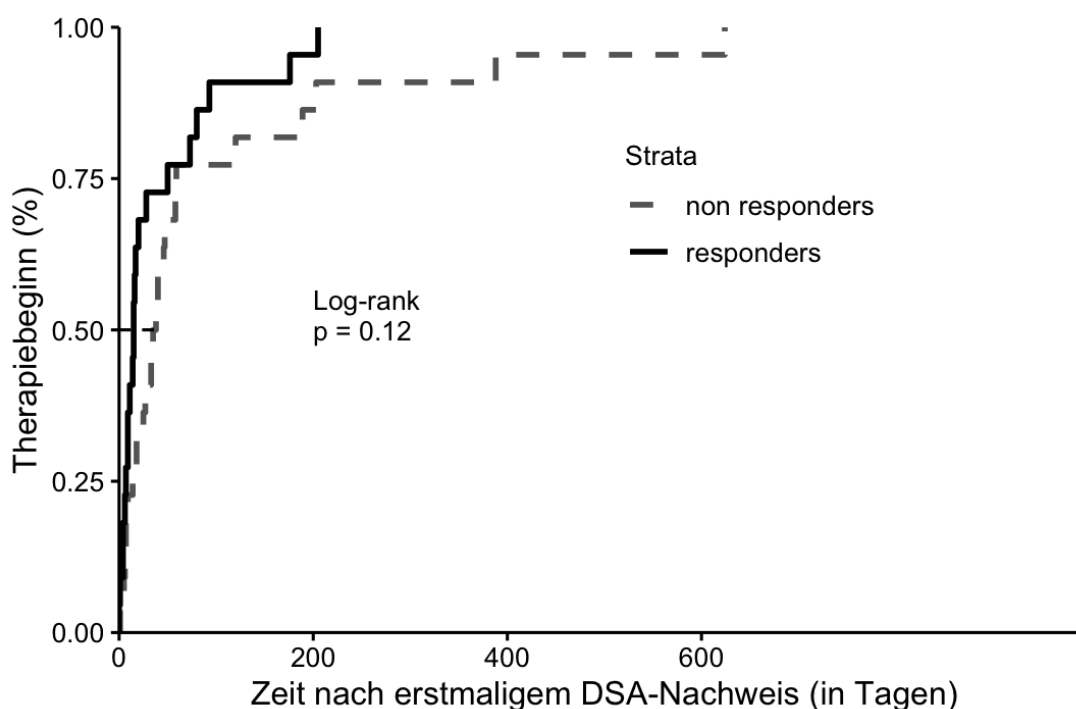


Abbildung 7: Zeit bis zur Therapie (in Tagen)

3 Ergebnisse

Es erhielten 17 Patienten zusätzlich zu der Therapie mit IVIG eine Therapie mit Plasmapherese (PP) und/oder Rituximab (RTX). Hier zeigte sich sowohl für die Therapie mit PP als auch für die Therapie mit RTX ein signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen; Responder erhielten lediglich in 13% der Fälle (3/23) eine Therapie mit PP, während Non-Responder in 58% der Fälle (14/24) eine Therapie mit PP erhielten ($p = 0,002$). Eine Therapie mit RTX erhielten ebenfalls nur 13% der Responder (3/23), während bei den Non-Respondern 42% eine Therapie mit RTX erhielten (10/24; $p = 0,049$, s. Abbildung 8).

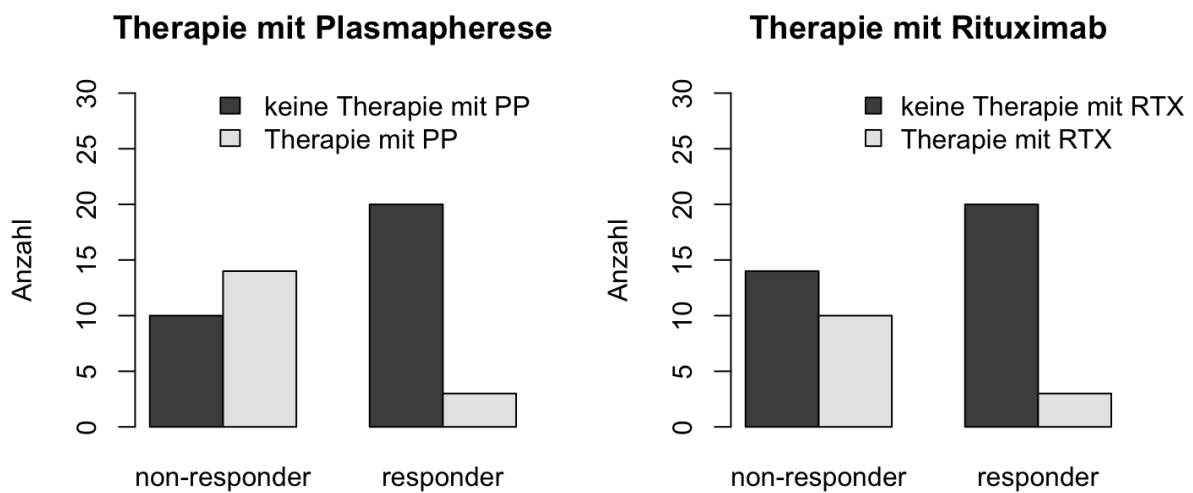


Abbildung 8: Therapie mit Plasmapherese und Rituximab

3.2.5 Transplantatfunktion

Die Transplantatfunktion der Patienten wurde vor Einleitung einer Therapie ermittelt und zwischen den Patientengruppen verglichen. Hier sollte insbesondere geprüft werden, ob eine präventive Therapie (d.h. vor Auftreten einer klinischen Transplantatverschlechterung) einen positiven Einfluss auf die Antikörperelimination haben kann.

Es wiesen zwei Drittel (16/24) der Non-Responder vor Beginn des Therapiealgorithmus klinische Symptome (*possible clinical AMR*) auf, verglichen mit lediglich 4 % (1/23) der Responder. Dieser Unterschied zeigte sich in der statistischen Analyse hoch signifikant ($p < 0,0001$); Abbildung 9.



Abbildung 9: Transplantatfunktion vor Beginn einer Therapie

3.3 Multivariate Analyse

In der multivariaten Analyse stellten wir fest, dass eine Behandlung vor dem Auftreten von klinischen Symptomen (präventive Gabe der IVIG) den einzigen signifikanten Einfluss auf die Eliminierung von dnDSA hatte (OR = 29,46, 95% CI 2,06 - 420,75, $p = 0,013$).

Tabelle 8: Ergebnisse der multivariaten Analyse

	Odds Ratio	95 % CI	p-Wert
Alter	0,98	0,92 - 1,04	0,51
Weibliches Geschlecht	2,70	0,40 - 18,21	0,31
Präventive Therapie einer subklinischen AMR	29,46	2,06 - 420,75	0,013
Zeit bis zum erstmaligen Nachweis der dnDSA	0,995	0,99 - 1,00	0,25
HLA-Antikörper Klasse II	0,12	0,003 - 4,525	0,26
Maximaler MFI-Wert	1,00	0,9998 - 1,0001	0,44

3.4 Lungenfunktion

3.4.1 Vergleich der Lungenfunktion vor und nach Therapiebeginn

Der FEV1-Wert vor Therapie war in der gesamten Population bei $63,9 \pm 23,6 \%$ vom Sollwert. Die Gruppe der Responder zeigten einen präinterventionellen FEV1-Wert von $75 \pm 24,3 \%$ /Sollwert, die Gruppe der Non-Responder einen FEV1-Wert von $54,8 \pm 19,3 \%$ /Soll. Dieser Unterschied war signifikant ($p=0,019$), siehe Abbildung 10. Aufgrund fehlender präinterventioneller Werte wurden für diese Berechnung lediglich 29 Patienten aus der Studienpopulation beobachtet (13/23 aus der Gruppe der Responder, 16/24 aus der Gruppe der Non-Responder).

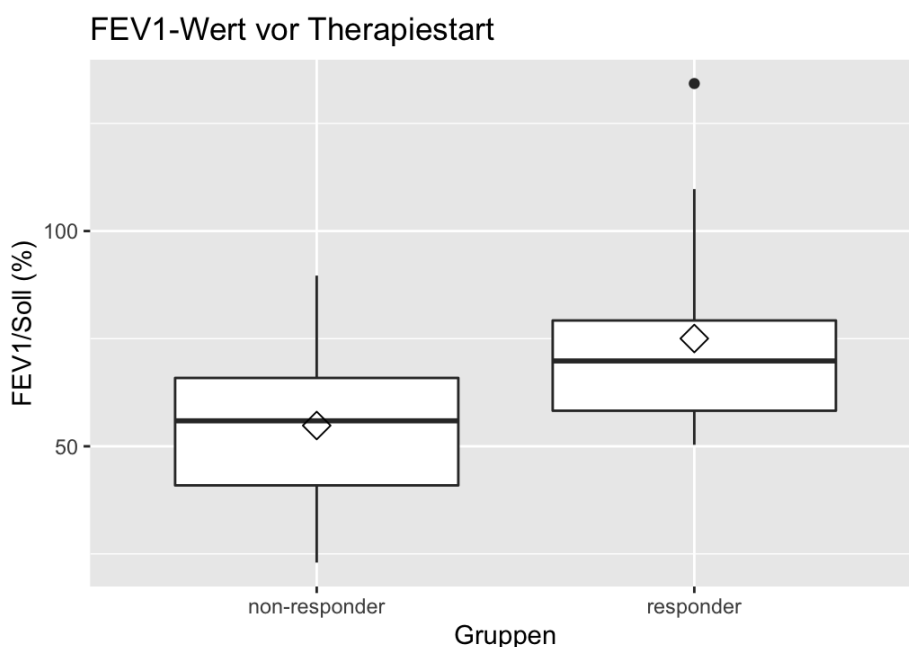


Abbildung 10: FEV1-Wert vor Start der IVIG- Therapie (in %/Soll)

Die Gruppe der Responder zeigte im ersten Jahr nach Therapiebeginn einen gemittelten FEV-Wert von 78,8% vom Sollwert. Die Non-Responder hatten lediglich einen gemittelten FEV1-Wert von 63,3% vom Sollwert. Dieser Unterschied war knapp nicht signifikant ($p=0,07$). Aufgrund fehlender postinterventioneller Werte wurden für diese Berechnung lediglich 40 Patienten aus der Studienpopulation beobachtet (23/23 aus der Responder-Gruppe und 17/24 aus der Non-Responder-Gruppe).

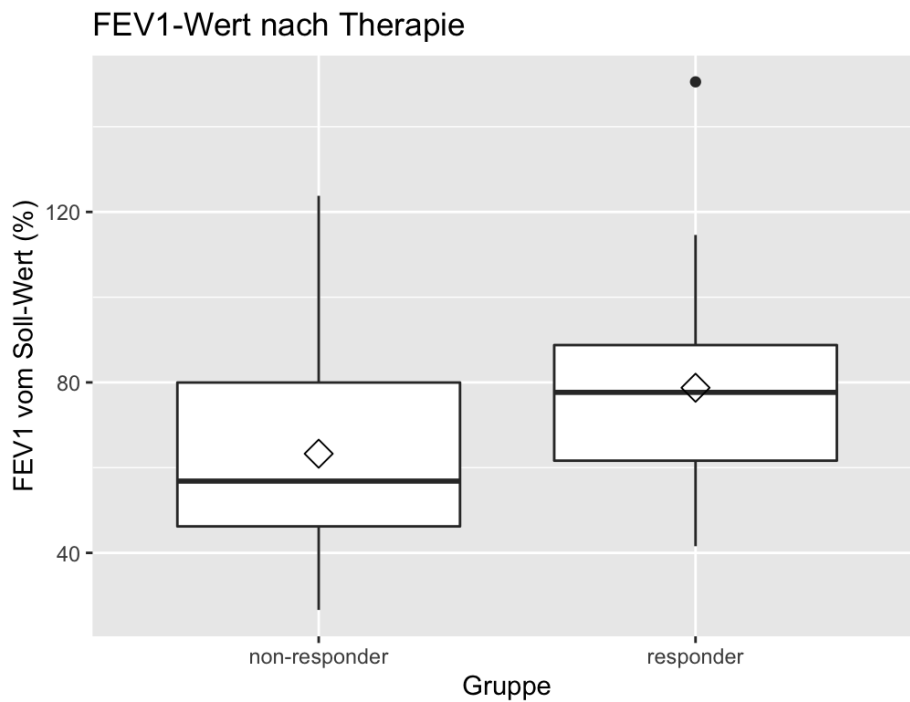


Abbildung 11: FEV1-Wert nach Start der IVIG-Therapie (in %/Soll)

3.4.2 CLAD

Um zu ermitteln, ob bei den Patienten eine chronische Lungenallograft-Dysfunktion (CLAD), also ein chronisches Transplantatversagen vorlag, wurde die Lungenfunktion der Patienten im Verlauf analysiert.

In der Population gab es 7 Fälle von Bronchiolitis obliterans Syndrom (BOS). Alle Fälle gehörten zur Gruppe der Non-Responder (29,2%). Bei den Respondern trat kein BOS auf ($p=0,009$). Die Non-Responder entwickelten BOS vor Beginn der Therapie.

3.5 Überleben

Die Ein-Jahres-Überlebensrate nach Lungentransplantation betrug im Gesamtkollektiv 87 % (41/47). Die Ein-Jahres-Überlebensrate nach LuTX lag bei Respondern bei 91 % (21/23) im Vergleich zu 83 % (20/24) bei Non-Respondern ($p=0,66$). Die Ein-Jahres-Überlebensrate nach dem ersten Auftreten von dnDSA lag bei Respondern ebenfalls bei 91 %, während Non-Responder eine reduzierte Überlebensrate von 71 % aufwiesen (15/21; 3 Patienten wurden zensiert, weil sie keine Ein-Jahres-Nachbeobachtung nach dem ersten Auftreten von dnDSA hatten). Dieses Ergebnis war jedoch nicht signifikant ($p=0,13$). Responder wiesen mit 91 % (20/22) eine höhere Ein-Jahres-Überlebensrate nach der ersten Anwendung von IVIG auf als Non-Responder mit 67 % (12/18) ($p=0,11$). 7 Patienten wurden zensiert, weil sie kein Einjahres-Follow-up nach der ersten Anwendung von IVIG hatten.

In der Gesamtpopulation starben während der Nachbeobachtungszeit insgesamt 10 Patienten. Davon gehörten 8 Patienten in die Gruppe der Non-Responder und 2 Patienten in die Gruppe der Responder ($p=0,07$).

Todesursachen waren viermal Lungenversagen sowie je einmal Hirnblutung, Herzversagen, Multiorganversagen, Influenza, Nierenversagen sowie akute Transplantatabstoßung. Interessanterweise starben die beiden Patienten aus der Responder-Gruppe an nicht transplantationsassoziierten Todesursachen (Hirnblutung und Herzversagen).

In der Überlebenszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Verfahren zeigte sich ein schlechteres Überleben nach erstmaligem Nachweis von dnDSA sowie nach Start der Therapie bei Patienten aus der Gruppe der Non-Responder. Diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant ($p=0,11$ bzw. $p=0,06$).

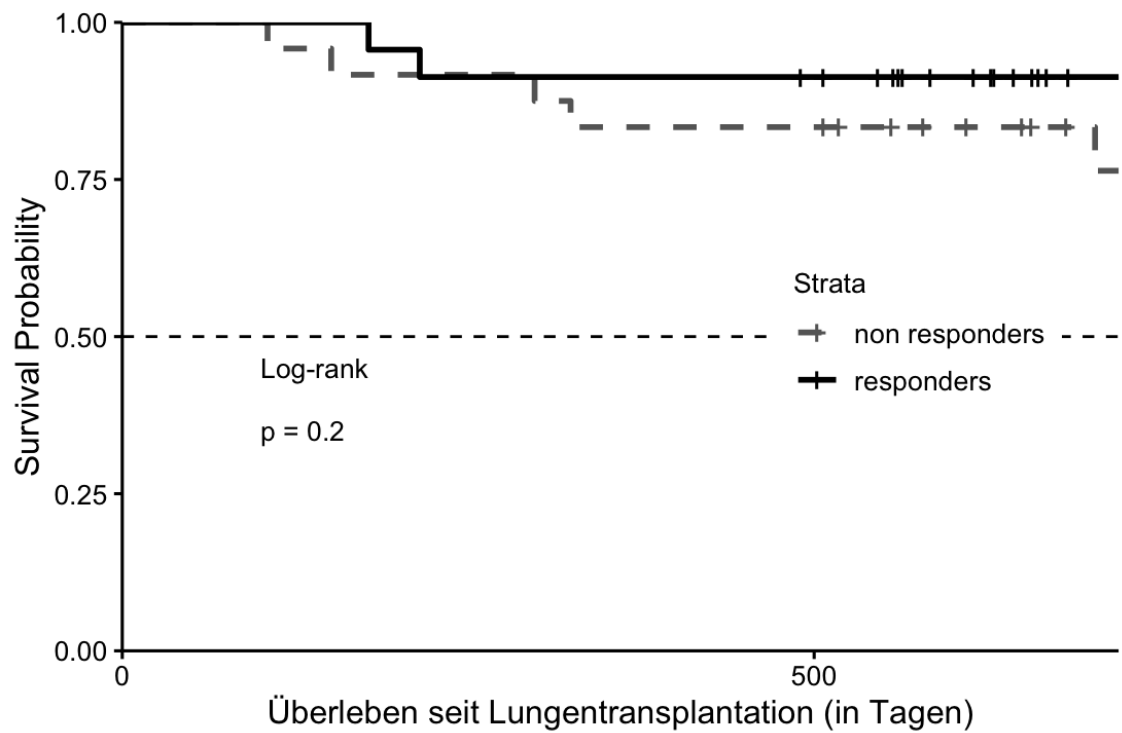


Abbildung 12: Überleben nach Lungentransplantation in Tagen

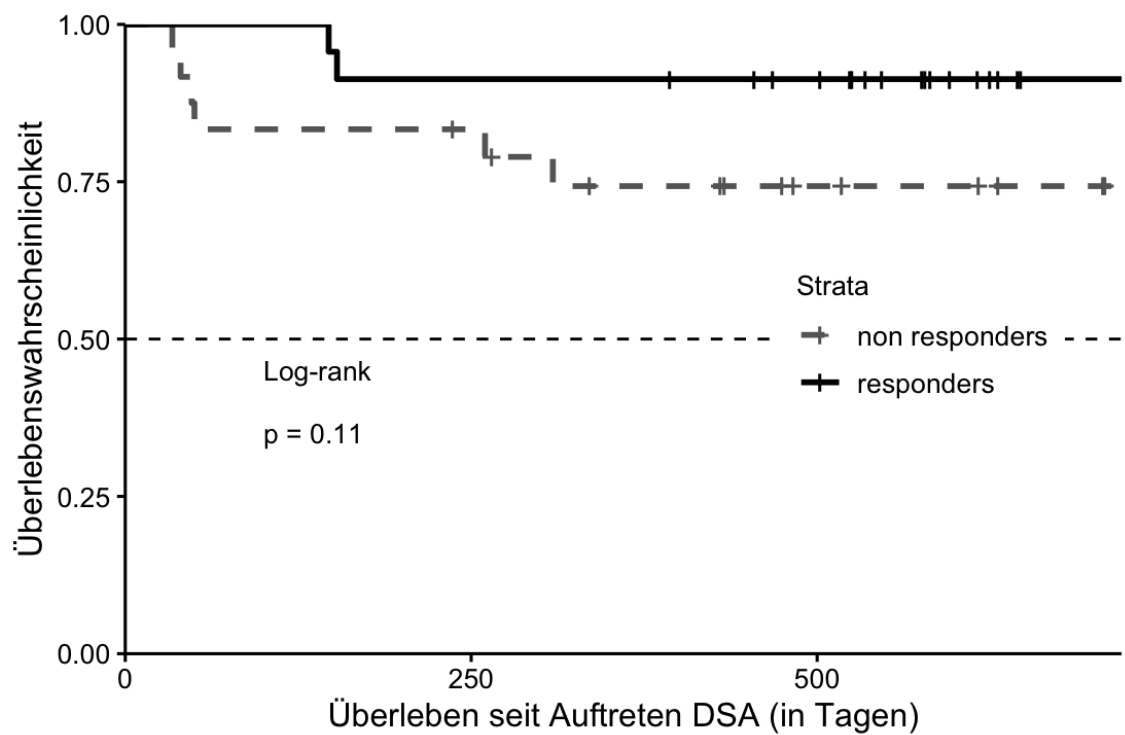


Abbildung 13: Überleben seit dem erstmaligen Auftreten von DSA in Tagen

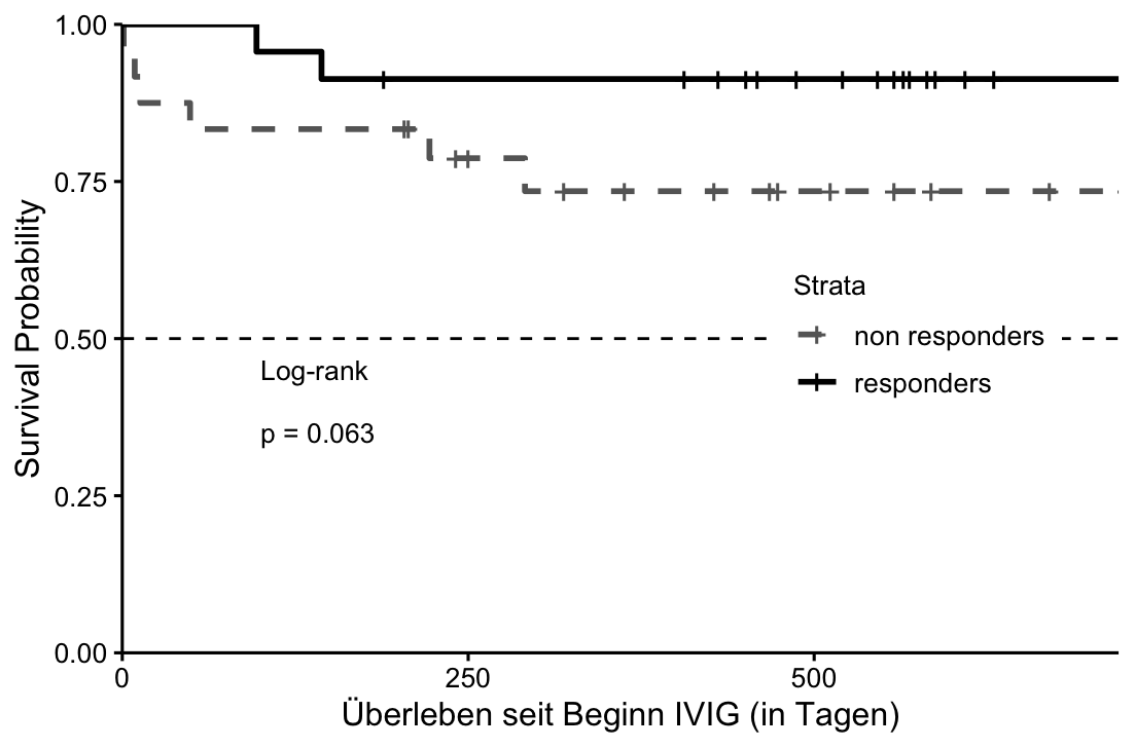


Abbildung 14: Überleben seit dem Beginn der spezifischen IVIG-Therapie in Tagen

4. Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Diese Studie untersuchte den Einfluss der Behandlung mit intravenösen Immunglobulinen auf de-novo donor-spezifische Antikörper nach einer Lungentransplantation. Zwischen 2015 und 2019 erhielten 47 Patienten IVIG (Anfangsdosis 1 g/kg, gefolgt von 0,5 g/kg alle vier Wochen). Die Patienten wurden in Responder (dnDSA-Eliminierung, n=23) und Non-Responder (keine Eliminierung, n=24) unterteilt.

Die Ergebnisse zeigten, dass bei knapp der Hälfte der IVIG-behandelten Patienten eine Eliminierung von dnDSA erreicht wurde. Non-Responder wiesen häufiger dnDSA der HLA-Klasse II auf, hatten einen höheren maximalen MFI-Wert und eine längere Zeit bis zum ersten Auftreten von dnDSA. Die multivariate Analyse ergab, dass eine IVIG-Behandlung vor klinischen Symptomen oder einer Lungenfunktionsverschlechterung einen signifikanten Einfluss auf die Eliminierung von dnDSA hatte.

Die Lungenfunktion zeigte sich prä- und postinterventionell in der Gruppe der Non-Responder schlechter als in der Gruppe der Responder.

Patienten aus der Responder-Gruppe zeigten im Beobachtungszeitraum einen Trend zum längeren Überleben als Non-Responder; dies zeigte sich insbesondere im Überleben nach Therapiebeginn.

In Anbetracht der angewandten Methoden und den daraus resultierenden Ergebnissen bietet die folgende Diskussion einen vertieften Einblick in die Implikationen dieser Studie. Dabei werden sowohl die Stärken als auch etwaige Limitationen der angewandten Methoden berücksichtigt, um die Aussagekraft der Resultate zu evaluieren.

4.2 Diskussion der Methoden

4.2.1 Auswahl der Patienten und Studiendesign

Diese Studie zeichnet sich durch mehrere Stärken aus. Ein wesentlicher Vorteil ist die große Auswahl an Parametern, die untersucht wurden, was eine umfassende Analyse ermöglicht. Ebenfalls wurden Patienten nach Lungentransplantation mindestens 12 Monate nachbeobachtet. Ausnahmen bildeten lediglich diejenigen Patienten, die vor Ablauf dieses Zeitraums verstorben sind. Eine weitere Stärke dieser Arbeit ist, dass es bisher kaum Studien zu diesem Thema gibt, die sich intensiver mit den Gründen für eine erfolgreiche oder erfolglose Therapie auseinandersetzen. Dies ist besonders relevant, da es bisher kaum einheitliche Therapieschemata und Leitlinien zu diesem Thema in der Literatur gibt, was die Bedeutung und Aktualität dieser Studie unterstreicht.

Allerdings gibt es auch einige Schwächen dieser Studie, die beachtet werden müssen. Zuerst ist anzumerken, dass diese Studie retrospektiv-explorativ und nicht randomisiert kontrolliert und prospektiv durchgeführt wurde. Aufgrund einer lediglich begrenzten Anzahl an gemessenen Parametern sind keine absoluten Aussagen bezüglich einer Identifizierung von Risikofaktoren möglich; es konnten lediglich Korrelationen, jedoch keine Kausalitäten festgestellt werden. Weiterhin war die Zuordnung der Patienten in die Gruppe der therapierten oder nicht-therapierten aufgrund unterschiedlicher Behandlungsprotokolle während der Studienperiode sehr individuell und oblag dem jeweiligen behandelnden Ärzteteam.

Eine weitere Einschränkung ist die relativ geringe Anzahl von nur 47 Patienten. Trotzdem stellt diese Studie eine der größeren überhaupt dar; häufig wurden in vergleichbaren Studien zum Teil deutlich weniger Patienten eingeschlossen. Diese Aspekte sollten bei der Interpretation der Studienergebnisse berücksichtigt werden.

Die größte Schwäche der Studie ist jedoch, dass eine potentielle Vergleichsgruppe, die DSA entwickelte jedoch keine Therapie mit Immunglobulinen erhielt, nicht in diese Studie eingeschlossen wurde. Daher ist es problematisch, definitive Aussagen über den möglichen Vorteil dieser zielgerichteten Behandlung der DSA zu treffen oder die beste Behandlungsmethode zu bestimmen. Weitere Studien,

vor allem randomisiert-kontrollierte Studien, sind nötig, um den generellen Effekt einer Therapie gegenüber einer reinen Beobachtung/*watch and wait*-Strategie zu bewerten.

4.2.2 Einteilung der Gruppen in Responder/Non-Responder

Die Einteilung der Studienpopulation erfolgte retrospektiv anhand der Elimination der dnDSA nach Therapie mit IVIG in Responder (=vollständige Elimination) und Non-Responder (=persistierende Antikörper).

In der Literatur gibt es viele Studien, die eine Assoziation zwischen DSA-Persistenz und schlechtem Outcome ((Graft-) Überleben, Lungenfunktion, BOS-Entwicklung) beschreiben. Schmitzer et al. beschreiben in ihrer Studie, dass Patienten, bei denen de novo DSA frühzeitig spontan eliminiert werden, eine bessere Transplantatfunktion hatten. [30] Auch die Studien von Islam et al. und Verleden et al. zeigen ein besseres Outcome bei Patienten mit transienten DSA. [29, 66]. Sullivan et al. stellten fest, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Eliminierung von DSA und einem verbessertem Outcome besteht; die Überlebensrate war schlechter in der Gruppe der Patienten mit persistierenden DSA. [67] Roux et al. kommen in ihrem Konferenzbericht der 14. Konferenz der *Banff Foundation for Allograft Pathology* 2019 zu dem Schluss, dass eine Antikörperelimination entscheidend ist für eine zufriedenstellende klinische Verbesserung. [43]

Somit lässt sich die Elimination von DSA als ein Therapieziel definieren. Jedoch stellt die Elimination von DSA alleine nicht unbedingt das einzige Therapieziel dar; laut ISHLT Konsensusreport von 2016 gibt es verschiedene Stufen der Auswirkung einer spezifischen Therapie. Hier wird die komplette Antwort (*complete response*) definiert als „Rückkehr zur baseline Funktion des Transplantats, [...] Beseitigung der DSA-Titer und Umkehr der pathologischen Veränderungen.“ [33] Gleichwohl berichten die Autoren jedoch, dass eine *complete response* im klinischen Alltag ein seltenes Ereignis sei. Somit kommt der Elimination der DSA eine entscheidende Rolle zu, da diverse Autoren die Entwicklung von DSA als den frühen, messbaren Teil der allgemeinen Allosensibilisierung von Empfänger gegenüber Transplantat beschreiben. [63, 68] Weiterhin wurde gezeigt, dass dnDSA häufig vor der Transplantatverschlechterung auftreten. [33]

In der Literatur gibt es wenig Studien, die sich retrospektiv mit den Begriffen Responder und Non-Respondern beschäftigen. Timofeeva et al. untersuchten in ihrer Studie ebenfalls die Auswirkung einer Therapie (hier mittels Plasmapherese und IVIG) auf den Titer und den MFI-Wert. Sie teilten die Patienten in drei Gruppen ein: Responder (MFI-Werte sanken um >70 %), Teilresponder (MFI sank um 30-70 %) und Non-Responder (MFI sank um <30 %). Hier zeigten sich ein signifikant besseres Überleben in der Gruppe der Responder. [69]

Auch bei Ensor et al. wurde die Population in Responder und Non-Responder eingeteilt. Hier wurden Responder definiert als Patienten mit Verlust ihrer C1q-Bindungsfähigkeit, und Non-Responder als diejenigen, die die C1q-Bindungsfähigkeit nicht verloren haben. [55]

4.3 Diskussion der Ergebnisse

4.3.1 Identifikation prognostischer Faktoren für die erfolgreiche Elimination von dnDSA nach IVIG-Therapie

Präemptive Behandlung einer subklinischen AMR

Die uni- sowie multivariate Analyse zeigte, dass die präventive Behandlung von Patienten mit möglicher subklinischer AMR wohl den größten Einfluss auf die Eliminierung hatte; in unserer Studie zeigten lediglich 4 % der Responder klinische Anzeichen einer Transplantatdysfunktion vor Therapiestart.

Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit Daten aus vorherigen Studien. Ius et al. zeigten, dass eine präventive Behandlung einer möglichen subklinischen AMR mit IgA- und IgM-angereicherten IVIG einen positiven Einfluss auf das Transplantatüberleben und die Antikörperelimination haben kann; behandelte Patienten hatten ein ähnliches 4-Jahres-Transplantatüberleben wie Patienten ohne jegliche HLA-Antikörper und zeigten eine hohe Antikörper-Clearance von 92 %. Weiterhin zeigten Patienten mit Transplantatdysfunktion (mögliche klinische AMR) eine schlechtere Überlebensrate und eDSA-Clearance als Patienten mit nur DSA (mögliche subklinische AMR) [63].

In der Studie von Hachem et al. wurden ebenfalls Patienten mit DSA präemptiv mit IVIG oder IVIG und Rituximab behandelt. Hier eliminierten jedoch nur 62% der Patienten die DSA (38/61). [28]

Darüber hinaus haben Studien gezeigt, dass eine Behandlung der akuten klinischen AMR zu schlechten Eliminationsraten führt. Vacha et al. behandelten 16 Patienten mit klinischer AMR mit einer Kombination aus IVIG und Bortezomib, Rituximab, sowie tPE. Nach 6 Monaten hatten nur 27,7 % (3/11) der behandelten Patienten ihre de-novo DSA eliminiert [62]. In der von Witt et al. durchgeführten Studie wurden nur Patienten mit klinischen Anzeichen einer AMR behandelt. Hier wurde beobachtet, dass das angewandte therapeutische Protokoll, bestehend aus IVIG, Plasmapherese und Rituximab, lediglich bei 43% der untersuchten Patienten zur Elimination der DSAs führte. Weiterhin zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Inzidenz von CLAD nach AMR-Diagnose zwischen den Patienten mit eliminierten DSA sowie persistierenden DSA (log-rank, $p = 0,27$). [27].

Yamanashi et al. untersuchten eine kleine Anzahl lungentransplantierten Patienten, die eine klinische AMR zeigten und daraufhin eine spezifische Behandlung erhielten. Hier kam es lediglich in knapp 38% der Fälle zu einer Reduktion der MFI; in lediglich 12,5% der Fälle kam es zu einer klinischen Verbesserung. Insgesamt verstarben 63% der Patienten aufgrund einer Progression des Transplantatversagens. [70]

Andere Studien zeigten ebenfalls unbefriedigende Ergebnisse hinsichtlich der Antikörperelimination nach klinischer AMR [29, 57, 67].

Eine präventive Behandlung könnte auch Auswirkungen auf andere Outcome-Parameter haben. In der bereits erwähnten prospektiven Studie von Hachem et al. wurden Patienten, die dnDSA entwickelten, präventiv mit IVIG plus Rituximab oder IVIG allein behandelt. Bei den Patienten, die DSA entwickelten und eine spezifische Therapie erhielten, traten akute Abstoßungsreaktionen, lymphozytäre Bronchiolitis und BOS ähnlich häufig respektive selten auf wie bei denjenigen Patienten, die überhaupt keine DSA entwickelten. [28]

Ähnliche Ergebnisse zeigen sich bei der Transplantation anderer soliden Organe wie Niere und Herz. [71-74].

Es zeigt sich somit, dass eine präventive Therapie einer möglichen subklinischen antikörper-vermittelten Abstoßungsreaktion zu höheren Eliminationsraten der DSA sowie zu verbesserter Lungenfunktion und Überleben führen könnte. Jedoch wurden in unserer Studie keine histologischen Untersuchungen sowie keine Untersuchung auf C4d bei Verdacht auf eine klinische AMR analysiert. Somit konnten die Patienten mit klinischer Verschlechterung und DSA-Nachweis lediglich in die Gruppe der Patienten mit „*possible clinical AMR*“ (nach ISHLT-Guidelines 2016) zugeordnet werden. [33]

Zeitpunkt des Auftretens der DSA

Der Zeitpunkt des erstmaligen Nachweises der DSA nach LuTx könnte ebenfalls eine mögliche Rolle bei der Elimination der DSA spielen. In dieser Studie zeigten Responder einen signifikant früheren Nachweis von dnDSA als die Gruppe der Non-Responder. Somit könnten Patienten mit einem frühen DSA-Nachweis besonders von einer Therapie profitieren. Ius et al. zeigten ebenfalls, dass eine

Therapie von frühen DSA zu einer Eliminationsrate von 91% führt. Ein früher DSA wurde hier definiert als Auftreten innerhalb des stationären Aufenthalts; der Median war in dieser Studie bei 14 (11-20) Tagen nach Lungentransplantation. [63]

In der Studie von Witt et al. wurden 21 Patienten mit akuter AMR behandelt; die Diagnose AMR wurde nach einem Median von 258 Tagen gestellt. Hier zeigte sich eine Elimination von lediglich 43% der Patienten (9/21). Ein Vergleich der Patienten mit und ohne Elimination in Abhängigkeit von dem Zeitpunkt des ersten DSA-Nachweises wurde nicht durchgeführt. Jedoch verbesserte sich der klinische Zustand bei 79% der Patienten, die eine AMR im ersten Jahr nach der Transplantation entwickelten. Bei Patienten, die nach dem ersten Jahr eine AMR entwickelten, waren dies lediglich 57%; der Unterschied war jedoch nicht signifikant. [27]

Zeit bis zum Therapiebeginn

Die Gruppe der Responder erhielt ihre erste Dosis IVIG nach einem Median von 15,0 Tagen (IQR 7,5 – 44,5 Tagen) nach erstmaligem Nachweis von DSA, während die Gruppe der Non-Responder einen Therapiestart nach Median von 36,5 Tagen (IQR 15,0 – 58,75 Tagen) aufwiesen. Dieser Unterschied war zwar nicht signifikant, zeigte jedoch, dass ein früherer Therapiestart tendenziell mit einer verbesserten Antikörperclearance assoziiert sein könnte. Auch bei Vacha et al. zeigte sich, dass Patienten mit vollständiger DSA-Elimination tendenziell diejenigen waren, die früher eine Kombinationstherapie einschließlich Rituximab erhielten; diejenigen mit persistierenden DSAs neigten dazu, die Therapie erst später zu beginnen. [62] Bei Hachem et al. wurden die Patienten nach durchschnittlich 96 Tagen behandelt; hier wurde jedoch nicht nach Responder und Non-Responder stratifiziert. Auffällig ist hier jedoch auch, dass lediglich 62% der Patienten die DSA eliminierten. [28]

HLA-Klasse II Antikörper

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die Gruppe der Non-Responder häufiger einen HLA-Klasse II-Antikörper (96%) aufwies als die Responder (78%). Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant.

Bei Witt et al. zeigte sich ein ähnlicher Trend; hier konnten lediglich fünf der 15 (33 %) Empfänger, die DSA gegen Klasse-II-Antigene hatten, die DSA eliminieren, verglichen mit 2 von 2 (100 %), die DSA gegen Klasse-I-Antigene hatten, und 2 von 4 (50 %), die DSA gegen Klasse-I- und Klasse-II-Antigene hatten. Auch hier war jedoch der Unterschied nicht signifikant. [27] Auch in anderen Studien finden sich Trends zu einer besseren Elimination bei Klasse I-Antikörpern als bei Klasse II-Antikörpern [57, 63].

Therapie mit Rituximab und Plasmapherese

Unsere Studie hat gezeigt, dass Non-Responder zusätzlich zu der Therapie mit IVIG signifikant häufiger eine Therapie mit Plasmapherese und/oder Rituximab erhielten. Auf den ersten Blick scheint dies kontraintuitiv; es stellt sich die Frage, warum eine intensivere Behandlung mit schlechteren Ergebnissen korreliert. Diese Beobachtung lässt sich jedoch durch das Design der Studie erklären: Da ausschließlich Patienten mit *klinischer* antikörpervermittelter Abstoßung (AMR) zusätzlich mit Rituximab und Plasmapherese behandelt wurden und diese Patientengruppe signifikant seltener eine Elimination ihrer Antikörper verzeichnete, deutet dies auf eine Verzerrung in unserer Studienpopulation hin. Es bedarf weiterführender Untersuchungen, um die Wirksamkeit von IVIG als Monotherapie im Vergleich zu einer Kombinationstherapie von IVIG mit Plasmapherese und optional Rituximab umfassend zu bewerten.

MFI-Wert

Unsere Daten haben ergeben, dass Non-Responder einen signifikant höheren MFI-Wert vor Start der Therapie zeigten; der Medianwert war fast doppelt so groß wie in der Gruppe der Responder.

Diese Ergebnisse decken sich mit Daten aus der Literatur. Auch bei Ius et al. lag der Medianwert derjenigen Patienten, die ihre DSA nach IVIG-Therapie vollständig eliminieren konnten, mit 3654 deutlich unter dem Wert der Patienten mit persistierenden DSA (md 8360). Der Unterschied war jedoch knapp nicht signifikant ($p = 0,082$). [63] Die Studie von Ensor et al., in der Patienten mit DSA mit Carfilzomib, IVIG und Plasmapherese behandelt wurden, zeigte ebenfalls einen signifikant höheren DSA-Titer in der Gruppe der Non-Responder. Als Non-Responder wurden hier Patienten klassifiziert, die eine C1q-Bindungsfähigkeit nach Therapie weiterhin aufzeigten. [55]

Im Gegensatz dazu zeigten Timofeeva et al. in ihrer Studie, dass es keinen signifikanten Unterschied im Überleben der Patienten basierend auf den MFI-Werten vor der Behandlung gab ($p = 0,11$). Hier war jedoch die Fallzahl mit 10 Patienten recht gering [69].

4.3.2 Auswirkungen der DSA-Elimination auf die Lungenfunktion und das Überleben

Unsere Ergebnisse zeigten, dass die Gruppe der Responder tendenziell eine längere Überlebenszeit hatten und dass die Lungenfunktion besser war als in der Gruppe der Non-Responder. Diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant, was man auf die geringe Fallzahl zurückführen könnte.

In der Literatur wird die Eliminierung von DSA ebenfalls mit einem besseren Ergebnis hinsichtlich Überleben und Lungenfunktion in Verbindung gebracht [29, 63]. Timofeeva et al. behandelten Patienten, die dnDSA entwickelten, mit therapeutischem Plasmaaustausch (tPE) und IVIG. Sie teilten alle Patienten in drei Gruppen ein: Responder (MFI-Werte sanken um $>70\%$), partielle Responder (MFI sank um $30-70\%$) und Non-Responder (MFI sank um $<30\%$). Überlebensanalysen zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen diesen Gruppen, wobei die Gruppe der Responder die beste Überlebensrate aufwies. Methodologisch wurde diese Studie jedoch von der kleinen Stichprobe von 10 Patienten

geschwächt. [69] Hachem et al. wiesen nach, dass Empfänger, bei denen die DSA nach Therapie mit IVIG und Rituximab oder IVIG alleine erfolgreich eliminiert werden konnten, eine größere BOS-Freiheit und ein besseres Überleben hatten als diejenigen, bei denen die DSA persistierten. [28]. In der Studie von Witt et al. war die Beseitigung von DSA mit einer klinischen Verbesserung verbunden; alle 9 Empfänger, die DSA eliminiert hatten, zeigten eine klinische Verbesserung, während sich lediglich 6 der 12 (50%) mit persistierenden DSA verbesserten und die anderen 6 (50%) an refraktärer AMR verstarben ($p = 0,012$). Auch diese Studie wies eine relativ kleine Population von nur 21 Patienten auf, was als Schwäche dieser Studie eingeschätzt werden kann [27].

Ensor et al. konnten in ihrer Studie ähnliche Ergebnisse vorweisen. Sie behandelten Patienten, die *de-novo* DSA entwickelten, mit einer Kombinationstherapie aus dem Proteasom-Inhibitor Carfilzomib, IVIG und Plasmapherese. Hier zeigten Patienten, die ihre DSA eliminierten, ein signifikant besseres BOS-freies Überleben sowie eine signifikant niedrigere CLAD-Progressionsrate. [55]

Auch bei Patienten, die keine Therapie erhalten haben und DSA eliminierten, zeigt sich dieser Trend. In der Literatur werden persistierende Antikörper mit einem schlechteren Überleben sowie einem kürzeren BOS-freien Intervall assoziiert [17, 29, 30, 66]. Sullivan et al. stellten fest, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Eliminierung von DSA und einem verbesserten Outcome besteht; die Überlebensrate war schlechter in der Gruppe der Patienten mit persistierenden DSA. [67]

Im Unterschied dazu fanden Islam et al. heraus, dass es zwischen den Patienten, die behandelt wurden und DSA eliminierten, und denen, die behandelt wurden und nicht eliminierten keinen signifikanten Unterschied in den klinischen Ergebnissen (Auftreten einer akuten Abstoßung, Transplantatversagen, Notwendigkeit einer erneuten Transplantation oder Tod des Patienten) gab. Dies führen die Autoren jedoch auf die kleine Stichprobengröße zurück. [29]

Zusammenfassend ist die Elimination von DSA weiterhin eines der obersten Therapieziele bei der Behandlung von Patienten mit DSA und/oder einem AMR.

5. Zusammenfassung und Ausblick

Die Therapie von antikörpervermittelten Abstoßungsreaktionen stellt nach wie vor eine komplexe Herausforderung dar, die weiterführender Forschung bedarf.

In dieser retrospektiven *single-center* Studie konnte gezeigt werden, dass es verschiedene prädiktive Faktoren für die Eliminierung von dnDSA nach Therapie mit IVIG geben kann. Insbesondere die Einleitung einer Therapie vor Auftreten einer Transplantatverschlechterung zeigte sich hier als wichtigster Faktor. Weiterhin zeigte sich, dass Patienten mit einer Elimination der Antikörper die Tendenz zu einer besseren Transplantatfunktion sowie zu einem längeren Überleben zeigten.

Die allgemeine Wirksamkeit einer Behandlung mit IVIG bleibt jedoch unzureichend geklärt; unsere Ergebnisse zeigten, dass nur die Hälfte der behandelten Patienten überhaupt HLA-Antikörper eliminierte. Deshalb ist weitere Forschung nötig, insbesondere randomisiert-kontrollierte, prospektive Studien, um optimale Therapiestandards und Leitlinien zur Behandlung der AMR zu finden.

Ferner muss weiter an alternativen Therapieoptionen geforscht werden. Hier wird aktuell vor allem die Rolle einer IL-6-Hemmung mit dem monoklonalen Antikörper Tocilizumab, des CTLA4-Immunglobulin-Fusionsprotein Belatacept, der Januskinase-Inhibition mit Tofacitinib oder des monoklonalen Anti-CD38-Antikörpers Daratumumab untersucht.

Diese Behandlungsansätze sind gezielt darauf ausgerichtet, die Bildung von Antikörpern zu verringern und zeigen in den ersten klinischen Studien vielversprechende Ergebnisse. Somit könnte die Integration dieser innovativen Therapien in Therapieprotokollen und Behandlungsregimes der antikörpervermittelten Abstoßung nicht nur zu verbesserten immunologischen und klinischen Ergebnissen führen, sondern auch dazu beitragen, die Langzeitüberlebensraten von Lungentransplantationsempfängern signifikant zu erhöhen.

Literaturverzeichnis

1. Degenfelder, P., et al., *Efficacy of Intravenous Immunoglobulin in Eliminating De novo Donor-Specific Antibodies after Lung Transplantation: Importance of Early Intervention*. Manuskript eingereicht bei Transplant International, 2025.
2. Chambers, D.C., et al., *The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth adult lung and heart-lung transplant report-2018; Focus theme: Multiorgan Transplantation*. J Heart Lung Transplant, 2018. **37**(10): p. 1169-1183.
3. Hardy, J.D., et al., *Lung Homotransplantation in Man*. JAMA, 1963. **186**: p. 1065-74.
4. Nelson, J., et al., *Immunosuppression in Lung Transplantation*, in *Pharmacology of Immunosuppression*, H.J. Eisen, Editor. 2022, Springer International Publishing: Cham. p. 139-164.
5. DSO - Deutsche Stiftung Organtransplantation, F., *Tätigkeitsbericht 2018 des Transplantationszentrums Universitätsklinikum München*. 2019.
6. Niehaus, H., A. Haverich, and F. Ius, *[Current status of transplantation medicine in the field of heart and lung transplantation]*. Z Herz Thorax Gefasschir, 2022. **36**(2): p. 83-94.
7. Leard, L.E., et al., *Consensus document for the selection of lung transplant candidates: An update from the International Society for Heart and Lung Transplantation*. J Heart Lung Transplant, 2021. **40**(11): p. 1349-1379.
8. Stewart, S., et al., *Revision of the 1996 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of lung rejection*. J Heart Lung Transplant, 2007. **26**(12): p. 1229-42.
9. Koutsokera, A., et al., *Acute Cellular Rejection: Is It Still Relevant?* Semin Respir Crit Care Med, 2018. **39**(2): p. 181-198.
10. Burton, C.M., et al., *Acute cellular rejection is a risk factor for bronchiolitis obliterans syndrome independent of post-transplant baseline FEV1*. J Heart Lung Transplant, 2009. **28**(9): p. 888-93.
11. Hachem, R.R., et al., *The significance of a single episode of minimal acute rejection after lung transplantation*. Transplantation, 2005. **80**(10): p. 1406-13.
12. Verleden, G.M., et al., *Current views on chronic rejection after lung transplantation*. Transpl Int, 2015. **28**(10): p. 1131-9.
13. Weigt, S.S., et al., *Bronchiolitis obliterans syndrome: the Achilles' heel of lung transplantation*. Semin Respir Crit Care Med, 2013. **34**(3): p. 336-51.
14. Estenne, M., et al., *Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria*. J Heart Lung Transplant, 2002. **21**(3): p. 297-310.

15. Girnita, A.L., et al., *HLA-specific antibodies are risk factors for lymphocytic bronchiolitis and chronic lung allograft dysfunction*. Am J Transplant, 2005. **5**(1): p. 131-8.
16. Kauke, T., et al., *Bronchiolitis obliterans syndrome due to donor-specific HLA-antibodies*. Tissue Antigens, 2015. **86**(3): p. 178-85.
17. Safavi, S., et al., *De novo donor HLA-specific antibodies predict development of bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation*. J Heart Lung Transplant, 2014. **33**(12): p. 1273-81.
18. Waßmuth, R., *Einführung in das HLA-System*. 2., akt. Auflage ed. 2005, Landsberg a. Lech, Germany: ecomed Medizin.
19. Kenneth, M. and W. Casey, *Janeway Immunologie*. 9. ed. 2018, Berlin, Germany: Springer Spektrum.
20. Kiefel, V., *Transfusionsmedizin und Immunhämatologie: Grundlagen - Therapie - Methodik*. 4 ed. 2011, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin
21. Krukemeyer, M.G. and A.E. Lison, *Transplantationsmedizin: Ein Leitfaden für den Praktiker*. 2006, Berlin: Walter de Gruyter.
22. Eckstein, R. and R. Zimmermann, 9 - *Das HLA-System*, in *Immunhämatologie und Klinische Transfusionsmedizin (Siebte Ausgabe)*, R. Eckstein and R. Zimmermann, Editors. 2016, Urban & Fischer: Munich. p. 57-64.
23. Eckstein, R. and R. Zimmermann, 11 - *Die Bestimmung der HLA-Merkmale*, in *Immunhämatologie und Klinische Transfusionsmedizin (Siebte Ausgabe)*, R. Eckstein and R. Zimmermann, Editors. 2016, Urban & Fischer: Munich. p. 71-73.
24. Young, K.A., et al., *Lung Transplantation and the Era of the Sensitized Patient*. Front Immunol, 2021. **12**: p. 689420.
25. Lau, C.L., et al., *Influence of panel-reactive antibodies on posttransplant outcomes in lung transplant recipients*. Ann Thorac Surg, 2000. **69**(5): p. 1520-4.
26. Lobo, L.J., et al., *Donor-specific antibodies are associated with antibody-mediated rejection, acute cellular rejection, bronchiolitis obliterans syndrome, and cystic fibrosis after lung transplantation*. J Heart Lung Transplant, 2013. **32**(1): p. 70-7.
27. Witt, C.A., et al., *Acute antibody-mediated rejection after lung transplantation*. J Heart Lung Transplant, 2013. **32**(10): p. 1034-40.
28. Hachem, R.R., et al., *Anti-human leukocyte antigen antibodies and preemptive antibody-directed therapy after lung transplantation*. J Heart Lung Transplant, 2010. **29**(9): p. 973-80.
29. Islam, A.K., et al., *Early clearance vs persistence of de novo donor-specific antibodies following lung transplantation*. Clin Transplant, 2017. **31**(8).
30. Schmitzer, M., et al., *Persistence of de novo donor specific HLA-Antibodies after lung transplantation: a potential marker of decreased patient survival*. HLA, 2018.

31. Snyder, L.D., et al., *Implications for human leukocyte antigen antibodies after lung transplantation: a 10-year experience in 441 patients*. Chest, 2013. **144**(1): p. 226-233.
32. Halverson, L.P. and R.R. Hachem, *Antibody-Mediated Rejection: Diagnosis and Treatment*. Clin Chest Med, 2023. **44**(1): p. 95-103.
33. Levine, D.J., et al., *Antibody-mediated rejection of the lung: A consensus report of the International Society for Heart and Lung Transplantation*. J Heart Lung Transplant, 2016. **35**(4): p. 397-406.
34. Berry, G., et al., *Pathology of pulmonary antibody-mediated rejection: 2012 update from the Pathology Council of the ISHLT*. J Heart Lung Transplant, 2013. **32**(1): p. 14-21.
35. Frost, A.E., C.T. Jammal, and P.T. Cagle, *Hyperacute rejection following lung transplantation*. Chest, 1996. **110**(2): p. 559-62.
36. Kulkarni, H.S., B.C. Bemiss, and R.R. Hachem, *Antibody-mediated Rejection in Lung Transplantation*. Curr Transplant Rep, 2015. **2**(4): p. 316-323.
37. Bery, A.I. and R.R. Hachem, *Antibody-mediated rejection after lung transplantation*. Ann Transl Med, 2020. **8**(6): p. 411.
38. Thomas, K.A., N.M. Valenzuela, and E.F. Reed, *The perfect storm: HLA antibodies, complement, FcγRs, and endothelium in transplant rejection*. Trends Mol Med, 2015. **21**(5): p. 319-29.
39. Valenzuela, N.M., J.T. McNamara, and E.F. Reed, *Antibody-mediated graft injury: complement-dependent and complement-independent mechanisms*. Curr Opin Organ Transplant, 2014. **19**(1): p. 33-40.
40. Sis, B., *Endothelial molecules decipher the mechanisms and functional pathways in antibody-mediated rejection*. Hum Immunol, 2012. **73**(12): p. 1218-25.
41. Takemoto, S.K., et al., *National conference to assess antibody-mediated rejection in solid organ transplantation*. Am J Transplant, 2004. **4**(7): p. 1033-41.
42. Kobashigawa, J., et al., *Report from a consensus conference on antibody-mediated rejection in heart transplantation*. J Heart Lung Transplant, 2011. **30**(3): p. 252-69.
43. Roux, A., et al., *Banff Lung Report: Current knowledge and future research perspectives for diagnosis and treatment of pulmonary antibody-mediated rejection (AMR)*. Am J Transplant, 2019. **19**(1): p. 21-31.
44. Morrell, M.R., et al., *De novo donor-specific HLA antibodies are associated with early and high-grade bronchiolitis obliterans syndrome and death after lung transplantation*. J Heart Lung Transplant, 2014. **33**(12): p. 1288-94.
45. Stuckey, L.J., M. Kamoun, and K.M. Chan, *Lung transplantation across donor-specific anti-human leukocyte antigen antibodies: utility of bortezomib therapy in early graft dysfunction*. Ann Pharmacother, 2012. **46**(1): p. e2.

46. Durandy, A., et al., *Intravenous immunoglobulins--understanding properties and mechanisms*. Clin Exp Immunol, 2009. **158 Suppl 1**: p. 2-13.
47. Jordan, S.C., et al., *Clinical aspects of intravenous immunoglobulin use in solid organ transplant recipients*. Am J Transplant, 2011. **11**(2): p. 196-202.
48. Gürcan, H.M. and A.R. Ahmed, *Efficacy of various intravenous immunoglobulin therapy protocols in autoimmune and chronic inflammatory disorders*. Ann Pharmacother, 2007. **41**(5): p. 812-23.
49. Nimmerjahn, F. and J.V. Ravetch, *Anti-inflammatory actions of intravenous immunoglobulin*. Annu Rev Immunol, 2008. **26**: p. 513-33.
50. Kazatchkine, M.D. and S.V. Kaveri, *Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin*. N Engl J Med, 2001. **345**(10): p. 747-55.
51. Cervantes, C.E., E.M. Bloch, and C.J. Sperati, *Therapeutic Plasma Exchange: Core Curriculum 2023*. Am J Kidney Dis, 2023. **81**(4): p. 475-492.
52. Salles, G., et al., *Rituximab in B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of 20 Years of Clinical Experience*. Adv Ther, 2017. **34**(10): p. 2232-2273.
53. Golay, J., et al., *Lessons for the clinic from rituximab pharmacokinetics and pharmacodynamics*. MAbs, 2013. **5**(6): p. 826-37.
54. Genberg, H., et al., *Pharmacodynamics of Rituximab in Kidney Allotransplantation*. American Journal of Transplantation, 2006. **6**(10): p. 2418-2428.
55. Ensor, C.R., et al., *Proteasome Inhibitor Carfilzomib-Based Therapy for Antibody-Mediated Rejection of the Pulmonary Allograft: Use and Short-Term Findings*. Am J Transplant, 2017. **17**(5): p. 1380-1388.
56. Locke, J.E., et al., *The use of antibody to complement protein C5 for salvage treatment of severe antibody-mediated rejection*. Am J Transplant, 2009. **9**(1): p. 231-5.
57. Otani, S., et al., *Evolving experience of treating antibody-mediated rejection following lung transplantation*. Transpl Immunol, 2014. **31**(2): p. 75-80.
58. Daoud, A.H. and A.D. Betensley, *Diagnosis and treatment of antibody mediated rejection in lung transplantation: a retrospective case series*. Transpl Immunol, 2013. **28**(1): p. 1-5.
59. Roux, A., et al., *Antibody-Mediated Rejection in Lung Transplantation: Clinical Outcomes and Donor-Specific Antibody Characteristics*. Am J Transplant, 2016. **16**(4): p. 1216-28.
60. Parulekar, A.D. and C.C. Kao, *Detection, classification, and management of rejection after lung transplantation*. J Thorac Dis, 2019. **11**(Suppl 14): p. S1732-s1739.
61. Palmer, S.M., et al., *Development of an antibody specific to major histocompatibility antigens detectable by flow cytometry after lung*

- transplant is associated with bronchiolitis obliterans syndrome.* Transplantation, 2002. **74**(6): p. 799-804.
62. Vacha, M., et al., *Antibody depletion strategy for the treatment of suspected antibody-mediated rejection in lung transplant recipients: Does it work?* Clin Transplant, 2017. **31**(3).
 63. Ius, F., et al., *Preemptive treatment of early donor-specific antibodies with IgA- and IgM-enriched intravenous human immunoglobulins in lung transplantation.* Am J Transplant, 2018. **18**(9): p. 2295-2304.
 64. Heinemann, F.M., *HLA Genotyping and Antibody Characterization Using the Luminex Multiplex Technology.* Transfus Med Hemother, 2009. **36**(4): p. 273-278.
 65. Meyer, K.C., et al., *An international ISHLT/ATS/ERS clinical practice guideline: diagnosis and management of bronchiolitis obliterans syndrome.* Eur Respir J, 2014. **44**(6): p. 1479-503.
 66. Verleden, S.E., et al., *Donor-specific and -nonspecific HLA antibodies and outcome post lung transplantation.* Eur Respir J, 2017. **50**(5).
 67. Sullivan, D., et al., *Evaluation of current strategies for surveillance and management of donor-specific antibodies: Single-center study.* Clin Transplant, 2018. **32**(7): p. e13285.
 68. Koenig, A., et al., *B Cells and Antibodies in Transplantation.* Transplantation, 2016. **100**(7): p. 1460-4.
 69. Timofeeva, O.A., et al., *Guiding therapeutic plasma exchange for antibody-mediated rejection treatment in lung transplant recipients - a retrospective study.* Transpl Int, 2021. **34**(4): p. 700-708.
 70. Yamanashi, K., et al., *Outcomes of combination therapy including rituximab for antibody-mediated rejection after lung transplantation.* Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2020. **68**(2): p. 142-149.
 71. Yopes, M., et al., *Chronic intermittent intravenous immunoglobulin in heart transplant recipients with elevated donor-specific antibody levels.* Clin Transplant, 2022. **36**(2): p. e14524.
 72. Parajuli, S., et al., *Subclinical Antibody-mediated Rejection After Kidney Transplantation: Treatment Outcomes.* Transplantation, 2019. **103**(8): p. 1722-1729.
 73. Gulleroglu, K., et al., *Antibody-mediated rejection and treatment in pediatric patients: one center's experience.* Exp Clin Transplant, 2013. **11**(5): p. 404-7.
 74. Montgomery, R.A., A. Loupy, and D.L. Segev, *Antibody-mediated rejection: New approaches in prevention and management.* Am J Transplant, 2018. **18 Suppl 3**: p. 3-17.

Danksagung

Diese Arbeit wäre ohne die Unterstützung und Begleitung zahlreicher Menschen in dieser Form nicht möglich gewesen.

Mein besonderer Dank gilt Frau PD Dr. med. Teresa Kauke für die Überlassung des Dissertationsthemas sowie für die Möglichkeit, wertvolle Einblicke in die Transplantationsimmunologie zu erhalten. Ihre fachliche Begleitung, ihre kontinuierliche Unterstützung und ihr stets offener Austausch haben die Entstehung dieser Arbeit maßgeblich geprägt. Für das entgegengebrachte Vertrauen und die äußerst angenehme, stets motivierende Zusammenarbeit danke ich ihr von Herzen.

Ebenso danke ich Dr. Julia Walter für die engagierte Betreuung im Bereich der statistischen und biometrischen Auswertungen. Ihre konstruktiven Rückmeldungen und Ihre geduldige Unterstützung waren eine große Hilfe.

Mein Dank gilt auch dem gesamten Labor für Immungenetik der LMU unter der Leitung von Dr. Andrea Dick, insbesondere für die fachliche Unterstützung und die stets offene Atmosphäre im Labor.

Abschließend danke ich meiner Familie, meiner Partnerin sowie meinen Freundinnen und Freunden für ihren Rückhalt, ihr Verständnis und ihre Geduld während der Entstehung dieser Arbeit.



Eidesstattliche Versicherung

Degenfelder, Philip Horst

Name, Vorname

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

Intravenöse Immunglobulin-Therapie bei Antikörper-vermittelter Abstoßungsreaktion nach Lungentransplantation: Analyse prädiktiver Faktoren für die Elimination de novo donorspezifischer Antikörper

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, 16.01.2026

Ort, Datum

Philip Horst Degenfelder

Unterschrift Philip Horst Degenfelder



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

Degenfelder, Philip Horst

Name, Vorname

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

**Intravenöse Immunglobulin-Therapie bei Antikörper-vermittelter Abstoßungsreaktion nach
Lungentransplantation: Analyse prädiktiver Faktoren für die Elimination
de novo donorspezifischer Antikörper**

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

München, 16.01.2026

Ort, Datum

Philip Horst Degenfelder

Unterschrift Philip Horst Degenfelder